

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI

E SANITÀ PUBBLICA

DIRETTORE: CHIAR.MO PROF. FEDERICO REA

U.O.C. DI CARDIOLOGIA

DIRETTORE: CHIAR.MO PROF. SABINO ILICETO

TESI DI LAUREA

**VALUTAZIONE DEL RUOLO DELL'ATTIVITÀ SPORTIVA
NELL'ESPRESSIONE CLINICA DELLA CARDIOMIOPATIA
ARITMOGENA A DOMINANZA SINISTRA**

RELATRICE: CHIAR.MA PROF.SSA BARBARA BAUCE

CORRELATORE: DOTT. RICCARDO BARIANI

LAUREANDO: SALVATORE PALOMBA

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	0
1.INTRODUZIONE	3
DEFINIZIONE	3
STORIA.....	3
EPIDEMIOLOGIA	6
FISIOPATOLOGIA	6
GENETICA	8
CLINICA E STORIA NATURALE	16
FASI DELLA MALATTIA	17
VARIANTI FENOTIPICHE DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA	19
DIAGNOSI.....	22
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	38
TERAPIA	44
RUOLO DELLO SPORT.....	47
2. SCOPO DELLO STUDIO	57
3 MATERIALI E METODI	58
POPOLAZIONE IN STUDIO.....	58
DEFINIZIONE DI METS	59
QUESTIONARIO SULL'ATTIVITÀ FISICA.....	60
ELETTROCARDIOGRAMMA	61
ECG DINAMICO SECONDO HOLTER A 12 DERIVAZIONI	62
RISONANZA MAGNETICA CARDIACA	62
TEST GENETICO	63
ANALISI STATISTICA	64
4.RISULTATI	65

5.DISCUSSIONE.....	76
6.CONCLUSIONI.....	81
7.LIMITI DELLO STUDIO.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
8.BIBLIOGRAFIA.....	82

RIASSUNTO

Background. La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una malattia rara, geneticamente determinata del miocardio che determina necrosi dei cardiomiociti e conseguente fibro-adiposa che funge da substrato per la genesi di aritmie ventricolari maligne e delle alterazioni morfologiche e funzionali dei ventricoli.

Inizialmente la CA è stata considerata una malattia del ventricolo destro con secondario coinvolgimento del ventricolo sinistro, in seguito però, grazie agli studi di risonanza magnetica cardiaca è stata descritta una CA a dominanza sinistra (ALVC). Quest'ultimo non è stato ancora completamente caratterizzato e tuttora mancano criteri diagnostici internazionali validati e linee guida terapeutiche specifiche.

Obiettivi. Lo scopo del presente studio è quello di analizzare l'effetto dell'attività sportiva all'interno di una coorte di pazienti affetti da CA a dominanza sinistra, attraverso la somministrazione di un questionario volto a determinare la tipologia, durata ed intensità dell'attività fisica svolta prima e dopo la diagnosi. I dati ottenuti sono stati successivamente confrontati con quelli clinico-strumentali e di outcome e con i dati di una coorte di pazienti sedentari affetti da CA a dominanza sinistra.

Metodi. L'Ambulatorio per lo studio clinico e genetico delle cardiopatie aritmiche familiari, afferente al Dipartimento di Scienze Cardio-toraco-vascolari e Sanità Pubblica di Padova, segue in follow-up circa 480 pazienti con diagnosi di cardiomiopatia aritmogena e 300 loro familiari. Dalla popolazione generale, sono stati selezionati 114 pazienti con Cardiomiopatia Aritmogena con fenotipo dominante sinistro. Di ogni paziente è stata valutata la storia anamnestica, i risultati dell'analisi genetica e i dati strumentali (ECG a 12 derivazioni, ECG Holter delle 24, e RMN). Inoltre, ai pazienti è stato sottoposto un questionario riguardo la pratica dell'attività sportiva. A partire dai dati raccolti abbiamo eseguito un confronto degli stessi e valutato il ruolo di singoli parametri come predittori di rischio aritmico.

Risultati. Dei 114 pazienti con fenotipo ALVC, 73 avevano praticato attività sportiva (64%) con intensità maggiore di 6 METs per almeno 4 ore a settimana. Per quanto concerne l'anamnesi familiare, i pazienti sportivi avevano una minore frequenza di familiarità per morte cardiaca improvvisa ($p=0.307$) e familiarità per cardiomiopatia dilatativa (CMD) ($p=0.068$) mentre avevano una maggiore prevalenza di familiarità per CA ($p=0.132$), senza però dimostrare una differenza statisticamente significativa. Inoltre, il gruppo di pazienti sportivi presentava un'incidenza significativamente maggiore di eventi sincopali ($p=0.050$). Al termine del follow-up, un totale 41 pazienti (36%) risultavano portatori di ICD, senza differenza tra il gruppo degli sportivi e quello dei sedentari ($p=0.762$).

Riguardo la diagnosi, secondo i 2010 TFC, entrambi i gruppi raggiungevano più comunemente una diagnosi "borderline" o "possibile", più raramente "definita"

In totale 69 pazienti (61%) risultavano probandi, con prevalenza simile tra le due coorti (sportivi 62%, sedentari 59%, $p=0.705$). In 66 pazienti (61%) l'analisi genetica ha mostrato la presenza di una variante causativa, con simile incidenza tra i due gruppi ($p=0.620$). Nel dettaglio, in entrambe le popolazioni il gene maggiormente coinvolto è risultato essere DSP ($p=0.856$). Meno frequenti sono state varianti causative a carico di PKP2, DSG2 e FLNC.

L'analisi dei parametri strumentali non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi ($p=0.329$). Nel dettaglio, un'inversione dell'onda T in V1-V3 è stata riscontrata in maniera simile nelle due coorti ($p=0.416$), allo stesso modo nelle derivazioni laterali ($p=0.401$) ed inferiori ($p=0.950$). Inoltre, si è notata una simile incidenza per quanto riguarda i bassi voltaggi nelle derivazioni precordiali ($p=0.153$) e periferiche ($p=0.386$).

Alla RM riguardo l'analisi del Vdx, non sono state riscontrate differenze significative tra le due coorti in termini di VTD ($p=0.410$), FE ($p=0.458$), alterazioni della cinetica regionale ($p=0.604$) e presenza di LGE ($p=0.593$).

In maniera analoga, per quanto riguarda il Vsn non sono state riscontrate differenze significative in termini di VTD ($p=0.774$), FE ($p=0.610$), alterazioni della cinetica regionale ($p=0.334$) e presenza di LGE in termini di numero medio di segmenti del Vsn coinvolti ($p=0.586$). Durante il follow-up (durata media $5,8 \pm 7,1$ anni $p=0.884$) vi è stata una frequenza di aritmie ventricolari maggiori leggermente superiore nella

coorte degli sportivi ($p=0.337$) con presenza di recidive leggermente maggiore negli sportivi, pur non significativamente statistica ($p=0.457$). L'età media dell'evento era nei due gruppi: sportivi (43 ± 14 anni), rispetto ai pazienti sedentari (48 ± 16 anni), senza raggiungere la significatività statistica ($p=0.515$). Inoltre, emerge una tendenza alla minor sopravvivenza libera da aritmie maggiori nei pazienti sportivi, ma il dato non raggiunge la significatività statistica.

In termini di scompenso cardiaco, l'incidenza era maggiore nella coorte dei pazienti sedentari senza però raggiungere la significatività statistica ($p=0.107$). Analogamente, l'età media dell'evento era maggiore nel gruppo dei pazienti sedentari (60 ± 18 anni), rispetto ai pazienti sportivi (34 ± 10 anni), senza raggiungere la significatività statistica ($p=0.079$).

Non si sono osservati decessi nel gruppo degli sportivi, mentre nel gruppo dei sedentari 2 (5%) pazienti sono deceduti a seguito di scompenso cardiaco refrattario ($p=0.050$). Analogamente, nessun paziente sportivo è andato incontro a MCI mentre nel gruppo dei pazienti sedentari 4 (4%) pazienti sono deceduti improvvisamente, come prima manifestazione della malattia ($p=0.007$).

Infine, episodi di danno miocardico (hot phase) sono stati osservati con una frequenza leggermente maggiore nel gruppo dei pazienti sportivi senza raggiungere però la significatività statistica ($p=0.186$).

Conclusioni. In una popolazione di pazienti con CA a dominanza sinistra il confronto tra coloro che hanno praticato sport e sedentari non ha mostrato differenze significative riguardo gli aspetti clinico-strumentali. I pazienti sedentari hanno invece mostrato un'incidenza maggiore di scompenso cardiaco refrattario e di morte improvvisa come prima manifestazione clinica di malattia.

Pertanto, il ruolo dell'attività sportiva come fattore di rischio nello sviluppo della malattia non è quindi evidente, al contrario di quanto già dimostrato nelle forme di CA a fenotipo destro o biventricolari. Sono necessari studi su popolazioni più ampie per confermare questi dati preliminari.

ABSTRACT

Background: Arrhythmogenic Cardiomyopathy (AC) is a rare genetically determined disease of the myocardium in which necrosis of cardiomyocytes and fibro-fatty replacement constitute the etiopathogenetic substrate for the development of malignant ventricular arrhythmias and morphological and functional changes in the ventricles. Initially, AC was considered a disease of the right ventricle (RV) with secondary involvement of the left ventricle (LV). However, thanks to cardiac magnetic resonance studies, a left-dominant variant of AC (ALVC) has been described. This clinical phenotype has not been fully characterized yet, and there is still a lack of validated international diagnostic criteria, specific therapeutic guidelines, and evidence regarding the role of physical activity in the manifestation and progression of the disease.

Aims: The aim of this study is to analyze the effect of sports activity in a cohort of patients with left-dominant AC by administering a questionnaire to determine the type, duration, and intensity of physical activity performed before and after diagnosis. The obtained data were subsequently compared with the clinical, instrumental, and outcome data of a cohort of sedentary patients with left-dominant AC.

Methods: The Clinic for Clinical and Genetic Study of Familial Arrhythmogenic Cardiomyopathies, part of the Department of Cardiothoracic and Vascular Sciences and Public Health in Padua, follows approximately 480 patients with a diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy and 300 of their family members. From the general population, 114 patients with left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy were selected. Each patient's medical history, genetic analysis results, and instrumental data (12-lead ECG, 24-hour Holter ECG, and MRI) were evaluated. Additionally, patients were administered a questionnaire regarding sports activity. Based on the collected data, a comparison was made, and the role of individual parameters as predictors of arrhythmic risk was evaluated.

Results: Out of the 114 patients with ALVC phenotype, 73 (64%) had engaged in sports activity with an intensity greater than 6 METs for at least 4 hours per week.

Regarding family history, the sports group had a lower frequency of familial sudden cardiac death ($p=0.307$) and familial dilated cardiomyopathy ($p=0.068$), while showing a higher frequency of familial arrhythmogenic cardiomyopathy ($p=0.132$), although without reaching statistical significance. Moreover, the group of sports patients had a significantly higher incidence of syncopal events ($p=0.050$). At the end of the follow-up, a total of 41 patients (36%) were found to have an implanted cardioverter-defibrillator (ICD), with no difference between the sports and sedentary groups ($p=0.762$).

Regarding the diagnosis, according to the 2010 Task Force Criteria, both groups more commonly reached a "borderline" or "possible" diagnosis, less frequently a "definite" diagnosis.

Overall, 69 patients (61%) were probands, with a similar prevalence between the two cohorts (sports 62%, sedentary 59%, $p=0.705$). In 66 patients (61%), genetic analysis revealed the presence of a causative variant, with a similar incidence between the two groups ($p=0.620$). Specifically, the DSP gene was found to be the most frequently involved in both populations ($p=0.856$). Less frequent causative variants were found in PKP2, DSG2, and FLNC.

Instrumental parameters analysis showed no significant differences between the two groups ($p=0.329$). Specifically, T-wave inversion in V1-V3 was similarly observed in both cohorts ($p=0.416$), as well as in lateral leads ($p=0.401$) and inferior leads ($p=0.950$). Additionally, a similar incidence was noted for low voltages in precordial ($p=0.153$) and peripheral leads ($p=0.386$).

Regarding cardiac magnetic resonance (CMR), there were no significant differences between the two cohorts in terms of left ventricular (LV) analysis, including LV end-diastolic volume ($p=0.410$), LV ejection fraction ($p=0.458$), regional kinetic abnormalities ($p=0.604$), and the presence of late gadolinium enhancement (LGE) ($p=0.593$). Similarly, there were no significant differences in terms of right ventricular (RV) analysis, including RV end-diastolic volume ($p=0.774$), RV ejection fraction ($p=0.610$), regional kinetic abnormalities ($p=0.334$), and the presence of LGE in terms of the average number of involved RV segments ($p=0.586$). During the follow-up period (mean duration 5.8 ± 7.1 years, $p=0.884$), a slightly higher frequency of major ventricular arrhythmias was

observed in the sports cohort ($p=0.337$), with slightly higher recurrence rates in sports patients, although not statistically significant ($p=0.457$). The mean age at the time of the event was as follows: sports group (43 ± 14 years) compared to the sedentary group (48 ± 16 years), without reaching statistical significance ($p=0.515$). Furthermore, there was a trend towards lower arrhythmia-free survival in sports patients, but the data did not reach statistical significance.

In terms of heart failure, the incidence was higher in the sedentary cohort without reaching statistical significance ($p=0.107$). Similarly, the mean age at the time of the event was higher in the sedentary group (60 ± 18 years) compared to the sports group (34 ± 10 years), without reaching statistical significance ($p=0.079$).

No deaths were observed in the sports group, while in the sedentary group, 2 (5%) patients died because of refractory heart failure ($p=0.050$). Similarly, no sports patients experienced sudden cardiac death, whereas in the sedentary group, 4 (4%) patients died suddenly as the first manifestation of the disease ($p=0.007$).

Finally, episodes of myocardial damage (hot phase) were observed slightly more frequently in the sports group, although without reaching statistical significance ($p=0.186$).

Conclusions: In a population of patients with left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy, the comparison between the two groups did not show significant differences in terms of clinical and instrumental aspects. Sedentary patients, however, exhibited a higher incidence of refractory heart failure and sudden death as the initial clinical manifestation of the disease. Therefore, the role of sports activity as a risk factor in the development of the disease is not evident, contrary to what has already been demonstrated in right or biventricular phenotypes of arrhythmogenic cardiomyopathy. Further studies involving larger populations are needed to confirm these preliminary findings.

1.INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una malattia del miocardio geneticamente determinata, in cui i geni maggiormente coinvolti sono quelli che codificano per le proteine desmosomiali. Il loro danneggiamento determina necrosi e sostituzione fibroadiposa dei cardiomiociti che nel tempo porta ad alterazioni morfologiche e funzionali dei ventricoli, aumentando il rischio di aritmie ventricolari, talvolta fatali. (1)

La prevalenza della malattia varia tra 1 su 1000 e 1 su 5000, a seconda del paese (3).

La CA si manifesta tipicamente tra la seconda e la quarta decade di vita, dopo una fase preclinica di malattia occulta con lievi alterazioni strutturali(3). In alcuni casi, può anche esordire come morte cardiaca improvvisa (MCI), soprattutto nei giovani di sesso maschile di età inferiore ai 35 anni e negli atleti agonisti (4). Nel Veneto, si stima che il 20% dei casi di morte cardiaca improvvisa è attribuibile ad essa (5).

STORIA

Nel 1728 Giovanni Maria Lancisi fu il primo a sospettare l'esistenza di una malattia ereditaria con sintomi simili alla Cardiomiopatia Aritmogena. Nel suo libro "De Motu Cordis", descrisse una famiglia in cui si presentavano palpitazioni, insufficienza cardiaca e morte improvvisa da quattro generazioni, con evidenza di dilatazione del ventricolo destro durante l'autopsia (5).

Nel 1905, Sir William Osler riportò il caso di un uomo morto improvvisamente durante un'attività fisica, evidenziando l'assottigliamento atriale e ventricolare del cuore (6).

Nel 1961, Dalla Volta et al. indagarono la sindrome chiamata "auricularizzazione della curva pressoria del ventricolo destro", caratterizzata da una disfunzione contrattile dell'omonimo ventricolo infiltrato da tessuto fibroadiposo, con coronarie intatte (7).

La prima descrizione dettagliata della malattia risale al 1982, grazie a un caso di studio su 24 pazienti con tachiaritmie ventricolari ricorrenti, descritte da Marcus e

Fontaine (8). Questo studio permise di comprendere la patogenesi, le manifestazioni e l'evoluzione a lungo termine della malattia. In quel periodo, la malattia veniva ancora definita come displasia del ventricolo destro, poiché si riteneva che fosse un difetto di ontogenesi, similmente alla malattia di Uhl. Fu anche identificato il "triangolo della displasia", un'area anatomica tipica della sostituzione fibroadiposa dei cardiomiociti del ventricolo destro. (Figura 1) (9)

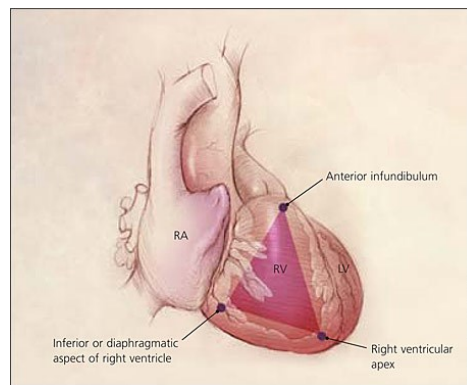


Figura 1: Triangolo della displasia (6)

Nel 1988, Thiene et. al, in uno studio clinico-patologico su soggetti morti improvvisamente nel Veneto, riconobbero la displasia del ventricolo destro come causa di morte improvvisa nei giovani (1). Nello stesso anno, Nava et al. intuirono un'ereditarietà mendeliana dominante per questa malattia (11), aprendo la strada a una ridefinizione della malattia da displasia a cardiomiopatia.

Tale ridefinizione fu formalmente adottata nel 1996 da parte dell'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) e nel 2006 dall'American Heart Association (AHA). Studi istopatologici dettagliati di Basso et. al rivelarono la storia naturale della Cardiomiopatia Aritmogena come una progressiva perdita di miociti tramite meccanismi apoptotici (12), come dimostrato da Valente et al. (13).

Di lì a poco Protonotarios e Tsatsoupoulos avvalorano le osservazioni della scuola patavina documentando una analoga malattia cardiaca presente nell'isola di Naxos a trasmissione recessiva, caratterizzata da sostituzione fibroadiposa, tendenza aritmica ventricolare a cui si associavano cheratosi palmoplantare e capelli lanosi(7). Fu chiamata la "sindrome di Naxos" e si scoprì che era determinata da una mutazione del gene codificante per la placoglobina, una proteina desmosomiale deputata all'adesione cellula-cellula tanto dei cardiomiociti quanto dei cheratinociti (8).

In un lavoro parallelo Carvajal-Huerta et al. riportano una simile sindrome in una famiglia equadoregna in cui si combinano capelli lanosi, cheratoderma palmo-plantare e una cardiomiopatia prevalentemente sinistra con tendenza dilatativa. (9)

Dagli studi genetici di Norgett et al. si scopre anche per questa sindrome la sottostante causa genetica, una mutazione troncante in omozigosi di un'altra proteina desmosomiale: la desmoplachina (*DSP*). (10)

Successivamente, furono identificate mutazioni in pazienti affetti da Cardiomiopatia Aritmogena che coinvolgevano anche altre proteine desmosomiali, come la placofilina 2 (*PKP2*), la desmogleina 2 (*DSG2*) e la desmocolina 2 (*DSC2*). Furono rilevate anche mutazioni in geni che non codificano per proteine desmosomiali, come *TGF-β3*, *TMEM-43*, *LMNA*, *PLN*, *DES*, *TTN*, *CDH2* e *CTNNA3*.

Nel 2005, Bauce et al. dimostrarono l'associazione causale tra una mutazione della *DSP* e la forma dominante sinistra della Cardiomiopatia Aritmogena (18).

Questo fenotipo di malattia fu abbondantemente discusso nel 2007 da Sen-Chowdhry et al in una serie di casi con prevalenza o esclusività del coinvolgimento del ventricolo sinistro. (19)

Per standardizzare la diagnosi clinica della Cardiomiopatia Aritmogena, che in precedenza si basava principalmente sulla biopsia endomiocardica con limitazioni procedurali e di sensibilità, una task force internazionale delineò nel 1994 uno score quantitativo basato su cinque categorie clinico-diagnostiche: morfologia, istologia, elettrocardiogramma, aritmie e storia familiare di malattia. Questa combinazione di diverse anomalie, classificate come criteri maggiori e minori, aveva valore diagnostico in presenza di: 2 criteri maggiori, 1 criterio maggiore e 2 minori, oppure 4 criteri minori (20)

Nel 2010, queste linee guida furono riviste con l'obiettivo di migliorare la sensibilità diagnostica, aggiungendo criteri quantitativi per la valutazione strutturale e funzionale del ventricolo destro e l'analisi genetica. (21)

Tuttavia, la diagnosi di CA, in particolare nelle forme a dominanza sinistra, rimane problematica a causa della scarsa specificità delle alterazioni elettrocardiografiche,

delle difficoltà nella valutazione delle alterazioni strutturali e funzionali e delle molteplici possibili cause di aritmie ventricolari, nonché della complessità genetica.

Per questo motivo, nel 2020 sono stati proposti i "Criteri di Padova", che introducono nuovi parametri diagnostici riferiti al ventricolo sinistro, come la caratterizzazione tissutale mediante RM cardiaca con mezzo di contrasto, le anomalie di depolarizzazione e ripolarizzazione all'elettrocardiogramma, le caratteristiche delle aritmie ventricolari e l'importanza dell'analisi genetica nella diagnosi delle forme a dominanza sinistra. (22)

EPIDEMIOLOGIA

La CA è considerata una patologia rara, con una prevalenza stimata tra 1:1000 e 1:5000. In passato, era considerata endemica nel Veneto e venne definita "*Venetian disease*", ma oggi è ben nota anche in altre popolazioni in diverse aree geografiche, tra cui Olanda, Stati Uniti, Africa, Asia e Sud America. (23)

La CA colpisce principalmente il sesso maschile rispetto al femminile, con un rapporto che può arrivare fino a 3:1, anche se lo stato di portatore di mutazioni genetiche responsabili della malattia è distribuito in modo omogeneo. Negli individui di sesso maschile, la malattia sembra avere un decorso più sfavorevole, probabilmente a causa dell'influenza degli ormoni sessuali (24) sull'espressione dei sintomi e per la maggiore sollecitazione sportiva (25). Nonostante queste differenze, la tendenza aritmica è comparabile tra i due sessi tanto che non notano differenti *outcome* sesso-specifici. (11)

FISIOPATOLOGIA

Il tratto patologico distintivo della CA consiste nell'atrofia miocardica ventricolare a cui segue la sostituzione del tessuto miocardico con tessuto fibro-adiposo; questo processo è progressivo, inizia dall'epicardio per poi estendersi all'endocardio, diventando infine trasmurale (14,15).

L'infiltrazione adiposa, che nelle descrizioni originali era uno dei punti chiave della malattia, non è più considerata un segno morfologico sufficiente, poiché è sempre necessario identificare la fibrosi di tipo sostitutivo e i cambiamenti degenerativi dei miociti (2,16). La progressione del processo patologico può portare a diradamento

delle pareti e aneurismi, tipicamente localizzati alle pareti inferiore, apicale e infundibolare del ventricolo destro (il cosiddetto "triangolo di displasia").

Sebbene la descrizione originale caratterizzasse la malattia come coinvolgimento esclusivo o almeno predominante del ventricolo destro (VD), nel corso degli anni è stato descritto un coinvolgimento del ventricolo sinistro (VS) (17,18). Infatti, fino al 76% dei pazienti sottoposti ad autopsia ha rivelato un coinvolgimento del VS principalmente localizzato nello strato subepicardico o midmurale della parete libera (17). Successivamente, il miglioramento delle tecniche di imaging, in particolare la Risonanza Magnetica Cardiaca (RM) con mezzo di contrasto, ha dimostrato che il VS è frequentemente coinvolto. Per questo motivo, la classificazione fenotipica attuale della malattia considera la presenza di tre varianti (19):

- "Dominante a destra" ("Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro: ARVC"), caratterizzata dal coinvolgimento predominante del VD, con assenza o lievi anomalie del VS.
- "Dominante a sinistra" ("Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro: ALVC"), caratterizzata da un coinvolgimento predominante del VS, con assenza o lievi anomalie del VD.
- "Biventricolare" (BIV) con un coinvolgimento simile del VD e del VS.

Ciò ha portato negli ultimi anni all'uso del termine più ampio CA, che include tutte queste espressioni fenotipiche (1,20). Tuttavia, la dichiarazione di consenso degli esperti del 2019 avallata dalla Heart Rhythm Society (HRS) ha definito la "Cardiomiopatia aritmogena" come un disturbo aritmogenico del miocardio non secondario a malattia ischemica, ipertensiva o valvolare del cuore (21). Pertanto, dal punto di vista degli autori, la CA comprende un ampio spettro di disturbi genetici, sistemici, infettivi e infiammatori (21). Questa definizione non è universalmente accettata. In un recente articolo, Corrado et al. hanno sostenuto che tale designazione risulti inappropriata perché la CA è una condizione nosograficamente specifica, caratterizzata da tipiche caratteristiche cardiomiopatiche (22).

GENETICA

Fin dalle prime descrizioni è emerso un modello di malattia ereditaria caratterizzato da ricorrenza familiare (11). Inoltre, è diventato chiaro che nella maggior parte dei casi, la CA è ereditata tramite trasmissione autosomica dominante con penetranza incompleta ed espressività variabile (175).

Nel 1986 è stata descritta per la prima volta una variante della malattia chiamata "sindrome di Naxos", caratterizzata dall'associazione tra CA, cheratoderma palmoplantare e capelli lanosi (sindrome cardio-cutanea) (14). In particolare, la malattia di Naxos viene ereditata in modo autosomico recessivo con penetranza completa. Nel 2000, è stata identificata una delezione nel gene desmosomiale plakoglobina (*JUP*) come causa genetica alla base della sindrome di Naxos (176).

Una seconda sindrome cardio-cutanea, denominata malattia di Carvajal dal nome del medico che l'ha descritta per primo, ha svolto un ruolo fondamentale nella definizione genetica della CA. Questa sindrome è caratterizzata tipicamente da capelli lanosi, cheratoderma palmoplantare striato e cardiomiopatia ventricolare sinistra che può portare a morte cardiaca improvvisa (25). Poiché la malattia di Naxos viene trasmessa in modo autosomico recessivo, studi genetici hanno dimostrato che una variante genetica del gene desmoplakina (*DSP*) era associata a questa sindrome (26).

Nel 2002, Rampazzo et al. hanno dimostrato che varianti genetiche del gene *DSP* erano presenti anche in famiglie con una forma classica di CA, trasmessa in modo autosomico dominante (27). Da allora, sono state individuate varianti causative in altri geni che codificano per i principali componenti del desmosoma, risultando essere correlate alla CA (28). Pertanto, è emerso chiaramente che le anomalie nella struttura del desmosoma svolgono un ruolo cruciale nella patogenesi della CA. Per questo motivo, la CA è ora considerata principalmente una "malattia desmosomiale".

I desmosomi sono strutture complesse costituite da proteine che sono responsabili dell'adesione e della segnalazione cellulare. Una funzione cruciale dei desmosomi è quella di collegare meccanicamente le cellule adiacenti, unendo i loro filamenti intermedi (FI) per creare una rete citoscheletrica unificata (1,2).

Studi genetici hanno dimostrato che circa il 30-50% dei pazienti affetti da CA presenta una mutazione patogena in un gene del desmosoma (1). Il gene più frequente riscontrato nei pazienti con CA è il *PKP2* (19-46%), seguito da *DSP* (1-16%), *DSG2* (2,5-10%), *DSC2* (1-8%) e *JUP* (1%). Inoltre, circa il 10-25% dei pazienti affetti da ACM presenta mutazioni composte (29).

Placofilina 2 (*PKP2*) è il gene più frequentemente mutato nei pazienti affetti da CA. Caratterizzato per la prima volta nel 1996 e inizialmente si pensava fosse responsabile della stabilizzazione meccanica della cellula. Tuttavia, nel corso degli anni, il gene *PKP2* ha dimostrato di svolgere un ruolo più ampio all'interno della cellula (30). Infatti, studi sperimentali volti a chiarire l'effetto di mutazioni a carico di *PKP2* circa l'aumento del burden aritmico hanno dimostrato che esso è necessario per mantenere l'integrità e la formazione della giunzioni intercellulari. Inoltre, studi recenti dimostrano che la *PKP2* e le proteine partner del disco intercalare possono anche tradurre le informazioni iniziate nel sito di contatto cellula-cellula in segnali intracellulari che modulano le vie elettriche e trascrizionali fondamentali per l'omeostasi (31,32). In particolare, una perdita della funzione *PKP2* provoca correnti alterate di sodio (33) e calcio (34), con aumentata propensione aritmica. Attraverso lo studio di modelli murini, è stato possibile identificare un ruolo diretto del gene nell'attivazione delle vie Hippo e Wnt, implicate nella sostituzione fibroadiposa nella CA (35). Recentemente, Cerrone et al. hanno studiato i cambiamenti trascrittomici causati dall'allenamento di resistenza nei topi con deficienza di *PKP2*. Hanno dimostrato che la perdita di *PKP2* portava ad un deficit contrattile cardiaco, ad una diminuzione della massa muscolare e ad un aumento di segnali funzionali e trascrizionali dell'apoptosi, nonostante l'aumento dell'accorciamento frazionale (32). Sebbene nel corso degli anni molte varianti del gene *PKP2* siano state associate alla CA, il ruolo di alcune di esse come causa è stato messo in discussione. Analizzando le varianti nei database genetici, è stato stabilito che la maggior parte delle varianti *PKP2* (77%) associate alla CA provocano alterazioni proteiche radicali (30,36). Un recente studio multicentrico dimostra la specificità delle varianti troncanti di *PKP2* per le forme destre all'interno dello spettro della malattia (37). La maggior parte delle mutazioni è stata identificata nella porzione C-terminale della proteina (38). Le

varianti patogene di questo gene sono generalmente legate alla forma "classica" della malattia con un coinvolgimento predominante del VD (39).

Desmoplachina (DSP). DSP è il componente più abbondante del desmosoma ed ha una struttura tripartita che include un dominio N-terminale globulare, un dominio a bastoncino alfa-elica centrale e un dominio di coda C-terminale (40,41). Il gene DSP subisce lo splicing alternativo per produrre tre isoforme: una lunga (DSP-I), una intermedia (DSP-Ia) e una corta (DSP-II) (41). DSP-I è l'isoforma cardiaca predominante, tuttavia è presente anche nella pelle. Si riteneva che l'espressione di DSP-II fosse limitata alla cute, ma recentemente è stata riscontrata anche nell'atrio e nel ventricolo sinistro, nel setto interventricolare, nell'auricola sinistra e nell'apice del cuore, sebbene a un livello molto più basso rispetto a DSP-I (42). DSP si lega ai FI all'interno della placca interna densa, ancorando così i FI alla membrana plasmatica (43). La principale proteina che costituisce i FI nei miociti striati maturi è la desmina (42,44). La soppressione dell'espressione di DSP nei miociti cardiaci porta al rilascio di PKG dai desmosomi, alla loro traslocazione nel nucleo e a una riduzione di 2 volte della segnalazione canonica Wnt/ β -catenina. Ciò porta a un'elevata espressione di geni adipogenici e fibrogenici in vitro e a tessuto adiposo cardiaco anormale e fibroso in vivo. Si è dimostrato che la perdita di DSP è in grado di attivare la via Hippo e di influenzare l'espressione di Cx-43 (42,45,46).

Finora sono state identificate diverse varianti che coinvolgono questo gene, spesso portando alla sintesi di una proteina troncata nel lato N-terminale o C-terminale. Alcune prove indicano che queste mutazioni possono avere diverse espressioni fenotipiche. Se la mutazione coinvolge la porzione N-terminale, il fenotipo risultante è una forma classica di CA con trasmissione autosomica dominante (20). Al contrario, le mutazioni nell'estremità C-terminale (quella che interagisce con i FI) di solito si manifestano con coinvolgimento predominante del ventricolo sinistro (47,48). La presenza di una mutazione omozigote può essere caratterizzata fenotipicamente da forme biventricolari di CA con infiltrazione fibrosa quasi esclusivamente associata a coinvolgimento cutaneo (sindrome di Carvajal) (49). I diversi fenotipi clinici di CA legati ad altri domini proteici della desmoplachina (N- o C-terminale) suggeriscono la presenza di meccanismi molecolari distinti alla base delle diverse varianti della malattia. Pertanto, si è ipotizzato che la variante

dominante sinistra possa essere secondaria a un legame desmoplachina-desmina alterato, che compromette l'integrità del citoscheletro nei cardiomiociti, mentre un'alterazione nella relazione tra desmoplachina e altri componenti del desmosoma causerebbe un fenotipo di malattia classico (48).

Recentemente, uno studio ha confrontato i dati clinici dei pazienti con mutazioni troncanti nei geni DSP e PKP2 (50). Gli autori hanno concluso che il coinvolgimento del VS era esclusivamente presente nei pazienti con mutazioni di DSP, che avevano anche una funzione sistolica preservata di entrambi i ventricoli rispetto ai pazienti con PKP2. Con la RM, questi pazienti mostravano frequentemente captazione tardiva del gadolinio (LGE) sul ventricolo sinistro, principalmente localizzato nei segmenti inferiori e infero-settali. Inoltre, diverse pubblicazioni mostrano come nei pazienti con mutazioni di DSP vi sia una propensione per fenomeni di danno miocardico (definiti "hot phase"), caratterizzati da dolore toracico, movimento enzimatico ed alterazioni ECG in assenza di malattia coronarica (50). Wang et al. hanno valutato una coorte di 91 pazienti con una variante patogena di DSP e hanno riscontrato una prevalenza di lesioni miocardiche del 20% e una associazione con un peggiore esito della malattia (51). Infine, Bariani et al. hanno pubblicato una serie di 73 pazienti con una variante patogena/probabilmente patogena di DSP. Lo studio ha dimostrato che il fenotipo clinico è ampio, con la maggioranza dei pazienti che mostra un coinvolgimento del ventricolo sinistro e il 22% dei pazienti con anomalie del ventricolo destro in linea con una forma di CA "classica". Inoltre, nelle forme ALVC, l'insufficienza cardiaca e le aritmie ventricolari significative sembrano essere meno comuni rispetto alle varianti ARVC e BIV. Infine, le donne mostrano più frequentemente un coinvolgimento del ventricolo sinistro e hanno un migliore esito (52).

Desmogleina 2 (DSG2). DSG2 fa parte della famiglia delle caderine. Tutte queste proteine presentano domini funzionali tripartiti: (1) un dominio amino-terminale extracellulare, indotto dal calcio, essenziale per le associazioni omofile intercellulari, con quattro domini (EC1-EC4), seguito da un dominio di ancoraggio extracellulare (EA); (2) un singolo dominio transmembrana; e (3) un dominio citoplasmatico che ancorano il citoscheletro, un processo essenziale per l'adesione cellulare (53). DSG2 è stato descritto per la prima volta come gene responsabile di CA nel 2006 ed è ora stimato essere presente nel 10% delle forme (53,54).

Fenotipicamente, una variante patogena nel gene DSG2 viene frequentemente riscontrata nei pazienti con forma BIV della malattia. Finora sono state riportate nove diverse mutazioni del gene DSG2. Sono principalmente localizzate nella regione N-terminale, responsabile di un fenotipo classico di CA, anche se in alcuni casi è stata segnalata una sovrapposizione fenotipica con la cardiomiopatia dilatativa (DCM) (55).

Desmocolina 2 (DSC-2): DSC-2 è stato individuato per la prima volta come gene responsabile di CA nel 2006 (56). La presenza di mutazioni del gene DSC-2 porta alla creazione di proteina tronca, con perdita della sua normale funzione, ed è associata a forme con predominanza del ventricolo destro. Esistono sia mutazioni a trasmissione autosomica recessiva che dominante (57).

Placoglobina (JUP): La delezione nella porzione C-terminale del gene JUP porta alla formazione di una proteina tronca. Le mutazioni omozigote sono associate alla sindrome cardio-cutanea di Naxos, con trasmissione autosomica recessiva, mentre le mutazioni eterozigote si manifestano solo con coinvolgimento cardiaco (58).

Sebbene meno frequentemente riscontrate, mutazioni in geni non desmosomiali sono state anche associate alla CA: Desmina (*DES*), Filamina C (*FLNC*), Proteina transmembrana 43 (*TMEM-43*), Laminina A/C (*LMNA*), Fosfolambano (*PLN*), α -T-catenina (*CTNNA-3*), Caderina-2 (*CDH2*) e Fattore di crescita trasformante β 3 (*TGF- β 3*).

α -T-catenina (*CTNNA3*): questa proteina interagisce con PKP2 nel disco intercalare. La mutazione di questo gene porta a una capacità ridotta di legarsi ai componenti desmosomiali, con conseguente compromissione della funzione di adesione intercellulare. Questa forma è solitamente caratterizzata da penetranza incompleta (59).

Caderina-2 (*CDH2*): è una glicoproteina integrale che media l'adesione cellulare in presenza di calcio. Il dominio intracellulare è collegato ai filamenti di actina da catenine. Recentemente, in una coorte di pazienti affetti da CA a livello mondiale, precedentemente negativi all'esame genetico, sono state individuate mutazioni in *CDH2* nel 1,2% dei casi. Inoltre, questi pazienti mostrano un rischio aumentato di aritmie ventricolari, mentre l'evoluzione verso l'insufficienza cardiaca è rara (60).

Laminina (LMNA): *LMNA* è uno dei principali costituenti della lamina nucleare. Oltre alla sua funzione strutturale, svolge un ruolo cruciale nella regolazione dell'espressione genica, nella trasduzione del segnale intracellulare e nella replicazione del DNA. Varianti patogene di questo gene possono portare a un ampio spettro di patologie, tra cui distrofie muscolari (ad esempio, Emery-Dreifuss), la sindrome di Hutchinson-Gilford Progeria e manifestazioni cardiache (61). Tra queste ultime, le varianti genetiche di *LMNA* sono state riportate per la prima volta in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa (DCM) con la presenza frequente di disturbi della conduzione e un alto grado di instabilità aritmica che non si correla con la funzione sistolica del ventricolo sinistro. Queste evidenze hanno portato all'indicazione di impianto di un defibrillatore cardiaco (ICD) nei pazienti portatori di una variante patogena del gene *LMNA* e con un valore di LV-EF inferiore al 45% (21). D'altra parte, il suo presunto ruolo come gene causante la CA è ancora limitato e oggetto di dibattito (39,62). La prima associazione tra *LMNA* e CA risale al 2012, quando Quarta et al. descrissero quattro pazienti portatori di una variante genetica di *LMNA* che presentavano un fenotipo cardiaco in linea con la CA (63). Caratteristiche comuni di questi pazienti erano una storia familiare di cardiomiopatia e/o morte improvvisa, inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali e ritardi della conduzione atrioventricolare (AV) e/o intraventricolare all'ECG, mentre una dilatazione/disfunzione del ventricolo destro era presente in 3 pazienti su 4 (63). Altre pubblicazioni negli anni successivi riportarono risultati simili (64,65).

Desmina (DES): È una proteina appartenente ai FI essenziale per l'organizzazione del citoscheletro e il mantenimento strutturale dei cardiomiociti. I fenotipi clinici associati alle mutazioni di *DES* sono eterogenei e vanno da miopatie isolate a diversi tipi di cardiomiopatie (54). In uno studio sulla prevalenza delle varianti di *DES* nella cardiomiopatia dilatata (DCM), le varianti genetiche di *LMNA* rappresentavano fino al 2% delle manifestazioni della malattia (55). Una metanalisi su 159 pazienti con 40 diverse mutazioni di *DES* riportate in letteratura ha indicato che fino al 50% dei portatori mostrava una cardiomiopatia, principalmente DCM (17%), RCM (12%), HCM (6%) e meno frequentemente CA (1%) (66). È interessante sottolineare che di recente è stata descritta una mutazione di questo

gene che compromette l'interazione tra desmina e desmoplachina in soggetti affetti da CA con coinvolgimento predominante e grave del ventricolo sinistro (67).

Proteina transmembrana 43 (TMEM-43): La proteina transmembrana 43 è una proteina di membrana con un peso molecolare di 45 kDa codificata dal gene TMEM43 (68). Questo gene contiene un elemento di risposta per il fattore di trascrizione adipogenico PPAR gamma, il che potrebbe spiegare la sostituzione fibro-adiposa del miocardio nella CA. Una mutazione di *TMEM43* è alla base di una forma di CA identificata in una popolazione di fondatori nell'isola di Terranova, in Canada. Merner et al. hanno riportato varianti di TMEM43 responsabili di un fenotipo grave e a completa penetranza di CA associato a un alto rischio di morte improvvisa cardiaca (69).

Filamina C (FLNC): Filamina C (*FLNC*) è una proteina strutturale essenziale che permette l'attacco dei bastoncini di actina al disco Z sarcomerico del muscolo cardiaco e scheletrico. Inoltre, come Filamina A, *FLNC* può fungere da punto nodale per la meccano-trasduzione sarcomerica in diverse cellule muscolari (70). Inizialmente, Filamina C è stata associata a diverse forme di miopatia scheletrica (71). Sono state identificate mutazioni troncanti di *FLNC* in pazienti con cardiomiopatia dilatativa (DCM). In linea con altre varianti genetiche trovate nella cardiomiopatia, le varianti di *FLNC* trovate nella DCM umana non sono associate a miopatia miofibrillare concomitante. Nel 2016, Ortiz-Genga ha identificato 23 nuove varianti troncanti di *FLNC* in una coorte di pazienti con DCM. Inoltre, i fenotipi di DCM associati a *FLNC* mostravano una marcata dilatazione del ventricolo sinistro e disfunzione sistolica, un alto grado di fibrosi miocardica e anomalie dell'ECG (inversione dell'onda T e QRS a bassa tensione) (72). È interessante notare che Begay et al. hanno descritto un coinvolgimento del ventricolo destro in una serie di portatori di mutazioni troncanti di *FLNC*, indicando quindi una potenziale sovrapposizione fenotipica tra DCM e CA in alcuni portatori di mutazioni di *FLNC* (73). È importante sottolineare che le varianti tronche di *FLNC* sono state segnalate anche in pazienti affetti dalla forma "classica" di CA (74). Celeghin et al. hanno riportato una serie di probandi con CA risultati negativi per mutazioni nei geni correlati alla CA, che sono stati sottoposti a screening genetico di *FLNC*, rilevando nuove varianti di *FLNC* nel 4% dei casi. L'analisi clinica ha rilevato che il fenotipo più comune della malattia era quello a dominanza

sinistra e che i pazienti presentavano un esordio tardivo della malattia (dopo i 40 anni).

Inoltre, la cardiomiopatia associata a *FLNC* era caratterizzata da anomalie dell'ECG come tensioni QRS basse e inversioni delle onde TWI inferolaterali/laterali, aritmie ventricolari frequenti e complesse, e fibrosi miocardica estesa/non ischemica nel ventricolo sinistro riscontrate tramite RM o analisi post-mortem (75). Gigli et al. hanno recentemente analizzato una grande serie di portatori di varianti di *FLNC* (76) e hanno riscontrato un fenotipo di cardiomiopatia a ventricolo sinistro aneurismatico in il 21% dei casi, un fenotipo di DCM nel 42% e un fenotipo di ARVC nel 3% dei casi.

Fosfolambano (*PLN*): questa è una proteina transmembrana del reticolo sarcoplasmatico coinvolta nel trasporto del calcio, in particolare agisce inibendo l'attività della pompa SERCA2 (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase). L'attività di SERCA2a e la sua interazione con *PLN* determina la frequenza di rilassamento e contrazione del cardiomiocita (77). Tra le varianti patogene identificate, R14del è la più comune all'interno delle coorti di pazienti affetti da DCM e CA, in particolare in Olanda, dove raggiunge una prevalenza del 10-15% nei pazienti con CA (78). I rilievi clinico-strumentali di questi pazienti sono basso voltaggio del QRS all'ECG, alta frequenza di aritmie ventricolari maligne e scompenso cardiaco terminale(78,79). Van Rijsingen et al., attraverso lo studio di una coorte di 403 pazienti portatori della mutazione R14del, hanno osservato che durante un periodo di follow-up di circa 4 anni, il 19% dei pazienti presentava un'aritmia ventricolare maligna e l'11% mostrava scompenso cardiaco terminale. Inoltre, gli autori hanno evidenziato il ruolo della frazione di eiezione ventricolare sinistra < 45% e la presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta all'ECG Holter come predittori indipendenti di aritmie maligne (79). Questi risultati sono stati successivamente incorporati nel documento di consenso HRS ACM del 2019, fornendo un'indicazione per l'impianto di ICD in pazienti portatori di mutazione patogena su *PLN* e almeno uno dei due parametri di rischio evidenziati nella precedente pubblicazione (21). Recentemente, Verstraelen et al. hanno proposto un punteggio di rischio che incorpora nuovi parametri clinici come il conteggio delle contrazioni ventricolari premature/24 ore, la quantità di onde T negative e la presenza di un elettrocardiogramma a bassi voltaggi (80).

Negli ultimi dieci anni, un numero crescente di prove e progressi nella ricerca molecolare hanno portato a un cambiamento nell'eziologia della CA. Dall'idea iniziale di una malattia monogenica, scoperte recenti suggeriscono una condizione genetica piuttosto complessa, in cui il fenotipo è determinato dall'interazione di molteplici fattori genetici e ambientali (1,2). La frequenza dell'eterozigosi composta e digenica risulta essere del 10-25% dei casi a seconda della popolazione dello studio. Studi di correlazione genotipo-fenotipo degni di nota hanno dimostrato che un carico mutazionale più elevato è correlato a un decorso clinico sfavorevole, un rischio più elevato di morte cardiaca improvvisa e un frequente coinvolgimento biventricolare (81-83)

CLINICA E STORIA NATURALE

La malattia si manifesta di solito tra la seconda e la quarta decade di vita, preceduta spesso da una fase preclinica in cui le alterazioni strutturali sono minime o assenti. In questa fase, possono verificarsi anomalie della ripolarizzazione e la comparsa di aritmie ventricolari (67). L'espressione clinica della malattia arriva a variare notevolmente, con alcuni familiari asintomatici e privi di alterazioni strutturali o aritmie, mentre altri pazienti presentano sintomi e possono sperimentare arresto cardiaco aritmico, richiedendo eventualmente un trapianto cardiaco a causa di insufficienza cardiaca refrattaria. Le manifestazioni cliniche più comuni della malattia includono cardiopalmo (67%), sincope (32%), dolore toracico atipico (27%), dispnea (11%) e scompenso cardiaco (6%). (99)

Uno studio condotto nella regione del Veneto ha rivelato che circa il 20% delle morti improvvise di giovani e atleti è dovuto a un arresto cardiaco aritmico causato da una malattia aritmogena non diagnosticata in precedenza (1). I pazienti più giovani o con malattia in fase precoce tendono a sperimentare fibrillazione ventricolare in un contesto di instabilità elettrica, mentre quelli con presentazione tardiva o malattia avanzata sviluppano principalmente tachicardia ventricolare sostenuta legata a cicatrici fibrose ventricolari. (100)

Sono stati identificati diversi fattori predittivi di morte cardiaca improvvisa, tra cui la storia di fibrillazione atriale, sincope di probabile origine cardiaca, continuazione di attività fisica intensa dopo la diagnosi, inversione dell'onda T all'ECG >V3,

moderata-severa disfunzione ventricolare, tachicardia ventricolare emodinamicamente tollerata e sesso maschile. (101)

In alcuni casi, la presentazione clinica della malattia può simulare una miocardite acuta o un infarto miocardico a coronarie indenni (MINOCA), con dolore toracico, cambiamenti transitori del segmento ST e delle onde T, e aumenti dei livelli di enzimi muscolari, insieme o meno ad aritmie ventricolari. Questa presentazione può verificarsi principalmente con mutazioni del gene DSP. (1,102)

La prognosi della malattia dipende dall'instabilità elettrica o dalla progressione della malattia muscolare ventricolare con conseguente disfunzione sistolica del ventricolo destro o biventricolare. Il tasso di mortalità complessivo varia nei diversi studi, oscillando dallo 0.08% annuo in un follow-up medio di 8.5 anni nella serie di Nava et al. (103) al 3.6% annuo durante un follow-up medio di 4.6 anni nella serie di Lemola et al. (104). Questa elevata variabilità dipende dalle diverse popolazioni considerate e riflette l'ampio spettro di presentazioni cliniche di CA. Studi più recenti su coorti di pazienti più ampie hanno riportato una mortalità annua di circa l'1%, ma ciò non tiene conto dei casi di giovani che muoiono improvvisamente, essendo asintomatici fino all'evento e con diagnosi post mortem. (105)

FASI DELLA MALATTIA

Nella storia naturale della Cardiomiopatia Aritmogena classica destra, si possono identificare i seguenti stadi (1,27):

Fase occulta: In questa fase, i cambiamenti strutturali sono assenti o minimi, e potrebbero essere presenti aritmie ventricolari minori. Tuttavia, può verificarsi una morte cardiaca improvvisa (MCI) come prima manifestazione della malattia in individui giovani che in precedenza erano asintomatici. Recenti studi su modelli animali sperimentali hanno evidenziato che l'instabilità elettrica in questa fase è causata da alterazioni intracellulari a livello dei desmosomi e dei canali del sodio. (106,107)

È fondamentale condurre uno screening genetico per individuare i portatori di mutazioni patogenetiche, poiché molti di loro presentano la malattia in forma subclinica. Ad esempio, uno studio (103) condotto nel Nord Italia ha dimostrato che

circa il 40% dei pazienti viene identificato attraverso lo screening dei familiari di un probando affetto.

Resta ancora da determinare se i meccanismi che portano alla fibrillazione ventricolare durante la cosiddetta malattia occulta negli esseri umani siano principalmente di natura elettrica o causati da cambiamenti precoci, clinicamente silenziosi, che si verificano a livello istologico. Da un lato, sono state riscontrate mutazioni in DSP e PKP2 in giovani vittime con autopsie negative, supportando l'ipotesi di un meccanismo molecolare aritmogenico. (108) D'altra parte, nei topi con sovraespressione cardiaca di DSG2 mutante, le aritmie si sono manifestate solo dopo l'età di ≥ 6 settimane e dopo la dimostrazione istopatologica di una cicatrice miocardica (fase preclinica istologica). (74)

Fase di malattia clinicamente evidente: si osservano aritmie accompagnate da evidenti anomalie funzionali e strutturali, come dilatazione e disfunzione ventricolare globale, nonché anomalie regionali di parete e "bulging", di solito nel triangolo della displasia. Queste alterazioni possono essere rilevate attraverso gli attuali test di imaging. I pazienti possono manifestare sintomi come palpitazioni, sincope o arresto cardiaco, causati da aritmie ventricolari isolate o ripetitive, tachicardia ventricolare non sostenuta, tachicardia monomorfa sostenuta con morfologia a blocco di branca sinistra o addirittura fibrillazione ventricolare. Tali sintomi derivano da meccanismi di macrorientamento e sono innescati e aggravati dalla stimolazione adrenergica e da squilibri neuroanatomici durante o subito dopo l'esercizio fisico. (1, 75) Negli atleti competitivi affetti da cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, è stato riscontrato un rischio di morte cardiaca improvvisa cinque volte superiore rispetto ai soggetti sedentari con la stessa malattia. (109)

Fase di progressione della malattia muscolare: In questa fase, si verifica una compromissione contrattile globale che porta all'insufficienza ventricolare destra.

Fase di insufficienza di pompa biventricolare: Questa fase è caratterizzata da un coinvolgimento significativo dell'altro ventricolo con disfunzione sistolica. Durante questa fase, la CA può simulare una cardiomiopatia dilatativa e presentare anche complicanze simili, come la fibrillazione atriale e gli eventi tromboembolici.

Recentemente è stata proposta una classificazione alternativa delle fasi di malattia (110) che indipendentemente dal fenotipo distingue:

Fase pre-istologica: Comprende il periodo dalla nascita all'inizio del processo di malattia.

Fase preclinica: In questa fase, si osservano i primi cambiamenti istologici del miocardio, anche se clinicamente non si manifestano. Ciò può includere la morte dei miociti e la sostituzione fibro-grassa.

Fase presintomatica: Durante questa fase, si manifestano prima le anomalie elettriche (modifiche dell'elettrocardiogramma e battiti ventricolari prematuri), seguite dalle anomalie strutturali come la dilatazione e la disfunzione ventricolare, senza sintomi rilevanti.

Fase sintomatica: È caratterizzata da sintomi, aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa, che si verificano comunemente negli adolescenti con un fenotipo evidente di malattia. (103,111)

Lo screening pre-partecipazione degli atleti, che include un elettrocardiogramma, e lo screening familiare successivo all'identificazione di un paziente affetto, hanno l'obiettivo di diagnosticare i pazienti nella fase presintomatica e prevenire eventi fatali attraverso misure come l'astensione dall'attività sportiva, l'uso di farmaci antiaritmici e l'impianto di ICD nei pazienti ad alto rischio.

VARIANTI FENOTIPICHE DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

Variante dominante destra "classica"

Questa variante rappresenta circa il 30% delle diagnosi di Cardiomiopatia Aritmogena (CA) ed è caratterizzata da un coinvolgimento esclusivo e predominante del ventricolo destro. Di solito si manifesta con palpitazioni o sincope indotte dall'attività fisica in un adolescente o un giovane adulto. Clinicamente, presenta le seguenti caratteristiche:

- a) Alterazioni della ripolarizzazione con inversione dell'onda T (TWI) nelle derivazioni precordiali destre (da V1 a V4) all'elettrocardiogramma (ECG).
- b) Alterazioni della depolarizzazione con la presenza dell'onda epsilon o attivazione terminale ritardata (TAD) del complesso QRS all'ECG.
- c) Aritmie ventricolari con morfologia a blocco di branca sinistra e asse superiore all'ECG Holter.
- d) Anomalie ventricolari evidenziate mediante imaging (ecocardiografia, RM cardiaca e/o cineventricolografia): dilatazione o disfunzione globale, anomalie regionali della cinetica (acinesia o discinesia) e dilatazione del ventricolo destro con risparmio del ventricolo sinistro e del setto. La RM è diventata la tecnica di imaging di riferimento poiché consente di valutare sia le anomalie strutturali che funzionali del ventricolo, e fornisce informazioni sulla presenza e l'estensione dell'infiltrazione adiposa e del tessuto fibrotico (impregnazione tardiva di gadolinio, late gadolinium enhancement: LGE), permettendo la diagnosi differenziale con altre condizioni patologiche come la tachicardia ventricolare idiopatica.

Variante biventricolare

La CA biventricolare si caratterizza per un coinvolgimento di entrambi i ventricoli con progressiva compromissione sistolica e dilatazione biventricolare, che porta a insufficienza cardiaca congestizia globale e aritmie ventricolari.

Variante dominante sinistra

Inizialmente, la Cardiomiopatia Aritmogena era considerata una malattia caratterizzata da un coinvolgimento precoce e predominante del ventricolo destro, con o senza lieve coinvolgimento del ventricolo sinistro. Tuttavia, studi successivi basati su autopsie e il maggiore impiego della RM cardiaca hanno dimostrato che il coinvolgimento del ventricolo sinistro è comune, si verifica spesso in fase precoce ed è associato a specifiche mutazioni genetiche come la mutazione della DSP

(18,114) o della DSG2 (115). Pertanto, attualmente si considera la Cardiomiopatia Aritmogena come una malattia che coinvolge entrambi i ventricoli.

La variante con coinvolgimento predominante del ventricolo sinistro è una forma distinta di Cardiomiopatia Aritmogena caratterizzata da un coinvolgimento precoce del ventricolo sinistro, con una predisposizione precoce alle aritmie indipendenti dalle alterazioni strutturali e risparmiando il ventricolo destro.

Le caratteristiche cliniche delle varianti sinistre, per le quali attualmente non esistono criteri diagnostici specifici riconosciuti, includono:

- Onde T invertite (TWI) nelle derivazioni inferolaterali (II, III, aVF, e/o V4-V6) all'ECG;
- Bassi voltaggi del QRS (<0.5 mV) nelle derivazioni periferiche all'ECG;
- Aritmie ventricolari con morfologia a blocco branca destra all'ECG Holter;
- Anomalie ventricolari all'imaging: dilatazione ventricolare sinistra, alterazioni di cinetica e funzione, impregnazione tardiva post-contrasto (LGE) alla RM della parete ventricolare sinistra con una distribuzione subepicardica o medio-miocardica. (114)

La caratteristica più distintiva del fenotipo dominante sinistro della Cardiomiopatia Aritmogena è la presenza di una notevole quantità di fibrosi miocardica nel ventricolo sinistro, direttamente correlata alla disfunzione sistolica. In queste forme, la diagnosi differenziale si pone con la cardiomiopatia dilatativa. Rispetto a quest'ultima, tuttavia, nella Cardiomiopatia Aritmogena si osserva più frequentemente un rimodellamento ipocinetico del ventricolo sinistro, che non è dilatato ma presenta una maggiore fibrosi.

La variante sinistra è stata inizialmente segnalata da studi patologici, che hanno evidenziato la sostituzione fibrosa del miocardio del ventricolo sinistro nel 76% dei cuori con CA (12,75). Uno studio patologico post-mortem recente su pazienti deceduti a causa della CA ha riportato un coinvolgimento del ventricolo sinistro nell'87% dei casi (116).

La fibrosi miocardica nel ventricolo sinistro è principalmente localizzata negli strati subepicardici e coinvolge spesso regioni specifiche come la parete inferiore e

inferolaterale. Il processo di perdita del miocardio e la successiva sostituzione fibrosa nella parete del ventricolo sinistro avviene dallo strato epicardico a quello endocardico, in modo simile alle lesioni presenti nel ventricolo destro. Tuttavia, lo strato subendocardico è di solito risparmiato, il che porta alla conservazione della contrattilità regionale della parete e della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro nella maggior parte dei pazienti.

In un recente studio autoptico è stato osservato come nella maggior parte dei casi di Cardiomiopatia Aritmogena con insufficienza cardiaca vi fosse coinvolgimento del ventricolo sinistro (che quindi assume un significato prognostico negativo), e addirittura nel 20% dei casi costituiva l'unico reperto riscontrato all'analisi istologica. È stato inoltre rilevato che nel 17% dei casi l'esame istologico fosse necessario per la diagnosi di Cardiomiopatia Aritmogena in assenza di alcuna alterazione cardiaca macroscopica evidente. (118)

DIAGNOSI

Poiché non esiste un unico esame diagnostico considerato il gold standard per la Cardiomiopatia Arritmogena (CA), si combinano diverse informazioni cliniche, come l'analisi genetica, l'elettrocardiografia, la registrazione delle aritmie, lo studio morfo-funzionale e la caratterizzazione istopatologica.

Nel 1994, è stata sviluppata da una Task Force internazionale (ITF) un sistema di punteggio basato su criteri maggiori o minori, che variano in base all'accuratezza diagnostica e si riferiscono a diverse categorie clinico-diagnostiche: la diagnosi di CA viene confermata con la presenza di 2 criteri maggiori, 1 criterio maggiore più 2 minori o 4 minori provenienti da diverse categorie (20).

Sebbene i criteri dell'ITF siano stati efficaci nel distinguere la CA dalla cardiomiopatia dilatativa e dalla tachicardia idiopatica del tratto di efflusso ventricolare destro, concentrandosi sulle manifestazioni della malattia del ventricolo destro e presumendo l'assenza o il coinvolgimento solo lieve del ventricolo sinistro, hanno mostrato una scarsa sensibilità diagnostica per i fenotipi precoci/minori (in particolare con coinvolgimento del ventricolo sinistro) (114,119) e quindi nello screening familiare.

Nel 2010, è stata proposta una revisione delle linee guida diagnostiche con l'obiettivo di affrontare le criticità delle precedenti (21) le informazioni genetiche sono state integrate ai criteri di anamnesi familiare, e la presenza di una mutazione patogenetica è diventata un criterio diagnostico maggiore. Inoltre, sono stati aggiunti criteri quantitativi per la diagnosi di anomalie del ventricolo destro e l'uso della RM cardiaca.

Tuttavia, la diagnosi rimane problematica a causa della bassa specificità delle anomalie elettrocardiografiche, delle molteplici cause di aritmie ventricolari destre, delle difficoltà nell'utilizzo dell'imaging per valutare il ventricolo destro e dell'ambiguità dei test genetici.

La diagnosi è particolarmente ostica nei bambini poiché spesso presentano un fenotipo lieve. In questa popolazione, la RM cardiaca si è dimostrata più sensibile dell'ecocardiografia nel rilevare anomalie strutturali e funzionali. (120)

Criteri Task Force del 2010

Come riportato nella Tabella I, gli aspetti inclusi nella valutazione diagnostica sono i seguenti:

- 1) Alterazioni istopatologiche alla biopsia endomiocardica.
- 2) Anomalie morfo-funzionali all'ecocardiografia o alla RM cardiaca.
- 3) Alterazioni della depolarizzazione all'elettrocardiogramma (ECG).
- 4) Alterazioni della ripolarizzazione all'ECG.
- 5) Aritmie ventricolari.
- 6) Anamnesi familiare e analisi genetica.

In ogni categoria sono presenti criteri maggiori e criteri minori e la combinazione di questi porta a una diagnosi che, in base alla sua probabilità, viene classificata come:

1) Definita:

- 2 criteri maggiori oppure
- 1 criterio maggiore e 2 minori oppure

- 4 criteri minori provenienti da diverse categorie.

2) Borderline:

- 1 criterio maggiore e 1 minore oppure
- 3 criteri minori provenienti da diverse categorie.

3) Possibile:

- 1 criterio maggiore oppure
- 2 criteri minori provenienti da diverse categorie.

I criteri diagnostici per i bambini di età inferiore ai 14 anni sono gli stessi degli adulti, ad eccezione dell'inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali, che è considerata fisiologica in questa popolazione.

Dato che i criteri della Task Force del 1994 hanno dimostrato una bassa sensibilità nello screening familiare dei pazienti affetti, i criteri del 2010 hanno proposto di basare la diagnosi familiare di CA sulla rilevazione di una delle seguenti alterazioni in un membro della famiglia:

- I. Inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali da V1 a V3 in individui con più di 14 anni.
- II. Riscontro di potenziali tardivi positivi all'elettrocardiogramma a mediazione del segnale (SAECG).
- III. Tachicardia ventricolare con morfologia di blocco di branca sinistro all'ECG, ECG secondo Holter o durante il test da sforzo, o più di 200 extrasistoli ventricolari nelle 24 ore.
- IV. Lieve dilatazione globale e/o riduzione della frazione di eiezione del ventricolo destro con un ventricolo sinistro normale, o lieve dilatazione segmentale del ventricolo destro o ipocinesia regionale.

ALTERAZIONI ISTOPATOLOGICHE ALLA BIOPSIA ENDOMIocardICA		
Criterio Maggiore	<i>Miociti residui <60% all'analisi morfometrica (<50% se stimati), con sostituzione fibrosa o fibro-adiposa della parete libera del VD in almeno un campione di biopsia endomiocardica</i>	
Criterio Minore	<i>Miociti residui 60-75% all'analisi morfometrica (50-65% se stimati) con sostituzione fibrosa o fibro-adiposa della parete libera del VD in almeno un campione di biopsia endomiocardica</i>	
ANOMALIE MORFO-FUNZIONALI		
Criterio Maggiore	All'Ecocardiografia	<i>≥ 1 aree del VD acinetiche, discinetiche o aneurismatiche associate a: Diametro tratto di efflusso del VD in asse lungo > 32mm oppure Diametro tratto di efflusso del VD in asse corto >36 mm oppure Frazione di Accorciamento del VD < 33%</i>
	Alla RM Cardiaca	<i>≥ 1 aree del VD acinetiche, discinetiche o aneurismatiche associate a: Volume del VD ≥ 110 ml/m² (M) o ≥ 100 ml/m² (F)oppure Frazione di accorciamento del VD ≤ 40%</i>
	All'Angiografia	<i>≥ 1 aree del VD acinetiche, discinetiche o aneurismatiche</i>
Criterio Minore	All'Ecocardiografia	<i>≥ 1 aree del VD acinetiche, discinetiche o aneurismatiche associate a: Diametro tratto di efflusso del VD in asse lungo 29-32mm oppure Diametro tratto di efflusso del VD in asse corto 32-26mm oppure Frazione di accorciamento 33-39%</i>
	Alla RM Cardiaca	<i>≥ 1 aree del VD acinetiche, discinetiche o con contrazione dissincrona associate a: Volume del VD 100-109 ml/m² (M) o 90-99 ml/m² (F) oppure Frazione di Eiezione del VD 41-45%</i>
ALTERAZIONI DELLA DEPOLARIZZAZIONE		
Criterio Maggiore	<i>Onda Epsilon nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3)</i>	
Criterio Minore	<i>Tempo di attivazione terminale (onda S) in V1-V3 > 55 ms oppure Potenziali tardivi (almeno un filtro) all'ECG ad alta amplificazione</i>	

ALTERAZIONI DELLA RIPOLARIZZAZIONE	
Criterio Maggiore	Onde T negative in V1, V2 e V3 in assenza di blocco di branca destra in soggetti con più di 14 anni
Criterio Minore	Onde T negative in V1, V2, V3 e V4 in presenza di blocco di branca destra in soggetti con più di 14 anni oppure Onde T negative in V1 e V2 in soggetti con più di 14 anni oppure Onde T negative in V4, V5 e V6
ARITMIE VENTRICOLARI	
Criterio Maggiore	Tachicardia Ventricolare Sostenuta o Non Sostenuta ad asse superiore (QRS prevalentemente negativo in aVF)
Criterio Minore	Tachicardia Ventricolare Sostenuta o non sostenuta ad asse inferiore (QRS prevalentemente positivo in aVF) o sconosciuto oppure Almeno 500 Battiti Ectopici Ventricolare al giorno all'Holter
ANAMNESI FAMILIARE E ANALISI GENETICA	
Criterio Maggiore	Diagnosi definitiva di CA in un familiare di primo grado oppure Diagnosi autoptica (o da analisi di cuore trapiantato) di CA in un familiare di primo grado oppure Identificazione nel paziente in esame di una mutazione considerata come associata o probabilmente associata alla CA
Criterio Minore	Morte Improvvisa prematura (< 35 anni) di un familiare di primo grado da sospetta CA oppure Diagnosi definitiva di CA (in vivo o post-mortem) in un familiare di secondo grado

Tabella I: criteri diagnostici di Cardiomiopatia Aritmogena (Task Force internazionale 2010) (12)

(Per ognuna delle 6 categorie è possibile conteggiare un solo un criterio maggiore/minore). (VD=ventricolo destro; M=maschio; F=femmina)

1) ALTERAZIONI ISTOPATOLOGICHE E BIOPSIA ENDOMIOCARDICA

La biopsia endomiocardica transvenosa (EMB) è stata inclusa nella valutazione diagnostica della Cardiomiopatia Aritmogena dal 1994 (121). Questa procedura consente di ottenere campioni di tessuto cardiaco in vivo per la caratterizzazione istologica, rilevando la perdita di cardiomiociti e la presenza di sostituzione fibroadiposa, un criterio diagnostico importante. Tuttavia, la sensibilità dell'EMB è

limitata quando i campioni vengono prelevati dal setto, che è una regione raramente coinvolta nella malattia. È preferibile prelevare campioni dalla parete libera del ventricolo destro, dove la sostituzione fibroadiposa è transmurale e quindi più facilmente osservabile con questo approccio. Per migliorare la sensibilità diagnostica e ridurre il rischio di perforazione della parete, la procedura viene guidata dalla mappatura del voltaggio e dalla RM. (121,122)

A volte può essere difficile distinguere la lesione tipica della malattia da altre cause di infiltrazione adiposa o dalla presenza fisiologica di tessuto adiposo subepicardico nel cuore umano. Per questo motivo, i Criteri Task Force del 2010 hanno introdotto parametri di valutazione quantitativi concentrandosi sulla perdita di miocardio e sulla sua sostituzione fibrosa, piuttosto che sull'infiltrazione adiposa. Se l'analisi morfo-metrica mostra che i miociti residui sono inferiori al 60%, si considera un criterio maggiore, mentre se sono compresi tra il 65% e il 70%, si considera un criterio minore.

La biopsia endomiocardica non viene raccomandata di routine per la diagnosi di Cardiomiopatia Aritmogena e dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati, in particolare ai probandi con una forma sporadica di CA, in cui la diagnosi finale dipende dall'esclusione istologica di condizioni simili come la cardiomiopatia dilatativa, la miocardite o la sarcoidosi. (121)

È stato sviluppato un test immunocitochimico su campioni biopsici per valutare la distribuzione delle proteine desmosomiali nei casi di malattia. Tuttavia, è stato recentemente osservato che la rilocalizzazione di JUP non è un marker specifico della malattia, in quanto è presente anche nella sarcoidosi e nella miocardite a cellule giganti (90). Al contrario, sembra che la ridistribuzione di GSK3 β sia più specifica, ma sono necessari ulteriori studi per confermare questa osservazione. (123)

2) ANOMALIE MORFO-FUNZIONALI

Le anomalie strutturali e funzionali rilevanti nella CA includono la dilatazione globale del ventricolo destro (VD), con o senza una diminuzione della frazione di eiezione, e le anomalie regionali della cinetica parietale. L'ecocardiografia è un'opzione di imaging di prima linea grazie alla sua non invasività e ampia disponibilità. Viene utilizzata per valutare i pazienti con sospetta CA e per lo screening dei familiari (124).

L'ecocardiografia consente di valutare i criteri diagnostici morfo-funzionali, come la misurazione del diametro del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) nelle diverse proiezioni parasternali, il volume ventricolare destro e la frazione di accorciamento, tenendo conto delle differenze di sesso e superficie corporea. L'ecocardiografia è anche utile per i follow-up clinici dei pazienti affetti. Tuttavia, la valutazione del ventricolo destro tramite ecocardiografia presenta alcune limitazioni, come la complessa struttura del ventricolo destro e la finestra acustica del paziente, che possono influire sull'accuratezza delle misurazioni. Inoltre, l'ecocardiografia è un esame che richiede competenze operatorie e può variare a seconda dell'operatore.

Recentemente, la RM è diventata parte integrante della valutazione diagnostica della CA (113,125). Oltre a fornire informazioni sulle anomalie morfo-funzionali, la RM consente la caratterizzazione tissutale attraverso la valutazione dell'infiltrazione adiposa (utilizzando sequenze di densità protonica) e del late gadolinium enhancement (LGE), che permette di rilevare la presenza e la morfologia delle cicatrici fibrose nel miocardio. Questa tecnica migliora la sensibilità nel rilevare alterazioni strutturali precoci, altrimenti non rilevabili con le tradizionali tecniche di angiografia ed ecocardiografia, poiché non influisce sulla motilità cardiaca (126). Tuttavia, la RM cardiaca è anche soggetta a possibili errori diagnostici a causa della valutazione operatore-dipendente della cinetica del ventricolo destro, che è un criterio diagnostico importante. Ciò può portare a una bassa specificità e a una vasta variabilità tra gli osservatori, aumentando il rischio

di sovradiagnosi (127). Pertanto, una diagnosi di CA basata solo su anomalie strutturali o altri criteri diagnostici dovrebbe essere valutata con cautela

3) ALTERAZIONI DELLA DEPOLARIZZAZIONE

Le alterazioni della depolarizzazione ventricolare sono rilevabili tramite l'ECG a dodici derivazioni nella maggior parte dei pazienti con diagnosi definitiva di CA. Queste alterazioni includono il blocco di branca destro incompleto (raramente completo), il prolungamento della durata del complesso QRS precordiale destro con un ritardo nell'onda S (ritardo di attivazione terminale >55 ms), la frammentazione del QRS e le onde epsilon post-eccitazione (potenziali di piccola ampiezza che si verificano alla fine del complesso QRS o all'inizio del segmento ST).

Queste anomalie dell'ECG riflettono aree di conduzione intraventricolare lenta, in cui il tessuto miocardico sopravvissuto è circondato da tessuto grasso e fibroso. Ciò può causare la frammentazione dell'attivazione elettrica del miocardio ventricolare e predisporre ad aritmie ventricolari da rientro. (129,130)

Le onde epsilon sono presenti nei pazienti con malattia avanzata e che soddisfano altri importanti criteri diagnostici per la CA. Tuttavia, vi è una considerevole variabilità tra gli osservatori nella rilevazione delle onde epsilon, il che suggerisce che questo pattern dell'ECG dovrebbe essere valutato con cautela, specialmente nei pazienti senza altri criteri diagnostici. (131)

Il ritardo nell'attivazione può essere rivelato anche tramite tecniche di ECG ad alta risoluzione con registrazione (signal averaging ECG: SAECG), attraverso la presenza di potenziali tardivi nella porzione terminale del complesso QRS.

4) ALTERAZIONI DELLA RIPOLARIZZAZIONE

Le onde T negative nelle derivazioni precordiali anteriori (da V1 a V4) sono il risultato più comune osservato nell'elettrocardiogramma a 12 derivazioni (75,132).

La prevalenza di queste anomalie di ripolarizzazione varia tra il 19% e il 94% ed è più comune nei pazienti con sintomi evidenti rispetto ai familiari con espressione fenotipica precoce o meno pronunciata (133). È possibile che le onde T negative si estendano alle derivazioni precordiali laterali (V5 e V6), indicando un coinvolgimento diffuso del miocardio con sostituzione fibroadiposa e grave dilatazione del ventricolo destro e coinvolgimento del ventricolo sinistro (96).

Al contrario, nella forma dominante sinistra, si osserva un'inversione precoce dell'onda T principalmente nelle derivazioni inferiori e laterali sinistre.

Tuttavia, è importante considerare che l'inversione dell'onda T è fisiologica nei bambini di età inferiore ai 14 anni ed è comune negli atleti di origine afro-caraibica e in alcuni atleti di resistenza. Nell'interpretazione dell'inversione dell'onda T, è necessario valutare anche altri parametri di ripolarizzazione, come il punto J e il segmento ST, al fine di differenziare tra adattamento fisiologico e cardiomiopatia. (134)

5) ARITMIE VENTRICOLARI

Lo spettro delle aritmie ventricolari nella CA varia da singole extrasistoli ventricolari a tachicardie ventricolari sostenute o alla fibrillazione ventricolare. La gravità delle aritmie varia da paziente a paziente e nel corso della malattia.

Secondo i criteri diagnostici rivisti dell'International Task Force (ITF), la morfologia della tachicardia ventricolare (TV), sia sostenuta che non sostenuta, ha un impatto diagnostico diverso. Ad esempio, la presenza di una tachicardia ventricolare con morfologia a blocco di branca sinistra ad asse inferiore/indeterminato o la presenza di più di 500 battiti ventricolari ectopici all'ECG Holter delle 24 ore sono considerati criteri diagnostici minori a causa della loro bassa specificità, che potrebbe portare a una diagnosi errata di CA nei pazienti con TV idiopatica del tratto di efflusso ventricolare destro. Al contrario, la presenza

di una tachicardia ventricolare con morfologia a blocco di branca sinistra ad asse superiore è osservata in modo più specifico nei pazienti con CA ed è quindi considerata un criterio diagnostico maggiore. È importante notare che nelle varianti sinistre di CA, le aritmie ventricolari possono presentare una morfologia a blocco di branca destra, indicando la loro origine dal ventricolo sinistro.

Sebbene la frequenza di una tachicardia ventricolare sostenuta possa essere elevata, di solito è ben tollerata dal punto di vista emodinamico nei pazienti con funzione sistolica del ventricolo sinistro normale o leggermente ridotta (129). In alcuni casi, la tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta può essere indotta durante uno studio elettrofisiologico mediante stimolazione ventricolare programmata. Questo test fornisce informazioni sull'inducibilità della tachicardia ventricolare con diverse frequenze e morfologie, utile per differenziare la CA dalla TV idiopatica del tratto di efflusso ventricolare destro, che di solito è benigna e non familiare. A differenza della tachicardia ventricolare associata alla CA, la TV idiopatica del tratto di efflusso ventricolare destro è caratterizzata da una singola morfologia (blocco di branca sinistra/asse inferiore) e di solito non è indotta durante la stimolazione ventricolare programmata. (129)

La fibrillazione ventricolare può causare morte cardiaca improvvisa in qualsiasi momento durante il corso della malattia. Tuttavia, i pazienti che sperimentano la fibrillazione ventricolare o la morte cardiaca improvvisa sono spesso significativamente più giovani (età media di 23 anni) rispetto a quelli che presentano una tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta (età media di 36 anni).

Questo risultato è coerente con l'idea che la fibrillazione ventricolare colpisca principalmente i pazienti giovani con una malattia miocardica progressiva e biologicamente attiva, caratterizzata da morte cellulare acuta mediata dall'infiammazione. Al contrario, la tachicardia ventricolare monomorfa ben tollerata dal punto di vista emodinamico è causata da un meccanismo di rientro intorno a una cicatrice miocardica stabile, come risultato di un processo di riparazione che si verifica in una fase successiva della malattia e, di conseguenza, spesso in età più avanzata. (129).

6) ANAMNESI FAMILIARE ED ANALISI GENETICA

Come per altre forme di cardiomiopatia familiare, la CA presenta eterogeneità genetica. Tuttavia, a differenza delle altre forme di cardiomiopatia, la presenza di una mutazione genetica è un criterio diagnostico per la CA.

Nei criteri diagnostici precedenti (Task Force del 1994), la diagnosi istologica in un familiare era considerata un criterio maggiore, mentre la positività familiare per morte cardiaca improvvisa in giovane età (<35 anni) e/o la diagnosi clinica in un parente di primo o secondo grado erano considerati criteri minori.

Nei criteri diagnostici aggiornati del 2010, questa sezione è stata modificata per includere l'analisi genetica come criterio maggiore, identificando una mutazione "associata o probabilmente associata alla malattia" mediante l'uso di tecniche di sequenziamento di nuova generazione. Una mutazione patogena viene definita come "una alterazione del DNA associata alla CA che altera o si prevede che alteri la proteina codificata, la quale non è osservata o è rara in una grande popolazione di controllo non affetta da CA, o ha una correlazione dimostrata con il fenotipo della malattia in una genealogia certa".

Nel 2009, sono stati raccolti dati genetici da 57 pubblicazioni nell'ARVD/C Genetic Variants Database, che comprendeva 481 varianti in otto geni associati alla CA. Nel 2014, grazie alle tecniche di sequenziamento, il database è stato aggiornato con oltre 1400 varianti in 14 geni diversi, di cui 411 sono state dimostrate patogenetiche, mentre le altre 1000 varianti rimangono di significato ignoto. In particolare, delle 914 varianti nei geni desmosomiali (PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP), 362 sono state dimostrate patogenetiche e 522 sono di incerto significato, mentre delle 512 varianti nei geni non desmosomiali (TGF- β 3, TMEM-43, LMNA, PLN, DES, TTN, CTNNA-3), 49 sono risultate patogenetiche e 463 sono di incerto significato. (48)

In una revisione delle varianti patogenetiche per la CA, raccolte nei database Genetic Variants Database, Human Gene Mutation Database e ClinVar, sono state identificate 630 varianti patogenetiche monogeniche in 18 geni diversi, sebbene sia improbabile che due geni, OBSCN e MYBPC3, siano causa monogenica della malattia. (135)

Studi di popolazione hanno dimostrato che le varianti nei geni associati alla CA sono comuni e importanti mutazioni sono talvolta presenti anche nei controlli (136). Pertanto, è importante che la diagnosi di CA si basi principalmente sulle manifestazioni strutturali, istopatologiche e aritmiche della malattia, con la possibilità di conferma genetica. Attualmente, le linee guida raccomandano che il test genetico iniziale all'interno di una famiglia sia utilizzato per identificare individui affetti o portatori della mutazione. In caso di negatività per la mutazione genetica nel probando familiare, è possibile escludere ragionevolmente la malattia, mentre in caso di positività non è certo se la malattia sia presente o si svilupperà in futuro.

Criteri di Padova

Un recente documento internazionale di esperti ha effettuato una revisione completa delle prestazioni cliniche dei criteri diagnostici disponibili per la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (CA) e ha identificato possibili aree di miglioramento. (118)

I principali limiti dei criteri diagnostici Task Force del 2010 includono:

- a. La conoscenza ancora limitata della base genetica della malattia e la presenza di numerose varianti genetiche di incerta importanza;
- b. L'assenza di criteri specifici per la diagnosi dei diversi fenotipi della malattia, compresi quelli che coinvolgono il ventricolo sinistro;
- c. La mancanza di informazioni dettagliate sulla caratterizzazione dei tessuti mediante RM cardiaca con mezzo di contrasto (CE-RMC), che potrebbe aiutare nell'identificazione della fibrosi miocardica e svolgere un ruolo cruciale nella diagnosi accurata del fenotipo a dominanza sinistra.

I criteri di Padova, proposti come alternativa, si basano sull'approccio diagnostico alla CA sviluppato nel corso di trent'anni dal team multidisciplinare di ricercatori di base e cardiologi clinici dell'Università di Padova. Lo scopo di questi criteri è superare le criticità riscontrate nella diagnosi della CA introducendo nuovi criteri diagnostici che riguardano la caratterizzazione tissutale mediante CE-RMC, le

anomalie nell'ECG di depolarizzazione/ripolarizzazione e le caratteristiche delle aritmie ventricolari per la diagnosi del fenotipo a dominanza sinistra. (22)

Analogamente ai sistemi di punteggio precedenti del 1994 e del 2010, i criteri di Padova per la diagnosi della CA si basano su un approccio multiparametrico che comprende le stesse 6 categorie menzionate in precedenza per i criteri del 2010.

Le novità introdotte nei criteri diagnostici di Padova includono l'utilizzo della CE-RMC per la caratterizzazione tissutale al fine di rilevare la sostituzione fibro-adiposa del miocardio sia nel ventricolo destro che nel ventricolo sinistro. Sono stati aggiunti nuovi criteri ECG, come le anomalie di depolarizzazione/ripolarizzazione e le aritmie ventricolari, specifici per il coinvolgimento del ventricolo sinistro. (Tabella II)

Categoria	Ventricolo Destro (aggiornamento ITFC 2010)	Ventricolo Sinistro (nuovi criteri)
I. Anomalie morfo-funzionali ventricolari	<p>All'ecocardiografia, RMC o angiografia:</p> <p>Maggiore</p> <p>Acinesia, discinesia o rigonfiamento regionale della VD più uno dei seguenti: dilatazione globale della VD (aumento dell'VTD del VD secondo i nomogrammi specifici dei test di <i>imaging</i>);</p> <p>disfunzione sistolica globale del VD (riduzione della FE del VD secondo i nomogrammi specifici del test di <i>imaging</i>)</p> <p>Minore</p> <p>Acinesia regionale del VD, discinesia o aneurisma della parete libera del VD</p>	<p>All' ecocardiografia, RMC o angiografia:</p> <p>Minore</p> <p>Disfunzione sistolica globale del VS (depressione della FE del VS o riduzione dell'accorciamento longitudinale globale ecocardiografico), con o senza dilatazione del VS (aumento del VTD del VS secondo i nomogrammi specifici del test di <i>imaging</i> per età, sesso e superficie corporea)</p> <p>Minore</p> <p>Ipcinesia regionale del VS o acinesia della parete libera del VS, del setto o di entrambi</p>

<p>II. Anomalie strutturali miocardiche</p>	<p>Alla RMC:</p> <p>Maggiore LGE transmurale (modello a stria) di ≥ 1 regioni del VD (ingresso, uscita e apice in 2 proiezioni ortogonali)</p> <p>Da EMB (indicazioni limitate):</p> <p>Maggiore Sostituzione fibrosa del miocardio in ≥ 1 campione, con o senza tessuto adiposo</p>	<p>Maggiore LGE del VS (pattern stria) in ≥ 1 segmento del Bull's Eye (in 2 proiezioni ortogonali) della parete libera (subepicardica o miocardica), del setto o di entrambi (escluso LGE giunzionale settale)</p>
<p>III. Alterazioni della ripolarizzazione</p>	<p>Maggiore Onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre (V1, V2 e V3) oltre lo sviluppo puberale completo (in assenza di BBD completa)</p> <p>Minore Onde T invertite nelle derivazioni V1 e V2 in individui con sviluppo puberale completo (in assenza di BBD completo)</p> <p>Onde T invertite in V1, V2, V3 e V4 in individui con sviluppo puberale completo in presenza di BBD completo.</p>	<p>Minore Onde T invertite nelle derivazioni precordiali sinistre (V4-V6) (in assenza di BBS completa)</p>
<p>IV. Alterazioni della depolarizzazione</p>	<p>Minore Onda epsilon (segnale riproducibile di bassa ampiezza tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T) nelle derivazioni</p>	<p>Minore Bassi voltaggi del QRS (< 0.5 mV da picco a picco) nelle derivazioni periferiche (in assenza di obesità, enfisema o versamento pericardico)</p>

	<p>precordiali destre (da V1 a V3)</p> <p>Durata di attivazione terminale del QRS ≥ 55 ms misurata dal nadir dell'onda S alla fine del QRS, compreso R', in V1, V2, o V3 (in assenza di BBD completa)</p>	
V. Aritmie ventricolari	<p>Maggiore</p> <p>Frequenti extrasistoli ventricolari (>500 per 24 ore), tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta di morfologia BBS</p> <p>Minore</p> <p>Frequenti extrasistoli ventricolari (>500 per 24 ore), tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta di morfologia BBS con asse inferiore ("RVOT pattern")</p>	<p>Minore</p> <p>Frequenti extrasistoli ventricolari (>500 per 24 ore), tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta con morfologia BBD (escluso il "pattern fascicolare")</p>
VI. Storia familiare/Genetica	<p>Maggiore</p> <p>CA confermata in un parente di primo grado che soddisfa i criteri diagnostici</p> <p>CA confermata patologicamente all'autopsia o all'intervento chirurgico in un parente di primo grado</p> <p>Identificazione di una mutazione patogena o probabilmente patogena di CA nel paziente in valutazione</p> <p>Minore</p> <p>Storia di CA in un parente di primo grado in cui non è possibile o pratico determinare se il membro della famiglia soddisfa i criteri diagnostici</p> <p>Morte improvvisa prematura (<35 anni di età) dovuta a sospetta CA in un parente di primo grado</p> <p>CA confermata patologicamente o da criteri diagnostici in un parente di secondo grado</p>	

Tabella II: Criteri di Padova (13)

L'accuratezza diagnostica dei criteri di Padova per la forma a dominanza sinistra varia a seconda della variante della malattia, se coinvolge entrambi i ventricoli o solo il ventricolo sinistro: nella forma a coinvolgimento biventricolare, la specificità delle anomalie fenotipiche del ventricolo sinistro è confermata dal soddisfacimento simultaneo dei criteri per il ventricolo destro. Tuttavia, nella forma a dominanza sinistra senza o con lievi anomalie cliniche nel ventricolo destro, la diagnosi non può basarsi esclusivamente sui criteri fenotipici del ventricolo sinistro in quanto manca di specificità sufficiente, a causa dell'intersezione fenotipica con altre malattie miocardiche come la cardiomiopatia dilatativa, la miocardite o la sarcoidosi cardiaca. Pertanto, per la diagnosi della variante a dominanza sinistra, oltre alle caratteristiche fenotipiche della malattia, è necessaria anche la conferma genetica.

Inoltre, simile alla diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica (in cui è richiesta l'ipertrofia del ventricolo sinistro), poiché anche la CA è una patologia strutturale, la sua diagnosi richiede almeno un criterio maggiore o minore di natura morfo-funzionale (categoria I) o strutturale (categoria II) che coinvolga il ventricolo destro o sinistro, indipendentemente dai criteri elettrocardiografici e genetici. (Figura 2)

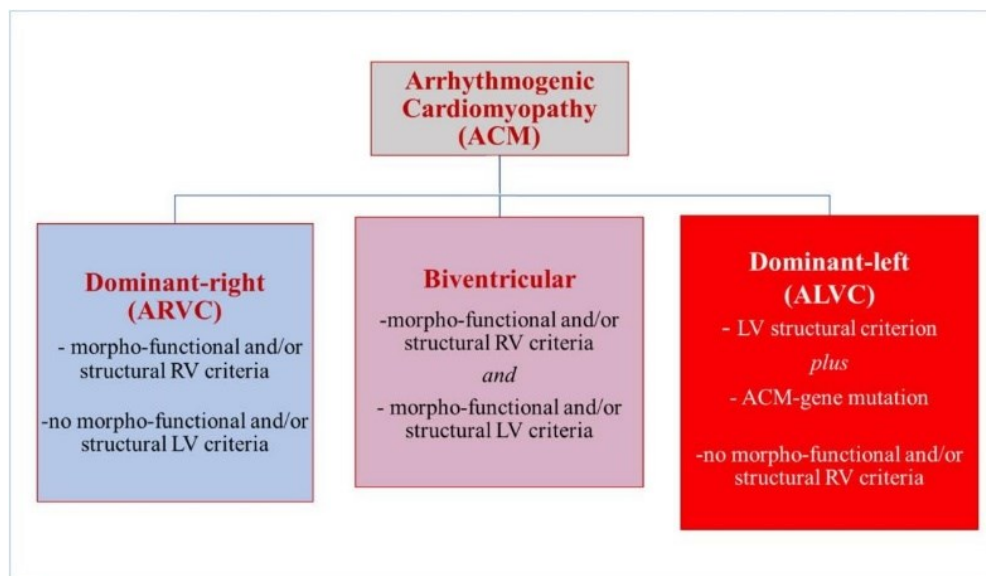


Figura 2: Diagnosi delle varianti fenotipiche di CA in base ai criteri di Padova (13)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Esistono diverse condizioni che possono imitare il fenotipo della cardiomiopatia aritmogena (CA) e vengono chiamate fenocopie. Queste condizioni includono aritmie primarie e malattie strutturali del miocardio del ventricolo destro (VD), ventricolo sinistro (VS) o di entrambi. La diagnosi differenziale è spesso difficile a causa della complessità dei dati clinici e può spiegare le discrepanze nell'incidenza segnalata di insufficienza cardiaca nei pazienti con CA. (75,99)

Condizioni aritmiche primarie

Le condizioni di aritmia primaria che possono assomigliare alla CA includono la tachicardia ventricolare idiopatica originante dal tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) e la sindrome di Brugada.

- RVOT-VT:

Questa condizione, a differenza della CA, non è ereditaria e non è causata da mutazioni genetiche. I pazienti con RVOT-VT idiopatica mostrano ECG e test di imaging normali e la tachicardia ventricolare è inducibile mediante test all'isoproterenolo ma non mediante stimolazione ventricolare programmata. Nella RVOT-VT, l'origine settale della tachicardia ventricolare è più comune rispetto alla CA, in cui è coinvolta principalmente la parete libera del VD con risparmio del setto. La morfologia a blocco di branca sinistro/asse inferiore della tachicardia ventricolare suggerisce la presenza di RVOT-VT idiopatica, mentre la presenza di morfologie multiple, spontanee o indotte, indica fortemente la presenza di CA. (118)

- Sindrome di Brugada:

La sindrome di Brugada differisce dalla CA per i geni coinvolti, l'assenza di alterazioni morfologiche evidenti del miocardio, la modulazione autonoma e farmacologica delle anomalie dell'ECG, i meccanismi delle aritmie e l'outcome. (137) (*Figura 3*)

	Brugada syndrome	ARVC
Age of presentation (years)	30–40	15–30
Gender	M > F (8:1)	M > F (3:1)
Distribution	World-wide (predominantly Southeast Asia)	World-wide
Inheritance	AD	AD (AR)
Predominant pathogenetic genes	SCN5A gene	Desmosomal genes
Typical symptoms	Syncope, cardiac arrest Especially nocturnal	Palpitations, syncope, cardiac arrest
ECG repolarization	Right precordial ST elevation and TWI	Right precordial TWI
ECG depolarization	RBBB/LAD	Right precordial QRS prolongation, e waves
AV conduction times	Prolonged PR/HV interval	Normal
Variability of ECG changes	Dynamic	Fixed
Imaging	Normal (or mild RVOT dilatation)	Structural RV (and LV) abnormalities with global and regional dilation and dysfunction
Biopsy	Normal	Fibrofatty replacement
Ventricular arrhythmias	Polymorphic VT, VF	Monomorphic VT, VF
Mechanism of VT	Phase 2 re-entry or local micro-reentry	Scar-related macro-reentry
Programmed ventricular stimulation	Inducibility of VF	Inducibility of monomorphic VT or VF
Natural history	Sudden death	Sudden death, heart failure

Figura 3: Confronto tra Sindrome di Brugada e Cardiomiopatia Aritmogena (118)

Malattie strutturali del miocardio

Esistono diverse malattie strutturali del muscolo cardiaco che possono imitare le caratteristiche cliniche della cardiomiopatia aritmogena dominante destra (ARVC).

- Cardiopatie congenite:

Alcune cardiopatie congenite caratterizzate da sovraccarico di volume e dilatazione del VD per shunt sinistro-destro possono essere confuse con la ARVC, specialmente negli adolescenti. Tuttavia, a differenza della CA, queste condizioni non presentano anomalie nella cinetica regionale del VD e la sintomatologia tipica comprende dispnea e astenia anziché aritmie come palpitazioni e sincope. (138)

Per quanto riguarda la malattia di Uhl, anomalia congenita in cui il miocardio del ventricolo destro non si sviluppa predisponendo allo sviluppo di scompenso cardiaco congestizio, la differenziazione definitiva dalla CA può essere raggiunta tramite RM cardiaca

- Deformità del torace:

Il pectus excavatum o carenatum e l'agenesia pericardica possono causare cambiamenti nell'ECG e anomalie ecocardiografiche nel ventricolo destro (VD) che possono imitare la ARVC.

- **L'ipertensione polmonare**

Può essere causa di anomalie nel ventricolo destro a causa dell'aumento di pressione nelle arterie polmonari, ma non è presente nella ARVC.

- **Cuore d'atleta**

La dilatazione del ventricolo destro che si verifica negli atleti agonisti può imitare il rimodellamento patologico nella ARVC. Tuttavia, il cuore dell'atleta si differenzia dalla ARVC per l'assenza di sostituzione fibroadiposa del miocardio, discinesia regionale all'ecocardiografia o alla RM cardiaca, presenza di fibrosi miocardica focalizzata (LGE) alla RM cardiaca e alterazioni dell'ECG nella depolarizzazione/ripolarizzazione. Inoltre, la biopsia endomiocardica può essere necessaria per una diagnosi differenziale più precisa. (140)

- **Malattie strutturali del muscolo cardiaco:**

Alcune malattie strutturali del muscolo cardiaco possono imitare le caratteristiche cliniche della CA sinistra. Queste includono la Cardiomiopatia Dilatativa (CMD), il coinvolgimento cardiaco nei disturbi neuromuscolari genetici, la miocardite, la sarcoidosi, il diverticolo o l'aneurisma ventricolare congenito e la malattia di Chagas.

- **Cardiomiopatia Dilatativa**

Le varianti dominanti sinistre della Cardiomiopatia Aritmogena (CA) e della Cardiomiopatia Dilatativa (CMD) presentano fenotipi ampiamente sovrapponibili, con compromissione della funzione sistolica e fibrosi miocardica. La diagnosi clinica della CMD non ischemica si basa sulla presenza di dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro non spiegata da condizioni di carico anomale o malattia coronarica. Nel meccanismo patogenetico della CMD, la compromissione della contrattilità miocardica è il fattore primario, portando a dilatazione e rimodellamento compensatorio del ventricolo sinistro in senso ipertrofico eccentrico al fine di preservare la gittata sistolica.

Le caratteristiche distintive della CA, sia biventricolare che dominante sinistra, rispetto alla CMD includono bassi voltaggi del complesso QRS (<0,5 mV) nelle derivazioni degli arti, inversione dell'onda T nelle derivazioni inferolaterali,

tendenza precoce alle aritmie non correlata alla gravità della disfunzione sistolica e un pattern morfo-funzionale di "ventricolo sinistro ipocinetico, non dilatato e fibrotico" evidenziato dalla RM cardiaca. La CA si caratterizza per una maggiore presenza di fibrosi miocardica/late gadolinium enhancement (LGE), che spesso coinvolge i segmenti inferolaterali del ventricolo sinistro (rispetto al setto coinvolto nella CMD), con un impatto diretto sulla funzione sistolica. La fibrosi nella CA presenta tipicamente un pattern a strie con coinvolgimento subepicardico, mentre nella CMD è di tipo a macchie e mediomurale. (138)

È stato identificato un sottogruppo di pazienti con CMD che manifesta un fenotipo aritmico nelle fasi iniziali, in assenza di manifestazioni evidenti di insufficienza cardiaca (definito come "cardiomiopatia dilatativa con fenotipo aritmico") (141). La diagnosi differenziale tra queste due condizioni è spesso complessa e, nell'era precedente all'utilizzo della RM cardiaca, sono stati riportati casi di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con una diagnosi errata di CMD, in cui solo l'esame patologico del cuore espuntato ha rivelato una predominanza di CA sinistra. (142)

Le forme di CMD con mutazioni nei geni DSP o FLNC presentano una maggiore tendenza alle aritmie e una compromissione regionale più pronunciata del ventricolo sinistro rispetto alla forma classica di CMD associata a mutazioni nei geni LMNA, BAG1, RBM20, SCN5A e geni sarcomerici. Inoltre, queste forme mostrano tipicamente la presenza di una cicatrice subepicardica a forma di anello, indicativa di una predominanza sinistra della CA. (46,143)

In particolare, i portatori di mutazione che presentano una diagnosi di CMD manifestano la stessa tendenza alle aritmie e allo sviluppo progressivo riscontrati nei pazienti con diagnosi di CA, suggerendo l'esistenza di una sindrome che comprende entrambe le condizioni. È stato osservato che alcuni pazienti con diagnosi di CMD presentano una diagnosi possibile o borderline di CA. (53)

Inoltre, Spezzacatene et al. hanno identificato nel 38,2% dei pazienti con diagnosi di CMD una coorte di soggetti che soddisfano i criteri per il fenotipo aritmogeno della CMD (141)

- **Disordini neuromuscolari genetici**

La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) può svilupparsi in pazienti affetti da diversi disturbi neuromuscolari di natura genetica, e può manifestarsi in precedenza, contemporaneamente o successivamente alle disfunzioni muscolari scheletriche. Il coinvolgimento del miocardio spesso fa parte dello spettro delle manifestazioni patologiche della malattia; tuttavia, in alcuni casi la disfunzione sistolica ventricolare e/o le anomalie del ritmo e della conduzione possono rappresentare l'unica manifestazione fenotipica della mutazione genetica nel contesto neuromuscolare.

La diagnosi differenziale definitiva tra una malattia neuromuscolare e la CA si ottiene individuando eventuali segni di coinvolgimento muscoloscheletrico associati. Nel caso di una cardiomiopatia neuromuscolare isolata, senza coinvolgimento del muscolo scheletrico, in presenza di difetti genetici neuromuscolari responsabili di distrofie muscolari congenite (come il gene LMNA) o miopatie miofibrillari (come il gene FLNC), è necessario confermare la presenza di una mutazione genetica specifica mediante test molecolare. In questi casi, il ventricolo tende a presentarsi non dilatato e fibrotico, come nella CA sinistra, piuttosto che gravemente dilatato e disfunzionale, come nella Cardiomiopatia Dilatativa (CMD).

Inoltre, similmente alla CA sinistra, le aritmie ventricolari potenzialmente pericolose per la vita possono manifestarsi precocemente nel corso della malattia neuromuscolare, anche in assenza di disfunzione sistolica del ventricolo. (142)

- **Miocardite acuta**

La diagnosi differenziale tra cardiomiopatia aritmogena e miocardite acuta o cicatrice post-miocarditica richiede un'accurata anamnesi, uno screening clinico familiare, la valutazione dell'ECG, l'imaging per verificare il coinvolgimento del ventricolo destro e i test genetici molecolari. La presenza di una cicatrice isolata fibro-adiposa nel ventricolo sinistro, come evidenziato da autopsie in soggetti deceduti improvvisamente o da RM cardiaca con enhancement tardivo al gadolinio (LGE) in pazienti vivi, è stata identificata come causa di aritmie ventricolari minacciose nei giovani e negli atleti (116,144). Questa cicatrice è considerata generalmente di natura post-miocarditica, ma sono stati riportati casi con questo

pattern in contesti di ricorrenza familiare e positività per mutazioni genetiche nei geni desmosomiali (DSP) e non desmosomiali (PLN, FLNC) (32,114), suggerendo una ridefinizione diagnostica come variante fenotipica di CA sinistra segmentale.

Attualmente non esistono criteri di imaging definiti per differenziare la cicatrice post-miocarditica dalla cardiomiopatia ereditaria. L'enhancement tardivo subepicardico/mediomurale nel ventricolo sinistro alla RM cardiaca può suggerire una miocardite, ma non è diagnostico e richiede un'attenta anamnesi familiare e uno screening per escludere la CA sinistra.

- **Sarcoidosi**

La sarcoidosi è una malattia sistemica infiammatoria di eziologia sconosciuta che coinvolge tipicamente i polmoni, il fegato, la pelle e gli occhi. La sarcoidosi cardiaca è il fenotipo più difficile da distinguere dalla CA. Il coinvolgimento cardiaco di solito viene diagnosticato in pazienti con malattia multiorgano, mentre la sarcoidosi cardiaca isolata è meno comune.

Gli studi autoptici hanno rivelato che il setto nel ventricolo sinistro è generalmente colpito da infiltrazione granulomatosa e fibrosi, e la parete libera del ventricolo destro può essere coinvolta nel 40% dei casi (145). La sarcoidosi cardiaca e la CA condividono manifestazioni cliniche come la dilatazione/disfunzione biventricolare e aritmie ventricolari pericolose.

Una delle caratteristiche distintive della sarcoidosi cardiaca è la presenza di anomalie di conduzione intra-hissiane, come il blocco di branca e il blocco AV, dovute alla localizzazione comune dei granulomi sarcoidi nel setto interventricolare basale (146).

Le modalità di imaging non invasive come la RM cardiaca e la tomografia a emissione di positroni sono sempre più utilizzate per una caratterizzazione precisa dell'infiammazione miocardica (138). Sebbene non ci siano reperti specifici alla RM cardiaca per identificare la sarcoidosi cardiaca, un intenso segnale di enhancement tardivo e un coinvolgimento prominente dei punti di inserzione del ventricolo destro con estensione diretta e contigua attraverso il setto del ventricolo destro (hook sign) forniscono un'elevata probabilità di diagnosi di sarcoidosi (146).

La captazione regionale del fluorodeossiglucosio evidenziata dalla tomografia a emissione di positroni indica lesioni infiammatorie attive.

La diagnosi di sarcoidosi cardiaca in pazienti con coinvolgimento sistemico si basa su caratteristiche cliniche e di imaging coerenti con la malattia, oltre a prove istologiche di granulomi a cellule epiteliali non caseificanti in uno o più organi. In generale, la presenza di linfadenopatia mediastinica in associazione con anomalie ventricolari cardiomiopatiche dovrebbe far sospettare la sarcoidosi cardiaca. La diagnosi definitiva di sarcoidosi cardiaca isolata si basa sull'endomiocardio biopsia, preferibilmente guidata dalla tomografia a emissione di positroni o dalla RM cardiaca. (147)

Il valore limitato delle caratteristiche cliniche e dei test diagnostici di routine per la diagnosi differenziale è dimostrato da una prevalenza del 15% di infiammazione granulomatosa sarcoidea non precedentemente riconosciuta alla BEM di pazienti che soddisfano i TFC per la CA definitiva. (148)

- **Malattia di Chagas**

Un'anamnesi suggestiva e una sierologia positiva consentono di identificare la malattia di Chagas cardiaca, che presenta caratteristiche simili alla CA biventricolare, come dilatazione ventricolare, disfunzione sistolica, aneurisma apicale del ventricolo sinistro e propensione aritmica, incluso il rischio di aritmie fatali.

TERAPIA

Terapia farmacologica

Beta-bloccanti: le aritmie ventricolari e l'arresto cardiaco nella CA sono solitamente promosse dalla stimolazione adrenergica e si verificano tipicamente durante o poco dopo un'attività fisica. Pertanto, i beta-bloccanti sono raccomandati nei pazienti affetti da CA sintomatici per complessi ventricolari prematuri (PVC) frequenti e tachicardie ventricolari non sostenute (TVNS), pazienti con TV sostenute ricorrenti, terapie adeguate dell'ICD o interventi inadeguati dell'ICD risultanti da tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare o fibrillazione/flutter atriale con alta

frequenza ventricolare. Inoltre, poiché riducono lo stress sulla parete ventricolare, sono considerati farmaci di prima linea nella gestione dell'insufficienza cardiaca e dovrebbero essere prescritti a tutti i pazienti con una diagnosi definita di CA, indipendentemente dalle aritmie. Finora, l'utilizzo in prevenzione primaria di questi farmaci nei portatori di geni senza manifestazioni cliniche non è giustificato (112,113).

Farmaci antiaritmici: quando i beta-bloccanti da soli non sono sufficienti a controllare il carico aritmico, è indicata la terapia farmacologica antiaritmica per i pazienti sintomatici con PVC frequenti e/o TVNS. In particolare, il sotalolo e l'amiodarone (da soli o in associazione con beta-bloccanti) sono i farmaci più efficaci con un rischio relativamente basso di proaritmie (112,113).

Farmaci per l'insufficienza cardiaca: il trattamento farmacologico standard per l'insufficienza cardiaca (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, beta-bloccanti e diuretici) è raccomandato nei pazienti che sviluppano insufficienza cardiaca destra, sinistra o biventricolare (113).

Nuovi farmaci: le strategie terapeutiche mirate alle vie del Wtn/ β e del NF κ B sembrano ridurre la malattia nei modelli animali e potrebbero quindi essere opzioni promettenti in futuro (114).

Ablazione con catetere: l'ablazione con catetere dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica per i pazienti sintomatici per PVC o TV o frequenti interventi adeguati dell'ICD su sVT nonostante una terapia medica ottimale, al fine di migliorare i sintomi e prevenire gli shock dell'ICD, (112). Le prime esperienze con questa tecnica hanno riportato alti tassi di successo in acuto seguiti da alti tassi di recidive a causa della natura progressiva della malattia che porta allo sviluppo di molteplici foci aritmogeni nel tempo (115-117). Inoltre, le regioni di sostituzione fibroadiposa, considerate il substrato aritmogeno per la TV, sono per lo più localizzate negli strati subepicardici del ventricolo destro, spiegando in parte il fallimento dell'approccio tradizionale endocardico. L'ablazione con catetere epicardica sembra essere un approccio fattibile e più efficace per i pazienti in cui uno o più interventi endocardici non hanno avuto successo (113,118). È importante sottolineare che né i farmaci antiaritmici né l'ablazione con catetere hanno

dimostrato di ridurre il rischio di morte improvvisa. Pertanto, dovrebbero essere considerati come misure per ridurre la frequenza degli episodi aritmici piuttosto che come fattori migliorati a livello prognostico. L'unica terapia efficace per la prevenzione della morte improvvisa in tali pazienti è l'impianto di un ICD (113).

Impianto di ICD: per quanto riguarda la raccomandazione di impianto di ICD nei pazienti affetti da CA, sono state definite tre categorie di rischio ("alto", "moderato" e "basso").

Coloro con una storia di arresto cardiaco o sVT instabile dal punto di vista emodinamico o disfunzione ventricolare grave (sia del ventricolo destro che sinistro) sono considerati soggetti ad "alto rischio" e ricevono una raccomandazione di classe I per l'impianto di ICD.

I pazienti con fattori di rischio significativi, come sincope, TV non sostenute o disfunzione moderata del ventricolo destro, sinistro o di entrambi i ventricoli, vengono classificati come soggetti a "rischio intermedio" e ricevono una raccomandazione di classe IIa per l'impianto di ICD.

Recentemente è stato proposto un sistema di punteggio che include ECG, RM e grado di instabilità elettrica (107). Poiché la presenza di cicatrici nella CA potrebbe non influenzare le prestazioni del ventricolo sinistro ma potrebbe comunque innescare eventi aritmici avversi, si dovrebbe considerare l'impianto di un ICD per la prevenzione primaria in presenza di esteso LGE ed estesa fibrosi anche se la funzione sistolica del ventricolo sinistro non è gravemente compromessa (113).

Trapianto di cuore: il trapianto di cuore rappresenta l'ultima opzione terapeutica per i pazienti affetti da CA in stadi avanzati della malattia che soffrono di insufficienza cardiaca congestizia refrattaria e/o svariate aritmie incontrollabili, nonostante i tentativi precedenti con ablazione con catetere e terapia ICD (113).

RUOLO DELLO SPORT NELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

L'attività sportiva, in particolare quella di endurance, è da tempo riconosciuta come il principale trigger aritmico nei pazienti affetti da CA (171). Studi recenti hanno evidenziato che l'esercizio intenso può influenzare e promuovere la penetranza fenotipica e la progressione della malattia sia negli studi su animali che nelle famiglie affette da CA (171).

Il rischio di morte improvvisa durante l'esercizio e l'aumento della velocità di progressione di malattia sono il motivo principale per cui si consiglia ai pazienti con CA di astenersi dall'attività sportiva. L'impianto di un defibrillatore cardiaco (ICD) può proteggere da morte improvvisa causata da aritmie ventricolari e teoricamente potrebbe consentire la partecipazione sportiva agli atleti affetti da CA ma non arresta la progressione di malattia.

In passato, si è molto dibattuto riguardo alla possibile interferenza dell'esercizio fisico intenso sull'efficacia e la sicurezza dell'ICD, tra cui: aumentare il rischio di scariche inappropriate, danneggiare il dispositivo o causare guasti all'elettrocattetero (170) (Figura 4). Tuttavia, uno studio internazionale che ha coinvolto 372 atleti ha fornito dati rassicuranti sulla partecipazione sportiva dei portatori di ICD, non registrando morti per aritmie, arresti cardiaci rianimati o lesioni da scariche inappropriate durante il periodo di follow-up, né un aumento del rischio di malfunzionamento tecnico. D'altra parte, in linea con la comprensione fisiopatologica della CA, lo studio ha confermato l'effetto dannoso dello sport agonistico sull'esito aritmico dei pazienti con CA, dimostrando che la presenza di una CA sottostante era l'unica variabile associata agli shock ICD indotti dall'esercizio (172). La pratica di sport da parte dei portatori di ICD è potenzialmente associata a un aumento del rischio di tachiaritmie ventricolari adrenergico-dipendenti, lesioni agli atleti causate dalla perdita di coscienza dovuta a una tachiaritmia sincopale prima dell'intervento dell'ICD, progressione dell'espressione fenotipica e accelerazione della malattia cardiomiopatica aritmogena sottostante e scariche inappropriate causate da tachicardia

sopraventricolare durante l'attività sportiva o da danni all'elettrocattetero con oversensing del canale ventricolare.

Uno studio condotto su 129 pazienti arruolati nel registro Johns Hopkins ACM, di cui l'80% erano atleti impegnati in attività sportiva intensa prima della diagnosi (>936 MET*Ore annuali), ha dimostrato che la continuazione dell'attività fisica ad alta intensità dopo l'impianto di un ICD era associata a un peggioramento dell'esito aritmico

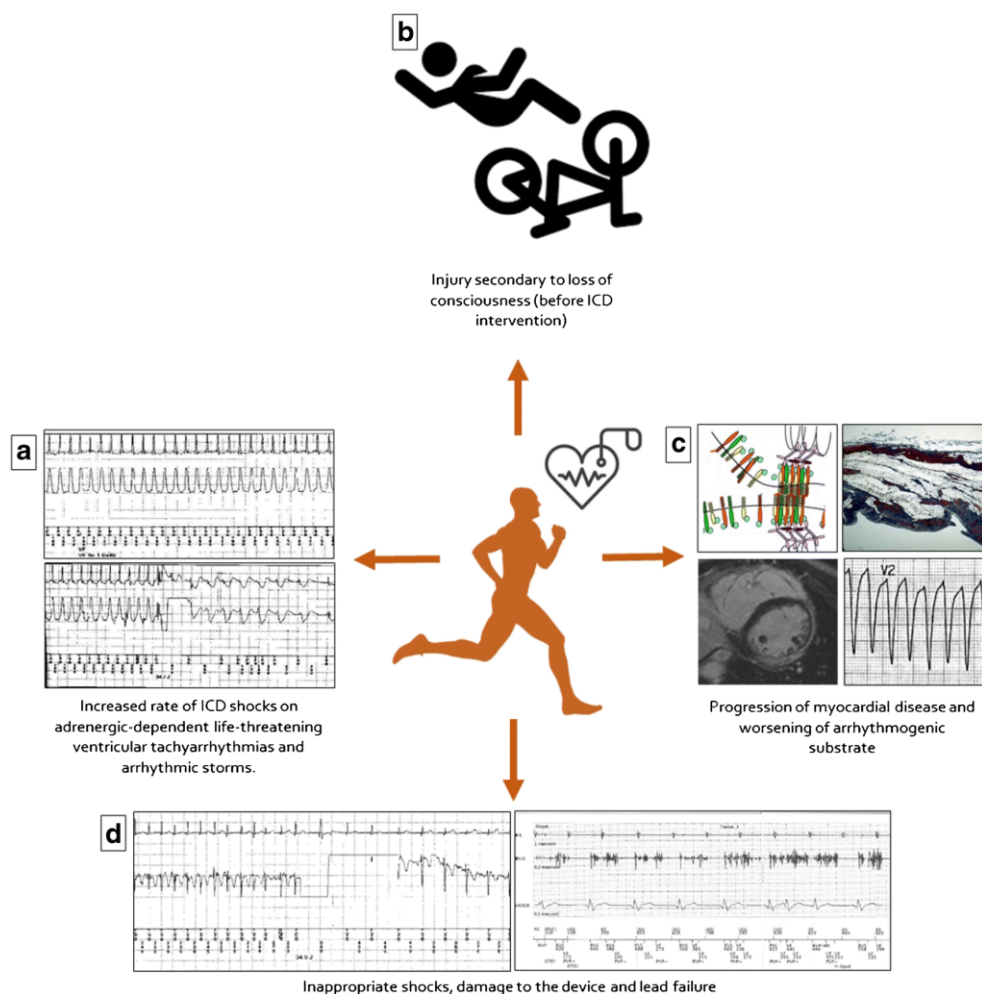


Figura 4: Potenziali effetti collaterali in pazienti affetti da CA e con defibrillatore cardiaco impiantabile (171)

Più della metà dei pazienti (66 su 129) non ha avuto scariche inappropriate durante un periodo di follow-up mediano di 5,1 anni. Inoltre, è emerso che la probabilità di ricevere una scarica appropriata era direttamente correlata alla riduzione dell'attività

fisica rispetto al livello basale. La correlazione tra la riduzione dell'attività fisica e l'esito aritmico è stata rafforzata dopo l'aggiustamento per i fattori demografici, l'attività fisica precedente alla presentazione e i fattori di rischio aritmico noti. Va notato che la riduzione della quantità di esercizio, considerando anche l'intensità dell'attività, ha dimostrato un effetto maggiore nella riduzione del rischio aritmico rispetto al semplice mantenimento della stessa intensità per una durata più breve (171). Inoltre, è importante sottolineare che le ragioni per la restrizione dell'attività agonistica negli individui giovani con ICD vanno oltre l'aumento del rischio aritmico. Come discusso in precedenza, l'esercizio intenso contribuisce alla progressione della malattia accelerando il processo di morte dei cardiomiociti e la sostituzione fibroadipocitaria, peggiorando così la disfunzione ventricolare.

In conclusione, vi è accordo generale sul fatto che l'impianto di un ICD non dovrebbe essere considerato sufficiente per la partecipazione di pazienti con CA a sport agonistici o attività fisiche non competitive ad alta intensità. Inoltre, come evidenziato dalla Tabella III, la letteratura è concorde nel sostenere che l'attività fisica di elevata intensità aumenti la probabilità di eventi aritmici, morte improvvisa e anticipazione della comparsa di malattia e della sua sintomatologia e pertanto deve essere sconsigliata anche nelle forme sinistre di CA nonostante la letteratura si sia dedicata maggiormente alla forma destra.

Citazioni	Scopo e struttura dello studio	Definizione della popolazione in studio e caratteristiche	Risultati principali
James CA et al. J Am Coll Cardiol. 2013 [16••]	<p>Testare l'ipotesi che l'esercizio influenzi la penetranza correlata all'età, il rischio aritmico e la progressione verso l'insufficienza cardiaca nella CA</p> <p>Tipo di studio: Osservativo, retrospettivo.</p>	<p>Popolazione studiata: 87 pazienti con mutazione desmosomiale associata a CA (76 PKP2, 7 DSG2, 3 DSP, 1 DSC2)</p> <p>Definizioni: gli sport di <i>endurance</i> erano sport con un'elevata richiesta dinamica (>70% Max O₂), praticati per almeno 50 ore/anno ad intensità vigorosa.</p>	<p>I 56 atleti di resistenza affetti da CA presentavano:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sintomi sviluppati in giovane età 2. Avevano una sopravvivenza libera da eventi come Tachicardia ventricolare e Fibrillazione ventricolare nel corso della vita inferiore 3. Avevano una sopravvivenza libera da eventi di Morte improvvisa inferiore nel corso della vita
Sawant ACM et al., J Am Heart Assoc. 2014 [17]	<p>Indagare se l'esercizio è associato all'insorgenza di CA gene-elusivo e se ha un impatto differenziale nei pazienti desmosomiali e gene-elusivi.</p> <p>Tipo di studio: Osservativo, retrospettivo.</p>	<p>Popolazioni studiata: Pazienti con CA che soddisfino i criteri della Task Force ACM 2010 rivisti.</p> <p>Definizioni: gli sport di <i>endurance</i> erano sport con un'elevata richiesta dinamica (>70% Max O₂), praticati per almeno 50 ore/anno ad intensità vigorosa.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. I pazienti con diagnosi di CA senza mutazioni desmosomiali hanno svolto un esercizio significativamente più intenso prima della manifestazione clinica rispetto ai portatori di mutazioni desmosomiali 2. Pazienti senza mutazione desmosomiale avevano meno probabilità di appartenere ad una famiglia con storia di CA 3. L'esercizio fisico influenza maggiormente il decorso della malattia nei pazienti con CA geneticamente definita elusiva. L'esercizio ad alta intensità è stato associato a un'età di insorgenza significativamente più precoce, a una malattia strutturale peggiore alla presentazione clinica e a una minore libertà dall'aritmia ventricolare nel follow-up

<p>Saberniak J et al. Eur J Heart Fail 2014 [18]</p>	<p>Studiare l'impatto dell'esercizio fisico vigoroso sulla funzione miocardica nei pazienti con CA e nei loro familiari che risultavano positive alla mutazione.</p> <p>Tipo di studio: Osservazionale, trasversale.</p>	<p>Popolazioni di studio: 110 pazienti, 65 pazienti con indice CA e 45 membri della famiglia positivi alla mutazione.</p> <p>Definizioni: L'intensità dell'attività fisica è stata classificata come vigorosa se ≥ 6 MET. La durata dell'esercizio regolarmente svolto è stata espressa in anni. I soggetti con una storia di attività fisica con intensità ≥ 6 MET per ≥ 4 h/settimana (≥ 1440 MET \times min/settimana) per ≥ 6 anni sono stati definiti come atleti.</p>	<p>I pazienti CA con una storia di attività fisica, rispetto ai non atleti affetti da CA, avevano:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Funzione Ventricolare destra e sinistra ridotta 2. Esito peggiore, con frequenza più alta e insorgenza precoce di aritmie ventricolari 3. Necessità di trapianto cardiaco
<p>Ruwald ACM et al., Eur Heart J 2015 [19]</p>	<p>Valutare gli effetti della partecipazione sportiva agonistica e ricreativa sull'età alla prima insorgenza dei sintomi e sul rischio di Tachicardia Ventricolare e morte nei probandi CA.</p> <p>Indagare se un cambiamento nel livello di esercizio dopo la diagnosi di CA è associato a una riduzione</p>	<p>Popolazione studiata: 322 CA probandi o familiari</p> <p>Definizioni: Ai pazienti è stato chiesto che tipo di livello di esercizio hanno eseguito sia prima che dopo la diagnosi, con le seguenti opzioni fisse pre-specified: (i) inattivo; (ii) ricreativo; (iii)</p>	<p>I pazienti con CA impegnati in sport agonistici presentavano:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rischio significativamente più elevato di Tachicardia Ventricolare e morte 2. I sintomi si sono sviluppati in età precoce

	<p>del rischio di successiva Tachicardia Ventricolare e morte</p> <p>Tipo di studio: Osservativo, prospettico</p>	<p>competitivo/professionale; o (iv) sconosciuto.</p> <p>Sulla base delle raccomandazioni per la partecipazione sportiva nei pazienti con malattie cardiovascolari, si distingue tra sport ad alta intensità (basket, calcio, hockey, sci, corsa, ciclismo e tennis) e sport da bassa a moderata intensità (bowling, golf, sollevamento pesi, wrestling, baseball o softball)</p>	
<p>Lie OH et al. JACMC EP 2018 [20]</p>	<p>Esplorare l'impatto dell'intensità, della durata e della dose dell'esercizio nei pazienti con CA.</p> <p>Tipo di studio: Osservativo, retrospettivo</p>	<p>Popolazione studiata: 173 pazienti con diagnosi di CA</p> <p>Definizioni: I pazienti sono stati classificati come impegnati regolarmente in esercizio ad alta intensità (>6 MET), ad esempio corsa, aerobica, nuoto veloce o sport agonistici, o esercizio a bassa intensità (da 3 a 6 MET), ad esempio camminata, danza o sollevamento pesi. L'attività fisica regolare <3</p>	<p>1. Le aritmie ventricolari risultavano più frequenti nei pazienti con esercizio ad alta intensità rispetto a quelli che praticavano esercizio a bassa intensità. Inoltre le aritmie ventricolari risultavano più frequenti nei pazienti che eseguivano esercizio di lunga durata rispetto a quello di breve durata</p> <p>2. L'esercizio ad alta intensità era un marcatore forte e indipendente di aritmie ventricolari, anche se aggiustato per l'interazione con l'esercizio di lunga durata, mentre l'esercizio di lunga durata non lo era</p>

		<p>MET non è stata registrata come esercizio.</p> <p>Sulla base dell'intensità e della durata dell'esercizio, hanno classificato i pazienti in 4 gruppi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Esercizio a bassa intensità e di breve durata (basso/breve); 2. Esercizio di bassa intensità e lunga durata (basso/lungo); 3. Esercizio ad alta intensità e di breve durata (alto/breve); 4. Esercizio ad alta intensità e lunga durata (alto/lungo) 	
<p>Salas AR et al. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018 [21]</p>	<p>Definire l'impatto dell'attività fisica su 36 pazienti con CA definita ad alto rischio.</p> <p>Tipo di studio: Studio di coorte retrospettivo osservazionale</p>	<p>Popolazione studiata: 36 pazienti con CA ad alto rischio</p> <p>Definizioni: Secondo le linee guida sulla partecipazione sportiva per i pazienti con malattie cardiovascolari, sono considerati sport ad alta intensità: badminton, corsa di lunga o media distanza (maratona), sci di fondo, squash, pallacanestro, hockey su ghiaccio, hockey, rugby,</p>	<p>La sopravvivenza libera da eventi aritmici maggiori era più breve e l'insorgenza di una grave disfunzione del ventricolo destro era più frequente nel gruppo che praticava esercizio ad alta intensità, seguito dal gruppo che praticava esercizio di intensità moderata e dal gruppo che praticava esercizio di minima/inattiva intensità.</p>

		<p>calcio, nuoto, tennis in singolo, pallamano, boxe, kayak, ciclismo, decathlon, canottaggio, pattinaggio di velocità e triathlon.</p> <p>L'intensità dell'attività fisica è stata classificata in base alla frequenza media delle sessioni settimanali di esercizio fisico nei 10 anni precedenti la diagnosi: alta/competitiva (>3 ore/settimana), moderata (da 1 a 3 ore/settimana) e minima/inattiva (<1 h/settimana)</p>	
<p>Müssingbrodt Int J Sports Med 2019 [22]</p>	<p>Valutare il ruolo dell'esercizio sui risultati a lungo termine della terapia con ablazione con catetere a radiofrequenze di tachicardie ventricolari in pazienti con CA</p> <p>Tipo di studio: Osservativo</p>	<p>Popolazione studiata: 38 pazienti con CA definita e pregressa ablazione con catetere per tachicardia ventricolare.</p> <p>Prima dell'ablazione con catetere, 30 erano impegnati in attività sportive (ricreative e agonistiche) mentre 8 avevano uno stile di vita sedentario</p> <p>Definizioni: Secondo le raccomandazioni per gli</p>	<p>Dopo ablazione con catetere:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nessun paziente ha continuato lo sport agonistico 2. I pazienti che praticavano attività fisica ricreativa non erano esposti a un rischio maggiore di tachicardia ventricolare rispetto ai pazienti con uno stile di vita sedentario 3. I pazienti con uno stile di vita sedentario o attività sportive da basse a moderatamente dinamiche avevano lo stesso rischio di recidiva di tachicardia ventricolare dei pazienti

		<p>atleti agonisti con anomalie cardiovascolari, gli sport ad alta intensità come la corsa o il ciclismo sono stati distinti da sport da poco a moderatamente intensi come la camminata, il golf o lo yoga</p>	
<p>Paulin heart rhythm 2020 [23]</p>	<p>Valutare l'impatto dell'esercizio sul rischio aritmico e morte cardiaca in TMEM43 p.S358L CA.</p> <p>Tipo di studio: Osservativo</p>	<p>Popolazione studiata: 80 individui con la mutazione TMEM43 p.S358L arruolati in un registro prospettico che avevano ricevuto un defibrillatore cardiaco impiantabile di prevenzione primaria.</p> <p>Definizioni: È stato utilizzato il questionario sull'attività fisica Paffenbarger modificato. Ai soggetti sono state poste domande relative alle distanze percorse quotidianamente; numero di rampe di scale salite; frequenza, durata e tipologia di sport praticati; e tempo libero e attività ricreative.</p> <p>Sono stati calcolati i MET/h al giorno.</p>	<p>L'esercizio $\geq 9,0$ MET-h/giorno (livello alto) nell'anno prima dell'impianto dell'ICD è stato associato a un aumento del rischio aggiustato di 9,1 volte della prima scarica appropriata dell'ICD.</p>

Tabella III: studi che hanno comprovato il ruolo dello sport nella manifestazione clinica e nello sviluppo del fenotipo della CA

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del presente studio è quello di analizzare l'effetto dell'attività sportiva all'interno di una coorte di pazienti affetti da CA a dominanza sinistra, attraverso la somministrazione di un questionario volto a determinare la tipologia, durata ed intensità dell'attività fisica svolta prima e dopo la diagnosi. I dati ottenuti sono stati successivamente confrontati con quelli clinico-strumentali e di outcome.

3. MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE IN STUDIO

L'Ambulatorio per lo studio clinico e genetico delle cardiopatie aritmiche familiari, afferente al Dipartimento di Scienze Cardio-toraco-vascolari e Sanità Pubblica di Padova, segue in follow-up circa 460 pazienti con diagnosi di cardiomiopatia aritmogena e 300 loro familiari.

Dalla popolazione generale, sono stati selezionati 73 pazienti con Cardiomiopatia Aritmogena con fenotipo dominante sinistro che avevano praticato attività sportiva e 41 pazienti sempre con CA con fenotipo dominante sinistro che però non avevano praticato sport al fine di confrontare le caratteristiche clinico strumentali e di outcome.

Successivamente, attingendo dalle cartelle cliniche informatizzate (database RedCap del Dipartimento di Scienze Cardio-toraco-vascolari e sistema E-Health), e dalla documentazione cartacea è stato creato un database informatico unico.

I dati dei pazienti raccolti nel database comprendono:

- Generalità del paziente: identificativo del paziente, sesso, data di nascita;
- Data della diagnosi ed età calcolata alla diagnosi;
- Diagnosi precedente di miocardite o cardiomiopatia dilatativa;
- Familiarità per MCI (con età alla morte del parente), CMD, CA;
- Dati clinici: motivo della diagnosi, eventuali episodi di angor riferiti dal paziente, eventuali episodi di rialzo troponinico, sincope, fibrillazione atriale, biopsia endomiocardica;
- Criteri ITF-2010: numero di criteri maggiori e minori, diagnosi (definitiva, borderline, possibile), variante (dominanza destra, dominanza sinistra, biventricolare);
- Criteri di Padova: numero di criteri maggiori e minori, diagnosi di ALVC (28);

- Mutazione patogenetica (se identificata):
- ECG a 12 derivazioni
- ECG secondo Holter
- RMC con mezzo di contrasto (misure quantitative e qualitative): volumi, frazioni di eiezione, cinetica, infiltrazione adiposa, LGE, osservazioni
- Follow-up: data, terapia, eventi aritmici, ECG, Holter, ICD, RMC, exitus, scompenso.

DEFINIZIONE DI METS

Il concetto di MET (Metabolic Equivalent of Task / equivalente metabolico) è stato introdotto al fine di misurare l'intensità metabolica di un'attività e la sua capacità funzionale. Un MET rappresenta l'equivalente metabolico di 3,5 ml di ossigeno consumato per chilogrammo di peso corporeo al minuto, durante il riposo. Questo valore rappresenta il metabolismo basale di una persona e può essere utilizzato per stimare il costo energetico di diverse attività fisiche, esprimendole come un multiplo del metabolismo a riposo.

$$\text{MET} = 3,5 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{min}$$

Quando si svolge un lavoro specifico, il consumo di ossigeno aumenta rispetto al riposo, e questa quantità viene misurata in MET (ad esempio, un'attività fisica può comportare un consumo di ossigeno dieci volte superiore rispetto al riposo, corrispondente a 10 MET). I MET consentono di misurare la capacità funzionale esprimendola come un multiplo del MET.

Nonostante le sue limitazioni, il concetto di MET fornisce un metodo conveniente per descrivere la capacità funzionale di un individuo determinata da un test di esercizio progressivo e per standardizzare le diverse attività fisiche in modo che possano essere svolte in sicurezza rispettando l'intensità prescritta (174).

QUESTIONARIO SULL'ATTIVITÀ FISICA

Ai 73 pazienti che avevano svolto sport è stato somministrato il seguente questionario:

1. Ha praticato attività sportiva?
2. Età inizio dell'attività sportiva
3. Idoneo alla visita medico sportiva?
4. Motivo esclusione:
5. Sport praticato:
6. Livello agonistico?
7. Numero di sedute settimanali:
8. Ore medie per seduta:
9. Dopo aver ricevuto la diagnosi ha cessato l'attività sportiva?
10. Cambiato disciplina?
11. Disciplina praticata dopo la diagnosi:
12. Numero sedute settimanali:
13. Ore per seduta:
14. Durante la giornata quante ore spende camminando?
15. Ore di movimento in bici?
16. Svolge attività lavorativa intensa?
17. Da 1 a 10 intensità dell'attività fisica giornaliera:

Per il calcolo dei METS sono state utilizzate le attuali linee guida (177). Sono stati considerati i METS prima della diagnosi, i METS dopo la diagnosi, il numero METS/h prima diagnosi ed il numero METS/h dopo diagnosi. Nel caso in cui il

paziente non svolgesse attività fisica si è considerato come valore minimo quello necessario per lo svolgimento delle attività giornaliere considerato di 1,5 METS.

ELETTROCARDIOGRAMMA

Gli ECG a 12 derivazioni sono stati acquisiti mediante dispositivo Philips Pagewriter Trim III e stampati su carta millimetrata con velocità standard (25 mm/sec, 10 mm/mV, 0.05-150 Hz).

In questo studio sono stati analizzati per ciascun paziente il tracciato basale rilevato al momento della diagnosi e quello più recente al momento della raccolta dei dati.

I parametri considerati sono stati:

- Tipo di ritmo cardiaco: sinusale, aritmia sinusale, fibrillazione atriale;
- Disturbi atrioventricolari (BAV-I);
- Anomalie del QRS:
- Blocco di branca destro incompleto: durata QRS < 120ms, rSR' o onda S ritardata con notch in V1;
- Blocco di branca destro completo: durata QRS > 120ms, rSR' in V1-V2 e onda S profonda e slargata in V5-V6;
- Blocco di branca sinistro incompleto, inteso come disturbo aspecifico della conduzione intraventricolare: durata QRS <120 ms, senza soddisfare i criteri per blocco di branca destro o sinistro;
- Blocco di branca sinistro incompleto, inteso come blocco del fascicolo anteriore: pattern rS nelle derivazioni inferiori e pattern qR in aVL, con asse frontale medio compreso tra i -45° e -90°;
- Blocco di branca sinistro incompleto, inteso come del fascicolo posteriore della branca sinistra: pattern Rs in DI, aVL e pattern qR nelle derivazioni inferiori con asse frontale medio maggiore di 120°;
- Blocco di branca sinistra completo: durata QRS > 120ms, onda S profonda in V1- V2 con piccola o assente onda r iniziale, e onda R

slargata con notch in V5-V6, spesso anche in DI e aVL, con assente onda q;

- QRS frammentato in almeno una derivazione;
- Bassi Voltaggi: definito come QRS di ampiezza <5mm nelle derivazioni periferiche o <10mm nelle precordiali;
- Onda Epsilon: definita come un segnale riproducibile di basso voltaggio tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T nelle derivazioni precordiali V1-V3;
- Onde T negative: nelle derivazioni precordiali V1-3, V4-6 ed inferiori (DII, DIII, aVF);

ECG DINAMICO SECONDO HOLTER A 12 DERIVAZIONI

Dieci elettrodi posizionati sul torace del paziente hanno registrato per 24 ore l'attività elettrica cardiaca dei pazienti durante la loro attività quotidiana.

I dati raccolti sono stati analizzati attraverso software dedicati con lo scopo di individuare fibrillazione atriale, extrasistolia sopraventricolare, extrasistolia ventricolare, battiti ectopici ventricolari isolati (>500/24 ore), tachicardia ventricolare sostenuta (durata >30 battiti o necessità di intervento immediato per la sintomatologia del paziente) o non sostenuta (durata <30 battiti).

RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Le RMC sono state eseguite presso l'Azienda Ospedaliera di Padova utilizzando uno scanner a 1.5 T (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Germania). La valutazione morfo-funzionale biventricolare è stata eseguita su immagini cinetiche utilizzando sequenze Steady State Free Precession (SSFP), in almeno 11 assi corti e 3 assi lunghi, dal piano mitralico fino all'apice cardiaco. Il calcolo di volumi, massa e funzione è stato eseguito in post-processing grazie ad un software specifico (Circle Cardiovascular Imaging, CVI42, Circle International; Calgary, Alberta, Canada). Per la cinetica segmentaria dei due ventricoli, si sono definiti quadri normali o patologici sulla base della presenza o meno di acinesia e/o discinesia, secondo i TFC2010. La caratterizzazione tissutale è stata valutata in maniera indipendente da due esaminatori esperti; si è ricercata la presenza di infiltrazione adiposa con l'utilizzo di sequenze Turbo Spin-Echo (TSE) T1-pesate nelle quali le camere ventricolari appaiono di colore nero (black blood), il muscolo ipointenso e

il grasso iperintenso. L'infiltrazione adiposa, rilevabile in questa sequenza come una chiara interruzione della linea di demarcazione tra il miocardio grigio e il grasso epicardico bianco in almeno due segmenti, è stata confermata con l'utilizzo di sequenze Short-Tau Inversion Recovery (STIR) e fat-saturated T2-pesate. Per l'identificazione di edema miocardico si sono utilizzate sequenze Triple Inversion Recovery Magnitude (TIRM) che restituiscono un segnale iperintenso in caso di aumento della componente liquida. La valutazione della fibrosi è stata eseguita con sequenze Inversion Recovery (IR) o GradientEcho (GRE), almeno 10 minuti dopo l'iniezione endovenosa 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 con soppressione del miocardio normale per ottimizzare la qualità dell'immagine. Sono state ricercate la presenza/assenza di segni di impregnazione tardiva di gadolinio biventricolare e la tipologia del pattern (ischemico, non-ischemico o giunzionale). Il late gadolinium enhancement (LGE) è stato definito positivo se visibile nella stessa sede in due proiezioni ortogonali.

TEST GENETICO

Ogni paziente è stato sottoposto a test genetici utilizzando campioni di sangue venoso. Tutti i soggetti hanno dato il consenso informato orale e scritto in conformità con le linee guida del comitato etico locale per l'analisi genetica eseguita presso il Centro di Patologia Cardiovascolare e Anatomia Patologica (Dipartimento di Scienze Cardio-toraco-vascolari e Sanità Pubblica). Il test è stato eseguito utilizzando le metodiche di Polymerase Chain Reaction (PCR) per l'amplificazione del DNA e di sequenziamento diretto secondo Sanger per l'analisi delle regioni codificanti e delle sequenze introniche adiacenti dei geni associati alla CA (DSP, PKP2, DSG2, JUP, DSC2). In aggiunta, è stato utilizzato il sistema di Next Generation Sequencing per lo studio di un pannello di 40-60 geni associati ad altre cardiomiopatie, tra cui i geni non desmosomiali associati alla CA (*RYR2*, *TGF β 3*, *TMEM43*, *DES*, *TTN*, *LMNA*, *PLN* e molti altri). Il significato di ogni mutazione, classificata come missenso, non senso, splicing, frameshift (microdelezione, microduplicazione) e copy number variation (macrodelezione e microduplicazione) è stato poi definito come patogeno o incerto, in accordo con la letteratura e l'Arrhythmogenic Cardiomyopathy Genetic Variant Database.

ANALISI STATISTICA

I dati sono espressi come valore medio associando la deviazione standard o la mediana dal 25° al 75° percentile rispettivamente per le variabili distribuite normalmente ed asimmetricamente. La distribuzione normale è stata valutata utilizzando il test di Shapiro-Wilk. Le differenze di categoria tra i gruppi sono state valutate con il test del X² e con il test esatto di Fisher a seconda dei casi. Il test T-Student e il Wilcoxon Mann Whitney test sono stati utilizzati per confrontare le variabili continue rispettivamente per variabili con distribuzione normale o non normale. Per confrontare la sopravvivenza libera da eventi si sono costruite le curve di Kaplan Meier, confrontate successivamente attraverso il test di rango logaritmico. La significatività statistica stata considerata significativa per valori di $p < 0.05$. I dati statistici sono stati analizzati con la versione 27 di SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL).

4.RISULTATI

4.1 POPOLAZIONE GENERALE

CARATTERISTICHE GENERALI

La popolazione di studio era composta da 73 pazienti affetti di CA dei quali 45 (62%) di sesso maschile. Inoltre, 25 soggetti (34.2%) presentavano storia familiare di MCI, 41 (56,2%) di CA e 7 (9,6%) di CMD.

Dal punto di vista clinico 19 pazienti (26%) avevano presentato almeno un episodio di dolore toracico, 13 (17,8%) almeno un episodio sincopale, 4 (5.5%) soffrivano di fibrillazione atriale, mentre 3 (4,1%) erano stati sottoposti ad ablazione per aritmie ventricolari recidivanti.

27 (37%) risultavano essere portatori di ICD, di questi 18 (24.7%) erano stati impiantati in prevenzione primaria e 10 (13.7%) in prevenzione secondaria.

Applicando i criteri Task Force 2010, 21 pazienti (28.8%) hanno soddisfatto i requisiti di diagnosi certa di CA, 20 (27,4%) di diagnosi borderline e 30 (41.1%) di diagnosi possibile. Applicando i criteri di Padova del 2020 i soggetti con diagnosi certa erano 47 (74.2%).

A seguito dell'indagine genetica, in 43 pazienti (62.3%) è stata riscontrata una variante causativa per CA. In particolare: 26 (38.2%) per DSP, 5 (7.4%) per PKP2, 2 (2.9%) per DSG2, 5 (7.4%) per FLNC e 3 (6.5%) per DES.

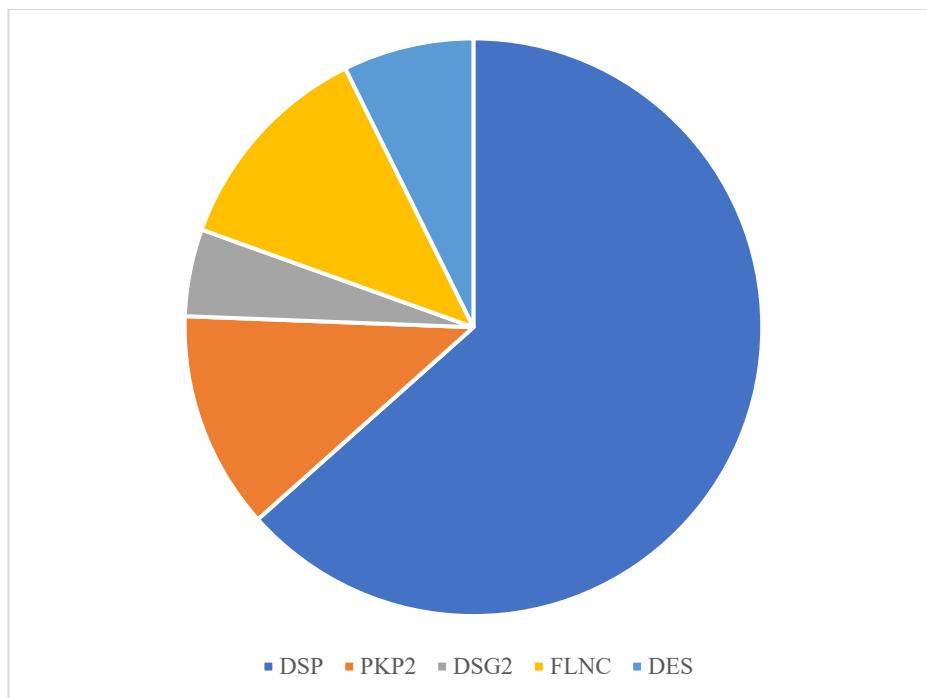


Figura 5: risultati analisi genetica

CARATTERISTICHE ELETTROCARDIOGRAFICHE E ALLA RISONANZA MAGNETICA

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un ECG. In totale, 45 (61,6%) presentavano alterazioni, nel dettaglio: 7 pazienti (9,6%) presentavano onde T negative in V1-V3, 13 (17,8%) onde T negative in V4-V6, 11 (15,1%) onde T negative nelle derivazioni inferiori, 1 (1,4%) presentava un blocco di branca destro completo, 6 (8,2%) bassi voltaggi nelle derivazioni precordiali ed infine 33 (45,2 %) nelle derivazioni periferiche.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a RMN. Dall'esame del ventricolo destro sono emersi un volume telediastolico indicizzato medio pari a 82.4 mL/m² (range 46-129, DS 15.4) e una FE media pari a 59.1% (Range 50-75, DS 6.0). Alterazioni della cinetica parietale sono state ravvisate in 16 individui (21.9%). Dopo somministrazione di mezzo di contrasto 9 soggetti (12.3%) hanno presentato LGE a carico del VD ed il numero di segmenti medi di LGE era di 6.6 (range 25-83, DS 10)

Dall'esame del ventricolo sinistro, invece, è risultato un volume telediastolico indicizzato medio pari a 94 mL/ m² (Range 54-138, DS 20,7) e una FE media pari

a 53.2% (Range 25-83 DS 10). Alterazioni della cinetica parietale sono state individuate in 40 soggetti (54.8%). Nelle sequenze tardive, tutti i pazienti hanno presentato LGE ed il numero medio di segmenti di LGE è risultato essere 6.6 con un range di 25-83 (DS 3)

L'infiltrazione adiposa è stata osservata in 40 pazienti (54,8%) con una prevalenza di 32 (43.8%) nel ventricolo sinistro e di 8 (11%) nel ventricolo destro.

Durante il *follow-up* clinico 14 soggetti (19.2%) hanno presentato aritmie ventricolari maggiori: 8 soggetti (57,1%) hanno manifestato TV, 4 soggetti (28,6%) hanno avuto episodi di FV e 2 soggetti (14,3%) hanno ricevuto una scarica dall'ICD. Inoltre 2 soggetti (2,7%) hanno ricevuto diagnosi di scompenso cardiaco all'età media di 34,3 anni (Range 24-43, DS 9.6)

RISULTATI QUESTIONARIO SULL'ATTIVITÀ SPORTIVA

I pazienti hanno ricevuto la diagnosi di CA ad un'età media di 38 anni (DS 14.6) con un range di età compreso tra 11 ai 73 anni.

L'inizio dell'attività sportiva in media è stato a 10 anni con un range tra i 3 ed i 42 anni (DS 7.3) e gli sport praticati risultavano essere: per 26 soggetti (35,7%) calcio, per 7 soggetti (9,5%) pallavolo, per 6 soggetti (8,2%) ciclismo, per 6 soggetti nuoto (8.2%), per 6 soggetti (8,2%) ginnastica, per 4 soggetti (5,5%) pattinaggio, per 2 soggetti (2,7%) rugby, per 2 soggetti (2,7%) jogging, per 2 soggetti (2,7%) ginnastica artistica, per 2 soggetti (2,7%) tennis, per 2 soggetti (2,7%) danza, per 1 soggetto (1,4%) camminata in montagna, per 1 soggetto (1,4%) arrampicata, per 1 soggetto (1,4%) sci, per 1 soggetto (1,4%) kung-fu, per 1 soggetto (1,4%) hockey su prato, per 1 soggetto (1,4%) motocross, per 1 soggetto (1,4%) twirling e per 1 soggetto (1,4%) basket.

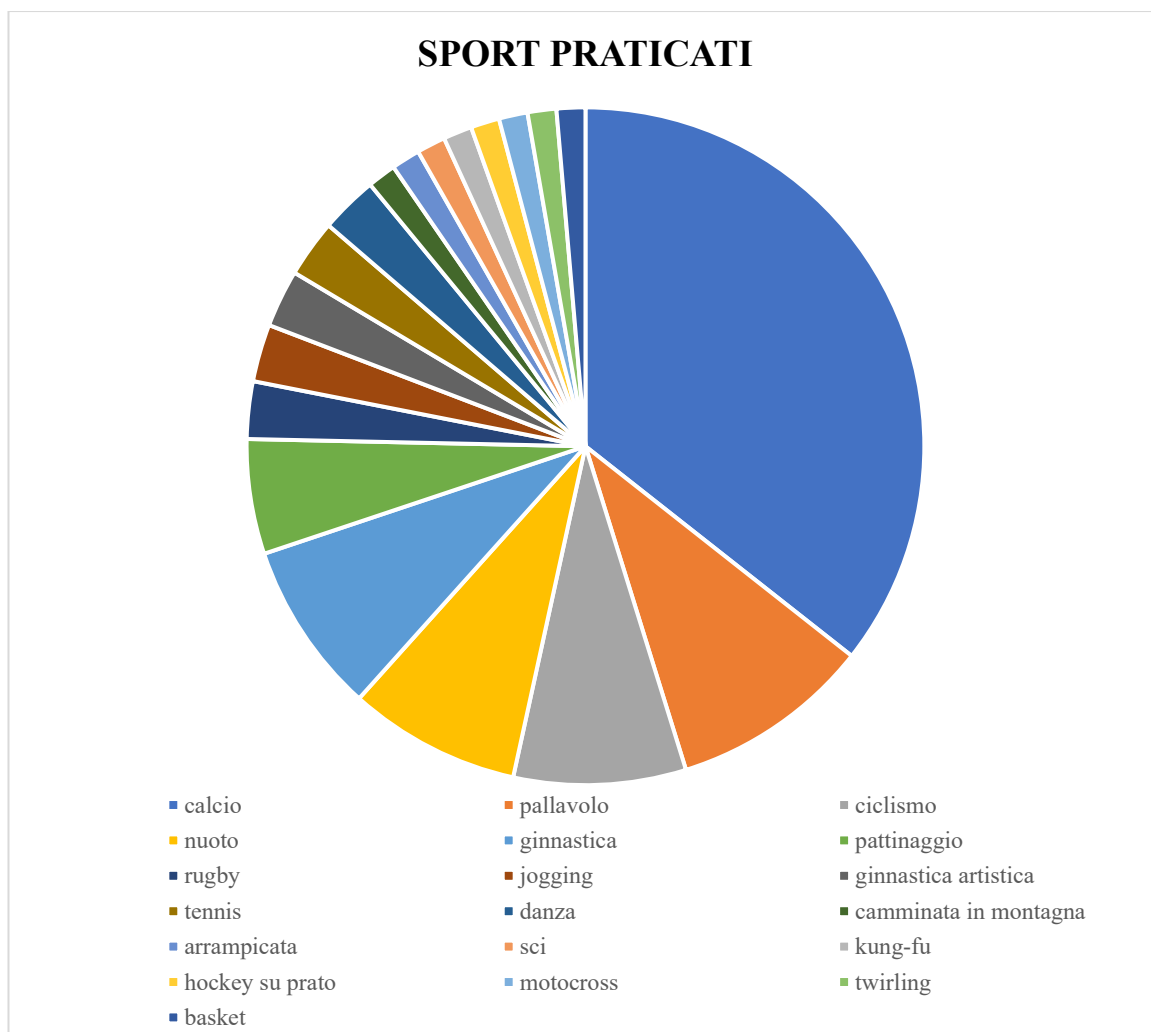


Figura 6: sport praticati

I pazienti che praticavano sport a livello agonistico risultavano essere 29 (39,7%); complessivamente il numero di allenamenti medi nella coorte di studio era di 3,5 volte a settimana con un intervallo compreso tra 1 e 7 giorni (DS 1,6) e la durata media di ogni allenamento è risultata essere 1,9 ore con un range tra 0,5h e 7h (DS 1,0).

A seguito della diagnosi 42 pazienti (57,5%) hanno cessato l'attività sportiva mentre 23 soggetti (42,5%) hanno cambiato disciplina. Le attività praticate risultavano essere: per 9 (39,1%) soggetti ginnastica con pesi, per 3 (12,9%) soggetti ciclismo, per 2 (8,7%) soggetti pattinaggio a rotelle, per 2 (8,6%) soggetti nuoto, per 1 (4,3%) soggetto camminare, per 1 (4,3%) ginnastica posturale, per 1 (4,3%) soggetto yoga, per 1 (4,3%) soggetto pilates, per 1 (4,3%) soggetto padel e per 1 (4,3%) soggetto esercizi a corpo libero. Questi sport erano praticati per una

media di 2,5 (DS 1,4) volte a settimana con un range compreso tra 1 e 7 volte a settimana, per una media di 1,4 ore (DS 1,1) con un range tra 0,5 e 7 ore.

Complessivamente, abbiamo rilevato che i componenti del gruppo di studio in media camminavano 1,5h (DS 1,8) al giorno con un range compreso tra 0 e 8 ore al giorno, mentre utilizzavano la bicicletta per una media di 0.5 ore (DS 1,4) al giorno con un range di 0 o 7.5 ore die. Inoltre, 10 soggetti (13,7%) praticavano attività lavorativa intensa.

Per quanto riguarda l'intensità dell'attività fisica praticata prima della diagnosi è risultata essere in media 15.5 METS/h (DS 9.4) con un range tra 1 e 56 METS/h, mentre dopo la diagnosi il dato è sensibilmente diminuito arrivando ad una media di 2,4 METS/h (DS 5,6) con un range compreso tra 0 e 42 METS/h. Questo viene confermato dal test t a campioni accoppiati che indagava se a seguito della diagnosi fossero diminuiti i METS ed è risultato essere statisticamente significativo ($p < 0,001$)

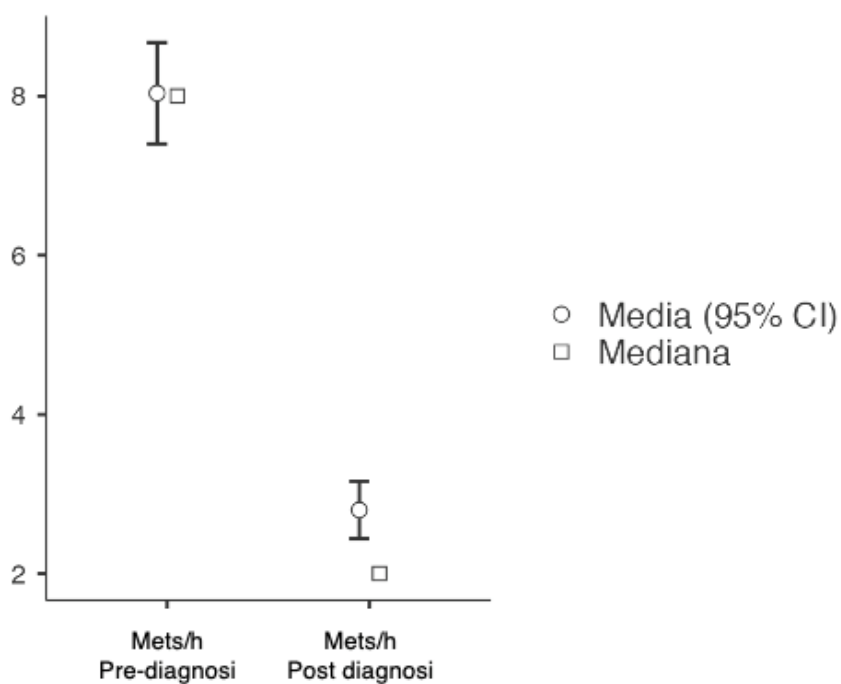


Figura7: Test T a campioni accoppiati

Confronto tra pazienti praticanti attività fisica e pazienti sedentari

Al fine di valutare il possibile impatto dell'attività sportiva nei pazienti affetti da ALVC sono stati selezionati come gruppo di controllo 41 pazienti che non praticavano sport.

Caratteristiche generali

Rispetto al gruppo di pazienti sportivi, non emergevano differenze significative riguardo alla prevalenza del sesso maschile (61% vs 54%, $p=0.406$). Per quanto concerne l'anamnesi familiare, i pazienti sportivi avevano una minore frequenza di familiarità per morte cardiaca improvvisa (34% vs 34%, $p=0.307$) e familiarità per CMD (10% vs 22%, $p=0.068$) mentre avevano una maggiore frequenza di familiarità per CA (56% vs 42%, $p=0.132$), senza però dimostrare una differenza statisticamente significativa. Al contrario il gruppo di pazienti sportivi presentava un'incidenza significativamente maggiore di eventi sincopali (18 % vs 5%, $p=0.050$).

Al termine del follow-up, in totale 41 pazienti (36%) risultavano portatori di ICD. Non si è osservata differenza in termini di prevalenza tra i due gruppi (sportivi 37%, sedentari 34%, $p=0.762$).

Riguardo la diagnosi, secondo i 2010 TFC, entrambi i gruppi raggiungevano più comunemente una diagnosi "borderline" o "possibile", più raramente "definita", Tabella IV.

	Totale (N=114, 100%)	Sedentari (N=41, 36%)	Sportivi (N=73, 64%)	p value
Sesso (maschile)	67 (58,8%)	22 (53,7%)	45 (61,6%)	0.406
Precedente diagnosi di miocardite	22.0 (19.3%)	6.0 (14.6%)	16.0 (21.9%)	0.344
Precedente diagnosi di CMD	14.0 (12.3%)	8.0 (19.5%)	6.0 (8.2%)	0.078
Familiarità per SCD	43.0 (37.7%)	18.0 (43.9%)	25.0 (34.2%)	0.307
Familiarità per DCM	16.0 (14.0%)	9.0 (22.0%)	7.0 (9.6%)	0.068
Familiarità per ARVC	58.0 (50.9%)	17.0 (41.5%)	41.0 (56.2%)	0.132
Angor	25.0 (21.9%)	6.0 (14.6%)	19.0 (26.0%)	0.158
Sincope	15.0 (13.2%)	2.0 (4.9%)	13.0 (17.8%)	0.050
Fibrillazione Atriale	5.0 (4.4%)	1.0 (2.4%)	4.0 (5.5%)	0.447
ICD	41.0 (36.0%)	14.0 (34.1%)	27.0 (37.0%)	0.762
Tipo prevenzione				0.905
Nessuna	72.0 (63.2%)	27.0 (65.9%)	45.0 (61.6%)	
Primaria	27.0 (23.7%)	9.0 (22.0%)	18.0 (24.7%)	
Secondaria	15.0 (13.2%)	5.0 (12.2%)	10.0 (13.7%)	
Diagnosi				0.641

Nessuna	3.0 (2.6%)	1.0 (2.4%)	2.0 (2.7%)
Definitiva	36.0 (31.6%)	15.0 (36.6%)	21.0 (28.8%)
Borderline	33.0 (28.9%)	13.0 (31.7%)	20.0 (27.4%)
Possibile	42.0 (36.8%)	12.0 (29.3%)	30.0 (41.1%)

Tabella IV: caratteristiche clinico anamnestiche

Analisi genetica

In totale 69 pazienti (61%) risultavano probandi, con prevalenza simile tra le due coorti (sportivi 62%, sedentari 59%, $p=0.705$). In 66 pazienti (61%) l'analisi genetica ha mostrato la presenza di una variante causativa, con simile incidenza tra i due gruppi di studio (sportivi 62%, sedentari 58%, $p=0.620$). Nel dettaglio, in entrambe le popolazioni il gene maggiormente coinvolto è risultato essere DSP (sportivi 38%, sedentari 40%, $p=0.856$). Meno frequenti sono state varianti causative a carico di PKP2, DSG2 e FLNC (Tabella V).

	Totale (N=114, 100%)	Sedentari (N=41, 36%)	Sportivi (N=73, 64%)	p value
Status di probando	69.0 (60.5%)	24.0 (58.5%)	45.0 (61.6%)	0.745
Test genetico positivo	66.0 (60.6%)	23.0 (57.5%)	43.0 (62.3%)	0.620
DSP	42.0 (38.9%)	16.0 (40.0%)	26.0 (38.2%)	0.856
PKP2	6.0 (5.6%)	1.0 (2.5%)	5.0 (7.4%)	0.288
DSG2	2.0 (1.9%)	0.0 (0.0%)	2.0 (2.9%)	0.274
FLNC	10.0 (9.3%)	5.0 (12.5%)	5.0 (7.4%)	0.373

Tabella V: analisi genetiche

Elettrocardiogramma

I dati ECG sono riportati nella Tabella VI. Complessivamente, 74 pazienti (65%), presentavano un ECG alterato, rispettivamente 45 (62%) nella coorte degli sportivi e 29 (71%) nella coorte dei sedentari, $p=0.329$. Nel dettaglio, un'inversione dell'onda T in V1-V3 è stata riscontrata in maniera simile nelle due coorti (sportivi 10% vs sedentari 15%, $p=0.416$), allo stesso modo della presenza di onde T negative nelle derivazioni laterali (sportivi 18% vs sedentari 24%, $p=0.401$) ed inferiori (sportivi 15% vs sedentari 15%, $p=0.950$). Allo stesso modo si è notata una simile incidenza per quanto riguarda i bassi voltaggi nelle derivazioni precordiali (sportivi 8% vs sedentari 17%, $p=0.153$) e periferiche (sportivi 45% vs sedentari 54%, $p=0.386$).

	Totale (N=114, 100%)	Sedentari (N=41, 36%)	Sportivi (N=73, 64%)	p value
ECG anormale	74.0 (64.9%)	29.0 (70.7%)	45.0 (61.6%)	0.329
Onda T negativa V1- V3	13.0 (11.4%)	6.0 (14.6%)	7.0 (9.6%)	0.416
Onda T negativa V4- V6	23.0 (20.2%)	10.0 (24.4%)	13.0 (17.8%)	0.401
Onda T negativa der. inferiori	17.0 (14.9%)	6.0 (14.6%)	11.0 (15.1%)	0.950
Frammentazione complesso QRS	3.0 (2.6%)	1.0 (2.4%)	2.0 (2.7%)	0.923
BBSn	1.0 (0.9%)	1.0 (2.4%)	0.0 (0.0%)	0.180
BBDx	4.0 (3.5%)	3.0 (7.3%)	1.0 (1.4%)	0.098
Bassi voltaggi der. precordiali	13.0 (11.4%)	7.0 (17.1%)	6.0 (8.2%)	0.153
Bassi voltaggi der. periferiche	55.0 (48.2%)	22.0 (53.7%)	33.0 (45.2%)	0.386

Tabella VI: Caratteristiche elettrocardiografiche

Risonanza magnetica cardiaca

Complessivamente, tutti i pazienti (100%) del gruppo sportivi hanno eseguito almeno una RM cardiaca, mentre nel gruppo dei sedentari il numero di soggetti sottoposti all'esame era di 34 (83%), Tabella VII.

Riguardo l'analisi del Vdx, non sono state riscontrate differenze significative in termini di VTD (sportivi $82,4 \pm 15,4$ ml/m² vs sedentari $79,6 \pm 16,7$ ml/m², p=0.410), FE (sportivi 59 ± 6 % vs sedentari $60 \pm 6,4$ %, p=0.458), alterazioni della cinetica regionale (sportivi 22% vs sedentari 27%, p=0.604) e presenza di LGE (sportivi 12% vs sedentari 9%, p=0.593).

Similmente, per quanto riguarda il Vsn non sono state riscontrate differenze significative in termini di VTD (sportivi 94 ± 21 ml/m² vs sedentari 95 ± 20 ml/m², p=0.774), FE (sportivi 53 ± 10 % vs sedentari 52 ± 9 %, p=0.610), alterazioni della cinetica regionale (sportivi 55% vs sedentari 65%, p=0.334) e presenza di LGE in termini di numero medio di segmenti del Vsn coinvolti (sportivi $6,6 \pm 3$ vs sedentari $6,9 \pm 3$, p=0.586).

	Totale (N=114, 100%)	Sedentari (N=41, 36%)	Sportivi (N=73, 64%)	p value
VTD Vdx				0.410
Media (DS)	81.5 (15.8)	79.6 (16.7)	82.4 (15.4)	
Range	38.0 - 129.0	38.0 - 110.0	46.0 - 129.0	
FE Vdx				0.458
Media (DS)	59.4 (6.1)	60.0 (6.4)	59.1 (6.0)	
Range	50.0 - 75.0	50.0 - 73.0	50.0 - 75.0	
Alt. Cinetica regionale Vdx	25.0 (23.4%)	9.0 (26.5%)	16.0 (21.9%)	0.604
LGE Vdx	12.0 (11.2%)	3.0 (8.8%)	9.0 (12.3%)	0.593
VTD Vsn				0.774
Media (DS)	94.4 (20.4)	95.3 (20.0)	94.0 (20.7)	
Range	54.0 - 141.0	70.0 - 141.0	54.0 - 138.0	
FE Vsn				0.610
Media (DS)	52.8 (9.7)	52.1 (9.1)	53.2 (10.0)	
Range	25.0 - 83.0	26.0 - 73.0	25.0 - 83.0	
Alt. Cinetica regionale Vsn	62.0 (57.9%)	22.0 (64.7%)	40.0 (54.8%)	0.334
N segmenti LGE				0.586
Media (DS)	6.7 (3.0)	6.9 (3.0)	6.6 (3.0)	
Range	3.0 - 13.0	3.0 - 12.0	3.0 - 13.0	

Tabella VII: caratteristiche alla risonanza magnetica

Analisi del follow-up

La durata media complessiva del follow-up è stata di $5,8 \pm 7,1$ anni, nel dettaglio: $5,8 \pm 7,5$ anni nella coorte degli sportivi e $5,6 \pm 6,5$ anni nella coorte dei pazienti sedentari, $p=0.884$.

In totale 19 pazienti (17%) hanno presentato almeno un episodio di aritmia ventricolare maggiore, dei quali 14 (19%) nel gruppo degli sportivi, mentre 5 (12%) nel gruppo dei sedentari, $p=0.337$. In 6 soggetti (33%) si è assistita ad una recidiva della stessa (sportivi 39%, sedentari 20%, $p=0.457$). L'età media dell'evento era nei due gruppi: sportivi (43 ± 14 anni), rispetto ai pazienti sedentari (48 ± 16 anni), senza raggiungere la significatività statistica ($p=0.515$). Inoltre, dall'analisi Kaplan Meier emerge una tendenza alla minor sopravvivenza libera da aritmie maggiori nei pazienti sportivi, ma il dato non raggiunge la significatività statistica, Figura 8.

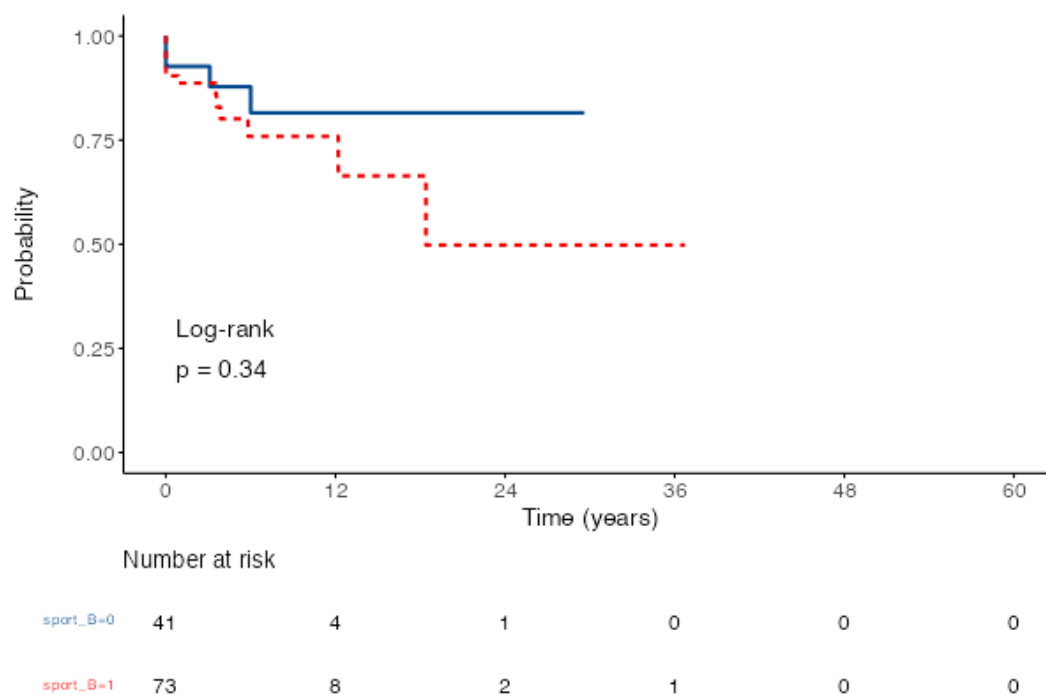


Figura 8. Analisi Kaplan Meier. Linea blu scuro pazienti sedentari; linea rossa tratteggiata pazienti sportivi.

In termini di scompenso cardiaco, l'incidenza era maggiore nella coorte dei pazienti sedentari (10%), rispetto agli sportivi (3%), senza però raggiungere la significatività statistica ($p=0.107$). Analogamente, l'età media dell'evento era maggiore nel gruppo dei pazienti sedentari (60 ± 18 anni), rispetto ai pazienti sportivi (34 ± 10 anni), senza raggiungere la significatività statistica ($p=0.079$).

Durante il follow-up non si sono osservati decessi nel gruppo degli sportivi (0%), mentre nel gruppo dei sedentari 2 pazienti (5%) sono deceduti a seguito di scompenso cardiaco refrattario (età media 77 ± 18 anni, range 72-82 anni), $p=0.050$. Analogamente, nessun paziente sportivo (0%) è andato incontro a MCI, mentre nel gruppo dei pazienti sedentari 4 pazienti (4%) sono deceduti improvvisamente, come prima manifestazione della malattia (età media 35 ± 13 anni, range 24-56 anni), $p=0.007$.

Infine, episodi di danno miocardico (hot phase) sono stati osservati con una frequenza leggermente maggiore nel gruppo dei pazienti sportivi (19%), rispetto ai soggetti sedentari (10%), senza raggiungere però la significatività statistica ($p=0.186$), tabella VIII.

	Totale (N=114, 100%)	Sedentari (N=41, 36%)	Sportivi (N=73, 64%)	p value
Aritmie ventricolari maggiori	19.0 (16.7%)	5.0 (12.2%)	14.0 (19.2%)	0.337
Scopenso cardiaco	6.0 (5.3%)	4.0 (9.8%)	2.0 (2.7%)	0.107
Morte cardiaca	2.0 (1.8%)	2.0 (4.9%)	0.0 (0.0%)	0.050
Morte cardiaca improvvisa	4.0 (3.5%)	4.0 (9.8%)	0.0 (0.0%)	0.007
Hot phase	18.0 (15.8%)	4.0 (9.8%)	14.0 (19.2%)	0.186

Tabella VIII: Outcome clinici

5.DISCUSSIONE

Fin dalla prima descrizione della malattia è stato evidenziato un ruolo dell'attività sportiva nello sviluppo della CA e nell'insorgenza di aritmie ventricolari pericolose per la vita (1,8). Nel 2003 Corrado et al. in uno studio condotto su una coorte di atleti giovani della regione Veneto, hanno osservato un rischio di sviluppo della malattia cinque volte superiore rispetto ai non atleti (109). L'importanza dell'astensione dall'attività sportiva come strumento di prevenzione degli eventi aritmici nella CA è stata successivamente confermata anche dal lavoro di Nava et al. che hanno seguito un'ampia casistica di 37 famiglie per un lungo periodo (in cui è stata sconsigliata l'attività sportiva ai soggetti con segni di malattia) e hanno riscontrato un'incidenza relativamente bassa di eventi e morte improvvisa (103). A partire dal 2000, l'identificazione nei pazienti affetti da CA di varianti dei geni che codificano per le proteine desmosomiali ha contribuito a chiarire parzialmente la fisiopatologia della malattia, considerando il ruolo importante dei desmosomi nella connessione tra i miociti adiacenti (17, 183, 184, 185). Riguardo all'effetto dell'attività sportiva sul rimodellamento ventricolare, diversi studi hanno dimostrato che negli atleti che praticano sport di endurance, i fenomeni aritmici derivano principalmente da una disfunzione del VD. La base eziopatogenetica di questa condizione sarebbe il maggiore stress parietale del VD in virtù del suo spessore ridotto, che non permette adattamenti paragonabili a quelli del VS in risposta a sovraccarichi volumetrici significativi (186, 187). In questo contesto, è plausibile ipotizzare che il VD dei soggetti con mutazioni nei geni che codificano per le proteine desmosomiali sia più vulnerabile e più facilmente soggetto a rimodellamento in risposta all'esercizio fisico. Questa ipotesi è stata confermata da studi su modelli animali condotti nel 2006 da Kirchhof e colleghi, che hanno descritto un modello murino recante una mutazione in JUP (188). Questi animali presentavano un aumento delle dimensioni del VD, oltre che una sua ridotta funzione, e la presenza di aritmie ventricolari, mentre le dimensioni e la funzione del VS erano normali. Nei topi sottoposti ad attività fisica si osservava una comparsa più precoce di disfunzione del VD e aritmie ventricolari (188). D'altra parte, non esiste dimostrazione che un esercizio a bassa o moderata intensità possa essere dannoso per i pazienti affetti da CA o per i loro familiari positivi al test

genetico, e le recenti raccomandazioni suggeriscono di non privare completamente questi soggetti dei numerosi benefici dell'attività fisica (169).

La letteratura si è concentrata maggiormente sul caratterizzare l'effetto dello sport sulle forme classiche di malattia (ARVC e BIV), mentre poco si conosce relativamente alle forme a dominanza sinistra. Come, ad esempio, lo studio di James et al. sul ruolo dell'attività sportiva in soggetti portatori di mutazioni desmosomiali (25). Lo studio considerava 86 soggetti portatori di mutazione divisi sulla base del grado di attività sportiva prima della diagnosi. La diagnosi di malattia era raggiunta nel 64% dei soggetti. Venivano considerati far parte del gruppo degli atleti di endurance coloro che praticavano sport ad alta intensità (>70% di consumo massimo di O₂). Lo studio dimostrava come il gruppo degli sportivi rispetto ai non sportivi presentasse più frequentemente sintomi (quali TV/FV, sincope, cardiopalmo, dolore toracico, scompenso cardiaco) sia prima della diagnosi che durante il follow-up. Inoltre, tali sintomi apparivano ad un'età significativamente inferiore e coloro che avevano continuato a svolgere attività sportiva dopo la diagnosi mostravano un aumento delle aritmie ventricolari.

Per quanto concerne le forme ALVC, un primo riscontro può essere trovato nel lavoro di D'Ascenzi et al. che evidenziava come tra le cause di SCD la presenza di una cicatrice non ischemica del VS (compatibile con CA a dominanza sinistra) fosse maggiormente rappresentata nella popolazione composta da atleti che praticavano sport a livello agonistico (181). Allo stesso modo, Simonit et al. analizzava un evento di SCD in un'atleta professionista di calcio di 19 anni in cui la diagnosi autoptica aveva dimostrato la presenza di una CA a dominanza sinistra (182). Diversi studi su casistiche di pazienti affetti da AC hanno mostrato come la FV sia più frequente in età giovanile rispetto alla TV (112), verosimilmente perché il primo tipo di aritmia è legato alle prime fasi di malattia nelle quali il VD può anche essere solo lievemente disfunzionante e l'aritmia è dovuta a fenomeni di triggered activity. Al contrario, la TV sostenuta avviene come fenomeno di rientro dopo che la cicatrice si è formata e quindi in genere quando la malattia è in fase più avanzata (112).

L'obiettivo dello studio è di indagare l'effetto del praticare sport sullo sviluppo dei sintomi, di aritmie ventricolari e di morte nei pazienti affetti da CA del VS

confrontandoli con una coorte di pazienti affetti dalla stessa patologia ma che non praticassero sport.

Analisi della popolazione di sportivi con CA a dominanza sinistra

Nella nostra ricerca, abbiamo analizzato un gruppo di 73 pazienti affetti da CA che avevano praticato attività sportiva con un'intensità ≥ 6 METs per almeno 4 ore a settimana. Di questi, il 62% erano maschi. L'entità dell'attività fisica dai pazienti è stata stimata attraverso l'utilizzo di un questionario che ha permesso di valutare la tipologia di sport praticato e la sua entità mediante l'uso dei METS, valutati prima della diagnosi, dopo la diagnosi al fine di rendere i nostri dati comparabili con la letteratura abbiamo calcolato il numero di METS/h prima della diagnosi ed il numero di METS/h dopo diagnosi. Per il calcolo dei METS sono state utilizzate le attuali linee guida (177), e per rendere confrontabile il nostro studio con quello condotto da Saberniak et al. (189) o con quello di Lie Oh et al. (191) dove sono stati considerati sportivi individui che avessero una storia di attività fisica con un'intensità ≥ 6 METs per almeno 4 ore a settimana. abbiamo considerato sportivi i pazienti che avessero un livello di METs >6 . Dal punto di vista della tipologia di CA analizzata nei suddetti studi è stata presa in considerazione solo la forma classica di malattia (a dominanza DX o BIV) quindi in virtù delle differenze anatomiche tra VD e VS potrebbero risultare difficilmente confrontabili. Come negli studi di James et al. (25) Saberniak et al. (189) e di Ruwald et al. (190) la popolazione era più frequentemente composta da individui di sesso maschile e la tipologia di sport praticato è quello di endurance. Più nel dettaglio, nella nostra coorte lo sport maggiormente praticato è stato il calcio, svolto da 26 soggetti (35,7%) calcio e seguito dalla pallavolo praticato da 7 soggetti (9,5%) soggetto mentre nello studio di Ruwald et al. (190) lo sport più praticato è risultato essere il ciclismo, seguito poi da basketball a pari merito con il calcio e l'hockey con un'età media di inizio dello sport molto simile a quella del nostro studio 10 anni (range tra i 3 ed i 42 anni, DS 7.3)

Confronto tra sportivi e sedentari

Dal punto di vista della sintomatologia clinica in accordo con lo studio di Saberniak et al. (189) abbiamo potuto constatare che la frequenza di episodi sincopali era significativamente maggiore nella popolazione degli sportivi ($p=0.050$), così come la frequenza di aritmie ventricolari maggiori come evidenziato anche da James et al. (25), nonostante la mancanza di significatività statistica nel nostro studio ($p=0,307$). La prevalenza di probandi in accordo con lo studio di James et al. (25) era maggiore nella coorte degli atleti pur in assenza di significatività statistica ($p=0,745$) e la maggior parte degli individui con ICD apparteneva alla coorte degli sportivi ($p=0.762$) proprio come nello studio di Ruwald et al. (190) nonostante l'assenza di significatività statistica in entrambi i casi. Per quanto riguarda le alterazioni elettrocardiografiche l'inversione delle onde T in V1 V3 erano più frequentemente riscontrate nei pazienti sedentari ($p=0,416$) mentre nello studio condotto da Ruwald et al. (190) risultavano più frequenti negli sportivi, invece l'inversione dell'onda T nelle derivazioni inferiori in accordo alla letteratura (190) erano più frequenti negli sportivi seppure in mancanza di significatività statistica ($p=0,950$). Dal punto di vista dei parametri della RMN riguardo l'analisi del Vdx, non sono state riscontrate differenze significative in termini di VTD (sportivi $82,4 \pm 15,4$ ml/m² vs sedentari $79,6 \pm 16,7$ ml/m², $p=0.410$), FE (sportivi 59 ± 6 % vs sedentari $60 \pm 6,4$ %, $p=0.458$); similmente, per quanto riguarda il Vsn non sono state riscontrate differenze significative in termini di VTD (sportivi 94 ± 21 ml/m² vs sedentari 95 ± 20 ml/m², $p=0.774$), FE (sportivi 53 ± 10 % vs sedentari 52 ± 9 %, $p=0.610$). Rispetto allo studio effettuato da Saberniak et al (190) non vi erano differenze tra il VTD del Vsx mentre la FE del Vsx era significativamente depressa così come la FE del vdx ed il VTD del Vdx risultava significativamente aumentato; risultati molto simili sono stati evidenziati anche da Ruwald et al (190).

Dalle nostre analisi di confronto tra due coorti composte da sportivi affetti da CA a dominanza sinistra e tra sedentari sempre affetti da CA a dominanza sinistra non emergono differenze statisticamente significative tra chi pratica sport e chi non lo ha mai praticato dunque possiamo affermare che i nostri dati non dimostrano un ruolo dell'attività fisica sull'outcome in termini di episodi di scompenso cardiaco,

che anzi sono risultati essere più frequente nella coorte dei sedentari seppur in assenza di significatività statistica ($p=0.107$), anche se bisogna considerare che l'età media dell'evento sia risultata maggiore nel gruppo dei pazienti sedentari (60 ± 18 anni), rispetto ai pazienti sportivi (34 ± 10 anni), a sottintendere che l'attività sportiva potrebbe avere un effetto di anticipazione del progresso di malattia anche nelle forme di CA a dominanza sinistra, evento ampiamente dimostrato nelle forme classiche di CA (25,171,189,180) senza però raggiungere la significatività statistica ($p=0.079$). Dal punto di vista della morte cardiaca improvvisa nessun paziente sportivo ha presentato l'evento mentre nel gruppo dei pazienti sedentari 4 pazienti (4%) sono deceduti improvvisamente, come prima manifestazione della malattia (età media 35 ± 13 anni, range 24-56 anni), risultando statisticamente significativo ($p=0.007$); questo dato va in contrasto con quanto la letteratura (1,4,25,171,189,190,191) ha sempre evidenziato, ciò potrebbe essere dipendere dal fatto che le precedenti coorti di pazienti erano affette da forme classiche di malattia, al contrario della nostra che invece includeva pazienti con forme ALVC. Infine, le hot phases, definibili come episodi di dolore toracico e di rialzo troponinico in assenza alterazioni coronariche, sono risultate essere leggermente più frequenti nel gruppo dei pazienti sportivi (19%), rispetto ai soggetti sedentari (10%), senza raggiungere però la significatività statistica ($p=0.186$)

6.CONCLUSIONI

Dalle nostre analisi di confronto tra le due coorti composte da sportivi affetti da CA a dominanza sinistra e tra sedentari sempre affetti da CA a dominanza sinistra non emergono differenze statisticamente significative tra la popolazione sportiva e quella dei sedentari. Un ruolo dell'attività sportiva come fattore di rischio nello sviluppo della malattia non è quindi evidente, al contrario di quanto già dimostrato nelle forme di CA a fenotipo destro o biventricolari. Sono necessari studi su popolazioni più ampie per confermare questi dati preliminari.

8.BIBLIOGRAFIA

1. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 21 gennaio 1988;318(3):129–33.
2. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 5 gennaio 2017;376(1):61–72.
3. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, Buja G, Daliento L, Fasoli G, Scognamiglio R, Corrado D, Thiene G. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23–q24. *Hum Mol Genet*. 1 giugno 1994;3(6):959–62.
4. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol Rev*. giugno 1999;7(3):127–35.
5. Marrone D, Zampieri F, Basso C, Zanatta A, Thiene G. History of the discovery of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 7 aprile 2019;40(14):1100–4.
6. Osler WM, *The principle and practice of medicine*, 6th edition, D'Appleton & Co, London. 1905.
7. Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E. "Auricularization" of right ventricular pressure curve. *Am Heart J*. gennaio 1961;61:25–33.
8. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosgeat Y. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. febbraio 1982;65(2):384–98.
9. Graziosi M, Rapezzi C. Cardiopatia aritmogena del ventricolo destro. ruolo della genetica e della rm per un moderno inquadramento.
10. Anderson EL. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Fam Physician*. 15 aprile 2006;73(8):1391–8.

11. Nava A, Thiene G, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Buja G, Martini B, Stritoni P, Fasoli G. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol*. novembre 1988;12(5):1222–8.
12. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation*. 1 settembre 1996;94(5):983–91.
13. Valente M, Calabrese F, Thiene G, Angelini A, Basso C, Nava A, Rossi L. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol*. febbraio 1998;152(2):479–84.
14. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, Alexopoulos D, Gezerlis P, Simitsis S, Scampardonis G. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J*. ottobre 1986;56(4):321–6.
15. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease: cardiocutaneous syndrome due to cell adhesion defect. *Orphanet J Rare Dis*. 13 marzo 2006;1:4.
16. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol*. settembre 1998;39(3):418–21.
17. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, Whittock N, Leigh IM, Stevens HP, Kelsell DP. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet*. 1 novembre 2000;9(18):2761–6.
18. Bauce B, Basso C, Rampazzo A, Beffagna G, Daliento L, Frigo G, Malacrida S, Settimo L, Danieli G, Thiene G, Nava A. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J*. agosto 2005;26(16):1666–75.
19. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation*. 3 aprile 2007;115(13):1710–20.

20. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J.* marzo 1994;71(3):215–8.
21. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MGPJ, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DMY, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* aprile 2010;31(7):806–14.
22. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari MD, Migliore F, Pilichou K, Rampazzo A, Rigato I, Rizzo S, Thiene G, Anastasakis A, Asimaki A, Bucciarelli-Ducci C, Haugaa KH, Marchlinski FE, Mazzanti A, McKenna WJ, Pantazis A, Pelliccia A, Schmied C, Sharma S, Wichter T, Bauce B, Basso C. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 15 novembre 2020;319:106–14.
23. Pilichou K, Thiene G, Bauce B, Rigato I, Lazzarini E, Migliore F, Perazzolo Marra M, Rizzo S, Zorzi A, Daliento L, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2 aprile 2016;11:33.
24. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A, Pilichou K, Mazzotti E, Migliore F, Marra MP, Lorenzon A, De Bortoli M, Calore M, Nava A, Daliento L, Gregori D, Iliceto S, Thiene G, Basso C, Corrado D. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* dicembre 2013;6(6):533–42.
25. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell DS, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 1 ottobre 2013;62(14):1290–7.
26. Bauce B, Frigo G, Marcus FI, Basso C, Rampazzo A, Maddalena F, Corrado D, Winnicki M, Daliento L, Rigato I, Steriotis A, Mazzotti E, Thiene G, Nava A. Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular

cardiomyopathy in men versus women. *Am J Cardiol.* 1 novembre 2008;102(9):1252–7.

27. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl.* 11 aprile 2009;373(9671):1289–300.

28. Awad MM, Dalal D, Tichnell C, James C, Tucker A, Abraham T, Spevak PJ, Calkins H, Judge DP. Recessive arrhythmogenic right ventricular dysplasia due to novel cryptic splice mutation in PKP2. *Hum Mutat.* novembre 2006;27(11):1157.

29. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 14 agosto 2018;72(7):784–804.

30. Haywood AFM, Merner ND, Hodgkinson KA, Houston J, Syrris P, Booth V, Connors S, Pantazis A, Quarta G, Elliott P, McKenna W, Young T-L. Recurrent missense mutations in TMEM43 (ARVD5) due to founder effects cause arrhythmogenic cardiomyopathies in the UK and Canada. *Eur Heart J.* aprile 2013;34(13):1002–11.

31. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Desmoplakin disease in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: early genotype-phenotype studies. *Eur Heart J.* agosto 2005;26(16):1582–4.

32. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, Agarwal PP, Arscott P, Dellefave-Castillo LM, Vorovich EE, Nutakki K, Wilsbacher LD, Priori SG, Jacoby DL, McNally EM, Helms AS. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* 9 giugno 2020;141(23):1872–84.

33. Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sen-Chowdhry S, Ebrahim HY, Evans A, Hitomi N, Norman M, Pantazis A, Shaw AL, Elliott PM, McKenna WJ. Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation.* 24 gennaio 2006;113(3):356–64.

34. Austin KM, Trembley MA, Chandler SF, Sanders SP, Saffitz JE, Abrams DJ, Pu WT. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* settembre 2019;16(9):519–37.

35. Asimaki A, Syrris P, Wichter T, Matthias P, Saffitz JE, McKenna WJ. A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* novembre 2007;81(5):964–73.
36. van Hengel J, Calore M, Bauce B, Dazzo E, Mazzotti E, De Bortoli M, Lorenzon A, Li Mura IEA, Beffagna G, Rigato I, Vleeschouwers M, Tyberghein K, Hulpiaw P, van Hamme E, Zaglia T, Corrado D, Basso C, Thiene G, Daliento L, Nava A, van Roy F, Rampazzo A. Mutations in the area composita protein α T-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* gennaio 2013;34(3):201–10.
37. Burke B, Stewart CL. The nuclear lamins: flexibility in function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* gennaio 2013;14(1):13–24.
38. Quarta G, Syrris P, Ashworth M, Jenkins S, Zuborne Alapi K, Morgan J, Muir A, Pantazis A, McKenna WJ, Elliott PM. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* maggio 2012;33(9):1128–36.
39. Taylor MRG, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, Di Lenarda A, Bohlmeier TJ, Ferguson DA, Brodsky GL, Boucek MM, Lascor J, Moss AC, Li WLP, Stetler GL, Muntoni F, Bristow MR, Mestroni L, Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 5 marzo 2003;41(5):771–80.
40. Judge DP. Phenotypic diversity arising from a single mutation. *Heart Rhythm.* novembre 2009;6(11):1584–5.
41. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Brodehl A, Alaminos M, Campos A, Schirmer I, Milting H, Abril BÁ, 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.* 10 aprile 2018;137(15):1595–610.
42. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AFM, Connors S, French VM, Drenckhahn J-D, Kupprion C, Ramadanova K, Thierfelder L, McKenna W, Gallagher B, Morris-Larkin L, Bassett AS, Parfrey PS, Young T-L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet.* aprile 2008;82(4):809–21.

43. Gigli M, Begay RL, Morea G, Graw SL, Sinagra G, Taylor MRG, Granzier H, Mestroni L. A Review of the Giant Protein Titin in Clinical Molecular Diagnostics of Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:21.
44. Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, Pinamonti B, Salcedo EE, Sauer W, Pyxaras S, Anderson B, Simon B, Bogomolovas J, Labeit S, Granzier H, Mestroni L. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation.* 23 agosto 2011;124(8):876–85.
45. Sequeira V, Nijenkamp LLAM, Regan JA, van der Velden J. The physiological role of cardiac cytoskeleton and its alterations in heart failure. *Biochim Biophys Acta.* febbraio 2014;1838(2):700–22.
46. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, Padrón-Barthe L, Duro-Aguado I, Jiménez-Jáimez J, Hidalgo-Olivares VM, García-Campo E, Lanzillo C, Suárez-Mier MP, Yonath H, Marcos-Alonso S, Ochoa JP, Santomé JL, García-Giustiniani D, Rodríguez-Garrido JL, Domínguez F, Merlo M, Palomino J, Peña ML, Trujillo JP, Martín-Vila A, Stolfo D, Molina P, Lara-Pezzi E, Calvo-Iglesias FE, Nof E, Calò L, Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Arad M, García-Pavía P, Monserrat L. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 6 dicembre 2016;68(22):2440–51.
47. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, Larderet G, Brahmabhatt B, Brown K, Bauce B, Muriago M, Basso C, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet.* 1 febbraio 2001;10(3):189–94.
48. Lazzarini E, Jongbloed JDH, Pilichou K, Thiene G, Basso C, Bikker H, Charbon B, Swertz M, van Tintelen JP, van der Zwaag PA. The ARVD/C genetic variants database: 2014 update. *Hum Mutat.* aprile 2015;36(4):403–10.
49. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 16 gennaio 2001;103(2):196–200.

50. Te Riele ASJM, Agullo-Pascual E, James CA, Leo-Macias A, Cerrone M, Zhang M, Lin X, Lin B, Sobreira NL, Amat-Alarcon N, Marsman RF, Murray B, Tichnell C, van der Heijden JF, Dooijes D, van Veen TAB, Tandri H, Fowler SJ, Hauer RNW, Tomaselli G, van den Berg MP, Taylor MRG, Brun F, Sinagra G, Wilde AAM, Mestroni L, Bezzina CR, Calkins H, Peter van Tintelen J, Bu L, Delmar M, Judge DP. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. *Cardiovasc Res.* gennaio 2017;113(1):102–11.
51. MacLennan DH, Kranias EG. Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility. *Nat Rev Mol Cell Biol.* luglio 2003;4(7):566–77.
52. van der Zwaag PA, van Rijsingen IAW, Asimaki A, Jongbloed JDH, van Veldhuisen DJ, Wiesfeld ACP, Cox MG PJ, van Lochem LT, de Boer RA, Hofstra RMW, Christiaans I, van Spaendonck-Zwarts KY, Lekanne dit Deprez RH, Judge DP, Calkins H, Suurmeijer AJH, Hauer RNW, Saffitz JE, Wilde AAM, van den Berg MP, van Tintelen JP. 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.* novembre 2012;14(11):1199–207.
53. Eijgenraam TR, Boukens BJ, Boogerd CJ, Schouten EM, van de Kolk CWA, Stege NM, Te Rijdt WP, Hoorntje ET, van der Zwaag PA, van Rooij E, van Tintelen JP, van den Berg MP, van der Meer P, van der Velden J, Silljé HHW, de Boer RA. The phospholamban p.(Arg14del) pathogenic variant leads to cardiomyopathy with heart failure and is unresponsive to standard heart failure therapy. *Sci Rep.* 17 giugno 2020;10(1):9819.
54. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, Bauce B, Carraro G, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA, Rampazzo A. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res.* 1 febbraio 2005;65(2):366–73.
55. Mattesi G, Cipriani A, Bauce B, Rigato I, Zorzi A, Corrado D. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlations and New Diagnostic Criteria. *J Clin Med.* 20 maggio 2021;10(10).
56. Xu T, Yang Z, Vatta M, Rampazzo A, Beffagna G, Pillichou K, Scherer SE, Saffitz J, Kravitz J, Zareba W, Danieli GA, Lorenzon A, Nava A, Bauce B, Thiene G, Basso C, Calkins H, Gear K, Marcus F, Towbin JA. Compound and Digenic Heterozygosity Contributes to Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 9 febbraio 2010;55(6):587–97.

57. Carruth ED, Young W, Beer D, James CA, Calkins H, Jing L, Raghunath S, Hartzel DN, Leader JB, Kirchner HL, Smelser DT, Carey DJ, Kelly MA, Sturm AC, Alsaïd A, Fornwalt BK, Haggerty CM. Prevalence and Electronic Health Record-Based Phenotype of Loss-of-Function Genetic Variants in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-Associated Genes. *Circ Genomic Precis Med*. novembre 2019;12(11):e002579.
58. Cox MGPI, van der Zwaag PA, van der Werf C, van der Smagt JJ, Noorman M, Bhuiyan ZA, Wiesfeld ACP, Volders PGA, van Langen IM, Atsma DE, Dooijes D, van den Wijngaard A, Houweling AC, Jongbloed JDH, Jordaens L, Cramer MJ, Doevendans PA, de Bakker JMT, Wilde AAM, van Tintelen JP, Hauer RNW. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: pathogenic desmosome mutations in index-patients predict outcome of family screening: Dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy genotype-phenotype follow-up study. *Circulation*. 14 giugno 2011;123(23):2690–700.
59. Bauce B, Nava A, Beffagna G, Basso C, Lorenzon A, Smaniotto G, De Bortoli M, Rigato I, Mazzotti E, Steriotis A, Marra MP, Towbin JA, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. gennaio 2010;7(1):22–9.
60. Tsatsopoulou AA, Protonotarios NI, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, a cell adhesion cardiomyopathy: insights into disease pathogenesis from preliminary genotype--phenotype assessment. *Heart Br Card Soc*. dicembre 2006;92(12):1720–3.
61. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 14 novembre 2007;2:45.
62. Basso C, Bauce B, Corrado D, Thiene G. Pathophysiology of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 29 novembre 2011;9(4):223–33.
63. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 4 ottobre 2006;296(13):1593–601.
64. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, García-Prieto J, García-Ruiz JM, Pizarro G, Jiménez-Borreguero LJ, Torres M, Bernad A, Ruíz-Cabello J, Fuster V, Ibáñez B, Bernal JA. Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a

disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol.* 14 aprile 2015;65(14):1438–50.

65. Hariharan V, Asimaki A, Michaelson JE, Plovie E, MacRae CA, Saffitz JE, Huang H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mutations alter shear response without changes in cell-cell adhesion. *Cardiovasc Res.* 1 novembre 2014;104(2):280–9.

66. Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, Thiene G, Tsatsopoulou A, Protonotarios N, McKenna WJ, Calkins H, Saffitz JE. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 12 marzo 2009;360(11):1075–84.

67. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Spiliopoulou C, Anastasakis A, Squarcioni CP, McKenna WJ, Thiene G, Basso C, Brousse N, Fontaine G, Saffitz JE. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart Rhythm.* maggio 2004;1(1):3–11.

68. Noorman M, Hakim S, Kessler E, Groeneweg JA, Cox MG PJ, Asimaki A, van Rijen HVM, van Stuijvenberg L, Chkourko H, van der Heyden MAG, Vos MA, de Jonge N, van der Smagt JJ, Dooijes D, Vink A, de Weger RA, Varro A, de Bakker JMT, Saffitz JE, Hund TJ, Mohler PJ, Delmar M, Hauer RNW, van Veen TAB. Remodeling of the cardiac sodium channel, connexin43, and plakoglobin at the intercalated disk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* marzo 2013;10(3):412–9.

69. Sato PY, Musa H, Coombs W, Guerrero-Serna G, Patiño GA, Taffet SM, Isom LL, Delmar M. Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes. *Circ Res.* 11 settembre 2009;105(6):523–6.

70. Sato PY, Coombs W, Lin X, Nekrasova O, Green KJ, Isom LL, Taffet SM, Delmar M. Interactions between ankyrin-G, Plakophilin-2, and Connexin43 at the cardiac intercalated disc. *Circ Res.* 8 luglio 2011;109(2):193–201.

71. Rizzo S, Lodder EM, Verkerk AO, Wolswinkel R, Beekman L, Pilichou K, Basso C, Remme CA, Thiene G, Bezzina CR. Intercalated disc abnormalities, reduced Na⁽⁺⁾ current density, and conduction slowing in desmoglein-2 mutant mice prior to cardiomyopathic changes. *Cardiovasc Res.* 1 settembre 2012;95(4):409–18.

72. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med*. 17 ottobre 1996;335(16):1190–6.
73. Chelko SP, Asimaki A, Lowenthal J, Bueno-Beti C, Bedja D, Scalco A, Amat-Alarcon N, Andersen P, Judge DP, Tung L, Saffitz JE. Therapeutic Modulation of the Immune Response in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 29 ottobre 2019;140(18):1491–505.
74. Pilichou K, Remme CA, Basso C, Campian ME, Rizzo S, Barnett P, Scicluna BP, Bauce B, van den Hoff MJB, de Bakker JMT, Tan HL, Valente M, Nava A, Wilde AAM, Moorman AFM, Thiene G, Bezzina CR. Myocyte necrosis underlies progressive myocardial dystrophy in mouse *dsg2*-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Exp Med*. 3 agosto 2009;206(8):1787–802.
75. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G, Camerini F. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 15 novembre 1997;30(6):1512–20.
76. Lombardi R, Chen SN, Ruggiero A, Gurha P, Czernuszewicz GZ, Willerson JT, Marian AJ. Cardiac Fibro-Adipocyte Progenitors Express Desmosome Proteins and Preferentially Differentiate to Adipocytes Upon Deletion of the Desmoplakin Gene. *Circ Res*. 24 giugno 2016;119(1):41–54.
77. Lombardi R, Dong J, Rodriguez G, Bell A, Leung TK, Schwartz RJ, Willerson JT, Brugada R, Marian AJ. Genetic fate mapping identifies second heart field progenitor cells as a source of adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res*. 8 maggio 2009;104(9):1076–84.
78. Chen SN, Gurha P, Lombardi R, Ruggiero A, Willerson JT, Marian AJ. The hippo pathway is activated and is a causal mechanism for adipogenesis in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res*. 31 gennaio 2014;114(3):454–68.
79. Imajo M, Miyatake K, Imura A, Miyamoto A, Nishida E. A molecular mechanism that links Hippo signalling to the inhibition of Wnt/ β -catenin signalling. *EMBO J*. 7 marzo 2012;31(5):1109–22.

80. Hu Y, Pu WT. Hippo activation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res.* 31 gennaio 2014;114(3):402–5.
81. Djouadi F, Lecarpentier Y, Hébert J-L, Charron P, Bastin J, Coirault C. A potential link between peroxisome proliferator-activated receptor signalling and the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 1 ottobre 2009;84(1):83–90.
82. Lefterova MI, Haakonsson AK, Lazar MA, Mandrup S. PPAR γ and the global map of adipogenesis and beyond. *Trends Endocrinol Metab TEM.* giugno 2014;25(6):293–302.
83. Kim C, Wong J, Wen J, Wang S, Wang C, Spiering S, Kan NG, Forcales S, Puri PL, Leone TC, Marine JE, Calkins H, Kelly DP, Judge DP, Chen H-SV. Studying arrhythmogenic right ventricular dysplasia with patient-specific iPSCs. *Nature.* 7 febbraio 2013;494(7435):105–10.
84. Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Wnt and PPAR γ signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* agosto 2009;5(8):442–7.
85. Kaplan SR, Gard JJ, Carvajal-Huerta L, Ruiz-Cabezas JC, Thiene G, Saffitz JE. Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* febbraio 2004;13(1):26–32.
86. Zhang H, Liu S, Dong T, Yang J, Xie Y, Wu Y, Kang K, Hu S, Gou D, Wei Y. Profiling of differentially expressed microRNAs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Sci Rep.* 16 giugno 2016;6:28101.
87. Quang KL, Maguy A, Qi X-Y, Naud P, Xiong F, Tadevosyan A, Shi Y-F, Chartier D, Tardif J-C, Dobrev D, Nattel S. Loss of cardiomyocyte integrin-linked kinase produces an arrhythmogenic cardiomyopathy in mice. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* agosto 2015;8(4):921–32.
88. Gurha P, Chen X, Lombardi R, Willerson JT, Marian AJ. Knockdown of Plakophilin 2 Downregulates miR-184 Through CpG Hypermethylation and Suppression of the E2F1 Pathway and Leads to Enhanced Adipogenesis In Vitro. *Circ Res.* 2 settembre 2016;119(6):731–50.

89. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. febbraio 2006;15(1):11–7.
90. Asimaki A, Tandri H, Duffy ER, Winterfield JR, Mackey-Bojack S, Picken MM, Cooper LT, Wilber DJ, Marcus FI, Basso C, Thiene G, Tsatsopoulou A, Protonotarios N, Stevenson WG, McKenna WJ, Gautam S, Remick DG, Calkins H, Saffitz JE. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. ottobre 2011;4(5):743–52.
91. Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 6 marzo 2002;39(5):892–5.
92. Campuzano O, Alcalde M, Iglesias A, Barahona-Dussault C, Sarquella-Brugada G, Benito B, Arzamendi D, Flores J, Leung TK, Talajic M, Oliva A, Brugada R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: severe structural alterations are associated with inflammation. *J Clin Pathol*. dicembre 2012;65(12):1077–83.
93. Campian ME, Verberne HJ, Hardziyenka M, de Groot EAA, van Moerkerken AF, van Eck-Smit BLF, Tan HL. Assessment of inflammation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. novembre 2010;37(11):2079–85.
94. Martins D, Ovaert C, Khraiche D, Boddaert N, Bonnet D, Raimondi F. Myocardial inflammation detected by cardiac MRI in Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A paediatric case series. *Int J Cardiol*. 15 novembre 2018;271:81–6.
95. Chatterjee D, Fatah M, Akdis D, Spears DA, Koopmann TT, Mittal K, Rafiq MA, Cattanach BM, Zhao Q, Healey JS, Ackerman MJ, Bos JM, Sun Y, Maynes JT, Brunckhorst C, Medeiros-Domingo A, Duru F, Saguner AM, Hamilton RM. An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis. *Eur Heart J*. 21 novembre 2018;39(44):3932–44.
96. Zorzi A, Migliore F, Elmaghawry M, Silvano M, Marra MP, Niero A, Nguyen K, Rigato I, Bauce B, Basso C, Thiene G, Iliceto S, Corrado D. Electrocardiographic predictors of electroanatomic scar size in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: implications for arrhythmic risk stratification. *J Cardiovasc Electrophysiol*. dicembre 2013;24(12):1321–7.

97. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. febbraio 2005;14(1):37–41.
98. Thiene G, Corrado D, Nava A, Rossi L, Poletti A, Boffa GM, Daliento L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J*. agosto 1991;12 Suppl D:22–5.
99. Hulot J-S, Jouven X, Empana J-P, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 5 ottobre 2004;110(14):1879–84.
100. Bhonsale A, Te Riele ASJM, Sawant AC, Groeneweg JA, James CA, Murray B, Tichnell C, Mast TP, van der Pols MJ, Cramer MJM, Dooijes D, van der Heijden JF, Tandri H, van Tintelen JP, Judge DP, Hauer RNW, Calkins H. Cardiac phenotype and long-term prognosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia patients with late presentation. *Heart Rhythm*. giugno 2017;14(6):883–91.
101. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, Monteforte N, Memmi M, Gambelli P, Novelli V, Bloise R, Catalano O, Moro G, Tibollo V, Morini M, Bellazzi R, Napolitano C, Bagnardi V, Priori SG. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 13 dicembre 2016;68(23):2540–50.
102. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, Celeghin 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. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 13 dicembre 2020;
103. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli GA, Thiene G. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. dicembre 2000;36(7):2226–33.
104. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart Br Card Soc*. settembre 2005;91(9):1167–72.

105. Schinkel AFL. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* giugno 2013;6(3):562–8.
106. Cerrone M, Lin X, Zhang M, Agullo-Pascual E, Pfenniger A, Chkourko Guskay H, Novelli V, Kim C, Tirasawadichai T, Judge DP, Rothenberg E, Chen H-SV, Napolitano C, Priori SG, Delmar M. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation.* 11 marzo 2014;129(10):1092–103.
107. Corrado D, Zorzi A, Cerrone M, Rigato I, Mongillo M, Bauce B, Delmar M. Relationship Between Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Brugada Syndrome: New Insights From Molecular Biology and Clinical Implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* aprile 2016;9(4):e003631.
108. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, Davis AM, Thompson T, Connell V, Wallace J, Naylor C, Crawford J, Love DR, Hallam L, White J, Lawrence C, Lynch M, Morgan N, James P, du Sart D, Puranik R, Langlois N, Vohra J, Winship I, Atherton J, McGaughan J, Skinner JR, Semsarian C. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 23 giugno 2016;374(25):2441–52.
109. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol.* 3 dicembre 2003;42(11):1959–63.
110. Mattesi G, Zorzi A, Corrado D, Cipriani A. Natural History of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Clin Med.* 23 marzo 2020;9(3).
111. Zorzi A, Rigato I, Pilichou K, Perazzolo Marra M, Migliore F, Mazzotti E, Gregori D, Thiene G, Daliento L, Iliceto S, Rampazzo A, Basso C, Bauce B, Corrado D. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* luglio 2016;18(7):1086–94.
112. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanolto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes NAM, Buja G, Thiene G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in

patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 23 dicembre 2003;108(25):3084–91.

113. Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P, Wage R, Ward D, Merrifield R, Smith GC, Firmin DN, Pennell DJ, McKenna WJ. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. *J Am Coll Cardiol*. 21 novembre 2006;48(10):2132–40.

114. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, Pennell DJ, McKenna WJ. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 16 dicembre 2008;52(25):2175–87.

115. Casella M, Gasperetti A, Sicuso R, Conte E, Catto V, Sommariva E, Bergonti M, Vettor G, Rizzo S, Pompilio G, Andreini D, Saguner AM, Duru F, Natale A, Thiene G, Basso C, Dello Russo A, Tondo C. Characteristics of Patients With Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Combining Genetic and Histopathologic Findings. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. dicembre 2020;13(12):e009005.

116. Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, Gray B, Westaby J, Ensam B, Basu J, Parry-Williams G, Papatheodorou E, Paterson C, Malhotra A, Robertus JL, Ware JS, Cook SA, Asimaki A, Witney A, Ster IC, Tome M, Sharma S, Behr ER, Sheppard MN. Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 9 aprile 2019;139(15):1786–97.

117. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, Piccini JP, Dalal D, Santini M, Buja G, Iliceto S, Estes NAM, Wichter T, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 21 settembre 2010;122(12):1144–52.

118. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Baucé B, Brunckhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PGA, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele ASJM, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Marcus FI, Calkins H, International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 7 aprile 2020;41(14):1414–29.

119. Norman M, Simpson M, Mogensen J, Shaw A, Hughes S, Syrris P, Sen-Chowdhry S, Rowland E, Crosby A, McKenna WJ. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2 agosto 2005;112(5):636–42.
120. Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, Manlhiot C, Yoo S-J, Farhan M, Sarikouch S, Peters B, McCrindle BW, Grosse-Wortmann L. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 17 marzo 2015;65(10):987–95.
121. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J*. luglio 1996;132(1 Pt 1):203–6.
122. Basso C, Ronco F, Marcus F, Abudurehman A, Rizzo S, Frigo AC, Bauce B, Maddalena F, Nava A, Corrado D, Grigoletto F, Thiene G. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J*. novembre 2008;29(22):2760–71.
123. Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, Bedja D, Amat-Alarcon N, DeMazumder D, Jasti R, MacRae CA, Leber R, Kleber AG, Saffitz JE, Judge DP. Central role for GSK3 β in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 21 aprile 2016;1(5).
124. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, Picard MH, Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia Investigators. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 15 marzo 2005;45(6):860–5.
125. Perazzolo Marra M, Rizzo S, Bauce B, De Lazzari M, Pilichou K, Corrado D, Thiene G, Iliceto S, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Contribution of cardiac magnetic resonance imaging to the diagnosis. *Herz*. giugno 2015;40(4):600–6.
126. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Corbetti F, Zorzi A, Migliore F, Silvano M, Rigato I, Tona F, Tarantini G, Cacciavillani L, Basso C, Buja G, Thiene G, Iliceto S, Corrado D. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular

cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* febbraio 2012;5(1):91–100.

127. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, Murray B, Wiesfeld ACP, Sawant AC, Kassamali B, Atsma DE, Volders PG, de Groot NM, de Boer K, Zimmerman SL, Kamel IR, van der Heijden JF, Russell SD, Jan Cramer M, Tedford RJ, Doevendans PA, van Veen TA, Tandri H, Wilde AA, Judge DP, van Tintelen JP, Hauer RN, Calkins H. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet.* giugno 2015;8(3):437–46.

128. Akdis D, Brunckhorst C, Duru F, Saguner AM. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Electrical and Structural Phenotypes. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* agosto 2016;5(2):90–101.

129. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, Tarantini G, Napodano M, Turrini P, Ramondo A, Daliento L, Nava A, Buja G, Iliceto S, Thiene G. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 14 giugno 2005;111(23):3042–50.

130. Migliore F, Zorzi A, Silvano M, Bevilacqua M, Leoni L, Marra MP, Elmaghawry M, Brugnaro L, Dal Lin C, Bauce B, Rigato I, Tarantini G, Basso C, Buja G, Thiene G, Iliceto S, Corrado D. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* febbraio 2013;6(1):167–76.

131. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, Biernacka EK, Saguner AM, Te Riele ASJM, Zareba W. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm.* gennaio 2016;13(1):208–16.

132. Nasir K, Bomma C, Tandri H, Roguin A, Dalal D, Prakasa K, Tichnell C, James C, Spevak PJ, Jspevak P, Marcus F, Calkins H. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation.* 21 settembre 2004;110(12):1527–34.

133. Marcus FI, Zareba W, Calkins H, Towbin JA, Basso C, Bluemke DA, Estes NAM, Picard MH, Sanborn D, Thiene G, Wichter T, Cannom D, Wilber DJ, Scheinman M, Duff H, Daubert J, Talajic M, Krahn A, Sweeney M, Garan H, Sakaguchi S, Lerman BB, Kerr C, Kron J, Steinberg JS, Sherrill D, Gear K, Brown M, Severski P, Polonsky S, McNitt S. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: results from the North American Multidisciplinary Study. *Heart Rhythm*. luglio 2009;6(7):984–92.
134. Calore C, Zorzi A, Sheikh N, Nese A, Facci M, Malhotra A, Zaidi A, Schiavon M, Pelliccia A, Sharma S, Corrado D. Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 21 agosto 2016;37(32):2515–27.
135. Ye JZ, Delmar M, Lundby A, Olesen MS. Reevaluation of genetic variants previously associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy integrating population-based cohorts and proteomics data. *Clin Genet*. dicembre 2019;96(6):506–14.
136. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, Callis TE, Pollevick GD, Tester DJ, Cox MG PJ, Bhuiyan Z, Bikker H, Wiesfeld ACP, Hauer RNW, van Tintelen JP, Jongbloed JDH, Calkins H, Judge DP, Wilde AAM, Ackerman MJ. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol*. 7 giugno 2011;57(23):2317–27.
137. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brunckhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PGA, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele ASJM, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Marcus FI, Calkins H, International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 7 aprile 2020;41(14):1414–29.
138. Cipriani A, Bauce B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, Pilichou K, Motta R, Aliberti C, Thiene G, McKenna WJ, Zorzi A, Iliceto S, Basso C, Perazzolo Marra M, Corrado D. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 3 marzo 2020;9(5):e014628.
139. Quarta G, Husain SI, Flett AS, Sado DM, Chao CY, Tomé Esteban MT, McKenna WJ, Pantazis A, Moon JC. Arrhythmogenic right ventricular

cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 11 febbraio 2013;15:16.

140. D'Ascenzi F, Solari M, Corrado D, Zorzi A, Mondillo S. Diagnostic Differentiation Between Arrhythmogenic Cardiomyopathy and Athlete's Heart by Using Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. settembre 2018;11(9):1327–39.

141. Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M, Barbati G, Graw SL, Brun F, Slavov D, Di Lenarda A, Salcedo EE, Towbin JA, Saffitz JE, Marcus FI, Zareba W, Taylor MRG, Mestroni L, Familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: Natural History and Predictors of Life-Threatening Arrhythmias. *J Am Heart Assoc*. 16 ottobre 2015;4(10):e002149.

142. Cipriani A, Perazzolo Marra M, Bariani R, Mattesi G, Vio R, Bettella N, DE Lazzari M, Motta R, Baucé B, Zorzi A, Corrado D. Differential diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: phenocopies versus disease variants. *Minerva Med*. aprile 2021;112(2):269–80.

143. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, Haugaa KH. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. aprile 2014;16(4):563–71.

144. d'Amati G, De Caterina R, Basso C. Sudden cardiac death in an Italian competitive athlete: Pre-participation screening and cardiovascular emergency care are both essential. *Int J Cardiol*. 1 marzo 2016;206:84–6.

145. Yatsynovich Y, Dittoe N, Petrov M, Maroz N. Cardiac Sarcoidosis: A Review of Contemporary Challenges in Diagnosis and Treatment. *Am J Med Sci*. febbraio 2018;355(2):113–25.

146. Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, Bravo PE, Mullins E, Hulten E, Agrawal M, Madan R, Taqueti VR, Steigner M, Skali H, Kwong RY, Stewart GC, Dorbala S, Di Carli MF, Blankstein R. Complementary Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. gennaio 2018;11(1):e007030.

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

148. Vasaiwala SC, Finn C, Delpriore J, Leya F, Gagermeier J, Akar JG, Santucci P, Dajani K, Bova D, Picken MM, Basso C, Marcus F, Wilber DJ. Prospective study of cardiac sarcoid mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* maggio 2009;20(5):473–6.
149. Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH, Rieger S, Medeiros-Domingo A, Mueller-Burri AS, Haegeli LM, Biaggi P, Manka R, Lüscher TF, Fontaine G, Delacretaz E, Jenni R, Held L, Brunckhorst C, Duru F, Tanner FC. Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Cardiovasc Imaging.* marzo 2014;7(2):230–9.
150. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, Marcus F, Estes NAM. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 15 luglio 2014;64(2):119–25.
151. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, Dalal D, Tedford R, Russell SD, Abraham T, Tandri H, Judge DP, Calkins H. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol.* 27 settembre 2011;58(14):1485–96.
152. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NM, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation.* 4 agosto 2015;132(5):441–53.
153. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, Bartenstein P, Borggrefe M, Schober O, Breithardt G. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation.* febbraio 1994;89(2):667–83.
154. Coleman MA, Bos JM, Johnson JN, Owen HJ, Deschamps C, Moir C, Ackerman MJ. Videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 1 agosto 2012;5(4):782–8.

155. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, Estes NAM, Marcus F, Scheinman MM, Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia Investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol*. 11 agosto 2009;54(7):609–15.
156. Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, Tomassoni G, Rossillo A, Marrouche NF, Ozduran V, Wazni OM, Elayi SC, Saenz LC, Minor S, Cummings JE, Burkhardt JD, Hao S, Beheiry S, Tchou PJ, Natale A. Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*. 21 giugno 2005;111(24):3209–16.
157. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, Boussy T, Tolosana JM, Arbelo E, Brugada J. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. febbraio 2012;5(1):111–21.
158. Philips B, Madhavan S, James C, Tichnell C, Murray B, Dalal D, Bhonsale A, Nazarian S, Judge DP, Russell SD, Abraham T, Calkins H, Tandri H. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 1 giugno 2012;5(3):499–505.
159. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap S-C, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin M-C, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 14 giugno 2019;40(23):1850–8.
160. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, Lesizza P, Grigoratos C, Minati M, Dell’Omodarme M, Pingitore A, Stolfo D, Ferro MD, Merlo M, Di Bella G, Sinagra G. Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 9 giugno 2020;75(22):2753–65.

161. Tedford RJ, James C, Judge DP, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Philips B, Abraham T, Dalal D, Halushka MK, Tandri H, Calkins H, Russell SD. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 17 gennaio 2012;59(3):289–90.
162. He J, Xu J, Li G, Zhou D, Li S, Zhuang B, Chen X, Duan X, Li L, Fan X, Huang J, Yin G, Jiang Y, Wang Y, Zhao S, Lu M. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: A Clinical and CMR Study. *Sci Rep*. 17 gennaio 2020;10(1):533.
163. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JDH, Murray B, te Riele ASJM, van den Berg MP, Bikker H, Atsma DE, de Groot NM, Houweling AC, van der Heijden JF, Russell SD, Doevendans PA, van Veen TA, Tandri H, Wilde AA, Judge DP, van Tintelen JP, Calkins H, Hauer RN. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 7 aprile 2015;36(14):847–55.
164. Begay RL, Graw SL, Sinagra G, Asimaki A, Rowland TJ, Slavov DB, Gowan K, Jones KL, Brun F, Merlo M, Miani D, Sweet M, Devaraj K, Wartchow EP, Gigli M, Puggia I, Salcedo EE, Garrity DM, Ambardekar AV, Buttrick P, Reece TB, Bristow MR, Saffitz JE, Mestroni L, Taylor MRG. Filamin C Truncation Mutations Are Associated With Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell–Cell Adhesion Structures. *JACC Clin Electrophysiol*. aprile 2018;4(4):504–14.
165. Augusto JB, Eiros R, Nakou E, Moura-Ferreira S, Treibel TA, Captur G, Akhtar MM, Protonotarios A, Gossios TD, Savvatis K, Syrris P, Mohiddin S, Moon JC, Elliott PM, Lopes LR. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1 marzo 2020;21(3):326–36.
166. Hall CL, Akhtar MM, Sabater-Molina M, Futema M, Asimaki A, Protonotarios A, Dalageorgou C, Pittman AM, Suarez MP, Aguilera B, Molina P, Zorio E, Hernández JP, Pastor F, Gimeno JR, Syrris P, McKenna WJ. Filamin C variants are associated with a distinctive clinical and immunohistochemical arrhythmogenic cardiomyopathy phenotype. *Int J Cardiol*. 15 maggio 2020;307:101–8.
167. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy *NEJM*. Massachusetts Medical Society; 2017.
168. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, Tichnell C, James C, Abraham T, Russell SD, Sinha S, Judge DP, Bluemke DA, Marine JE, Calkins H. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients

with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 31 luglio 2007;50(5):432–40.

169. Antonio Pelliccia and others, 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 1, 1 January 2021, Pages 17–96,

170. Domenico Corrado and others, Sport activity in patients with implantable defibrillator: Playing with death?, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 26, Issue 7, 1 May 2019, Pages 760–763,

171. Zorzi, A., Cipriani, A., Bariani, R. et al. Role of Exercise as a Modulating Factor in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 23, 57 (2021).

172. Saarel EV, Law I, Berul CI, Ackerman MJ, Kanter RJ, Sanatani S, et al. Safety of sports for young patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006305 The registry included patients with heart diseases who received an implantable cardioverter defibrillator and continued to play sports; it demonstrated that arrhythmogenic cardiomyopathy was an independent predictor for appropriate ICD intervention.

173. Wang W, Orgeron G, Tichnell C, Murray B, Crosson J, Monfredi O, et al. Impact of exercise restriction on arrhythmic risk among patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008843.

174. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*. 1990 Aug;13(8):555-65. doi: 10.1002/clc.4960130809. PMID: 2204507.

175. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation research*. 2017 Sep;121(7):784–802.

176. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet*. 2000;355(9221):2119–24.

177. Haskell, William L.; Lee, I.-Min; Pate, Russell R.; Powell, Kenneth E.; Blair, Steven N.; Franklin, Barry A.; Macera, Caroline A.; Heath, Gregory W.; Thompson, Paul D.; Bauman, Adrian (28 August 2007). "Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine

and the American Heart Association". *Circulation*. 116 (9): 1081–1093. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649. PMID 17671237

178. André La Gerche, Exercise-Induced Arrhythmogenic (Right Ventricular) Cardiomyopathy Is Real...if you Consider it*, *JACC: Cardiovascular Imaging*, Volume 14, Issue 1, 2021, Pages 159-161

179. Wang NC, Wong TC, Bhonsale A. Exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A clinical syndrome in motion. *HeartRhythm Case Rep*. 2022 Jul 8;8(9):604-605. doi: 10.1016/j.hrcr.2022.07.001. PMID: 36147710; PMCID: PMC9485738.

180. Leischik R, Dworak B, Strauss M, Horlitz M, Pareja-Galeano H, de la Guía-Galipienso F, et al. Exercise-induced right ventricular injury or arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM): the bright side and the dark side of the moon. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:671–81.

181. D'Ascenzi F, Valentini F, Pistori S, Frascaro F, Piu P, Cavigli L, Valente S, Focardi M, Cameli M, Bonifazi M, Metra M, Mondillo S. Causes of sudden cardiac death in young athletes and non-athletes: systematic review and meta-analysis: Sudden cardiac death in the young. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Jul;32(5):299-308. doi: 10.1016/j.tcm.2021.06.001. Epub 2021 Jun 22.

182. Simonit F, Muser D, Morocutti G, Desinan L. Pitfalls in arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy (ALVC). A review of the literature with considerations on a single case of sudden death in a juvenile athlete. *J Forensic Leg Med*. 2021 Aug;82:102208. doi: 10.1016/j.jflm.2021.102208. Epub 2021 Jun 29.

183. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, Zimbello R, Simionati B, Basso C, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA: Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002, 71:1200-1206.

184. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S, Grossmann KS, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L: Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004, 36:1162- 1164.

185. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, Frigo G, Vettori A, Valente M, Towbin J, Thiene G, Danieli GA, Ramazzo A: Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006, 113:1171-1179.

186. Breuckmann F, Möhlenkamp S, Nassenstein K, Lehmann N, Ladd S, Schmermund A, Sievers B, Schlosser T, Jöckel KH, Heusch G, Erbel R, Barkhausen J. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology*. 2009; 251:50-7.

187. Ector J, Ganame J, van der Merwe N, Adriaenssens B, Pison L, Willems R,

Gewilling M, Heidbüchel H. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assesment. *Eur Hearth J.* 2007; 28:345-53

188. Paulus Kirchhoff, Bernhard Unsoeld; et Al. Recapitulation of a Right Ventricular Phenotype in a Transgenic Mouse Model Overexpressing the Plakophilin-2 R413x Mutation That Causes Severe ARVC in a Large Family. *Circulation.* 2009; 120: S618

189. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith HJ, Ribe M, Holst AG, Edvardsen T, Haugaa KH. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail.* 2014 Dec;16(12):1337-44. doi: 10.1002/ejhf.181. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25319773; PMCID: PMC4278531.

190. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA 3rd, Link M, McNitt S, Polonsky B, Calkins H, Towbin JA, Moss AJ, Zareba W. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2015 Jul 14;36(27):1735-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehv110. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25896080; PMCID: PMC4500847.

191. Lie ØH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Harmful effects of exercise intensity and exercise duration in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4:744–53.