

## **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche, Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Prof. Federico Rea

Clinica Cardiologica

Direttore: Prof. Sabino Iliceto

TESI DI LAUREA

### **Valore diagnostico della riproducibilità delle aritmie ventricolari da sforzo nell'atleta**

Relatore: Prof. Alessandro Zorzi

Correlatrice: Dott.ssa Giulia Brunetti

Laureando: Nicola Paccagnella

Anno Accademico 2021-2022

# Sommario

<b>Abstract</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduzione</b> .....	<b>7</b>
1.1 La morte cardiaca improvvisa e i suoi substrati .....	7
1.2 La cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro.....	9
1.3 Screening pre-partecipazione negli atleti.....	10
1.4 Battiti Ventricolari Prematuri e loro caratteristiche di rischio.....	13
1.5 Iter diagnostico degli atleti con aritmie ventricolari .....	15
<b>Obiettivo dello studio</b> .....	<b>19</b>
<b>Materiali e metodi</b> .....	<b>21</b>
3.1 Criteri di inclusione .....	21
3.2 Caratteristiche delle AV alla prova da sforzo e all'Holter-ECG.....	23
3.3 Risonanza magnetica cardiaca .....	24
3.3.1 Sequenze post-contrasto e valutazione del LGE .....	25
3.4 Analisi statistica.....	27
<b>Risultati</b> .....	<b>29</b>
4.2 Risultati della risonanza magnetica cardiaca .....	32
4.3 Caratteristiche delle aritmie ventricolari alla prova da sforzo .....	34

4.4 Holter-ECG a 12 derivazioni con sessione di allenamento .....	38
<b>Discussione .....</b>	<b>39</b>
5.2 Valutazione degli atleti con BVP .....	39
5.3 Valore aggiuntivo della riproducibilità delle aritmie ventricolari .....	41
5.4 Sessione di allenamento registrata mediante Holter-ECG .....	42
5.4 Limitazioni .....	43
<b>Conclusioni e implicazioni cliniche.....</b>	<b>45</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>47</b>



# Abstract

**Introduzione.** La cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro (NLVS) è un substrato emergente di aritmie ventricolari (AV) nell'atleta. La morfologia, la complessità e il comportamento con lo sforzo delle AV sono già stati precedentemente identificati come predittori di una sottostante NLVS.

**Scopo.** Abbiamo verificato se anche la riproducibilità delle AV in prove da sforzo ripetute predica la presenza di un substrato alla risonanza magnetica cardiaca (RMC) in atleti con AV apparentemente idiopatiche.

**Materiali e metodi.** Abbiamo incluso tutti gli atleti consecutivi con AV che si sono sottoposti a due prove da sforzo consecutive, senza terapia cardioattiva, entro 12 mesi. Abbiamo escluso i soggetti con anamnesi familiare di morte improvvisa prematura o cardiomiopatia, con sintomi sospetti, anomalie ECG o ecocardiografiche e quelli con AV a basso rischio (AV infundibolari o fascicolari non adrenergico-dipendenti). La presenza di NLVS è stata definita come una stria subepicardica e/o intramiocardica di accumulo tardivo di gadolinio, che coinvolge > 5% della massa del ventricolo sinistro (VS). La riproducibilità è stata definita come la comparsa di AV con la stessa morfologia e lo stesso comportamento alla seconda prova da sforzo.

**Risultati.** Di 327 atleti sottoposti a RMC per l'inquadramento diagnostico delle AV, ne sono stati inclusi 75, su 30 dei quali è stata dimostrata una NLVS che coinvolgeva 3 (2-4) segmenti del VS. Alla prima prova da sforzo, gli atleti con NLVS hanno mostrato una maggiore prevalenza di AV adrenergico-dipendenti (93% contro 53%,  $p < 0,001$ ), mentre le altre caratteristiche delle AV non differivano tra i due gruppi. Alla seconda prova da sforzo, la riproducibilità è stata osservata nel 97% degli atleti con NLVS rispetto al 13% senza NLVS ( $p < 0,001$ ). Il restante 87% degli atleti con RMC

normale non ha mostrato alcuna AV alla seconda prova da sforzo (59%) o ha mostrato aritmie con morfologie diverse, soprattutto infundibolari.

**Conclusioni.** La riproducibilità delle AV a prove da sforzo ripetute può predire una sottostante NLVS in atleti con AV e un work-up clinico altrimenti normale. Questo risultato può migliorare la stratificazione del rischio e l'appropriata esecuzione della RMC in atleti con AV apparentemente idiopatiche.

# Abstract

**Introduction:** The non-ischemic left ventricular scar (NILVS) is an emerging substrate of ventricular arrhythmias (VA) in the athlete. Morphology, complexity and response to exercise of VA have previously been identified as predictors of NILVS. We tested the additional diagnostic value of VA reproducibility at repeated exercise testing (ET).

**Methods:** We included consecutive athletes with VA who underwent two consecutive ET off-therapy within 12 months. We excluded those with a family history for premature sudden death/cardiomyopathy, suspicious symptoms, ECG or echocardiography abnormalities, and those with low-risk VA (exercise-suppressed infundibular or fascicular VA). The presence of NILVS was defined as subepicardial/midmyocardial stria of late gadolinium enhancement involving >5% of the LV mass. Reproducibility was defined as the occurrence of VA with the same morphology and behaviour during repeated ET.

**Results:** Of 327 athletes who underwent CMR for evaluation of VA, 75 were included, and 30 showed NILVS involving 3 [2-4] LV segments. At first ET, athletes with NILVS showed a higher prevalence of exercise-induced VA (93% versus 53%,  $p < 0.001$ ), while other VA characteristics did not differ between groups. At repeated ET, reproducibility was observed in 97% of athletes versus 13% without NILVS ( $p < 0.001$ ). The remaining 87% of athletes with normal CMR either did not show any VA at repeated ET (59%) or showed arrhythmias with different morphologies, mostly infundibular.

**Conclusions:** VA reproducibility at repeated ET predicted an underlying NILVS in athletes with VA and otherwise normal clinical workup. This finding may improve risk stratification and appropriate CMR referral of athletes with apparently idiopathic VA.



## Tabella abbreviazioni e acronimi

ALCV	Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro
ARCV	Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
AV	Aritmie ventricolari
BBD	Blocco di branca destra
BBS	Blocco di branca sinistra
BVP	Battiti ventricolari prematuri
LGE	Late gadolinium enhancement
MCI	Morte cardiaca improvvisa
NLVS	Non-ischemic left ventricular scar
RMC	Risonanza magnetica cardiaca
TV	Tachicardia ventricolare
VS	Ventricolo sinistro



# Introduzione

## 1.1 La morte cardiaca improvvisa e i suoi substrati

La morte cardiaca improvvisa (MCI) legata allo sport è generalmente definita come una morte improvvisa e inaspettata che si verifica durante o fino a 24h dopo l'esercizio fisico, che colpisce un individuo ritenuto sano e che viene testimoniata da uno spettatore [1].

Gli adolescenti e i giovani adulti che praticano sport agonistici sono maggiormente a rischio di MCI rispetto alle loro controparti sedentarie, in particolare il rischio stimato è circa tre volte maggiore [2, 4]. Negli atleti con una malattia cardiovascolare sottostante l'attività sportiva può fungere da fattore scatenante per aritmie ventricolari pericolose per la vita, predisponendoli alla fibrillazione ventricolare indotta da fattori adrenergici [1-4]. Alcuni autori hanno ipotizzato che l'esercizio fisico intenso possa aggravare eventuali substrati miocardici patologici o addirittura causare una cardiomiopatia indotta dall'esercizio fisico [6-8].

Il rischio di MCI aumenta con l'età ed è maggiore negli uomini. In particolare, vi è un rapporto tra atleti maschi-femmine che raggiunge valori di 10:1. Una tale sproporzione è stata correlata al più alto tasso di partecipazione agli sport agonistici degli uomini rispetto alle donne, al maggior carico di allenamento e alla maggiore espressione fenotipica in giovani maschi di cardiopatie a rischio di arresto aritmico.

Il rapporto rischio-beneficio dell'esercizio fisico differisce tra atleti adulti e giovani a causa della diversa natura delle cause cardiovascolari di morte. Diversi studi

epidemiologici hanno valutato la relazione tra esercizio fisico e rischio di MCI negli individui di mezza età e negli anziani impegnati in attività sportive ricreative [9, 10]. Le prove disponibili indicano che un esercizio vigoroso aumenta in modo acuto l'incidenza sia dell'arresto cardiaco sia dell'infarto miocardio acuto in coloro che non si allenano regolarmente. D'altra parte, l'attività sportiva abituale può offrire protezione contro eventi cardiovascolari nel lungo termine [11, 12].

La sindrome coronarica acuta su base aterosclerotica rappresenta la causa della maggioranza dei decessi negli atleti con più di 35 anni, mentre le cause più comuni di MCI negli atleti più giovani (< 35 anni) sono genetiche o congenite: la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiomiopatia aritmogena e le anomalie coronariche. Un numero considerevole di giovani atleti che muoiono improvvisamente non ha evidenza di cardiopatia strutturale e, in questi casi, la causa dell'arresto cardiaco è correlata ad una cardiopatia elettrica primaria: le patologie da difetti ereditari dei canali ionici cardiaci (canalopatie), in primis le sindromi del QT lungo e QT corto, la sindrome di Brugada e la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica [13]. La morte improvvisa può essere causata anche da un meccanismo non aritmico, ad esempio la rottura aortica spontanea come complicanza della sindrome di Marfan o della bicuspidia aortica, nonché da malattie non correlate al cuore, ad esempio un broncospasmo legato ad asma bronchiale o la rottura di un aneurisma cerebrale. La commotio cordis è, infine, un fenomeno in cui un trauma al torace improvviso e non penetrante innesca una fibrillazione ventricolare, che può portare al decesso del paziente, senza lesioni strutturali alle coste, allo sterno o al cuore stesso [14].

## 1.2 La cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro

Un'anomalia cardiaca strutturale viene rilevata all'autopsia nella maggior parte dei casi di MCI negli atleti [2, 4, 15-17]. In questi casi il substrato patologico non viene rilevato con l'attuale protocollo di screening negli atleti a causa della sua bassa sensibilità per lievi alterazioni strutturali cardiache che espongono al rischio di eventi aritmici, tra cui gli esiti di una miocardite focale e una cardiomiopatia segmentaria [18, 19]. Tra queste anomalie, la cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro isolata è un'anomalia strutturale emergente come causa di MCI negli atleti e, purtroppo, spesso non viene rilevata da accertamenti di primo livello quali l'elettrocardiografia e l'ecocardiografia. La risonanza magnetica cardiaca (RMC) con mezzo di contrasto è diventata parte del work-up clinico in atleti con aritmie ventricolari [20]. Oltre a valutare la presenza di anomalie ventricolari morfo-funzionali, la RMC permette infatti la caratterizzazione del tessuto miocardico mediante la tecnica del late gadolinium enhancement (LGE), che fornisce informazioni sulla presenza, la morfologia e la distribuzione parietale di tessuto cicatriziale patologico, che non è solitamente rilevabile con altre tecniche di primo livello come l'ecocardiografia [21, 22].

La cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro (NLVS) è un pattern di danno miocardico caratterizzato da un accumulo tardivo di gadolinio in sede intramiocardica e/o subepicardica alla RMC con mezzo di contrasto, in pazienti senza malattia coronarica significativa. Il substrato anatomico del LGE è rappresentato dall'espansione del tessuto extracellulare, in particolare dalla sostituzione del normale miocardio con tessuto fibroso o fibroadiposo [23 ,24].

La presenza di una cicatrice miocardica fa parte delle manifestazioni di un ampio spettro di malattie strutturali del muscolo cardiaco a rischio di morte cardiaca improvvisa. Le più importanti patologie cardiache che si manifestano con una NLVS isolata sono la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (ALVC), la pregressa miocardite e, più raramente, patologie da accumulo come la sarcoidosi [25]. La fibrosi miocardica infine può anche essere idiopatica.

### 1.3 Screening pre-partecipazione negli atleti

La natura catastrofica della MCI durante l'attività sportiva ha obbligato la comunità medica ad attuare strategie preventive efficaci [26-28]. Lo screening pre-partecipazione ha il potenziale per identificare atleti asintomatici e apparentemente sani che hanno anomalie cardiovascolari pericolose per la vita e per ridurre il rischio di MCI durante lo sport [29-31]. L'importanza della diagnosi precoce in uno stadio pre-sintomatico è legata alla concreta possibilità di prevenzione della MCI mediante la modifica dello stile di vita, la limitazione dell'attività sportiva agonistica e, quando indicati, il trattamento profilattico farmacologico e l'utilizzo del defibrillatore impiantabile [31].

L'American Heart Association raccomanda come screening pre-partecipazione solamente l'anamnesi (personale e familiare) e l'esame obiettivo, nonostante questo protocollo abbia un potere limitato nel rilevamento di anomalie cardiovascolari potenzialmente letali [32, 33].

In Italia la legge impone che ogni soggetto impegnato in attività sportiva agonistica debba sottoporsi a una valutazione clinica per ottenere l'idoneità sportiva. Dal 1982 è in pratica un programma di screening nazionale, essenzialmente basato sull'ECG.

Per l'idoneità all'attività sportiva agonistica in Italia, oltre all'anamnesi, esame obiettivo ed ECG, sono richiesti dal protocollo vigente l'esecuzione di ECG con prova da sforzo e spirometria, con validità annuale [34].

Nella valutazione dell'atleta è fondamentale innanzitutto un'attenta anamnesi, un accurato esame obiettivo ed una corretta analisi dell'ECG; già questi strumenti possono far sorgere il sospetto di un'anomalia strutturale o elettrica del cuore. In tal caso, anche in assenza di rilevazione di battiti ventricolari prematuri, si dovrà procedere all'esecuzione di indagini di terzo livello come la RMC.

L'anamnesi e l'esame obiettivo, pur risultando poco sensibili, sono molto utili nell'orientare le indagini successive, in particolare l'interpretazione dell'ECG. La storia clinica dovrebbe includere in primis l'anamnesi personale, dove il primo dato da

valutare è l'impegno fisico dell'atleta: il tipo di sport praticato, l'intensità, la durata degli allenamenti e la frequenza delle competizioni. Si valutano inoltre i fattori di rischio cardiovascolare, specialmente negli atleti master dove le sindromi coronariche acute rappresentano la prima causa di MCI, e l'utilizzo di sostanze cardiotossiche come alcool e cocaina. Ci sono infine una serie di segni e sintomi di allarme che, se lamentati dal candidato o dai familiari, dovrebbero indurre ad eseguire approfondimenti diagnostici: dolore toracico da sforzo, sincope, palpitazioni e dispnea eccessiva rispetto allo sforzo sostenuto. L'anamnesi familiare è utile invece per valutare disordini cardiovascolari di natura genetica.

L'esame obiettivo dovrebbe comprendere:

1. Auscultazione per la ricerca di eventuali soffi cardiaci. Nei giovani atleti sani sono molto frequenti soffi innocenti, apprezzabili in sistole e tipicamente di bassa intensità (<2/6)
2. Palpazione dei polsi femorali. Una discrepanza tra i polsi radiali e femorali potrebbe suggerire una coartazione aortica
3. Ispezione per ricercare eventuali anomalie tipiche della sindrome di Marfan, come il pectus excavatum o carinatum e la scoliosi toraco-lombare
4. Misurazione della pressione arteriosa brachiale bilaterale. [34]

Secondo gli attuali criteri per l'interpretazione dell'ECG negli atleti, le anomalie sono etichettate come comuni o non comuni [Figura 1] [35, 36]. Il pattern di ripolarizzazione precoce, per esempio, è incluso tra le anomalie comuni perché è legato all'allenamento e può essere trovato in un'ampia proporzione di atleti a causa del rimodellamento elettrico del cuore in risposta all'allenamento. Al contrario, le anomalie non comuni sono spesso legate a cardiomiopatie o canalopatie; le principali di queste anomalie sono: l'inversione dell'onda T, la depressione del segmento ST, il QT lungo, il QT corto, il pattern di Brugada, i disturbi della conduzione, la pre-eccitazione ventricolare e le onde Q patologiche [36, 37]. Le anomalie non comuni richiedono un adeguato approfondimento clinico per escludere una patologia sottostante.

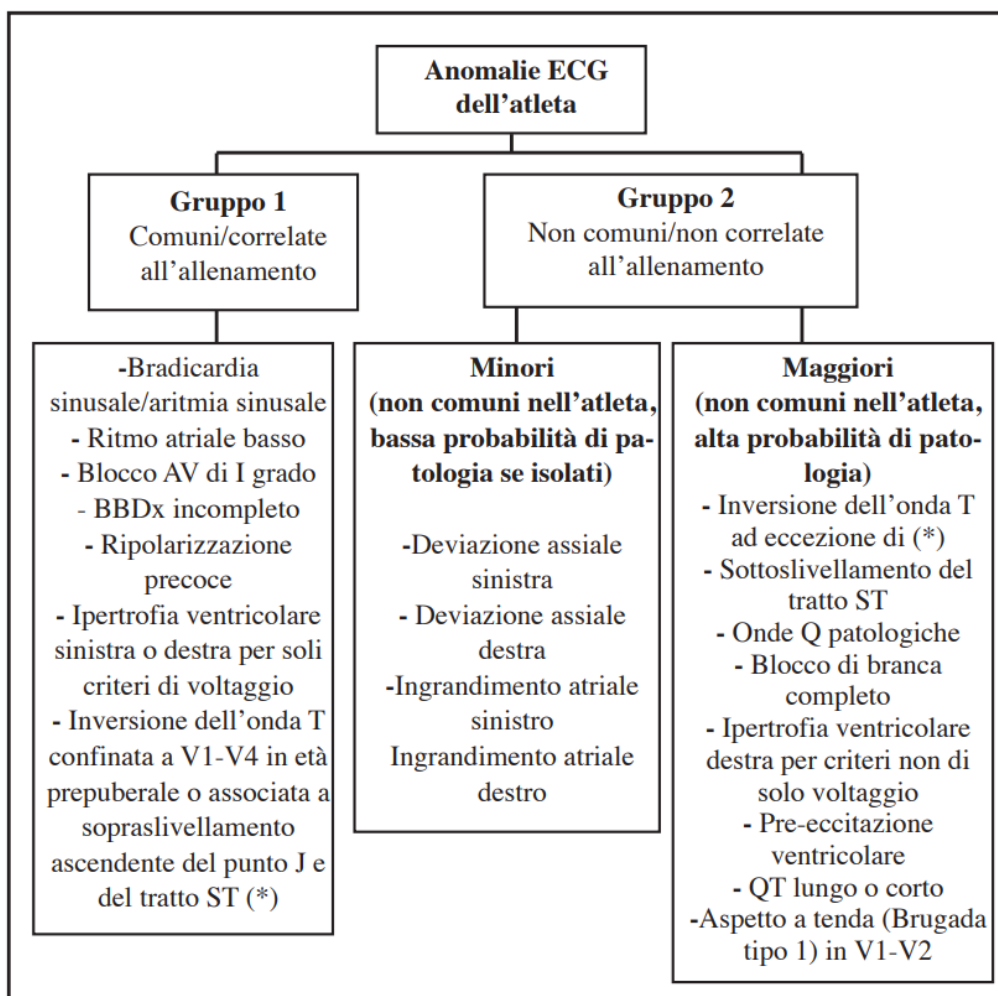


Figura 1. Classificazione delle anomalie ECG nell'atleta [34].

Il test da sforzo è uno strumento chiave per smascherare anomalie elettrocardiografiche o aritmie assenti all'ECG a riposo. Lo sforzo dovrebbe essere massimale, fino ad esaurimento muscolare, e non limitato all'85% della frequenza cardiaca massima prevista. Questo è importante non solo per la documentazione delle alterazioni ST-T di natura ischemica, ma anche per provocare BVP indotti da fattori adrenergici che possono verificarsi solo al culmine dello sforzo.



## 1.4 Battiti Ventricolari Prematuri e loro caratteristiche di rischio

La documentazione di battiti ventricolari prematuri (BVP) all'ECG a 12 derivazioni, all'Holter-ECG o ai test da sforzo dovrebbe sollevare il sospetto di un substrato patologico sottostante. I battiti ventricolari prematuri, detti anche battiti ectopici ventricolari (BEV), extrasistoli ventricolari o aritmie ventricolari, sono singoli impulsi ventricolari dovuti ad un anomalo automatismo dei cardiomiociti o alla presenza di circuiti di rientro nel ventricolo.

La moderna classificazione dei BVP prevede:















1. BVP comuni, che sono di solito idiopatici e quindi associati ad un cuore strutturalmente normale
2. BVP non comuni, legati ad una maggiore probabilità di malattia miocardica sottostante.

I BVP presentano una serie di caratteristiche che sono in grado di predire la presenza di un substrato cardiaco sottostante e che possono indirizzare ad indagini di secondo e terzo livello.

La morfologia dei BVP è la caratteristica più rilevante, poiché è espressione della sede di origine dell'aritmia e perché rappresenta un dato fondamentale ai fini prognostici e terapeutici. Frequenti BVP in atleti senza malattie cardiache si presentano il più delle volte con una morfologia che suggerisce un'origine dal tratto di efflusso del ventricolo destro o sinistro: hanno morfologia simile al blocco di branca sinistra (BBS) con un pattern assiale verticale. Altra sede tipica di origine dei BVP è il fascicolo posteriore della branca sinistra: questi si presentano con QRS stretto (<130 ms), un pattern simile al blocco di branca destra (BBD) e asse superiore. Questi BVP, considerati "comuni", di solito diminuiscono durante lo sforzo [38, 39].

I BVP con una morfologia simile al BBS e asse intermedio/superiore (che denota un'origine ventricolare destra o settale) e quelli con una morfologia simile al BBD, QRS larghi e asse superiore (che indica un'origine dalla parete laterale del VS), sono classificati come non comuni perché comportano un maggior rischio di essere associati

a una patologia sottostante. Il sospetto è rafforzato quando le aritmie aumentano di numero o complessità durante lo sforzo [40-45] [Figura 2].

QRS Morphology	Probable Origin of PVB	Disease Probability	V1 Pattern	aVF Pattern
<b>Common</b>				
LBBB, late precordial transition (R/S = 1 after V3), inferior axis.	Right ventricular outflow tract.	Usually benign.		
LBBB, inferior axis, small R waves in V1, early precordial transition (R/S = 1 by V2 or V3).	Left ventricular outflow tract.	Usually benign.		
QRS <130 ms resembling a typical RBBB/left anterior fascicular block.	Left posterior fascicle of the left bundle branch.	Usually benign.		
QRS <130 ms resembling a typical RBBB/left posterior fascicular block.	Left anterior fascicle of the left bundle branch.	Usually benign.		
<b>Uncommon</b>				
Atypical RBBB, QRS ≥ 130 ms, positive QRS in V1-V6 and inferior axis.	Anterior mitral annulus/left ventricular outflow tract.	Usually benign but may be associated with myocardial disease.		
Atypical RBBB, QRS ≥ 130 ms, intermediate or superior axis.	Left ventricular free wall.	May be associated with myocardial disease.		
LBBB, superior or intermediate axis.	Right ventricular free wall or interventricular septum.	May be associated with myocardial disease.		

**Figura 2.** Classificazione della morfologia dei BVP in base alla probabilità di un sottostante substrato miocardico. [46]

Un altro dato storicamente ritenuto rilevante nella valutazione dei BVP è il burden aritmico ventricolare, cioè la numerosità di BVP. Infatti, inizialmente si pensava che un numero maggiore di BVP nelle 24 ore fosse associato ad una maggiore probabilità di eventi aritmici maligni; questo dato è stato poi ridimensionato da recenti evidenze. Infatti, è stato dimostrato che foci extrasistolici benigni (più spesso localizzati nel tratto di efflusso) possono dar luogo a un numero molto elevato di BVP all'Holter-ECG delle 24h in assenza di un substrato patologico [38, 39]. Di conseguenza, la numerosità di BVP al monitoraggio ECG non viene più considerata come indicazione principale per svolgere ulteriori test diagnostici [47].

La complessità dei BVP viene intesa come manifestazione di coppie, triplette o episodi di tachicardia ventricolare all'ECG. Questi reperti devono porre il sospetto di una patologia cardiaca sottostante, in particolare quando la complessità aumenta durante l'esercizio fisico [48-53].

Infine, nella valutazione dei BVP nell'atleta è fondamentale esaminare con attenzione la loro relazione con lo sforzo. I BVP che compaiono, persistono o aumentano durante la prova da sforzo, in particolar modo se con morfologia non comune, devono essere considerati come una possibile manifestazione di una sottostante cardiopatia. Al contrario, la scomparsa dei BVP durante la prova da sforzo è tipica delle forme benigne, in particolare delle aritmie ad insorgenza dal tratto di efflusso [54, 55].

## **1.5 Iter diagnostico degli atleti con aritmie ventricolari**

A causa del costo elevato e della scarsa disponibilità delle indagini di terzo livello, nonché della loro specificità non assoluta, è necessario disporre di adeguati strumenti che permettano di selezionare il sottogruppo di atleti con aritmie ventricolari che necessiti di tali approfondimenti diagnostici.

Negli atleti con BVP documentati è necessaria un'attenta analisi clinica per escludere un sottostante substrato patologico che potrebbe causare una MCI. Anche se le

raccomandazioni suggeriscono di eseguire test aggiuntivi solo quando si trovano due o più BVP nell'ECG a riposo, si pensa che anche un singolo BVP non comune dovrebbe essere sufficiente per svolgere ulteriori esami di approfondimento [56].

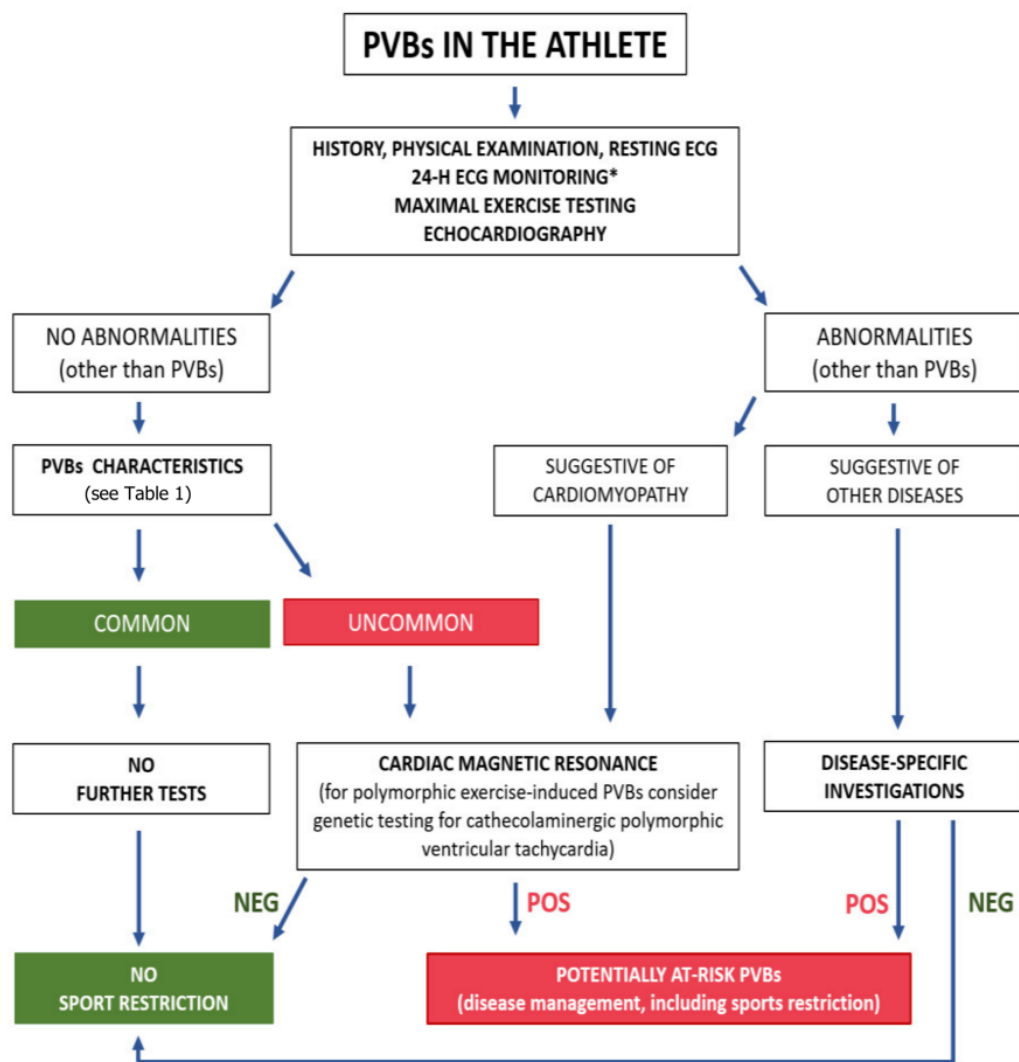
Le indagini di prima linea negli atleti con BVP, oltre ad anamnesi, esame obiettivo, ECG a riposo e con test da sforzo, dovrebbero includere l'Holter-ECG delle 24 ore con inclusa una sessione di allenamento (possibilmente con un sistema a 12 derivazioni per consentire la valutazione della morfologia dei BVP) e l'ecocardiografia [47].

La presenza di un ECG a riposo anomalo negli atleti con BVP documentati aumenta significativamente la probabilità di avere un substrato patologico.

L'ecocardiografia è uno strumento fondamentale per escludere anomalie cardiache strutturali, tra cui: difetti valvolari, cardiomiopatie, disturbi congeniti e anomalie dell'origine delle arterie coronarie. Purtroppo, la sensibilità dell'ecocardiografia nell'individuare alcune anomalie strutturali come la NLVS è bassa [57, 58].

Nel caso in cui si riscontrino anomalie alle indagini citate precedentemente, potrebbero essere necessari ulteriori test sulla base del sospetto clinico. Per esempio, si prescriverà un'angio-TC coronarica nel caso in cui si sospetti una cardiopatia ischemica, in particolare negli atleti con più di 35 anni nei quali le sindromi coronariche acute sono la principale causa di MCI. La RMC è invece utile per escludere una possibile cardiomiopatia.

Se le indagini di prima linea sono normali, le indicazioni per la RMC dipendono dalle caratteristiche di rischio dei BVP: morfologia, complessità e relazione con l'esercizio. La RMC dovrebbe essere eseguita in particolare quando le extrasistoli ventricolari hanno una morfologia tipo BBD, con QRS ampio, asse superiore e di numero e complessità che aumentano con l'esercizio. La Figura 3 mostra una proposta del work-up diagnostico negli atleti con BVP [47].



**Figura 3.** Algoritmo per la valutazione degli atleti con BVP [47]. \* Il monitoraggio Holter-ECG delle 24 ore dovrebbe idealmente avere una configurazione a 12 derivazioni ed includere una sessione di allenamento. NEG: negativo; POS: positivo; PVB: battiti ventricolari prematuri.

La NLVS è un substrato rilevante per le aritmie ventricolari maligne, principalmente per quelle che si verificano durante l'attività sportiva. Negli ultimi anni la RMC con mezzo di contrasto è prescritta sempre più frequentemente come approfondimento diagnostico negli atleti con BVP, anche quando le altre indagini cliniche, in particolare l'ecocardiografia, risultano normali. Questo esame ha portato alla scoperta di NLVS isolate, ovvero trovate in assenza di reperti diagnostici specifici di un substrato cardiaco

patologico. Tale reperto è stato quindi considerato in molti casi all'origine di BVP altrimenti considerati idiopatici.

Sebbene la presenza della NLVS isolata sia stata tradizionalmente interpretata come conseguenza di una precedente miocardite [59], altre malattie come la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (ALVC) o, più raramente, il coinvolgimento cardiaco in malattie sistemiche come la sarcoidosi, possono manifestarsi con questo pattern di LGE alla RMC [60-64].

La ALVC è caratterizzata da un coinvolgimento precoce e predominante del ventricolo sinistro come risultato di uno specifico background genetico. A differenza della classica variante "dominante destra" (ARVC), il potere diagnostico di indagini come l'ECG e l'ecocardiografia per la ALVC è limitato perché le anomalie all'ECG e la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro si trovano in una minoranza di pazienti. La ragione è che il processo cicatriziale fibro-adiposo coinvolge inizialmente gli strati del miocardio subepicardico, il quale contribuisce solo marginalmente allo sviluppo del potere contrattile e il cui danno non comporta anomalie elettriche. Di conseguenza, l'ALVC è difficile da diagnosticare e la sua incidenza è probabilmente sottostimata. La RMC identifica aree non transmurali di LGE a livello subepicardico e/o intra-murale nella maggior parte dei soggetti affetti e si caratterizza dunque come un'indagine clinica fondamentale per porre una diagnosi quanto più precoce possibile [65].

Non sorprende quindi che l'incidenza di MCI secondaria alla classica variante ARVC sia consistentemente diminuita dopo l'introduzione dello screening con ECG, mentre la ALVC è ora tra le cause più comuni di MCI a causa delle difficoltà diagnostiche precedentemente esposte [66]. L'esempio più popolare in merito riguarda il calciatore professionista Pier Mario Morosini, deceduto durante una partita nel 2012.

Una percentuale considerevole di atleti con un'aritmia ventricolare apparentemente idiopatica può avere una NLVS nascosta e potenzialmente pericolosa, nonostante l'anamnesi familiare negativa, l'assenza di sintomi, l'ECG normale e l'ecocardiografia negativa. Studi precedenti hanno scoperto che la morfologia, la complessità e la relazione con lo sforzo sono tutti predittori di una NLVS sottostante e possono essere utili per selezionare i pazienti da sottoporre a RMC.

## **Obiettivo dello studio**

Scopo di questo studio è valutare se, oltre ai noti predittori di substrato patologico, anche la riproducibilità dei BVP, ovvero la presenza di BVP con le medesime caratteristiche a due o più prove da sforzo ripetute, può predire la presenza di una NLVS sottostante in atleti con aritmie ventricolari apparentemente idiopatiche.





# Materiali e metodi

## 3.1 Criteri di inclusione

In questo studio sono stati selezionati una serie consecutiva di atleti agonisti che si sono sottoposti a RMC con mezzo di contrasto per indagare dei BVP, apparentemente idiopatici, rilevati al test da sforzo eseguito per lo screening pre-partecipazione, il quale in Italia è obbligatorio e comprende l'ECG a riposo e con prova da sforzo. Secondo la legge italiana sullo screening pre-partecipazione, gli atleti agonisti sono stati definiti come individui impegnati in competizioni organizzate dalle Federazioni Sportive Nazionali o da altre Associazioni Sportive riconosciute dal Comitato Olimpico Nazionale [75].

Gli atleti sono stati inclusi nello studio se:

1. hanno mostrato  $>5$  BVP o  $\geq 1$  BVP complessi (con coppie, triplette o TV non sostenute) alla prima prova da sforzo;
2. sono stati sottoposti a RMC per escludere un substrato sottostante;
3. sono stati sottoposti ad una seconda prova da sforzo entro 12 mesi, senza terapia farmacologica cardioattiva in atto e con la stessa modalità di esecuzione (con cicloergometro).

Data la natura osservazionale dello studio, l'indicazione ad eseguire la RMC è stata decisa dal medico curante e non è stata influenzata dai risultati della prova da sforzo ripetuta.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

1. presenza di BVP isolati e monomorfi con blocco di branca sinistra (BBS)/asse QRS inferiore (infundibolare) o blocco di branca destra (BBD) e durata del QRS <130 ms (fascicolare), soppressi dall'esercizio fisico; questo perché i BVP con tale morfologia comportano un basso rischio di substrato patologico sottostante;
2. presenza di un precedente arresto cardiaco o di una tachicardia ventricolare sostenuta, di un'anamnesi familiare positiva per cardiomiopatia o per morte improvvisa prematura, di sintomi sospetti (in particolare pre-sincope o sincope), di alterazioni ECG "non comuni" o di anomalie ecocardiografiche, poiché queste rappresentano tutte indicazioni per la prescrizione della RMC indipendentemente dalle caratteristiche dell'AV.

Gli elettrocardiogrammi sono stati interpretati come normali o anormali in accordo con i criteri internazionali del 2017 [80]. Questi criteri riconoscono tre categorie di anomalie:

1. quelle tipiche del cuore dell'atleta e considerate normali (ad esempio: bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare di primo grado, aumento del voltaggio QRS nelle derivazioni precordiali, inversione dell'onda T anteriore negli atleti di colore o nei bambini in età pre-puberale);
2. i reperti borderline, che sono considerati anormali solo se in numero  $\geq 2$  (allargamento atriale, deviazione dell'asse QRS e blocco di branca del fascio destro);
3. alterazioni anormali, che giustificano ulteriori indagini per escludere una patologia sottostante (ad esempio: pre-eccitazione ventricolare, blocco di branca del fascio sinistro, inversione dell'onda T nelle derivazioni laterali).

L'ecocardiografia è stata interpretata secondo le attuali linee guida di cardiologia dello sport [81]. In particolare, è stata considerata suggestiva di cuore d'atleta fisiologico in caso di ipertrofia ventricolare sinistra eccentrica, con dilatazione armonica di tutte le camere cardiache, che fosse compatibile con l'intensità dell'allenamento svolto.

Negli atleti più anziani (>35 anni), con fattori di rischio per malattia coronarica, dolore toracico o sottoslivellamento del tratto ST al test da sforzo, e in tutti gli atleti maschi di età superiore a 50 anni, la presenza di malattia coronarica è stata esclusa mediante tomografia computerizzata coronarica o test di ischemia inducibile con imaging [82]. Lo studio è conforme alla Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal comitato etico del nostro Ospedale. Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto.

### **3.2 Caratteristiche delle aritmie ventricolari alla prova da sforzo e all'Holter-ECG**

La prova da sforzo è stata eseguita con il cicloergometro, con un protocollo di incrementi di 25-50 W ogni minuto e proseguita fino ad esaurimento, indipendentemente dalla percentuale della frequenza cardiaca massima teorica. Tutti gli atleti inclusi hanno raggiunto  $\geq 86\%$  della frequenza cardiaca massima teorica, calcolata come  $220 - \text{età}$ .

La morfologia dei BVP è stata classificata come:

- tipo blocco di branca sinistra (BBS) se il complesso QRS ectopico era prevalentemente negativo nella derivazione V1
- tipo blocco di branca destra (BBD) se il complesso QRS ectopico era prevalentemente positivo o isodifasico nella derivazione V1.

L'asse del QRS nelle derivazioni periferiche è stato etichettato come inferiore se il battito ectopico era negativo in aVL e positivo in aVF. I BVP con una durata del QRS  $\leq 130$  millisecondi, con aspetto di un tipico BBD/deviazione assiale destra o sinistra, sono stati considerati di origine fascicolare [44]. La TV non sostenuta è stata definita come una TV di almeno tre complessi, ma di durata inferiore a 30 secondi. Quando

sono stati osservati almeno 2 BVP con morfologie diverse, le AV sono state classificate come multifocali. Le aritmie ventricolari sono state considerate indotte dall'esercizio se erano assenti al basale e sono comparse con l'aumento del carico di lavoro oppure se erano presenti al basale ma aumentavano in numero e complessità con l'aumento del carico di esercizio.

La riproducibilità è stata definita come la comparsa di  $\geq 3$  BVP con la stessa morfologia e la stessa risposta all'esercizio in due prove da sforzo ripetute, mentre la complessità (ad esempio, la comparsa di BVP isolati in una prova da sforzo e di una o più coppie nell'altra) non è stata considerata. Il secondo test da sforzo è stato considerato effettuato dopo il detraining quando eseguito dopo almeno tre mesi di restrizione completa dall'attività sportiva.

In tutti i partecipanti allo studio è stato eseguito un monitoraggio con Holter-ECG delle 24 ore a 12 derivazioni. In un sottogruppo di atleti, l'esame è stato eseguito entro 3 mesi dalla prima prova da sforzo, senza terapia farmacologica, includendo una sessione di allenamento di almeno 30-60 minuti e con almeno 23 ore di registrazione, esclusi gli artefatti. In questo sottogruppo abbiamo confrontato i risultati dell'Holter-ECG in base alla presenza di NLVS. Le registrazioni sono state riviste da un cardiologo esperto (AZ): in particolare, ogni singolo battito ectopico, pausa o artefatto e tutte le famiglie di battiti normali sono state confermate manualmente. I BVP con  $\geq 2$  morfologie, che rappresentavano  $\geq 10\%$  di tutti i BVP, sono stati classificati come multifocali.

### **3.3 Risonanza magnetica cardiaca**

Gli studi di risonanza magnetica cardiaca sono stati eseguiti con sistemi da 1,5-T (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Germany) utilizzando un software dedicato, una bobina ricevente di superficie phased-array, un vectocardiogramma sincronizzato e un protocollo uniforme che comprendesse sequenze cine, sequenze T2 per l'edema miocardico, sequenze T1 per l'infiltrazione adiposa e sequenze T1 post-

contrasto per l'accumulo tardivo di gadolinio (LGE), secondo le attuali raccomandazioni [83]. Solo un sottogruppo di atleti è stato sottoposto a mappatura T1 e T2, a causa della molto recente disponibilità della metodica nel nostro centro. Le immagini di cinetica sono state acquisite utilizzando una sequenza *steady-state free precession* (true FISP) in proiezioni sequenziali ad asse corto (spessore della fetta 6 mm, gap 2 mm; tempo di ripetizione da 2,5 a 3,8; tempo di eco da 1,1 a 1,6, risoluzione media in piano 1,5x2,4 mm, flip angle da 45° a 60°, risoluzione temporale da 40 a 45 ms) e ad asse lungo (viste a 2, 3 e 4 camere). I volumi biventricolari globali, la funzione sistolica e la massa miocardica del ventricolo sinistro sono stati calcolati dalle immagini cine ad asse corto, escludendo i muscoli papillari dal miocardio.

Le sequenze T2-pesate sono state acquisite usando sequenze a respire trattenuto, a sangue nero, e con tripla inversione (TR, 2 xRR; TE, 61 ms; TI 160 ms, spessore della fetta 8 mm), con le fette nella stessa posizione delle immagini di cinetica. Quando disponibile, è stata utilizzata la tecnica T2 mapping, utilizzando una tecnica T2 pesata SSFP. Per il T1 mapping, abbiamo applicato una sequenza di *look-locker inversion-recovery* [5s(3s)3s; TE, 1.08 ms; spessore della fetta 6 mm) prima e dopo la somministrazione di mezzo di contrasto. L'analisi del volume extracellulare non è stata eseguita per la mancanza dei valori di ematocrito.

### **3.3.1 Sequenze post-contrasto e valutazione del LGE**

Dopo almeno 8 minuti dalla somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto (gadoteridol, 0.2 mmol/kg di peso corporeo) sono state acquisite sequenze bidimensionali *fast low-angle shot inversion recovery*, nelle stesse visualizzazioni delle immagini cine, andando a coprire l'intero ventricolo (tempo di ripetizione da 5. 4-8,3 ms, tempo di eco 1,3-3,9 ms, risoluzione spaziale media in piano 1,4-1,5 x 2,2-2,4 mm, spessore della fetta di 6 mm, gap di 2 mm e flip angle 20°-25°). I tempi di inversione sono stati regolati per annullare il segnale del miocardio normale, utilizzando la sequenza Look-

Locker, e le immagini sono state ripetute in due diverse direzioni di codifica di fase per escludere artefatti.

Il LGE nel miocardio è stato valutato qualitativamente in tutti i segmenti del ventricolo sinistro secondo il modello a 17 segmenti dell'American College of Cardiology/American Heart Association ed è stato considerato presente solo se apprezzabile in due visualizzazioni ortogonali (ad asse corto e ad asse lungo). Il LGE è stato quantificato mediante un rilevamento semiautomatico, utilizzando il metodo di soglia dell'intensità del segnale basato su 5 deviazioni standard (5-SD) al di sopra del miocardio remoto e la tecnica della *full width at half maximum* (FWHM). Per una maggiore precisione, l'estensione del LGE è stata espressa come percentuale della massa totale del ventricolo sinistro. Il pattern di distribuzione e morfologia del LGE è stato caratterizzato come subendocardico, epicardico/intramiocardico, transmurale o a chiazze; se era presente più di un pattern, la distribuzione è stata caratterizzata in base al modello predominante. Il LGE giunzionale isolato (cioè nei punti di inserzione della parete libera del ventricolo destro al setto interventricolare) non è stato considerato anormale, in quanto è un reperto comune e non patologico negli atleti.

La presenza di NLVS è stata definita come un LGE subepicardico/intramiocardico che coinvolge  $\geq 5\%$  della massa del ventricolo sinistro. Le analisi di post-processing sono state eseguite utilizzando un software dedicato (CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc; InelliSpacePortal 9.0-Philips). Tutte le RMC sono state esaminate da due cardiologi esperti (AC, GB), in cieco rispetto ai dati clinici; in caso di disaccordo è stato consultato un terzo esperto (MPM). La RMC è stata eseguita entro 4 mesi dalla prima prova da sforzo.

### 3.4 Analisi statistica

Le variabili continue e categoriche sono state espresse come mediana [25°-75° percentile] perché non è stato possibile ipotizzare la normalità per nessuna variabile. Le variabili categoriche sono state espresse come n (%) e sono state confrontate utilizzando il test chi-quadro o il test esatto di Fisher, a seconda dei casi. I dati continui sono stati confrontati utilizzando il test T di Student o il test U di Mann-Whitney, a seconda della distribuzione.

L'analisi di regressione binomiale multivariabile è stata utilizzata per valutare il valore predittivo della riproducibilità delle aritmie ventricolari alla prova da sforzo e di tre parametri già noti come associati alla NLVS in atleti con AV apparentemente idiopatica: BVP con morfologia BBD o multifocale alla prima prova da sforzo, BVP indotti dall'esercizio e tachicardia ventricolare non sostenuta ( $\geq 3$  battiti consecutivi) al primo test da sforzo. Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

I dati sono stati analizzati con il software R Studio (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; versione: 2021.09.1+372 "Ghost Orchid" Release per macOS).

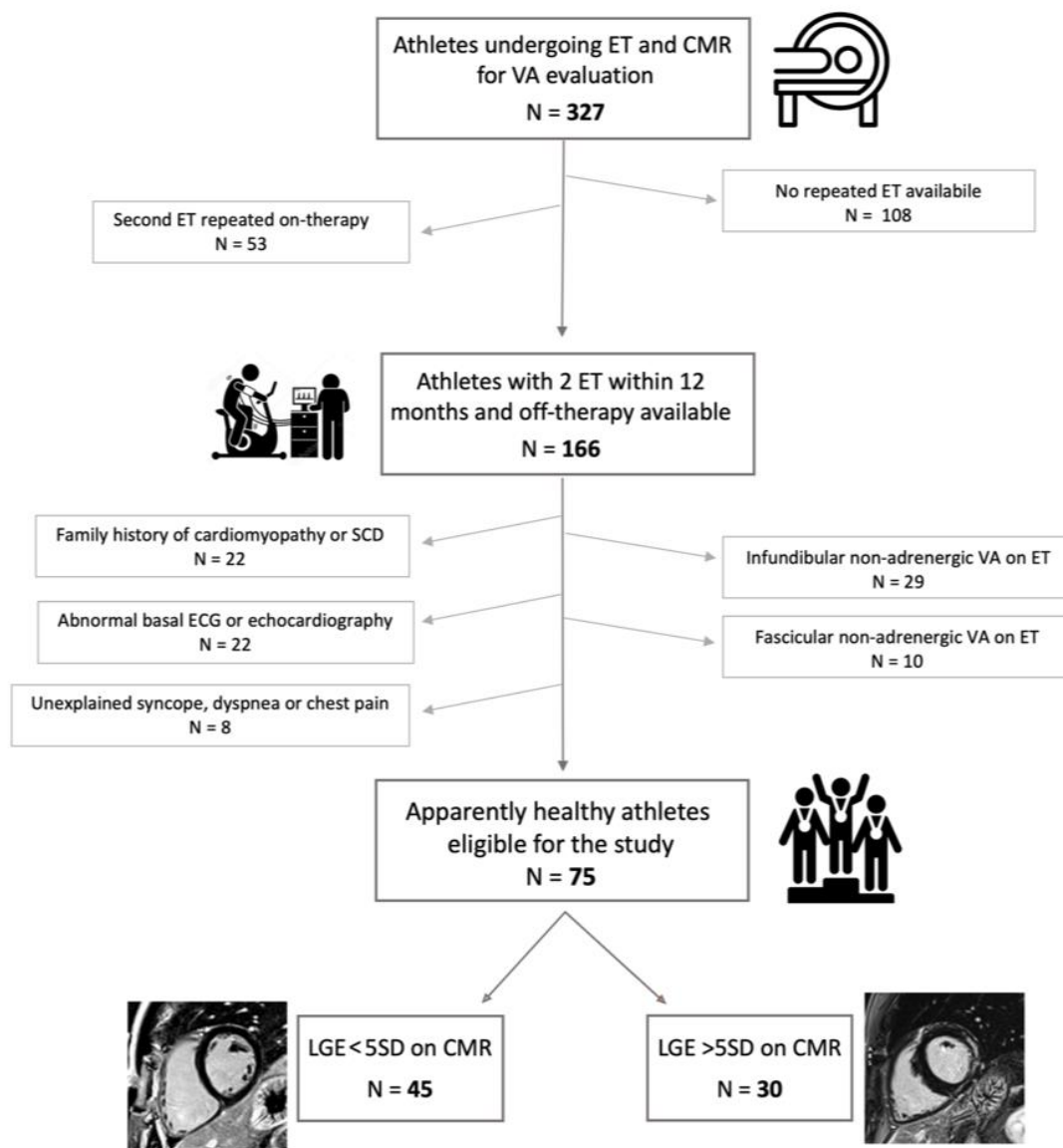




## Risultati

Durante il periodo di studio, 327 atleti sono stati sottoposti alla RMC per l'inquadramento delle AV. Di questi, 161 sono stati esclusi perché non erano disponibili due prove da sforzo ripetute, con la stessa modalità e senza terapia farmacologica, entro 12 mesi. Dei restanti 166 atleti, 39 sono stati esclusi perché presentavano un'AV a basso rischio e 52 perché avevano un'anamnesi di arresto cardiaco o tachicardia ventricolare sostenuta, un'anamnesi familiare positiva per cardiomiopatia o morte improvvisa prematura, sintomi sospetti, alterazioni patologiche all'ECG o anomalie ecocardiografiche. Il campione finale dello studio comprendeva 75 atleti asintomatici e apparentemente sani, di cui 64 (85%) maschi, il 97% di etnia caucasica, con un'età media di 32 anni (Figura 4). Le caratteristiche di base della popolazione dello studio sono riportate nella Tabella 1.

**Figura 4.** Flow chart



**Tabella 1–** Caratteristiche di base e risultati della risonanza magnetica cardiaca nella popolazione di studio

	<b>Popolazione di studio</b> N = 75
Età	32 ± 12
Maschi	64 (85)
Etnia caucasica	73 (97)

<b>Tipo di disciplina sportiva</b>	
Resistenza	63 (84)
Misto	12 (16)
Forza	0
<b>Cine-RMC</b>	
LVEF, %	60 [57-64]
LVEDVi, ml	95 [84-104]
RVEF, %	60 [57-64]
RVEDVi, ml	94 [80-107]
Alterazioni della cinetica regionale VS	8 (11)
Alterazioni della cinetica regionale VD	0
<b>Sequenze T1</b>	
Infiltrazione adiposa VS	4 (5)
Infiltrazione adiposa VD	1 (1)
<b>Sequenze T2</b>	
Edema miocardico VS	0
Edema miocardico VD	0
<b>Sequenze T1 post contrasto</b>	
Presenza di LGE nel VS*	33 (44)
LGE, n. di segmenti	3 [2-4]
LGE % massa con 5-SD	7 [5-11]
LGE % massa con FWHM	6.5 [5-10]
LGE, parete laterale	22 (67)
LGE, setto	5 (15)
LGE, parete inferiore	5 (15)
LGE, parete anteriore	1 (3)
Pattern LGE, subepicardico	20 (61)
Pattern LGE, intramiocardico	13 (39)
LGE giunzionale (non patologico)	33 (44)
Presenza di LGE nel VD	0

I dati sono espressi come N (%), media  $\pm$  deviazione standard o mediana [25°-75° percentile]. RMC: risonanza magnetica cardiaca; FWHM: full width half maximum; LGE: late gadolinium enhancement; VS: ventricolo sinistro; LVEDVI: volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato; LVEF: frazione di eiezione ventricolare sinistra; RVEDVI: volume telediastolico ventricolare destro indicizzato; RVEF: frazione di eiezione ventricolare destra; 5-SD: 5 deviazioni standard.

\*3 atleti con LGE del VS <5% sono stati inclusi nel gruppo senza NLVS

## 4.2 Risultati della risonanza magnetica cardiaca

Dei 75 atleti con AV diversa dai BVP infundibolari/fascicolari soppressi dall'esercizio e senza altre caratteristiche di cardiopatia, 30 (40%) hanno mostrato una NLVS sottostante  $\geq 5\%$  della massa del ventricolo sinistro. Dei restanti 45 atleti, 3 mostravano una piccola quantità di LGE, indicata come "incerta", che coinvolgeva meno di un segmento del ventricolo sinistro e  $< 5\%$  della sua massa, mentre gli altri 42 non presentavano LGE. La Tabella 2 confronta le caratteristiche generali e i reperti della RMC degli atleti con e senza NLVS.

La maggior parte degli atleti era di sesso maschile, di età simile e praticava prevalentemente attività sportive di resistenza. Alla RMC cine, i volumi biventricolari e la funzione globale non differivano statisticamente. Tuttavia, sebbene la frazione di eiezione del ventricolo sinistro mediana fosse simile tra i gruppi, 7 (23%) atleti con NLVS presentavano una frazione di eiezione del VS  $\leq 56\%$ , contro 3 (7%) nel gruppo senza NLVS. Sono state riscontrate anomalie della cinetica regionale del VS in 8 (27%) pazienti con NLVS, mentre in nessuno senza NLVS ( $p=0,002$ ). La presenza di LGE giunzionale, considerata non patologica, non differiva tra i due gruppi (40% negli atleti con NLVS contro 47% in quelli senza NLVS,  $p=0,64$ ).

La distribuzione regionale della NLVS nel gruppo dei 30 atleti con RMC positiva è stata la seguente: nella maggior parte dei pazienti (67%) il LGE coinvolgeva prevalentemente la parete laterale (da sola o associata ad altri segmenti), 5 pazienti (15%) avevano un LGE settale isolato, 5 un coinvolgimento isolato della parete inferiore e solo 1 paziente aveva un LGE anteriore. In 26 atleti (87%) la NLVS (con o senza anomalie della cinetica regionale del VS) era l'unica anomalia alla RMC, mentre 4 pazienti avevano una concomitante infiltrazione adiposa che coinvolgeva le stesse aree del LGE. Solo un paziente ha dimostrato un coinvolgimento del ventricolo destro con infiltrazione adiposa e lieve fibrosi, suggerendo una possibile cardiomiopatia aritmogena biventricolare. Nessun paziente presentava evidenze di infiammazione miocardica in atto (edema su immagini T2 pesate o su sequenze di T2 mapping).

Nove atleti (30%) del gruppo con NLVS e 5 (11%) del gruppo senza NLVS sono stati sottoposti a test genetici, risultati negativi in 10 pazienti. Due atleti con NLVS sono risultati positivi alle mutazioni dei geni della desmoplachina e della filamina C. Due atleti (madre e figlio) senza NLVS, ma con BVP multifocali indotti dall'esercizio fisico, sono risultati positivi alla mutazione del gene del recettore della calsequetrina, ricevendo la diagnosi di tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica.

**Tabella 2 - Confronto delle caratteristiche generali e dei risultati della RMC tra atleti con e senza NLVS**

	<b>SENZA NLVS N = 45</b>	<b>CON NLVS N = 30</b>	<b>P</b>
Età	31 ( $\pm$ 13)	33 ( $\pm$ 10)	0.16
Maschi	38 (84)	26 (87)	1.00
Sport di resistenza	37 (82)	26 (86)	0.76
<b>Sequenze cine</b>			
LVEF, %	60 [53-69]	59.5 [48-69]	0.17
LVEDVi, ml	95 [60-118]	94.5 [58-118]	0.38
Alterazioni della cinetica regionale del VS	0	8 (26.6)	0.02
RVEF, %	61 [50-74]	59 [46-66]	0.10
RVEDVi, ml	89 [59-120]	94 [56-119]	0.30
Alterazioni della cinetica regionale del VD	0	0	-
<b>Sequenze T1</b>			
Infiltrazione adiposa VS	0	4 (13)	0.03
Infiltrazione adiposa VD	0	1 (3)	0.43
<b>Sequenze T2</b>			
Edema miocardico	0	0	-
<b>Sequenze T1 post contrasto</b>			
LGE giunzionale	21 (47)	12 (40)	0.64

I dati sono espressi come N (%), media  $\pm$  deviazione standard o mediana [25°-75° percentile]. NLVS: non-ischemic left ventricular scar; LGE: late gadolinium enhancement; VS: ventricolo sinistro; LVEDVI: volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato;

LVEF: frazione di eiezione ventricolare sinistra; RVEDVI: volume telediastolico ventricolare destro indicizzato; RVEF: frazione di eiezione ventricolare destra.

### 4.3 Caratteristiche delle aritmie ventricolari alla prova da sforzo

Le caratteristiche delle AV al primo test da sforzo sono riassunte nella Tabella 3. Non ci sono state differenze tra i gruppi per quanto riguarda la percentuale di frequenza cardiaca massima teorica effettivamente raggiunta e le caratteristiche delle AV, con l'unica eccezione dei BVP indotti dall'esercizio, che sono stati osservati più spesso nel gruppo con NLVS. In entrambi i gruppi, la maggior parte dei pazienti presentava BVP monomorfi con un pattern BBD/asse superiore.

**Tabella 3 - Caratteristiche delle aritmie alla prima prova da sforzo in atleti con e senza NLVS**

	<b>SENZA NLVS N=45</b>	<b>CON NLVS N=30</b>	<b>P</b>
% FC massima prevista	91 [86-106]	90 [87-106]	0.55
Anomalie ST-T	0	0	-
Numero di BVP	11 [4-32]	13 [4-35]	0.77
Presenza di BVP accoppiati	19 (42)	15 (50)	0.71
Presenza di TVNS	9 (20)	5 (17)	0.77
BVP indotti dall'esercizio	24 (53)	28 (93)	<0.001
BVP multifocali	9 (20)	5 (17)	0.83
Morfologia dei BVP			
BBD/asse superiore	32 (71)	22 (73)	0.79
BBD/asse inferiore	9 (20)	7 (23)	1.0
BBS/asse superiore	5 (11)	3 (10)	1.0
BBS/asse inferiore	7 (16)	3 (10)	0.50
Fascicolare	1 (2)	0	1.0

I dati sono espressi come N (%) o mediana [25°-75° percentile].

FC: frequenza cardiaca; BBS: blocco di branca sinistra; NLVS: cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro; TVNS: tachicardia ventricolare non sostenuta; BVP= battiti ventricolari prematuri; BBD: blocco di branca destra.

Le caratteristiche delle aritmie alla seconda prova da sforzo sono riassunte nella Tabella 4. Alla seconda prova da sforzo, la presenza di BVP isolati e in coppia, il loro numero, la presenza di BVP multifocali e adrenergico-dipendenti erano tutti significativamente più frequenti nei pazienti con NLVS. La riproducibilità delle AV, in termini di morfologia e risposta all'esercizio, è stata osservata in 29 (97%) atleti con NLVS, rispetto a 6 (13%) senza NLVS ( $p < 0,001$ ). Dei 6 atleti con AV riproducibili, ma con RMC normale, due hanno ricevuto diagnosi di TVPC; nei restanti 4 atleti l'AV è rimasta inspiegata. Tra i restanti 39 (87%) atleti con RMC normale, la maggior parte non ha mostrato alcun BVP alla seconda prova da sforzo (23 atleti, 59%); 14 (36%) hanno mostrato solo pochi BVP con pattern a basso rischio (BVP infundibolari/fascicolari non indotti dall'esercizio), mentre i restanti 2 (5%) hanno mostrato BVP con altre morfologie, diverse da quelle registrate alla prima prova da sforzo. Per quanto riguarda i 3 atleti con una piccola quantità di LGE, che coinvolgeva meno del 5% della massa del VS e, quindi, non inclusi nel gruppo NLVS, due non mostravano alcun BVP al secondo test da sforzo, mentre il restante presentava BVP isolati con morfologia infundibolare; nessuno di loro soddisfaceva i criteri di riproducibilità delle AV.

**Tabella 4 - Caratteristiche delle aritmie alla prova da sforzo ripetuta in atleti con e senza NLVS**

	<b>SENZA NLVS N=45</b>	<b>CON NLVS N=30</b>	<b>P</b>
Mesi dal 1° test da sforzo	3 [1-9]	4 [1-7]	0.51
Detraining	14 (31)	12 (40)	0.75
% FC massima prevista	93 [86-101]	90 [88-103]	0.17
Anomalie ST-T	0	0	-

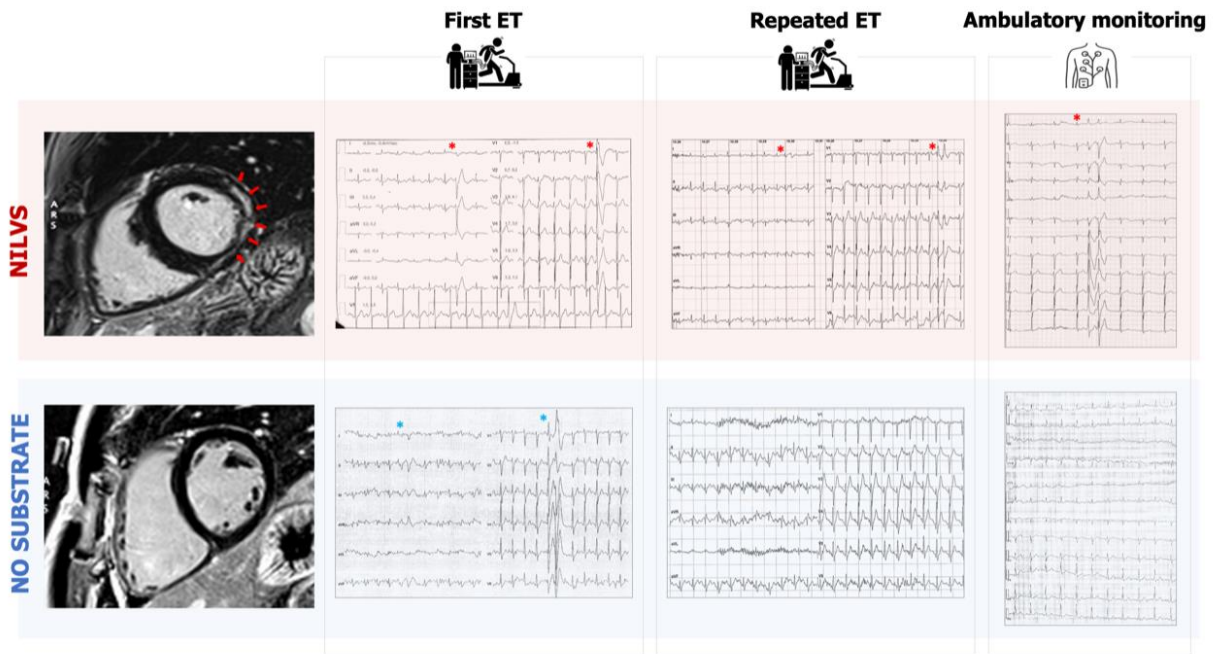
Presenza di BVP	23 (51)	29 (97)	<0.001
Numero di BVP	1 [0-32]	10.5 [0-42]	<0.001
Presenza di BVP accoppiati	9 (20)	22 (73)	<0.001
Presenza di TVNS	5 (11)	5 (17)	0.51
BVP indotti dall'esercizio	7 (15)	25 (83)	<0.001
BVP multifocali	6 (13)	10 (33)	0.04
Morfologia dei BVP			
BBD/asse superiore	5 (11)	23 (77)	<0.001
BBD/asse inferiore	5 (11)	13 (43)	0.28
BBS/asse superiore	6 (13)	3 (10)	1.00
BBS/asse inferiore	10 (22)	3 (10)	0.03
Fascicolare	4 (9)	1 (3)	0.46
Riproducibilità rispetto al 1° test da sforzo	6 (13)	29 (97)	<0.001

I dati sono espressi come N (%) o mediana [25°-75° percentile].

FC: frequenza cardiaca; BBS: blocco di branca sinistra; NLVS: cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro; TVNS: tachicardia ventricolare non sostenuta; BVP= battiti ventricolari prematuri; BBD: blocco di branca destra.



La Figura 5 mostra un esempio rappresentativo dell'associazione tra riproducibilità delle aritmie e presenza di NLVS.



**Figura 5.** Esempio rappresentativo di un atleta con NLVS alla RMC (in alto) che ha mostrato BVP riproducibili con un pattern di BBD in due test da sforzo ripetuti e nel monitoraggio ECG ambulatoriale; In basso invece si riporta un atleta con RMC negativa, che ha mostrato BVP con un pattern di BBD al test da sforzo per lo screening pre-partecipazione, BVP che sono stati in seguito registrati anche durante la seconda prova da sforzo. L'Holter-ECG delle 24 ore con seduta di allenamento, invece, non ha mostrato aritmie ventricolari.

All'analisi di regressione logistica binaria multivariabile, l'associazione tra la riproducibilità dei BVP e la cicatrice del VS è rimasta significativa ( $p < 0,001$ ) dopo l'aggiustamento per i possibili confondenti basali derivati da studi precedenti: BVP con morfologia BBD o multifocale, AV indotta dall'esercizio e tachicardia ventricolare non sostenuta al primo test da sforzo.

La seconda prova da sforzo è stata eseguita dopo il detraining in 12 (40%) atleti con NLVS e in 14 (31%) senza NLVS ( $p=0,68$ ). Non è stata riscontrata alcuna differenza statistica nella riproducibilità dei BVP tra i pazienti che hanno ripetuto il test da sforzo dopo il detraining e quelli che hanno ripetuto il test senza detraining, né all'interno del sottogruppo con NLVS né in quello con RMC normale.

#### 4.4 Holter-ECG a 12 derivazioni con sessione di allenamento

Un sottogruppo di 28 atleti, 13 con RMC normale e 15 con NLVS, è stato sottoposto, entro 3 mesi dalla prima prova da sforzo, ad Holter-ECG di 24 ore con una configurazione a 12 derivazioni, includendo una sessione di allenamento e senza terapia farmacologica in atto. La Tabella 5 mostra il confronto tra i risultati dell'ECG nei due gruppi. Sono state osservate differenze significative per quanto riguarda il burden di BVP, la presenza di BVP indotti dall'esercizio e le loro morfologie.

**Tabella 5 - Confronto tra i risultati dell'ECG a 12 derivazioni con una sessione di allenamento in un sottogruppo di atleti arruolati**

	<b>SENZA NLVS N=13</b>	<b>CON NLVS N=15</b>	<b>P</b>
Presenza di BVP $\geq$ 1	6 (46)	15 (100)	<0.001
Numero di BVP	4 [0-7668]	450 [2-3107]	0.03
Presenza BVP accoppiati $\geq$ 1	2 (12)	11 (73)	0.001
Numero di BVP accoppiati	0 [0-2]	5 [1-11]	0.001
Presenza di TVNS $\geq$ 1	0	3 (20)	0.07
BVP indotti dall'esercizio	0	8 (53)	0.003
BVP multifocali	1 (8)	6 (40)	0.04
Morfologia dei BVP			
BBD/asse superiore	1 (16)	10 (77)	0.02
BBD/asse inferiore	0	5 (33)	0.11
BBS/asse superiore	0	2 (15)	0.52
BBS/asse inferiore	5 (71)	3 (23)	0.06
Fascicolare	1 (16)	0	0.35

I dati sono espressi come N (%) o mediana [25°-75° percentile].

BBS: blocco di branca sinistra; NLVS: cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro; TVNS: tachicardia ventricolare non sostenuta; BVP= battiti ventricolari prematuri; BBD: blocco di branca destra.

## Discussione

Lo studio si è proposto di valutare l'esistenza di un'associazione tra la riproducibilità delle AV alla prova da sforzo ripetuta e la presenza di una cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro alla RMC. È stata reclutata una coorte di atleti, inviati ad eseguire la RMC per l'inquadramento di BVP apparentemente idiopatici (anamnesi familiari e personale negativa, ECG ed ecocardiografia normali), escludendo le AV a basso rischio (BVP infundibolari/fascicolari soppressi dall'esercizio). Il risultato principale dello studio è che la riproducibilità dei BVP alla ripetizione del test da sforzo, in termini di morfologia e risposta allo sforzo, a prove da sforzo ripetute ha permesso di discriminare accuratamente tra atleti con e senza NLVS (valore predittivo positivo: 82,9%, valore predittivo negativo: 97,5%). All'analisi multivariata, la riproducibilità delle AV è rimasta associata in modo indipendente alla NLVS, dopo l'aggiustamento per le caratteristiche dei BVP che sono notoriamente associate alla NLVS in accordo con studi precedenti.

### 5.2 Valutazione degli atleti con BVP

Il work-up clinico più appropriato negli atleti con AV apparentemente idiopatiche è ancora impegnativo. Infatti, uno o più BVP sono indotti dalla prova da sforzo in circa il 5% degli atleti sottoposti a screening pre-partecipazione; la maggior parte di questi

BVP è benigna [74-83]. Indagini di secondo livello come la storia familiare e personale, l'ECG e l'ecocardiogramma possono rivelare reperti anormali, che portano al sospetto o alla diagnosi di una malattia cardiaca. Tuttavia, anche quando questi esami sono normali, non si può escludere con certezza la presenza di substrati patologici come la NLVS [44, 72-73].

La NLVS può essere causata da malattie cardiache genetiche, come la variante ventricolare sinistra della cardiomiopatia aritmogena, o essere il risultato della guarigione di una miocardite. Tuttavia, la maggior parte dei casi rimane idiopatica, ed è stato anche ipotizzato un danno cardiaco indotto dall'esercizio fisico. La NLVS è stata recentemente riconosciuta come substrato di tachicardia ventricolare da rientro e morte cardiaca improvvisa negli atleti e potrebbe probabilmente essere alla base di molti casi precedentemente etichettati come idiopatici. In effetti, in questi casi le arterie coronarie sono indenni da lesioni significative e l'ecocardiografia è di solito normale perché il tessuto cicatriziale risparmia gli strati subendocardici del VS, che contribuiscono maggiormente all'ispessimento sistolico del miocardio, permettendo che la contrattilità globale e regionale non venga compromessa [67-71]. La diagnosi richiede la caratterizzazione tissutale mediante RMC, ma sottoporre a questo esame tutti gli atleti con BVP al test da sforzo sarebbe problematico a causa della scarsa disponibilità e dei costi elevati.

Studi precedenti hanno rilevato che alcune caratteristiche dei BVP aumentano la probabilità di una NLVS sottostante negli atleti con AV al test da sforzo [74-79]; in primo luogo, la presenza di un'anamnesi familiare positiva per MCI o cardiomiopatie, di un ECG a riposo o di un'ecocardiografia anormali. Se invece questi esami sono normali, saranno le caratteristiche dell'AV a determinare se vi sia la necessità di prescrivere ulteriori indagini. La più importante è la morfologia dei BVP: mentre i BVP infundibolari (BBS/asse inferiore) e fascicolari ( $BBD/QRS \leq 130$  ms) comportano una bassa probabilità di una malattia cardiaca sottostante e di solito non richiedono ulteriori indagini, altri pattern possono essere associati ad anomalie strutturali. I BVP che mostrano un pattern BBD/asse superiore (da solo o in associazione con altri pattern) sono particolarmente preoccupanti perché riflettono un'origine dalla parete infero-laterale del VS, che è più comunemente colpita dalla NLVS. Altre caratteristiche importanti

sono la registrazione di BVP con morfologie multiple e l'aumento del loro numero e della loro complessità durante lo sforzo.

All'interno della nostra coorte di 75 atleti agonisti con test di secondo livello normali (anamnesi familiare, ECG ed ecocardiografia), che hanno eseguito una RMC per AV con caratteristiche ad alto rischio sulla base della morfologia, complessità e risposta all'esercizio, 30 (40%) hanno ricevuto diagnosi di NLVS, che era di natura genetica in 2 atleti. Ad altri due atleti con RMC normale è stata posta diagnosi di TVPC. Questi dati evidenziano l'importanza di un'attenta valutazione degli atleti con BVP anche quando l'ecocardiografia e l'ECG sono normali. Allo stesso tempo, lo studio ha rilevato che più della metà della nostra coorte selezionata di atleti, sottoposti a RMC per BVP ad alto rischio, ha avuto risultati negativi, suggerendo che il valore predittivo positivo dei parametri attualmente utilizzati per la stratificazione del rischio di AV nell'atleta non è ancora ottimale.

### **5.3 Valore aggiuntivo della riproducibilità delle aritmie ventricolari**

Gli atleti che si sono riferiti al nostro ambulatorio di Cardiologia dello sport per il riscontro di AV alla prova da sforzo eseguita per il rilascio dell'idoneità agonistica, sono stati sistematicamente sottoposti ad una nuova prova da sforzo. La RMC è stata prescritta in caso di caratteristiche ad alto rischio dei BVP in entrambi i test. La riproducibilità non è stata presa in considerazione per la prescrizione della RMC, permettendoci così di valutare se questo parametro fornisce un valore predittivo aggiuntivo, rispetto ad altri parametri noti, senza rischiare bias di selezione. Abbiamo riscontrato che 29 su 30 atleti con una RMC positiva mostravano AV con pattern identici alle due prove da sforzo, mentre nel sottogruppo con RMC negativa solamente 6 su 45 presentavano tale caratteristica. Da notare che, di questi ultimi 6 atleti, 2 hanno ricevuto una

diagnosi di TVPC: una malattia ereditaria dei canali ionici, tipicamente caratterizzata da BVP riproducibili indotti dallo sforzo.

È difficile confrontare i risultati di questo studio con quelli di precedenti studi sul valore diagnostico della riproducibilità delle AV, poiché differiscono per le caratteristiche della popolazione in studio e, soprattutto, non prevedono l'uso della RMC per identificare possibili substrati miocardici.

Biffi et al. hanno riscontrato che, in atleti olimpici, i BVP non correlati a una patologia cardiaca sottostante (esclusa tramite l'ecocardiografia) tendevano a scomparire dopo un periodo di detraining, mentre quelli legati ad un substrato miocardico persistevano. Questi risultati suggeriscono che l'esercizio fisico intenso possa favorire la comparsa di BVP in cuori strutturalmente normali [84]. Tuttavia, gli stessi autori hanno riscontrato che la ripresa dell'allenamento non ha portato alla ricomparsa dei BVP nella maggior parte dei casi [85]. Delise et al. hanno analizzato una serie di atleti con BVP idiopatici rivalutati durante il follow-up: gli autori non hanno riscontrato alcuna differenza nella riproducibilità delle AV tra gli atleti che hanno interrotto l'esercizio e quelli che lo hanno continuato [86]. Anche nel nostro studio non abbiamo riscontrato alcuna differenza nella riproducibilità delle AV tra gli atleti che hanno continuato a fare esercizio e quelli che l'hanno sospeso, suggerendo che i BVP non correlati ad un substrato cardiaco sottostante mostrano una variabilità spontanea nel tempo, indipendentemente dall'allenamento.

## **5.4 Sessione di allenamento registrata mediante Holter-ECG**

Il monitoraggio tramite Holter-ECG, con una configurazione a 12 derivazioni e che includa una sessione di allenamento, è diventato parte della nostra valutazione standard degli atleti con BVP. Il rationale non è solo quello di registrare il carico di AV per un periodo più lungo, ma anche quello di valutare la comparsa di BVP durante un tipo di esercizio più simile all'attività sportiva abituale. I nostri dati preliminari, raccolti

in un sottogruppo di pazienti, supportano l'utilità di questo test diagnostico, poiché sono stati registrati pattern di AV distintamente diversi negli atleti con e senza una RMC anormale. In particolare, gli atleti con RMC positiva hanno mostrato più spesso BVP con morfologia BBD/asse superiore, multifocali e con un burden elevato durante il monitoraggio Holter-ECG. Sebbene il numero totale medio di BVP fosse significativamente diverso in atleti con e senza NLVS, vi era un'importante sovrapposizione tra i due gruppi, a sostegno della prospettiva attuale che il cosiddetto burden aritmico sia il parametro meno importante per la stratificazione del rischio di AV nell'atleta.

## **5.4 Limitazioni**

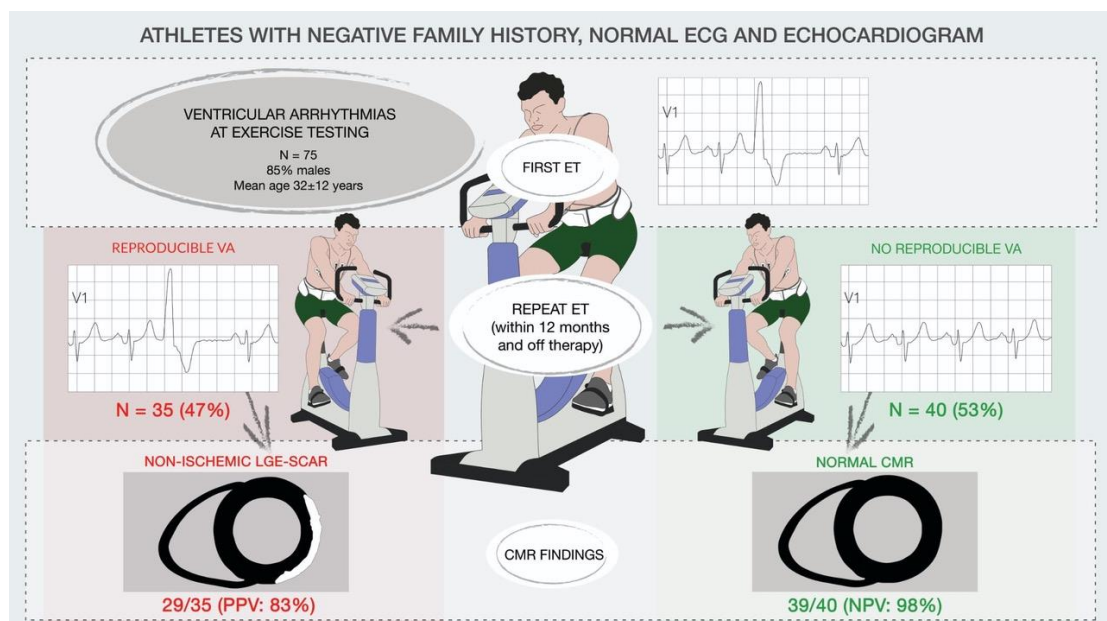
Le principali limitazioni dello studio sono la sua natura osservazionale e di singolo centro. Il campione in studio era ben caratterizzato, ma relativamente piccolo e composto prevalentemente da atleti di sesso maschile ed etnia caucasica. Di conseguenza, saranno necessari ulteriori studi per confermare le nostre osservazioni.





## Conclusioni e implicazioni cliniche

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che la riproducibilità delle AV a prove da sforzo ripetute può fornire un valore aggiuntivo ad altre caratteristiche, come la morfologia e il comportamento con l'esercizio, per la stratificazione del rischio negli atleti con BVP apparentemente idiopatici [Figura 6].



**Figura 6.** Figura rappresentativa dei risultati dello studio

Basandoci su questi risultati, potremmo ipotizzare che la ripetizione della prova da sforzo potrebbe essere utile per la stratificazione del rischio degli atleti con BVP allo screening per il rilascio dell'idoneità agonistica, in particolare in situazioni dove l'utilizzo della RMC è limitato per problematiche di costo e di disponibilità. La

prospettiva corrente è che atleti che mostrano BVP con caratteristiche che suggeriscono la presenza di un sottostante substrato patologico, come la morfologia “non comune” o l’incremento di numero e/o complessità con lo sforzo, dovrebbero essere sottoposti a RMC per escludere una NLVS [44, 72-73]. In accordo con i risultati del nostro studio, potrebbe essere ragionevole ripetere la prova da sforzo per la valutazione delle aritmie ventricolari prima di indirizzare gli atleti alla RMC, in particolare quando i BVP non sono associati ad altre caratteristiche sospette, come una storia familiare positiva o la presenza di anomalie elettrocardiografiche o ecocardiografiche.

## Bibliografia

1. Lluís Mont, Antonio Pelliccia, Sanjay Sharma, Alessandro Biffi, Mats Borjesson, Josep Brugada Terradellas, Francois Carré, Eduard Guasch, Hein Heidbuche, André La Gerche, Rachel Lampert, William McKenna, Michail Papadakis, Silvia G. Priori, Mauricio Scanavacca, Paul Thompson, Christian Sticherling, Sami Viskin, Mathew Wilson, Domenico Corrado. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. *Europace*. 2017; 19: 139–163.
2. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006; 296: 1593-1601.
3. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32:1881-1884.
4. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1959-1963.
5. Gerein RB, Osmond MH, Stiell IG, Nesbitt LP, Burns S. What are the etiology and epidemiology of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest in ontario, canada? *Acad Emerg Med*. 2006; 13: 653-658.

6. Benito, B.; Gay-Jordi, G.; Serrano-Mollar, A.; Guasch, E.; Shi, Y.; Tardif, J.C.; Brugada, J.; Nattel, S.; Mont, L. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011; 123: 13–22.
7. Heidbuchel, H. The athlete's heart is a proarrhythmic heart, and what that means for clinical decision making. *Europace* 2018; 20: 1401–1411.
8. Sharma, S.; Merghani, A.; Mont, L. Exercise and the heart: The good, the bad, and the ugly. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 1445–1453.
9. Chugh SS, Weiss JB. Sudden cardiac death in the older athlete. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 493-502.
10. Merghani A, Malhotra A, Sharma S. The u-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med.* 2016; 26: 232-240.
11. Corrado D, Basso C, Thiene G. Essay: Sudden death in young athletes. *Lancet.* 2005; 366 Suppl 1: S47-48.
12. Corrado D, Drezner J, Basso C, Pelliccia A, Thiene G. Strategies for the prevention of sudden cardiac death during sports. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011; 18: 197-208.
13. Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G. Sudden cardiac death with normal heart: Molecular autopsy. *Cardiovasc Pathol.* 2010; 19: 321-325.
14. Link MS. Pathophysiology, prevention, and treatment of commotio cordis. *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16: 495.
15. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988; 318: 129-133.

16. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy and other causes of sudden cardiac death in young competitive athletes, with considerations for preparticipation screening and criteria for disqualification. *Cardiol Clin.* 2007; 25: 399-414.
17. de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, Desai S, Whyte G, Sheppard MN. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: A pathological study. *Heart.* 2009; 95: 1409-1414.
18. Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G. Sudden cardiac death with normal heart: Molecular autopsy. *Cardiovasc Pathol.* 2010; 19: 321-325.
19. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res.* 2001; 50: 399-408.
20. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, Donal E, Edvardsen T, Freitas A, Habib G, Kitsiou A, Plein S, Petersen SE, Popescu BA, Schroeder S, Burgstahler C, Lancellotti P. The multi-modality cardiac imaging approach to the athlete's heart: An expert consensus of the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16: 353.
21. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2005; 26: 1461-1474.
22. Perazzolo Marra M, Lima JA, Iliceto S. Mri in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011; 32: 284-293.
23. Marcu CB, Nijveldt R, Beek AM, Van Rossum AC. Delayed contrastenhancement magnetic resonance imaging for the assessment of cardiac disease. *Heart Lung Circ* 2007; 16: 70-8.
24. Pilichou K, Mancini M, Rigato I, et al. Nonischemic left ventricular scar: sporadic or familial? Screen the genes, scan the mutation carriers. *Circulation* 2014; 130: 180-182.

25. Vermes E, Carbone I, Friedrich MG, Merchant N. Patterns of myocardial late enhancement: Typical and atypical features. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012; 105: 300-308.
26. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: Clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med.* 1990; 89: 588-596.
27. Schmied C, Borjesson M. Sudden cardiac death in athletes. *J Intern Med.* 2014; 275: 93-103.
28. Schwartz PJ, Corrado D. Sudden cardiac death in young competitive athletes. *Eur Heart J.* 2012; 33: 1986-1988.
29. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in athletes: What is the role of screening? *Curr Opin Cardiol.* 2012; 27: 41-48.
30. Pelliccia A, Corrado D. Can electrocardiographic screening prevent sudden death in athletes? Yes. *BMJ.* 2010; 341: 4923.
31. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1981-1989.
32. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, Dimeff R, Douglas PS, Glover DW, Hutter AM, Jr., Krauss MD, Maron MS, Mitten MJ, Roberts WO, Puffer JC. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: A scientific statement from the american heart association council on nutrition, physical activity, and metabolism: Endorsed by the american college of cardiology foundation. *Circulation.* 2007; 115: 1643-1455.
33. Harmon KG, Zigman M, Drezner JA. The effectiveness of screening history, physical exam, and ecg to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: A systematic review/metaanalysis. *J Electrocardiol.* 2015; 48: 329-338.

34. Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico 2017. Casa Editrice Scientifica Internazionale, quinta edizione 2017.
35. Corrado, D.; Pelliccia, A.; Heidbuchel, H.; Sharma, S.; Link, M.; Basso, C.; Biffi, A.; Buja, G.; Delise, P.; Gussac, I.; et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 243–259.
36. Drezner, J.A.; Sharma, S.; Baggish, A.; Papadakis, M.; Wilson, M.G.; Prutkin, J.M.; La Gerche, A.; Ackerman, M.J.; Borjesson, M.; Salerno, J.C.; et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. *Br. J. Sports Med.* 2017; 51: 704–731.
37. Zorzi, A.; Calore, C.; Vio, R.; Pelliccia, A.; Corrado, D. Accuracy of the ECG for differential diagnosis between hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: Comparison between the European Society of Cardiology (2010) and International (2017) criteria. *Br. J. Sports Med.* 2018; 52: 667–673.
38. Niwano, S.; Wakisaka, Y.; Niwano, H.; Fukaya, H.; Kurokawa, S.; Kiryu, M.; Hatakeyama, Y.; Izumi, T. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009; 95: 1230–1237.
39. Ventura, R.; Steven, D.; Klemm, H.U.; Lutomsky, B.; Müllerleile, K.; Rostock, T.; Servatius, H.; Risius, T.; Meinertz, T.; Willems, S.; et al. Decennial follow-up in patients with recurrent tachycardia originating from the right ventricular outflow tract: Electrophysiologic characteristics and response to treatment. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2338–2345.
40. Thiene, G.; Nava, A.; Corrado, D.; Rossi, L.; Pennelli, N. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 129–133.
41. Buxton, A.E.; Marchlinski, F.E.; Doherty, J.U.; Cassidy, D.M.; Vassallo, J.A.; Flores, B.T.; Josephson, M.E. Repetitive, monomorphic ventricular tachycardia:

- Clinical and electrophysiologic characteristics in patients with and patients without organic heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 997–1002.
42. Verdile, L.; Maron, B.J.; Pelliccia, A.; Spataro, A.; Santini, M.; Biffi, A. Clinical significance of exercise-induced ventricular tachyarrhythmias in trained athletes without cardiovascular abnormalities. *Heart Rhythm* 2015; 12: 78–85.
  43. Morshedi-Meibodi, A.; Evans, J.C.; Levy, D.; Larson, M.G.; Vasan, R.S. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: The Framingham heart study. *Circulation* 2004; 109: 2417–2422.
  44. Steriotis, A.K.; Nava, A.; Rigato, I.; Mazzotti, E.; Daliento, L.; Thiene, G.; Basso, C.; Corrado, D.; Bauce, B. Noninvasive cardiac screening in young athletes with ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 557–562.
  45. Rahilly, G.T.; Prystowsky, E.N.; Zipes, D.P.; Naccarelli, G.V.; Jackman, W.M.; Heger, J.J. Clinical and electrophysiologic findings in patients with repetitive monomorphic ventricular tachycardia and otherwise normal electrocardiogram. *Am. J. Cardiol.* 1982; 50: 459–468.
  46. Brunetti, G.; Cipriani, A.; Perazzolo Marra, M.; De Lazzari, M.; Bauce, B.; Calore, C.; Rigato, I.; Graziano, F.; Vio, R.; Corrado, D.; et al. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Athletes with Premature Ventricular Beats. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 426.
  47. Corrado, D.; Drezner, J.A.; D'Ascenzi, F.; Zorzi, A. How to evaluate premature ventricular beats in the athlete: Critical review and proposal of a diagnostic algorithm. *Br. J. Sports Med.* 2020; 54: 1142–1148.
  48. Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, et al. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 446-52.



49. Heidbuchel H, Hoogsteen J, Fagard R, et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias: role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003; 24: 1473-80.
50. Sofi F, Capalbo A, Pucci N, et al. Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: cross sectional study. *BMJ* 2008; 337: 88-92.
51. Fuchs T, Torjman A, Galitzkaya L, Leitman M, Pilz-Bustein R. The clinical significance of ventricular arrhythmias during an exercise test in non-competitive and competitive athletes. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 735-9.
52. Steriotis AK, Nava A, Rigato I, et al. Noninvasive cardiac screening in young athletes with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2013; 111: 557-62.
53. Delise P, Sitta N, Lanari E, et al. Long -term effect of continuing sports activity in competitive athletes with frequent ventricular premature complexes and apparently normal heart. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1396-402.
54. Selzman KA, Gettes LS. Exercise-induced premature ventricular beats: should we do anything differently? *Circulation* 2004; 109: 2374-5.
55. Morshedi-Meibodi A, Evans JC, Levy D, Larson MG, Vasan RS. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 2417-22.
56. Sharma, S.; Drezner, J.A.; Baggish, A.; Papadakis, M.; Wilson, M.G.; Prutkin, J.M.; La Gerche, A.; Ackerman, M.J.; Borjesson, M.; Salerno, J.C.; et al. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 39: 1466–1480.
57. Zeppilli, P.; Russo, A.D.; Santini, C.; Palmieri, V.; Natale, L.; Giordano, A.; Frustaci, A. In vivo detection of coronary artery anomalies in asymptomatic athletes by echocardiographic screening. *Chest* 1998; 114: 89–93.

58. Pelliccia, A.; Spataro, A.; Maron, B.J. Prospective echocardiographic screening for coronary artery anomalies in 1,360 elite competitive athletes. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 978–979.
59. Friedrich, M.G.; Sechtem, U.; Schulz-Menger, J.; Holmvang, G.; Alakija, P.; Cooper, L.T.; White, J.A.; Abdel-Aty, H.; Gutberlet, M.; Prasad, S.; et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1475–1487.
60. Corrado, D.; Van Tintelen, P.J.; McKenna, W.J.; Hauer, R.N.W.; Anastakis, A.; Asimaki, A.; Basso, C.; Bauce, B.; Brunckhorst, C.; Bucciarelli-Ducci, C.; et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 1414–1429.
61. Cipriani, A.; Perazzolomarra, M.; Bariani, R.; Mattesi, G.; Vio, R.; Bettella, N.; de Lazzari, M.; Motta, R.; Bauce, B.; Zorzi, A.; et al. Differential diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: Phenocopies versus disease variants. *Minerva Med.* 2021; 112: 269–280.
62. Marra, M.P.; De Lazzari, M.; Zorzi, A.; Migliore, F.; Zilio, F.; Calore, C.; Vettor, G.; Tona, F.; Tarantini, G.; Cacciavillani, L.; et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014; 11: 856–863.
63. Corrado, D.; Marra, M.P.; De Lazzari, M.; Cipriani, A.; Zorzi, A. Diagnosis and Prognosis of Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76: 1387–1388.
64. Corrado, D.; Marra, M.P.; Zorzi, A.; Beffagna, G.; Cipriani, A.; De Lazzari, M.; Migliore, F.; Pilichou, K.; Rampazzo, A.; Rigato, I.; et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int. J. Cardiol.* 2020; 319: 106–114.
65. 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.* 2008; 52: 2175-2187.

66. Basso C, Rizzo S, Pilichou K, Corrado D, Thiene G. Why arrhythmogenic cardiomyopathy is still a major cause of sudden death in competitive athletes despite preparticipation screening? *Circulation*. 2014; 130.
67. Gioia CRT di, Giordano C, Cerbelli B, Pisano A, Perli E, Dominicis E De, Poscolieri B, Palmieri V, Ciallella C, Zeppilli P, d'Amati G. Nonischemic left ventricular scar and cardiac sudden death in the young. *Hum Pathol* 2016;
68. Zorzi A, Marra MP, Rigato I, Lazzari M De, Susana A, Niero A, Pilichou K, Migliore F, Rizzo S, Giorgi B, Conti G De, Sarto P, Serratosa L, Patrizi G, Maria E De, Pelliccia A, Basso C, Schiavon M, Bauce B, Iliceto S, Thiene G, Corrado D. Nonischemic left ventricular scar as a substrate of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016;
69. Małek ŁA, Bucciarelli-Ducci C. Myocardial fibrosis in athletes-Current perspective. *Clin Cardiol* 2020; 43: 882–888.
70. Schnell F, Claessen G, Gerche A La, Bogaert J, Lentz P-A, Claus P, Mabo P, Carré F, Heidbuchel H. Subepicardial delayed gadolinium enhancement in asymptomatic athletes: let sleeping dogs lie? *Br J Sports Med England*; 2016; 50: 111–117.
71. Zorzi A, Bettella N, Tatangelo M, Monte A Del, Vessella T, Poscolieri B, Crescenzi C, Pegorin D, D'Ascenzi F, Pescatore V, Giada F, Sarto P, Calò L, Schiavon M, Gregori D, Hadley DM, Drezner JA, Pelliccia A, Corrado D. Prevalence and clinical significance of isolated low QRS voltages in young athletes. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol England*; 2022.
72. D'Ascenzi F, Zorzi A, Alvino F, Bonifazi M, Corrado D, Mondillo S. The prevalence and clinical significance of premature ventricular beats in the athlete. *Scand. J. Med. Sci. Sport*. 2017.
73. Heidbuchel H, Arbelo E, D'Ascenzi F, Borjesson M, Boveda S, Castelletti S, Miljoen H, Mont L, Niebauer J, Papadakis M, Pelliccia A, Saenen J, Sanz de la Garza M, Schwartz PJ, Sharma S, Zeppenfeld K, Corrado D. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients

with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part 2: ventricular arrhythmias, channelopathies, and implantable defibrillators. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 23: 147–148.

74. Zorzi A, Vessella T, Lazzari M De, Cipriani A, Menegon V, Sarto G, Spagnol R, Merlo L, Pegoraro C, Marra MP, Corrado D, Sarto P. Screening young athletes for diseases at risk of sudden cardiac death: role of stress testing for ventricular arrhythmias. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27: 311–320.
75. Cipriani A, Zorzi A, Sarto P, Donini M, Rigato I, Bariani R, Lazzari M De, Pilichou K, Thiene G, Iliceto S, Basso C, Corrado D, Perazzolo Marra M, Bauce B. Predictive value of exercise testing in athletes with ventricular ectopy evaluated by cardiac magnetic resonance. *Heart Rhythm* 2019.
76. Florio A Di, Fusi C, Anselmi F, Cavigli L, Focardi M, Cameli M, Felici A, Capitani M, Valente S, Bonifazi M, Zorzi A, Corrado D, Mondillo S, D'Ascenzi F. Clinical management of young competitive athletes with premature ventricular beats: A prospective cohort study. *Int J Cardiol Netherlands*; 2021; 330: 59–64.
77. Crescenzi C, Zorzi A, Vessella T, Martino A, Panattoni G, Cipriani A, Lazzari M De, Perazzolo Marra M, Fusco A, Sciarra L, Sperandii F, Guerra E, Tranchita E, Fossati C, Pigozzi F, Sarto P, Calò L, Corrado D. Predictors of Left Ventricular Scar Using Cardiac Magnetic Resonance in Athletes With Apparently Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e018206.
78. Pelliccia A, Martino L De, Borrazzo C, Serdoz A, Lemme E, Zorzi A, Corrado D. Clinical correlates and outcome of the patterns of premature ventricular beats in Olympic athletes: a long-term follow-up study. *Eur J Prev Cardiol SAGE Publications Inc.*; 2020.
79. Zorzi A, Lazzari M De, Mastella G, Niero A, Trovato D, Cipriani A, Peruzza F, Portolan L, Berton G, Sciacca F, Tollot S, Palermo C, Bellu R, D'ascenzi F, Muraru D, Badano LP, Iliceto S, Schiavon M, Marra MP, Corrado D. Ventricular arrhythmias in young competitive athletes: Prevalence, determinants, and underlying substrate. *J Am Heart Assoc* 2018.

80. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, Gerche A La, Ackerman MJ, Borjesson M, Salerno JC, Asif IM, Owens DS, Chung EH, Emery MS, Froelicher VF, Heidbuchel H, Adamuz C, Asplund CA, Cohen G, Harmon KG, Marek JC, Molossi S, Niebauer J, Pelto HF, Perez M V., Riding NR, Saarel T, Schmied CM, Shipon DM, Stein R, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *Eur Heart J Oxford University Press*; 2018; 39: 1466–1480.
81. Pelliccia A, Caselli S, Sharma S, Basso C, Bax JJ, Corrado D, D’Andrea A, D’Ascenzi F, Paolo FM Di, Edvardsen T, Gati S, Galderisi M, Heidbuchel H, Nchimi A, Nieman K, Papadakis M, Pisicchio C, Schmied C, Popescu BA, Habib G, Grobbee D, Lancellotti P. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete’s heart. *Eur Heart J England*; 2018; 39: 1949–1969.
82. Delise P, Mos L, Sciarra L, Basso C, Biffi A, Cecchi F, Colivicchi F, Corrado D, D’Andrea A, Cesare E Di, Lenarda A Di, Gervasi S, Giada F, Guiducci V, Inama G, Leoni L, Palamà Z, Patrizi G, Pelliccia A, Penco M, Robles AG, Romano S, Romeo F, Sarto P, Sarubbi B, Sinagra G, Zeppilli P. Italian Cardiological Guidelines (COCIS) for Competitive Sport Eligibility in athletes with heart disease: update 2020. *J Cardiovasc Med (Hagerstown) United States*; 2021; 22: 874–891.
83. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, Knobelsdorff-Brenkenhoff F von, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 2020; 22: 19.
84. Biffi A, Maron BJ, Verdile L, Fernando F, Spataro A, Marcello G, Ciardo R, Amirati F, Colivicchi F, Pelliccia A. Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol United States*; 2004; 44: 1053–1058.
85. Biffi A, Maron BJ, Culasso F, Verdile L, Fernando F, Giacinto B Di, Paolo FM Di, Spataro A, Delise P, Pelliccia A. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am J Cardiol United States*; 2011; 107: 697–703.

86. Delise P, Lanari E, Sitta N, Centa M, Allocca G, Biffi A. Influence of training on the number and complexity of frequent VPBs in healthy athletes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown) United States*; 2011; 12: 157–161.