

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 ILCETO

TESI DI LAUREA

SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO IN PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa Barbara Bauce

Correlatore: Dott.ssa Ilaria Rigato, Dott. Riccardo Bariani

LAUREANDA: Bruseghello Elena

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

INDICE

RIASSUNTO	1
INDICE DELLE FIGURE	5
INDICE DELLE TABELLE	6
INTRODUZIONE	7
1.1 CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA	7
1.1.1 <i>Epidemiologia</i>	7
1.1.2 <i>Genetica ed Ereditarietà</i>	9
1.1.3 <i>Patogenesi</i>	12
1.1.4 <i>Anatomia Patologica</i>	16
1.1.5 <i>Ruolo dell'Esercizio fisico</i>	17
1.1.6 <i>Presentazione clinica e Storia naturale</i>	19
1.1.7 <i>Criteri diagnostici: TFC 1994, TFC rivisitati nel 2010 e Criteri di Padova</i>	23
1.1.8 <i>Trattamento</i>	29
a. <i>Modifiche dello stile di vita</i>	30
b. <i>Terapia farmacologica</i>	30
d. <i>Defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD)</i>	33
e. <i>Trapianto cardiaco</i>	35
1.2 CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA E SCOMPENSO CARDIACO	35
1.2.1 <i>Prevalenza dello SC nei pazienti con CA</i>	36
1.2.2 <i>Decorso clinico e Sintomi</i>	36
1.2.3 <i>Genetica</i>	37
1.2.4 <i>Test Cardio-polmonare</i>	38
1.3 TRAPIANTO CARDIACO	39
2. SCOPO DELLO STUDIO	48
3. MATERIALI E METODI	49
3.1 POPOLAZIONE STUDIO	49
3.2 ELETTROCARDIOGRAMMA	50
3.3 ECG DINAMICO SECONDO HOLTER	52
3.4 ECOCARDIOGRAFIA	52

3.5 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA	53
3.6 TEST GENETICO	54
3.7 ANALISI STATISTICA	55
4. RISULTATI	56
4.1 CARATTERISTICHE POPOLAZIONE SC	56
4.1.1 <i>Caratteristiche anamnestiche</i>	56
4.1.2 <i>Caratteristiche elettrocardiografiche</i>	57
4.1.3 <i>Caratteristiche RMC</i>	57
4.1.4 <i>Caratteristiche genetiche</i>	58
4.1.5 <i>Caratteristiche cataterismo cuore destro</i>	59
4.1.6 <i>Follow-up</i>	59
4.1.7 <i>Confronto con la coorte non SC</i>	60
4.2 FATTORI PREDITTORI DI SC	64
5. DISCUSSIONE	67
5.1 CARATTERISTICHE CLINICO-STRUMENTALI DELLA COORTE SC	67
6. CONCLUSIONI	72
BIBLIOGRAFIA	73

Parole chiavi: arrhythmia, heart failure, cardiomyopathy, transplantation.

RIASSUNTO

INTRODUZIONE. La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una malattia primitiva del muscolo cardiaco, caratterizzata da necrosi miocitaria e sostituzione fibro-adiposa. Il miglioramento dell'approccio clinico strumentale alla malattia, anche attraverso l'utilizzo del defibrillatore (ICD), ha migliorato la sopravvivenza di questi pazienti, mentre permangono le complicanze tardive della malattia quali lo scompenso cardiaco refrattario, che rende talvolta necessario il trapianto cardiaco.

SCOPO DELLO STUDIO. Lo studio si propone di valutare le caratteristiche clinico strumentali dei pazienti con CA che hanno sviluppato scompenso cardiaco (SC), comparandoli con una coorte di pazienti senza SC, al fine di evidenziare possibili fattori predittivi di SC.

MATERIALI E METODI. Da una popolazione di 555 pazienti, che comprende sia persone affette da CA che i familiari, seguiti presso l'Ambulatorio per lo studio clinico e genetico delle Cardiomiopatie aritmiche familiari della Cardiologia di Padova, sono stati selezionati coloro che hanno sviluppato SC (6%). I dati anamnestici, clinici e strumentali di questa coorte sono stati confrontati con i dati dei pazienti che non hanno mostrato episodi di SC.

RISULTATI. La popolazione di studio era composta da 555 pazienti di cui 34 (6%) costituivano la coorte di pazienti con CA con diagnosi di SC mentre i restanti 521 (94%) la coorte senza diagnosi di SC. L'età media alla diagnosi di SC è 45.2 (\pm 18) anni e 8 (24%) pazienti avevano un'età inferiore a 18 anni. In 14 pazienti (41%) la diagnosi di CA è stata concomitante allo scompenso cardiaco.

Trenta pazienti (88.2 %) hanno ricevuto diagnosi certa, 2 pazienti (5.9%) borderline mentre 2 pazienti (5.9%) avevano una diagnosi possibile. Dal punto di vista fenotipico un paziente (2.9%) presentava una CA a dominanza destra, 6 pazienti (17.6%) la forma dominante sinistra e 27 pazienti (79.4%) la forma biventricolare. L'esame genetico ha mostrato come il gene-malattia più rappresentato era costituito dalla desmoplachina (32.4%). La durata media del follow-up è stata di 12.6 (\pm 11.0) anni, con una durata minima di 1 anno e massima di 20 anni. Durante questo periodo un totale di 14 soggetti (41.2%) ha mostrato la presenza di aritmie maggiori. Dei 30 pazienti con SC, 13 sono deceduti (38.2%), dei quali 11 (84.6%) per SC refrattario. In totale, 18 pazienti (53%) sono andati incontro a trapianto cardiaco ad un'età media di 43 \pm 17 anni, 4 \pm 3.5 anni dopo l'insorgenza dei sintomi.

Il confronto con la coorte di pazienti senza SC ha mostrato come i pazienti appartenenti al gruppo con SC mostrassero una forma più estesa di malattia. In particolare, nei pazienti con SC l'ECG mostrava una maggiore prevalenza ed estensione dell'inversione dell'onda T, di bassi voltaggi del QRS e di difetti di conduzione intraventricolare.

La valutazione del ventricolo destro tramite risonanza magnetica cardiaca ha evidenziato nel gruppo SC volumi significativamente maggiori (123.6 ± 28.5 vs 98.4 ± 28.9 , $p < 0.001$) e funzione sistolica significativamente ridotta (35.1 ± 12.2 vs 51.6 ± 11.2 , $p < 0.001$), mentre erano più presenti alterazioni della cinetica regionale (89.5% vs 58.5%, $p = 0.007$) e LGE (63.2% vs 33.3%, $p = 0.002$) rispetto al gruppo nSC. Allo stesso modo la valutazione del ventricolo sinistro ha evidenziato nel gruppo SC volumi significativamente maggiori (111.1 ± 31.4 vs 87.6 ± 19.2 , $p < 0.001$) e funzione sistolica significativamente ridotta (39.5 ± 10.9 vs 56.9 ± 8.8 , $p < 0.001$), mentre erano più presenti alterazioni della cinetica regionale (84.2 % vs 32.8%, $p < 0.001$) e LGE (94.7% vs 63.3%, $p = 0.005$) rispetto al gruppo nSC.

Per quanto riguarda l'analisi degli eventi maggiori: il gruppo SC ha presentato una maggiore frequenza (41.2% vs 21.5%, $p = 0.008$) malgrado una minor ricorrenza (21.4% vs 52.4% $p = 0.029$) di aritmie ventricolari maligne.

Infine, una diagnosi precedente di Cardiomiopatia dilatativa (OR=12.991, CI 1.448-116.549, $p = 0.022$), la presenza di blocco di branca destro (OR=20.562, CI 1.884-224.413, $p = 0.013$) e a livello della RMC la frazione di eiezione del VD (OR=0.821, CI 0.719-0.937, $p = 0.004$), sono risultati predittori indipendenti di scompenso cardiaco.

CONCLUSIONI. Lo scompenso cardiaco rappresenta una complicanza rara della Cardiomiopatia Aritmogena, dal nostro studio emerge una prevalenza del 6%, con età media d'insorgenza di 45 ± 18 anni. Inoltre, nel 53% dei casi lo SC ha portato al trapianto cardiaco circa 4 ± 3.5 anni dopo l'insorgenza dei sintomi. Nei pazienti con CA, una diagnosi precedente di cardiomiopatia dilatativa, la presenza di blocco di branca destro all'ECG e una bassa frazione di eiezione del VD rappresentano predittori indipendenti di scompenso cardiaco.

I nostri risultati suggeriscono la necessità di organizzare un follow-up stretto nei pazienti affetti da CA che manifestano segni e sintomi di scompenso cardiaco, vista l'elevata velocità di progressione ad insufficienza cardiaca terminale una volta instaurato.

ABSTRACT

BACKGROUND. Arrhythmogenic Cardiomyopathy (AC) is a primary disease of the heart muscle, characterized by myocyte necrosis and fibro-fatty myocardial replacement. Improvements in the clinical instrumental approach to the disease, including the use of the defibrillator (ICD), have increased the survival of these patients, who experience late complications such as advanced heart failure, which sometimes necessitates cardiac transplantation due to its refractory status.

AIM OF THE STUDY. The main purpose of the study is to evaluate the clinical and instrumental characteristics of patients with AC who developed heart failure (HF), comparing them with a cohort of patients without heart failure, in order to highlight possible predictive factors of AC.

MATERIALS AND METHODS. From a population of 555 patients, which includes both people with CA and family members, followed at the Outpatient Clinic for the Clinical and Genetic Study of Familial Arrhythmic Cardiomyopathies in Padua, 34 patients who had developed HF (6%) were identified. The anamnestic, clinical and instrumental data of this cohort were compared with the data of the remaining 521 patients composing the non-HF cohort.

RESULTS. The study population was composed of 555 patients of whom 34 (6%) with a diagnosis of HF and the remaining 521 (94%) the cohort without a diagnosis of HF. The mean age at diagnosis of HF was 45.2 (\pm 18) years and 8 (24%) patients were younger than 18 years. In 14 patients (41%) the diagnosis of AC was concomitant with the onset of heart failure.

Thirty patients (88.2 %) had a definite diagnosis, 2 patients (5.9%) a borderline diagnosis and 2 patients (5.9%) a possible diagnosis. Phenotypically, 1 patient (2.9%) had right-dominant AC, 6 patients (17.6%) a left-dominant form and 27 patients (79.4%) the biventricular form.

The genetic examination showed that the most represented disease-gene was made up of desmoplachin (32.4%). The average duration of follow-up was 12.6 (\pm 11.0) years, with a minimum duration of 1 year and a maximum of 20 years. During this period a total of 14 subjects (41.2%) experienced major arrhythmias. A total of 13 patients (38.2%) died of which 11 (84.6%) from HF. A total of 18 patients (53%) underwent cardiac transplantation with a mean age was (43 \pm 17) years of which the main cause was from HF.

Comparison with a cohort of patients without HF showed a greater extent of disease in patients with HF. In particular, a higher prevalence and extent of T-wave inversion, low QRS voltages and the presence of conduction defects such as left bundle-branch block and right bundle-branch block were observed at ECG level. Among patients who underwent cardiac CMR, a higher volumes in the SC group (123.6 ± 28.5 vs 98.4 ± 28.9 , $p < 0.001$) and significantly reduced systolic function (35.1 ± 12.2 vs 51.6 ± 11.2 , $p < 0.001$), while there were more changes in regional kinetics (89.5% vs 58.5%, $p = 0.007$) and LGE (63.2% vs 33.3%, $p = 0.002$) than in the nSC group. Similarly, the evaluation of the left ventricle showed significantly higher volumes in the SC group (111.1 ± 31.4 vs 87.6 ± 19.2 , $p < 0.001$) and significantly reduced systolic function (39.5 ± 10.9 vs 56.9 ± 8.8 , $p < 0.001$), while they were more changes in regional kinetics (84.2% vs 32.8%, $p < 0.001$) and LGE (94.7% vs 63.3%, $p = 0.005$) compared to the nSC group.

Regarding the analysis of major events: the HF group presented a higher frequency (41.2% vs 21.5%, $p=0.008$) despite a lower recurrence (21.4% vs 52.4% $p = 0.029$) of malignant ventricular arrhythmias.

Finally, a previous diagnosis of dilated cardiomyopathy (OR=12.991, CI 1.448-116.549, $p=0.022$), the presence of right bundle-branch block (OR=20.562, CI 1.884-224.413, $p=0.013$) and at the CMR level the RV ejection fraction (OR=0.821, CI 0.719-0.937, $p=0.004$) were independent predictors of heart failure.

CONCLUSIONS. Heart failure is a rare complication of Arrhythmogenic Cardiomyopathy, our study shows a prevalence of 6%, with an average age of onset of 45 ± 18 years. Furthermore, 53% of the cases had an unfavorable progression to cardiac transplantation, approximately 4 ± 3.5 years after the onset of symptoms. In patients with AC, a previous diagnosis of dilated cardiomyopathy, the presence of right bundle branch block on ECG and RV ejection fraction were shown to be predictors of outcome.

Our results suggest the importance of setting up a close follow-up in AC patients who show signs and symptoms of heart failure, given the high rate of progression to terminal heart failure once established.

INDICE DELLE FIGURE

FIGURA 1 - FATTORI COINVOLTI NELLA PATOGENESI DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA (CA).	12
FIGURA 2 - ECG CHE PRESENTA INVERSIONE DELL'ONDA T DA V1 A V6 IN UN SOGGETTO CON CA.	25
FIGURA 3 - ECG IN CUI SI POSSONO VEDERE DIVERSE ONDE EPSILON (FRECCIA ROSSA), LA FRAMMENTAZIONE DEL QRS E L'INVERSIONE DELL'ONDA T IN V3 IN UN PAZIENTE CON CA.	26
FIGURA 4 - CRITERI DIAGNOSTICI NELLE VARIE FORME DI CA IN BASE AI CRITERI DI PADOVA (112).	29
FIGURA 5 - CLASSI DI RISCHIO PER L'IMPIANTO DI ICD (85).....	35
FIGURA 6 - GRAFICO A TORTA SULLE CARATTERISTICHE GENETICHE DELLA COORTE SC	59

INDICE DELLE TABELLE

TABELLA I - ELENCO DEI GENI DESMOSOMIALI E NON RESPONSABILI DELLA CA.....	9
TABELLA II - SCHEMA RIASSUNTIVO DEI PRINCIPALI STUDI DEGLI ULTIMI ANNI SULLO SCOMPENSO CARDIACO E TRAPIANTO CARDIACO NEI PAZIENTI CON CA.....	42
TABELLA III - CARATTERISTICHE GENERALI PAZIENTI CA CON SC	56
TABELLA IV - CARATTERISTICHE ELETTROCARDIOGRAFICHE COORTE CA CON SC	57
TABELLA V - CARATTERISTICHE RMC COORTE CA CON SC	58
TABELLA VI - FOLLOW-UP COORTE CA CON SC.....	60
TABELLA VII - CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE GENERALI TRA LA COORTE SC E LA COORTE NON SC.....	61
TABELLA VIII - CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE ELETTROCARDIOGRAFICHE TRA COORTE SC E NON SC	62
TABELLA IX - CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE DI RMC TRA COORTE SC E NON SC	63
TABELLA X - CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE DEL FOLLOW-UP TRA LA COORTE SC E NON SC	63
TABELLA XI - ANALISI UNIVARIATA E MULTIVARIATA DEI PREDITTORI DI SC NEI PAZIENTI CON CA.	65

INTRODUZIONE

1.1 CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una malattia primitiva del muscolo cardiaco (1, 2) di tipo ereditario caratterizzata fisiopatologicamente da sostituzione fibro-adiposa del miocardio e clinicamente da aritmie ventricolari che sono una delle principali cause di morte improvvisa, soprattutto nei giovani con età inferiore a 35 anni e negli atleti (3).

A livello istologico il segno cardine della malattia consiste nella deplezione miocitaria con sostituzione di fibro-adiposa.

Inizialmente, la malattia venne ritenuta confinata al ventricolo destro e risultato di un difetto congenito dello sviluppo miocardico portando alla denominazione di “displasia aritmogena del ventricolo destro”. Successivamente, a seguito delle evidenze di sviluppo tardivo rispetto alla nascita ed ereditarietà, il termine “displasia” venne abbandonato e sostituito dalla designazione di “cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)” (1, 2). Studi post mortem e il crescente sviluppo della risonanza magnetica cardiaca evidenziarono un coinvolgimento ventricolare sinistro e pertanto venne superato il concetto di malattia del ventricolo destro, e la terminologia venne adattata a “Cardiomiopatia aritmogena”.

Riguardo all’interessamento del ventricolo sinistro, inizialmente esso era ritenuto una complicanza appartenente a forme estese e quindi tardiva alla malattia (forma biventricolare) (4, 5). Numerosi studi hanno chiarito che esiste un terzo fenotipo di malattia, in cui il ventricolo sinistro è colpito ab inizio e può essere l’unica manifestazione della malattia, che è stata denominata “Cardiomiopatia aritmogena a dominanza sinistra (Arrhythmogenic left dominant cardiomyopathy, ALVC)” (6).

1.1.1 Epidemiologia

La prevalenza della malattia è stimata intorno a 1:2000-1:3500, anche se il dato reale risulta difficile da quantificare data la verosimile presenza di una percentuale significativa di pazienti che non raggiungono la diagnosi. Inizialmente la malattia venne denominata “Venetian disease” in quanto la prevalenza nella regione Veneto era maggiore rispetto agli altri paesi, probabilmente a seguito di un’indagine

sistematica della cause della morte cardiaca improvvisa (MCI) nei giovani e una strategia di screening medico sportivo (3). Studi successivi hanno dimostrato una simile prevalenza in tutto il mondo con variazioni regionali (7, 8, 9).

La CA è classificata come una delle principali cause di morte improvvisa nei giovani (3). Uno studio italiano del 1988 evidenziava che il 20% delle morti nei giovani atleti della regione Veneto fosse causato da una precedente CA non diagnosticata (3). Studi successivi hanno ribadito che la CA è una delle principali cause di MCI negli sportivi del Veneto (14% dei casi), inoltre gli atleti con CA avevano un rischio 5,4 volte maggiore di morte improvvisa rispetto ai non atleti (10). In uno studio sulle MCI negli sportivi condotto nel 2016, su un campione di 357 atleti morti improvvisamente e che svolgevano almeno 3 ore di allenamento alla settimana, si è riscontrato che il 13% aveva CA. Un altro studio simile ha evidenziato che la CA è responsabile di questa presentazione fatale nel 10-15% dei casi (11, 12).

La maggior parte degli studi ha riportato una maggiore incidenza e una forma più grave di CA tra gli individui di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile (M:F=3:1) (13, 14). Ci sono diverse ipotesi che spiegano questa differenza, le due più probabili sono: la prima che sostiene l'influenza diretta degli ormoni sessuali sull'espressione fenotipica della malattia e la seconda che attribuisce queste differenze ad una diversa quantità e intensità di esercizio sostenuto dai soggetti di sesso maschile (15).

Inoltre, si è visto che gli estrogeni a concentrazione fisiologica esercitano un effetto inibitorio sull'apoptosi delle cellule del miocardio (16). Questo effetto protettivo degli estrogeni può in parte spiegare perché le femmine con mutazioni del gene desmosomiale tendono a sviluppare un fenotipo di malattia meno grave e meno complicanze aritmiche rispetto ai maschi (17).

L'esordio clinico di CA è posticipato all'adolescenza e alla giovane età adulta; infatti, è una malattia non presente alla nascita ma con espressione fenotipica tardiva, in particolare si manifesta tra i 16 e i 35 anni di età (18, 19).

I pazienti, con familiarità di CA, vengono individuati precocemente in quanto soggetti a più alto rischio di CA rispetto al resto della popolazione, al contrario

individui asintomatici e in assenza di familiarità possono essere individuati tardivamente o non riconosciuti nel corso della vita (20).

1.1.2 Genetica ed Ereditarietà

La CA è una malattia geneticamente determinata, eterogenea e complessa: nel 40-50% dei pazienti il gene patogenetico mutato è ad oggi ignoto.

Nel 1988 Nava et al. intuirono un'ereditarietà mendeliana dominante di questa malattia (21), precludendo a una ridefinizione della malattia da *displasia a cardiomiopatia* avvenuta formalmente solo nel 1996 da parte dell'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) e nel 2006 dall'American Heart Association (AHA). Nei primi anni 2000, Protonotarios e Tsatsopoulou avvalorano le osservazioni della scuola patavina documentando una analoga malattia cardiaca nell'isola di Naxos, caratterizzata da sostituzione fibroadiposa, e tendenza aritmica ventricolare: la "sindrome di Naxos" presenta però carattere eredo-familiare recessivo e associazione con cheratosi palmoplantare e capelli lanosi (22), peculiarità poi spiegate dall'identificazione del gene patogenetico codificante per una proteina desmosomiale deputata all'adesione cellula-cellula tanto dei cardiomiociti quanto dei cheratinociti, la placoglobina (9).

In un lavoro parallelo Carvajal-Huerta et al. riportano una simile sindrome in una famiglia equadorea in cui si combinano capelli lanosi, cheratoderma palmo-plantare e una cardiomiopatia prevalentemente sinistra con tendenza dilatativa (23). 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) (24). La CA è una malattia geneticamente eterogenea. Un elenco di geni in cui è noto che le mutazioni causano questa condizione è mostrato nella **Tabella I**.

Tabella I - Elenco dei geni desmosomiali e non responsabili della CA.

Gene	Proteina codificata	Localizzazione subcellulare	Locus cromosomico	Frequenza stimata (%)
JUP	Placoglobina	Desmosoma	17q21.2	Rara-1
DSP	Desmoplachina	Desmosoma	6p24.3	1-16
PKP2	Placofilina-2	Desmosoma	12p11.21	19-46
DSC2	Desmogleina-2	Desmosoma	18q12.1	2.5-10.0

DSG2	Desmocollina-2	Desmosoma	18q12.1	1-8
TMEM43	Proteina transmembrana 43	Envelope nucleare	3p25.1	Rara
LMNA	Lamina A/C	Envelope nucleare	1q22	Rara
DES	Desmina	Filamenti intermedi	2q35	Rara
CTNNA3	α -T-catenina	Area composita	10q21.3	Rara
PLN	Fosfolambano	SERCA	6q22.31	Rara
TGFB3	Transforming growth factor-3	Fattore di crescita	14q24.3	Rara
TTN	Titina	Sarcomero	2q31.2	Rara
SCN5A	Subunità 5 del canale del sodio voltaggio-dipendente (Nav1.5)	Canale del sodio	3p22.2	Rara-2
CDH2	Cadherina C	Area composita	18q12.1	Rara
FLNC	Filamina C	Citoscheletro	7q.32.1	Rara
RYR2	Recettore della rianodina 2	Reticolo sarcoplasmatico	1q42-q43	Rara

Nella maggioranza dei pazienti è possibile riscontrare una mutazione causativa a carico dei geni che codificano per le proteine desmosomiali, anche se più recentemente, altri geni codificanti per strutture intracellulari sono stati correlati alla malattia (25).

La **Tabella I** riassume i geni associati alla CA, la frequenza stimata e le localizzazioni geniche. Numerose varianti patogeniche sono state riportate in ciascun gene desmosomiale e circa la metà dei pazienti con CA ha una o più varianti patologiche desmosomiali (26). Le varianti tronche di PKP2 in eterozigosi sono le forme più comuni, in particolare nella ARVC, mentre le coorti che includono pazienti con Cardiomiopatia Aritmogena del Ventricolo Sinistro (ALVC) sono caratterizzate da varianti DSP e DSG2. Le varianti loss-of-function sono prevalenti e hanno la più forte evidenza di patogenicità (27) (**Tabella I**).

Una minoranza di pazienti con CA ha varianti patogeniche nei geni non desmosomiali. Questi includono:

- Varianti nella proteina transmembrana 43 (TMEM43 p. S358L): mutazione missenso, che ha dimostrato di essere a penetranza completa e associata ad un maggior rischio di morte improvvisa (28).
- Fosfolambano (PLN p. R14del) che si trova principalmente nei Paesi Bassi (29).

- Le varianti in due geni dell'area composita, caderina-2 (CDH2) e α -T-catenina (CTNNA3): sono state segnalate in diverse famiglie con CA con conferma in coorti più ampie in corso (30, 31).
- Le varianti tronche in Filamin C (FLNC): causano una forma di ALVC altamente aritmogena (32, 33).

Sono state riportate nei pazienti con CA anche le varianti nei geni associati ad altre cardiomiopatie e sindromi aritmiche tra cui: desmina (DES), titina (TTN), lamin A/C (LMNA), TGF β 3, Nav1.5 (SCN5A) e diversi geni del sarcomero, ma il loro ruolo nel determinare la malattia rimane incerto e dibattuto (34).

Per molto tempo la presenza di una variante patogena ha contribuito unicamente alla diagnosi della malattia e allo screening dei familiari affetti, senza fornire un contributo prognostico. Recentemente diversi studi hanno dimostrato come la presenza di varianti patogene associate a parametri clinici di rischio, contribuiscano ad aumentare il rischio di aritmie ventricolari potenzialmente fatali. Nel documento dell'Heart Rythm Society del 2019 questo concetto è espresso in particolari indicazioni all'impianto di ICD in soggetti portatori di mutazioni a carico di DSP, PLN, LMNA e FLNC (35).

Come tutte le forme di cardiomiopatia familiare, la CA è geneticamente eterogenea. Tuttavia, contrariamente ad altre forme di cardiomiopatia, la presenza di una mutazione genica è un criterio per fare la diagnosi. Le attuali linee guida raccomandano che il test genetico iniziale all'interno di una famiglia dovrebbe essere applicato solo se i probandi hanno un fenotipo inequivocabile (36).

Il test genetico può essere utile per diversi motivi: se una persona ha un gene che si ritiene correlato alla CA e ha parenti di primo grado, la scoperta dello stesso difetto genetico in un membro della famiglia indica che sono a rischio e dovrebbero essere valutati regolarmente per determinare se la malattia diventa manifesta; se un gene anormale è presente nel probando e non nei membri della famiglia, è improbabile che questi abbiano la malattia o la avranno in base ad un'altra anomalia genetica. Tuttavia, il probando potrebbe avere un secondo difetto genetico non identificato che potrebbe confondere questa ipotesi. Se non vengono rilevate anomalie genetiche nel probando, non può essere escludibile una causa genetica

della malattia, dal momento che attualmente sono note meno della metà delle cause genetiche di CA (37).

1.1.3 Patogenesi

Per la CA sono stati proposti più modelli eziopatogenici. Il modello iniziale spiegava la malattia come una manifestazione di un mal sviluppo embrionale (displasia) del VD. Che la CA non sia un'anomalia congenita, come la malattia di Uhl, ma una cardiomiopatia che si sviluppa nel tempo, è supportato dai reperti anatomo patologici studiati nel tempo (13, 38). Questa affermazione è ulteriormente supportata da un modello murino CA, che ha dimostrato che la perdita del tessuto miocardico inizia dopo la nascita (39). Anche l'infiammazione cronica potrebbe contribuire allo sviluppo della CA.

La patogenesi di questa forma non comune di cardiomiopatia non è ancora ben conosciuta, ma sono stati evidenziati diversi fattori che contribuiscono alla CA (Figura 1A) (5).

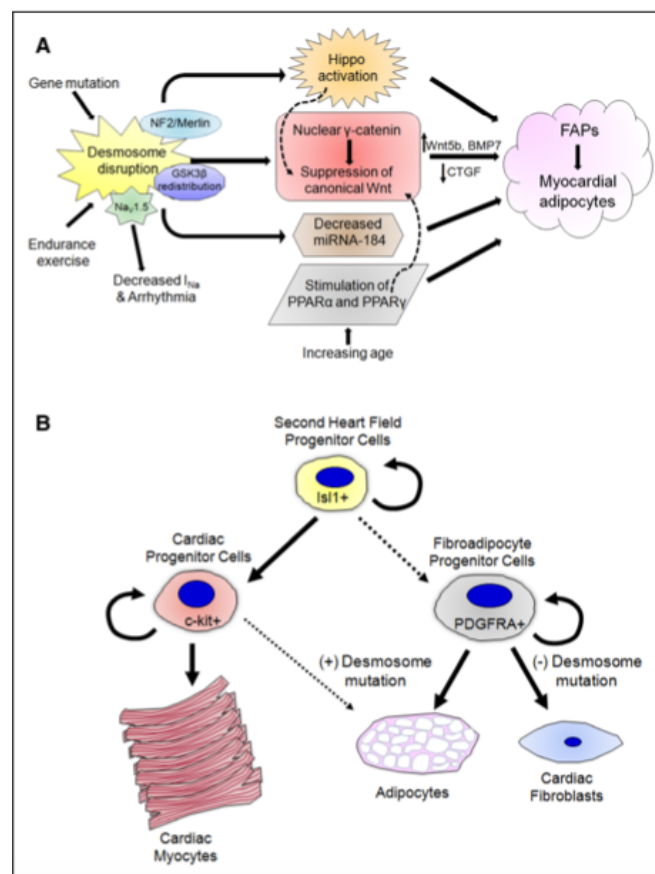


Figura 1 - Fattori coinvolti nella patogenesi della Cardiomiopatia Aritmogena (CA).

La scoperta che le mutazioni del desmosoma causano CA ha rivolto l'attenzione verso questa struttura subcellulare, che media le connessioni intercellulari. La spiegazione più semplice per le mutazioni del desmosoma che causano cardiomiopatia si basa sulla perdita di adesione tra i miociti cardiaci, che li predispone al distacco e alla necrosi con sostituzione di tessuto fibroadiposo (22).

I desmosomi, oltre ad essere delle strutture specializzate che forniscono l'adesione cellulare meccanica, sono importanti mediatori delle vie di trasduzione del segnale intra e intercellulare. L'alterazione del desmosoma a causa della CA provoca la redistribuzione della placoglobina dalla superficie cellulare al nucleo. La placoglobina, nota anche come γ -catenina, compete con la β -catenina per la traslocazione nucleare e l'attivazione della segnalazione canonica di Wnt (40). La soppressione della segnalazione canonica di Wnt a causa della perturbazione del desmosoma è stata dimostrata per la prima volta in un sistema di coltura cellulare di miociti che utilizza short interfering RNA per ridurre il contenuto di desmoplachina (40). Ciò ha portato a una ridotta attività dei fattori di trascrizione Wnt canonici. Sebbene nei topi la delezione di Dsp in omozigosi, circoscritta a livello cardiaco, abbia un alto tasso di letalità embrionale, nel caso in cui invece i topi abbiano una delezione di Dsp in eterozigosi ripropongono la CA umana, con fibrosi e sostituzione adiposa del miocardio ventricolare e aumento della placoglobina nucleare, associata a marcatori di riduzione della pathway Wnt.

Prima del 2009, l'origine degli adipociti nei cuori con CA era sconosciuta. Esperimenti innovativi che utilizzano topi per il lineage-tracing hanno contribuito a chiarire l'origine di questo raro reperto istologico (41). In questi studi gli adipociti rilevati nelle sezioni di cuore con CA crioconservate sembrano provenire da cellule progenitrici cardiache del secondo campo cardiaco (**Figura 1B**) perché l'accumulo nucleare di placoglobina sopprime la segnalazione canonica Wnt, aumentando i fattori adipogenici (Wnt5b non canonico e proteina morfogenetica ossea-7) e riducendo gli inibitori dell'adipogenesi (fattore di crescita del tessuto connettivo) (41, 42).

Precedenti studi sul muscolo scheletrico avevano identificato un sottoinsieme di cellule progenitrici caratterizzato dalla presenza di un marcatore di superficie cellulare, recettore- α del fattore di crescita derivato dalle piastrine (43). Queste

cellule quindi si differenziano in cellule staminali miogeniche, fibroblasti o adipociti, a seconda del contesto e del modello di lesione del muscolo scheletrico, sebbene la presenza o il ruolo di cellule simili fossero precedentemente sconosciuti nel cuore. Lombardi et al. (44) hanno isolato le cellule cardiache impoverite di miociti e le hanno ordinate mediante citometria a flusso per selezionare la presenza del recettore- α del fattore di crescita derivato dalle piastrine, in particolare senza altri marcatori di lignaggio cellulare. Ulteriori analisi hanno mostrato che queste cellule hanno un potenziale bimodale per la differenziazione in vie fibrogene o adipogeniche e sono state di conseguenza designate come cellule progenitrici dei fibroadipociti. Supportando il loro ruolo nella patogenesi della CA, i progenitori dei fibroadipociti cardiaci esprimono i geni del desmosoma e la loro differenziazione in adipociti è rafforzata dalla soppressione della segnalazione Wnt canonica. Questa scoperta ha contribuito ad espandere lo spettro cellulare implicato nella patogenesi della CA da uno che era principalmente centrato sui miociti cardiaci a uno più ampiamente focalizzato sui fibroblasti e sui loro precursori.

L'indagine sul deficit di PKP2 in una linea cellulare cardiaca ha anche identificato la down-regolazione del micro-RNA-184 (miR-184) come importante contributo all'adipogenesi nel cuore (45).

Convalidando il ruolo del Wnt canonico nella patogenesi della CA, le terapie progettate per aumentare la segnalazione di Wnt migliorano le caratteristiche della malattia. Uno screening chimico con zebrafish che esprime la mutazione Naxos nella placoglobina, ha identificato SB216763, un inibitore della glicogeno-sintasi chinasi 3β (GSK3 β), come farmaco che migliora le caratteristiche di CA (46). GSK3 β è un regolatore negativo della segnalazione canonica Wnt e l'inibizione di GSK3 β attiva questo percorso. In questo modello, il pesce mutante non trattato presentava una ridistribuzione patologica di placoglobina, connessina-43 e Nav1.5 senza riduzione del loro contenuto cellulare complessivo, implicando un traffico proteico difettoso nei dischi intercalati in risposta alla placoglobina mutante (46). Il successivo trattamento con SB216763 utilizzando altri 2 modelli murini con CA ha anche mostrato miglioramenti nell'istopatologia cardiaca, nell'aritmia, nella funzione cardiaca e nella sopravvivenza (47).

Evidenziando un ruolo più centrale per GSK3 β , le mutazioni del desmosoma portano a una ridotta localizzazione citoplasmatica di GSK3 β e alla ridistribuzione

ai dischi intercalati, sia nei modelli murini che nelle persone con CA ma non in altre forme di cardiomiopatia (45). Ciò suggerisce un ruolo più centrale per GSK3 β nella patogenesi della malattia.

Concentrandosi sulle proteine che si localizzano nel disco intercalato, le successive indagini hanno perseguito l'ipotesi che le mutazioni del desmosoma potessero alterare la Hippo pathway, un importante regolatore delle dimensioni dell'organo il cui nome deriva dal riconoscimento che le mutazioni con perdita di funzione nei suoi componenti possono portare a crescita eccessiva simile all'ippopotamo. Hippo svolge un ruolo importante nella proliferazione, differenziazione e apoptosi cellulare (48, 49). Neurofibromin-2 (noto anche come Merlin) si localizza nel disco intercalato tra l'altro, e questa proteina multifunzionale regola le adesioni cellula-cellula e cellula-matrice, agendo a monte nella Hippo pathway (50). Nel contesto della CA, i ricercatori hanno ipotizzato che le mutazioni che alterano il disco intercalato altererebbero la Hippo pathway influenzando neurofibromin-2 e quindi contribuiscono allo sviluppo della fibroadiposi nel cuore. Usando una combinazione di tessuto cardiaco umano da pazienti con CA, miociti in coltura con Pkp2 knockdown e topi con mutazioni in Jup e Dsp, hanno dimostrato la presenza di molti marcatori di aumento dell'attivazione della pathway di Hippo. L'attivazione della pathway di Hippo e l'inattivazione della YAP (proteina associata al β), che è un effettore della pathway di Hippo e che si lega sia alla β -catenina che alla γ -catenina, sono state implicate nel potenziamento dell'adipogenesi. L'attivazione della pathway di Hippo sopprime anche la segnalazione canonica di Wnt, confermando ulteriormente il suo ruolo nella patogenesi di CA (51).

Come è stato fatto per molte altre malattie cardiache a base genetica, è stata fatta la ricerca sulle cellule staminali pluripotenti indotte a differenziarsi per formare cardiomiociti nel contesto della CA (52). Poiché le persone con CA hanno tipicamente un cuore normale alla nascita, per gli studi sui cardiomiociti con questa malattia sono quindi richiesti molti anni affinché le cellule staminali pluripotenti siano indotte a differenziarsi grazie all'esposizione ad un ambiente più adulto per evocarne le caratteristiche patologiche. Mentre i cardiomiociti neonatali in genere hanno come fonte energetica principale il glucosio, il metabolismo dei cardiomiociti adulti si basa principalmente sull'ossidazione degli acidi grassi (53).

Grazie alla stimolazione dell'ossidazione degli acidi grassi, utilizzando composti che attivano PPAR γ (recettore γ attivato dal proliferatore del perossisoma) e PPAR α , nelle cellule staminali pluripotenti inducendole a differenziarsi per formare cardiomiociti, sono state riprodotte diverse caratteristiche cellulari della CA, tra cui l'incremento della lipogenesi e dell'apoptosi nelle cellule con mutazioni PKP2 rispetto ai controlli (52). Gli antagonisti selettivi di PPAR γ hanno migliorato queste manifestazioni cellulari di questa malattia, coinvolgendoli ulteriormente nella patogenesi della CA.

Un'altra linea di indagine sulla patogenesi della CA è focalizzata sulle interazioni tra il desmosoma e il complesso del canale del sodio (54, 55, 56). L'imaging su nanoscala ad alta risoluzione dimostra l'aggregazione di canali del sodio voltaggio-dipendenti con molecole di adesione cellulare, come N-caderina (57). Questo aiuta a spiegare alcune delle distinte sovrapposizioni tra fenotipi come la sindrome di Brugada e CA (56). Inoltre, le mutazioni nei geni del desmosoma portano a una ridotta corrente di sodio e possono associarsi ad un fenotipo della sindrome di Brugada (58), e mutazioni nei geni che codificano elementi del complesso dei canali del sodio (59).

Questi risultati sono coerenti con l'osservazione che la riduzione della densità di corrente del sodio e il rallentamento della conduzione nel cuore può precedere la cardiomiopatia strutturale causata da mutazioni del desmosoma (60).

1.1.4 Anatomia Patologica

La caratteristica peculiare della CA, nel contesto anatomo-patologico, è la necrosi dei cardiomiociti e la sostituzione fibro-adiposa.

Inizialmente la malattia era suddivisa in due tipologie: quella fibro-adiposa, con sostituzione fibrosa dei cardiomiociti e infiltrato infiammatorio, e la forma adiposa, con deposito adiposo e senza focolai di infiammazione. Studi successivi hanno dimostrato che l'infiltrazione adiposa probabilmente è parte di un processo diverso da non considerare sinonimo di CA, anche perché il deposito di tessuto adiposo nell'epicardio è parte del fisiologico processo di invecchiamento cardiaco (61).

I segni distintivi patologici della malattia, la sostituzione fibro-adiposa e l'atrofia dei miociti, sono generalmente presenti distintamente nel VD ma possono

verificarsi anche nel ventricolo sinistro (VS) e si possono disporre in modo segmentale o irregolare. Tradizionalmente, la tipica localizzazione nel ventricolo destro era descritta come il "triangolo della displasia" (38, 62), costituito dal tratto di afflusso del ventricolo destro, dal tratto di efflusso del ventricolo destro e dall'apice del ventricolo destro. Tuttavia, dati recenti di risonanza magnetica cardiaca (63) hanno rivelato che la CA limitata colpisce preferenzialmente il ventricolo destro inferiore, con il coinvolgimento dell'apice del ventricolo destro solo nei casi avanzati come parte del coinvolgimento globale del ventricolo destro. Il coinvolgimento del ventricolo sinistro è stato osservato nel 76-84% dei casi di CA (38, 64), con una predilezione per le aree postero-laterali.

Il coinvolgimento del setto ventricolare è raro. Il tessuto cicatriziale fibro-adiposo progredisce dallo strato muscolare subepicardico verso l'endocardio, determinando infine lesioni transmurali con assottigliamento focale o diffuso della parete. Ciò implica che la parete ventricolare è indebolita, in particolare la parete ventricolare libera relativamente sottile, che può portare alla tipica dilatazione aneurismatica.

L'esame microscopico mostra tipicamente isole di miociti sopravvissuti, con tessuto fibro-adiposo nel mezzo. Questi cambiamenti possono spiegare il ritardo della conduzione intraventricolare e i circuiti di rientro che attivano le aritmie ventricolari (AV). I cardiomiociti interessati mostrano caratteristiche degenerative non specifiche di perdita miofibrillare e alterazioni ipercromatiche nella morfologia nucleare (13, 62). La morte dei cardiomiociti (danno acquisito), per apoptosi (65) e/o necrosi (39), spiega la progressiva perdita del miocardio ventricolare. Questi cambiamenti possono essere accompagnati da infiltrati infiammatori, osservati fino al 67% dei cuori all'autopsia (38). È importante sottolineare che l'infiammazione attiva potrebbe spiegare il peggioramento dell'instabilità elettrica e l'insorgenza di aritmie pericolose per la vita. È necessario indagare se le cellule infiammatorie siano reattive alla morte cellulare o a un evento primario dovuto a un'infezione (66) o a fattori immunitari non infettivi (67).

1.1.5 Ruolo dell'Esercizio fisico

Malgrado il ruolo dell'esercizio come fattore scatenante la MCI sia stato compreso da tempo, dati clinici più recenti suggeriscono che l'esercizio è un importante

modulatore dell'espressione fenotipica, della progressione e della prognosi della CA (68).

Studi sperimentali su animali hanno evidenziato il ruolo potenziale dell'esercizio come fattore contribuente alla patogenesi della CA, tramite diversi modelli murini che dimostrano che l'esercizio esacerba il fenotipo (69, 70). Il ruolo dell'esercizio come concausa della malattia è stato confermato da studi clinici sui portatori di mutazioni causative CA sui geni desmosomiali (71,72,73).

I portatori di mutazioni desmosomiali che erano atleti di resistenza hanno dimostrato un esordio precoce di CA, maggiori anomalie strutturali, probabilità di insufficienza cardiaca e rischio di aritmie ventricolari maligne (71, 74).

Al contrario, il rischio di aritmia ventricolare (AV) e mortalità può essere ridotto riducendo l'esercizio (19, 72). Una relazione dose-dipendente tra l'esposizione all'esercizio e la penetranza della malattia è stata dimostrata in diverse categorie di pazienti con CA. Tra i parenti positivi al genotipo, studi clinici hanno dimostrato che gli sport competitivi e l'esercizio fisico ad alta intensità hanno aumentato la penetranza correlata all'età, il rischio di AV e di insufficienza cardiaca (71, 73). Pertanto, i test genetici presintomatici possono non solo consentire una diagnosi precoce, ma anche ridurre il rischio di sviluppare CA attraverso cambiamenti dello stile di vita.

Questi dati giustificano l'attuale raccomandazione di evitare gli sport agonistici non solo nei pazienti con CA conclamata ma anche nei familiari con solo test genetico positivo (73).

Tuttavia i pazienti con CA non dovrebbero essere completamente privati dei numerosi benefici offerti dall'esercizio fisico regolare (75).

Uno studio condotto nel 2015 differenzia gli sportivi agonistici, quelli ricreativi e gli inattivi. Come già detto, infatti, gli sportivi affetti da CA che praticano sport agonistici hanno un maggior rischio assoluto di sviluppare tachiaritmie ventricolari, morte improvvisa e una presentazione precoce dei sintomi. Anche nei pazienti che praticano sport ricreativi si assiste ad un rischio di aritmie e morte improvvisa (33%), tuttavia un rischio che non differisce significativamente da quello dei pazienti fisicamente inattivi (22%) (72).

Gli sport ricreativi comprendono un'ampia gamma di attività fisiche, di intensità da modesta a vigorosa; per questo motivo, è fondamentale che l'esercizio sia prescritto su base individuale, tenendo conto della forma fisica e della storia clinica del paziente (aritmie ventricolari sostenute in precedenza e gravità della malattia) (76).

1.1.6 Presentazione clinica e Storia naturale

La storia naturale della CA si basa sulle alterazioni elettriche cardiache e sul progressivo peggioramento della funzione cardiaca, infatti la presentazione clinica varia considerevolmente, dai profili clinici di familiari asintomatici con anomalie strutturali nascoste e senza aritmie, a pazienti sintomatici che presentano arresto cardiaco aritmico o che vengono sottoposti a trapianto cardiaco a causa di insufficienza cardiaca refrattaria (7, 13, 72, 77-79). La presentazione clinica più comune consiste in aritmie ventricolari e sintomi/eventi correlati, che includono palpitazioni, episodi sincopali (che si verificano principalmente durante l'esercizio fisico) e arresto cardiaco. La MCI può verificarsi inaspettatamente in individui precedentemente asintomatici, per lo più giovani e atleti competitivi, con CA non precedentemente diagnosticata (3, 10, 80, 81).

La CA ha tre fenotipi principali diversi:

1. Il fenotipo dominante destro classico (ARVC): rappresenta circa il 30% delle diagnosi di CA, ed è caratterizzato dal coinvolgimento VD isolato o predominante e dalle seguenti caratteristiche cliniche:
 - a. Anomalie della ripolarizzazione dell'ECG come l'inversione dell'onda T (TN) nelle derivazioni precordiali destre (V1-V4);
 - b. Anomalie di depolarizzazione dell'ECG come l'onda epsilon o la durata dell'attivazione terminale ritardata (TAD) del QRS;
 - c. AV, come frequenti battiti ventricolari prematuri o tachicardia ventricolare (TV), con blocco di branca sinistra e morfologia dell'asse superiore;
 - d. Anomalie morfo-funzionali del ventricolo destro (anomalie di movimento della parete del ventricolo sinistro più dilatazione o disfunzione del ventricolo destro) su test di imaging come ecocardiografia con contrasto, risonanza magnetica cardiaca (RMC) o cine-ventricolografia (82).

Le caratteristiche dell'ECG precedono tipicamente le anomalie morfo-funzionali, diventando più estese con la progressione della malattia. È interessante notare che una maggiore dilatazione del ventricolo destro e una frazione di eiezione del ventricolo sinistro più bassa sono associate all'estensione della TN verso le derivazioni precordiali e inferiori sinistre e TAD prolungata (83).

2. Variante biventricolare (BIV): le alterazioni patologiche del miocardio ventricolare non rimangono confinate al ventricolo destro ma coinvolgono in parallelo il ventricolo sinistro.
3. Variante dominante sinistra (ALVC): le alterazioni patologiche del miocardio ventricolare coinvolgono prevalentemente il ventricolo sinistro. In un recente studio autoptico completo, il coinvolgimento del ventricolo sinistro è stato osservato nella stragrande maggioranza delle vittime di MCI correlate alla CA ed è stato il reperto patologico esclusivo in quasi un quinto dei casi. Dato che un normale aspetto macroscopico del cuore è stato riscontrato nel 17% dei casi di MCI, una valutazione patologica esperta, inclusa l'istologia, ha un ruolo centrale nella diagnosi nei casi di MCI inspiegabile. Inoltre, questi risultati forniscono ulteriori prove che le varianti ventricolari sinistre di CA possono eludere il rilevamento clinico utilizzando gli attuali strumenti diagnostici (84).

Sebbene manchino criteri diagnostici specifici per le varianti non classiche della CA, studi recenti hanno affrontato le caratteristiche distintive del fenotipo VS correlato alla CA, che possono essere qui riassunte:

- a. ECG TN nelle derivazioni (infero)lateralali (II, III, avF e/o V4-V6) (85, 86);
- b. Bassi voltaggi del QRS ($<0,5$ mV) nelle derivazioni periferiche (29, 83, 85)
- c. AV con morfologia a blocco di branca destra, che riflette l'origine dal VS (85, 87)
- d. Caratteristiche dell'imaging morfo-funzionale coerenti con un "VS ipocinetico, non dilatato e fibrotico", vale a dire un ventricolo sinistro che mostra una lieve disfunzione sistolica, nessuna (o lieve) dilatazione e una grande quantità di subepicardico/miocardico medio (non ischemico) late gadolinium enhancement (LGE) (85, 86, 87).

Queste caratteristiche confermano il concetto che il fenotipo CA differisca da quello della Cardiomiopatia Dilatativa (CMD), essendo caratterizzato in modo distintivo da una grande quantità di fibrosi miocardica ventricolare sinistra con distribuzione subepicardica prevalente, che influiscono poco sulla funzione sistolica ventricolare sinistra globale, ma fungendo da substrato primario per AV pericolose per la vita (86). Il riconoscimento del fenotipo VS corretto ha implicazioni significative per il trattamento, inclusa l'indicazione per ICD che nei pazienti con CA può essere presa in considerazione anche se la funzione sistolica VS non è severamente depressa (88). A riguardo di questo concetto, va sottolineato che un approccio di imaging limitato ad una mera valutazione della funzione ventricolare sinistra, globale o regionale, mediante ecocardiografia o cine-RMC appare insufficiente per rilevare l'interessamento ventricolare sinistro. Al contrario, LGE-RMC aumenta la sensibilità diagnostica perché consente l'identificazione di cicatrici ventricolari non transmurali. Poiché queste cicatrici risparmiano comunemente gli strati subendocardici che contribuiscono principalmente all'ispessimento del miocardio, possono non essere rilevabili dall'ecocardiografia (86, 87).

Si possono considerare i seguenti stadi nella storia naturale della forma di CA destra classica:

- I. La fase iniziale è denominata subclinica perché non ci sono o vi sono sottili cambiamenti strutturali del ventricolo destro, con o senza aritmie ventricolari minori. Tuttavia, la MCI può manifestarsi in questa fase iniziale come prima manifestazione della malattia in individui giovani precedentemente asintomatici.
- II. La seconda fase della malattia clinicamente conclamata è caratterizzata dall'insorgenza di aritmie del ventricolo destro in associazione con evidenti anomalie funzionali e strutturali del ventricolo destro, rilevabili dagli attuali test di imaging. I pazienti possono manifestare sintomi aritmici come palpitazioni, sincope o arresto cardiaco.
- III. La terza fase è causata dalla progressione della malattia muscolare del ventricolo destro che porta all'insufficienza del ventricolo destro a causa della compromissione della contrattilità globale del ventricolo destro, con una funzione ventricolare sinistra relativamente conservata.

- IV. La fase finale di insufficienza della pompa biventricolare è caratterizzata da un coinvolgimento significativo del ventricolo sinistro in parallelo con la disfunzione sistolica. In questa fase, la CA può simulare la cardiomiopatia dilatativa con le relative complicanze come la fibrillazione atriale e gli eventi tromboembolici (77).

L'instabilità elettrica ventricolare è il principale determinante della prognosi nella CA e AV potenzialmente letali possono verificarsi in qualsiasi momento durante il decorso della malattia. Il rischio di MCI raggiunge il suo picco tra i 21 e i 35 anni; sono stati identificati diversi fattori predittori di MCI e comprendono una storia di fibrillazione atriale, sincope di probabile origine cardiaca, partecipazione ad esercizio fisico intenso dopo la diagnosi, inversioni elettrocardiografiche dell'onda T >V3, disfunzione ventricolare destra o sinistra da moderata a grave, tachicardia ventricolare sostenuta (TVS) emodinamicamente tollerata e sesso maschile (89).

Interessanti differenze legate all'età nelle manifestazioni aritmiche sono state osservate e dovrebbero essere prese in considerazione durante la valutazione dei pazienti con CA (90). L'arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare (FV) è riportato principalmente durante le prime fasi della CA, mentre le TV sostenute si verificano comunemente più tardi nel decorso della malattia. Bhonsale et al. hanno dimostrato che i pazienti con CA che presentavano FV e MCI erano significativamente più giovani (età media 23 anni) rispetto a quelli che presentavano TV monomorfe sostenute (età media 36 anni) (90). Una spiegazione pato-biologica di questo particolare comportamento aritmico legato all'età può essere dovuta alla natura progressiva della malattia, che modifica nel tempo le lesioni miocardiche. Mentre le TV monomorfe sostenute sono causate da circuiti di rientro attorno a cicatrici miocardiche fibro-adipose stabili, come risultato di un processo di guarigione che ha luogo negli stadi più avanzati della malattia, la FV può essere il risultato di un'instabilità elettrica acuta, in particolare nel contesto della miocardite, attacchi scaturiti da necrosi miocitaria acuta (91). Infatti, nelle prime fasi della CA, i probandi e i portatori sani di mutazione genica (per lo più DSP) possono mostrare una particolare suscettibilità a sviluppare "Hot phase" caratterizzate da dolore toracico e rilascio troponinico, quadri molto simili ad una miocardite clinicamente acuta con presentazione simil-infartuale (38, 92).

1.1.7 Criteri diagnostici: TFC 1994, TFC rivisitati nel 2010 e Criteri di Padova

I primi criteri diagnostici per la CA sono stati introdotti nel 1994 (18). Nel 2010 i criteri sono stati poi rivisti (Task Force Criteria: TFC) (82). Infine nel 2020, dopo l'identificazione delle forme sinistre di malattia, i Criteri di Padova hanno introdotto ulteriori modifiche nella diagnosi della malattia.

TFC 2010

Nel 2010 sono stati pubblicati dei criteri per la diagnosi di CA che si basavano sulla rivisitazione dei precedenti criteri del 1994 con l'introduzione di valori di cut-off sulle dimensioni e funzione del ventricolo destro, l'introduzione di nuovi parametri elettrocardiografici e dei dati provenienti dal test genetico (82).

I criteri per la diagnosi di CA sono stati suddivisi in sei diverse categorie:

a. Disfunzione regionale o globale e alterazioni strutturali

Le alterazioni funzionali e strutturali di questa cardiomiopatia possono essere indagate tramite ecocardiografia, RM cardiaca e ventricolografia. Le anomalie caratteristiche del cuore di un soggetto con CA sono: dilatazione globale del VD (con o senza riduzione della frazione di eiezione) e anomalie regionali nel movimento della parete (discinesie e ipocinesie) (82).

L'ecocardiografia trans-toracica è un esame di I livello di rapida esecuzione da eseguire nei pazienti con sospetto di CA, ai familiari per lo screening e ai pazienti con diagnosi nota per il follow-up (93). Questo strumento di imaging permette di valutare: la presenza di alterazioni della cinetica regionale, le dimensioni ventricolari con attenzione al tratto di efflusso del VD, le dilatazioni aneurismatiche e la riduzione della funzione sistolica del VD (82).

La risonanza magnetica cardiaca è un'indagine che permette allo stesso modo di valutare caratteristiche morfo-funzionale del cuore ma con maggiore precisione. In particolare, permette di analizzare la sostituzione fibro-adiposa del miocardio, tanto da essere il gold-standard diagnostico.

Bisogna evidenziare che il Late Gadolinium Enhancement (LGE) si verifica a livello epicardico, quindi la porzione esterna della parete cardiaca, al contrario della cicatrice infartuale che è subendocardica o transmurale, e di quella delle miocarditi e della CMD, che invece è discontinua e intramurale (94).

I parametri utilizzati per i TFC del 2010 sono il volume telediastolico indicizzato e la frazione di eiezione del ventricolo destro.

b. Caratterizzazione tissutale della parete

La metodica di riferimento è la biopsia endomiocardica, che prevede di prelevare e analizzare un campione di tessuto cardiaco della parete libera del VD.

I criteri si basano sulla quantità di cardiomiociti persi e il tipo di sostituzione cellulare (fibro-adiposo o solo fibroso). Se i miociti residui all'analisi morfometrica sono inferiori al 60% si ha un criterio maggiore, mentre se i cardiomiociti residui sono tra il 60-75% si ha un criterio minore.

Questa indagine permette di fare diagnosi differenziale tra CA, sarcoidosi, miocarditi e altre patologie che comportano la sostituzione tissutale. Questa metodica ha una bassa sensibilità: poiché il processo patologico non è transmurale e continuo; quindi, un campione istologico negativo non implica l'assenza di malattia.

La biopsia deve essere applicata solo a pazienti con forme sporadiche e coinvolgimento del VS predominante in quanto la diagnosi viene fatta per esclusione di altre patologie che prevedono la sostituzione dei cardiomiociti. (95).

c. Anomalie della ripolarizzazione

L'elettrocardiografia è un test fondamentale per la diagnosi di CA.

Uno dei segni più significativi di alterazione della ripolarizzazione è l'inversione dell'onda T. Nella forma classica, questa alterazione è evidente maggiormente nelle derivazioni precordiali: si considera come criterio maggiore la presenza di onde T negative in V1-V3 in assenza di un blocco di branca destro e in individui di età maggiore di 14 anni (**Figura 2**). È importante tenere a mente che prima dei 14 anni queste alterazioni possono

essere una variante fisiologica quindi si prende questa età come valore di riferimento (96).

Il coinvolgimento delle derivazioni laterali ed inferiori indica invece un interessamento del cuore sinistro.

In caso di forme biventricolari all'ECG generalmente si avrà l'inversione delle onde T che si estende oltre V1-V3, fino alle derivazioni precordiali laterali e inferiori (V4-V6).

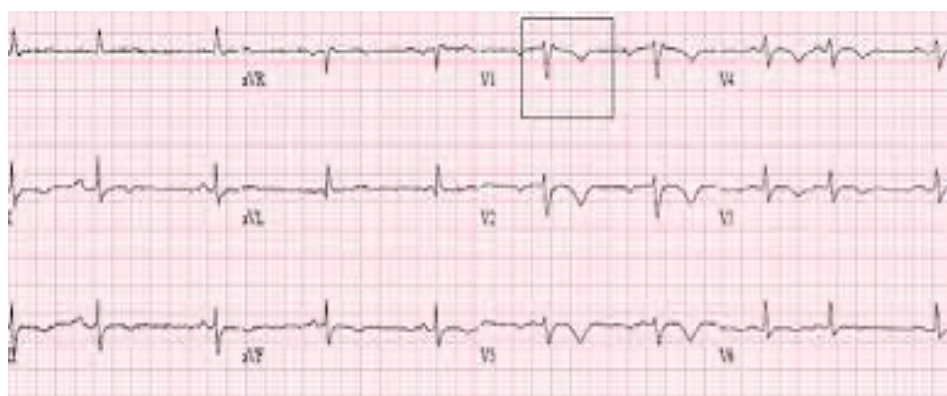


Figura 2 - ECG che presenta inversione dell'onda T da V1 a V6 in un soggetto con CA.

Bisogna fare attenzione che negli atleti, soprattutto di etnia afroamericana, che praticano attività sportiva intensa, è possibile trovare l'inversione dell'onda T. Ma grazie alla presenza di un sopra-slivellamento del punto J in questi soggetti, è possibile distinguere una variante fisiologica da un possibile sospetto di CA (97).

d. Anomalie della depolarizzazione

La continuità elettrica nei quadri di CA viene ostacolata dalla sostituzione fibro-adiposa provocando un rallentamento e una frammentazione della depolarizzazione. Queste alterazioni, si possono valutare anche con l'ECG ad alta amplificazione (SAECG), il quale mette in evidenza anche i possibili potenziali tardivi.

Le anomalie della depolarizzazione sono:

- Onda Epsilon nelle derivazioni precordiali destre, V1-V3 (criterio maggiore): una piccola deflessione positiva che si manifesta alla fine del complesso QRS;

- Durata terminale dell'attivazione del QRS maggiore di 50 ms in V1-V3 (criterio minore);
- Blocco di branca destro incompleto o completo (meno frequentemente);
- QRS frammentato.

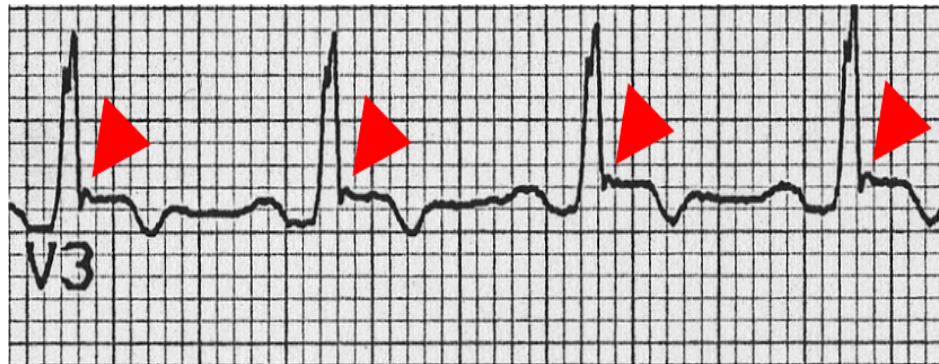


Figura 3 - ECG in cui si possono vedere diverse onde Epsilon (freccia rossa), la frammentazione del QRS e l'inversione dell'onda T in V3 in un paziente con CA.

e. Aritmie

Le possibili aritmie ventricolari nella CA sono: battiti ventricolari prematuri isolati, tachicardia ventricolare sostenuta, fibrillazione ventricolare oppure arresto cardiaco. La gravità dell'aritmia varia in base al singolo paziente e alla progressione della patologia (88).

La morfologia della TV (sostenuta o non sostenuta) è una delle valutazioni più importanti:

- Blocco di branca sinistra ad asse inferiore è considerata un criterio diagnostico minore a causa della sua bassa specificità;
- Blocco di branca sinistro ad asse superiore è invece più specifica e quindi classificata come criterio diagnostico maggiore.

È fondamentale distinguere la TV tipica della CA dalla idiopatica che solitamente origina dal tratto di efflusso del VD e rappresenta un quadro benigno (98).

L'ECG Holter delle 24h permette di identificare possibili aritmie. Se vengono rilevati almeno 500 battiti ectopici nelle 24 ore si è in presenza di un criterio diagnostico minore.

f. Storia familiare

Essendo la CA una patologia ereditaria è fondamentale indagare la presenza di familiarità. Se è presente una storia di morte cardiaca improvvisa giovanile in famiglia (<35 anni) e/o la diagnosi di CA in un parente di primo o secondo grado è un criterio diagnostico maggiore.

I TFC del 2010 prevedono inoltre la ricerca delle mutazioni più comunemente correlate alla CA ma solamente nei pazienti che tramite ai criteri rilevati presentano una forma definita o borderline, mentre non è raccomandata per i soggetti con un solo criterio minore positivo. In base al risultato dell'indagine genetica del probando i familiari seguono iter differenti: se il test genetico del probando è positivo bisogna eseguire il test genetico anche ai familiari ricercando esclusivamente le mutazioni rilevate nel primo; se invece il test del probando è negativo i familiari verranno valutati solo clinicamente (99).

In ciascuna categoria sono presenti criteri maggiori e minori; in base alla loro combinazione, la diagnosi può essere suddivisa in definitiva, borderline o possibile:

- Diagnosi definitiva: 2 criteri maggiori; *oppure* 1 criterio maggiore e 2 minori; *oppure* 4 criteri minori appartenenti a categorie differenti.
- Diagnosi borderline: 1 criterio maggiore e 1 minore; *oppure* 3 criteri minori appartenenti a categorie differenti.
- Diagnosi possibile: 1 criterio maggiore; *oppure* 2 criteri minori appartenenti a categorie differenti.

Per semplificare la diagnosi clinica nei parenti di primo grado, in quanto frequentemente hanno espressione fenotipica incompleta, la Task Force del 2010 ha proposto che per fare diagnosi di CA familiare debba essere presente una delle seguenti alterazioni in un familiare:

- Inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali da V₁ a V₃ in individui con più di 14 anni;
- Tachicardia ventricolare a morfologia di blocco di branca sinistro all'ECG, ECG Holter o durante il test da sforzo, o più di 200 BEV nelle 24h;

- Lieve dilatazione globale e/o riduzione della frazione d'eiezione del ventricolo destro, con un ventricolo sinistro normale, o lieve dilatazione segmentale del ventricolo destro o ipocinesia regionale;
- Potenziali tardivi positivi.

I criteri di Padova

Successivamente ai precedenti criteri diagnostici del 1994 e del 2010, nel 2020 sono stati proposti i criteri di Padova, partendo dalle seguenti considerazioni:

1. L'assenza di criteri specifici per la diagnosi della maggioranza dei fenotipi possibili, incluse le forme a dominanza sinistra.
2. L'assenza di basi per classificare le alterazioni tissutali alla CE-RMC la quale permette di identificare la fibrosi miocardica e riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi definitiva del fenotipo a dominanza sinistra.
3. La non completa conoscenza delle basi genetiche della patologia, a causa anche delle molte varianti genetiche di significato incerto.

I criteri di Padova per la diagnosi di CA si basano su un approccio multiparametrico che comprende anomalie ventricolari funzionali e strutturali, reperti di caratterizzazione tissutale, anomalie elettrocardiografiche, aritmie ventricolari, background familiare e genetico.

L'innovazione di questi criteri consiste nell'introduzione della caratterizzazione tissutale mediante RMC con contrasto, per rilevare la sostituzione fibro-adiposa di entrambi i ventricoli, e l'ampliamento dei criteri elettrocardiografici introducendo parametri indicanti il coinvolgimento del ventricolo sinistro.

L'accuratezza dei criteri diagnostici per le forme sinistre di CA varia a seconda del tipo di malattia, se biventricolare o dominante sinistra.

Nelle forme biventricolari, l'origine patologica delle alterazioni del VS è garantita dal simultaneo soddisfacimento dei criteri TF 2010 per le anomalie del VD. Infatti, la diagnosi di CA biventricolare, se sono già soddisfatti i TFC del 2010, può essere raggiunta sulla base della presenza di alterazioni fenotipiche del VS.

Invece, la diagnosi di CA a dominanza sinistra, non essendo soddisfatti i TFC del 2010, non può essere fatta solo sulla base dei criteri fenotipici del VS, perché le anomalie funzionali e strutturali non forniscono una specificità della malattia sufficiente a discriminarla da altre malattie del muscolo cardiaco, quali cardiomiopatia dilatativa, miocardite o sarcoidosi. È per questo motivo che la diagnosi di CA a dominanza sinistra necessita in aggiunta alle alterazioni fenotipiche la rilevazione di una mutazione genetica responsabile di CA (100).

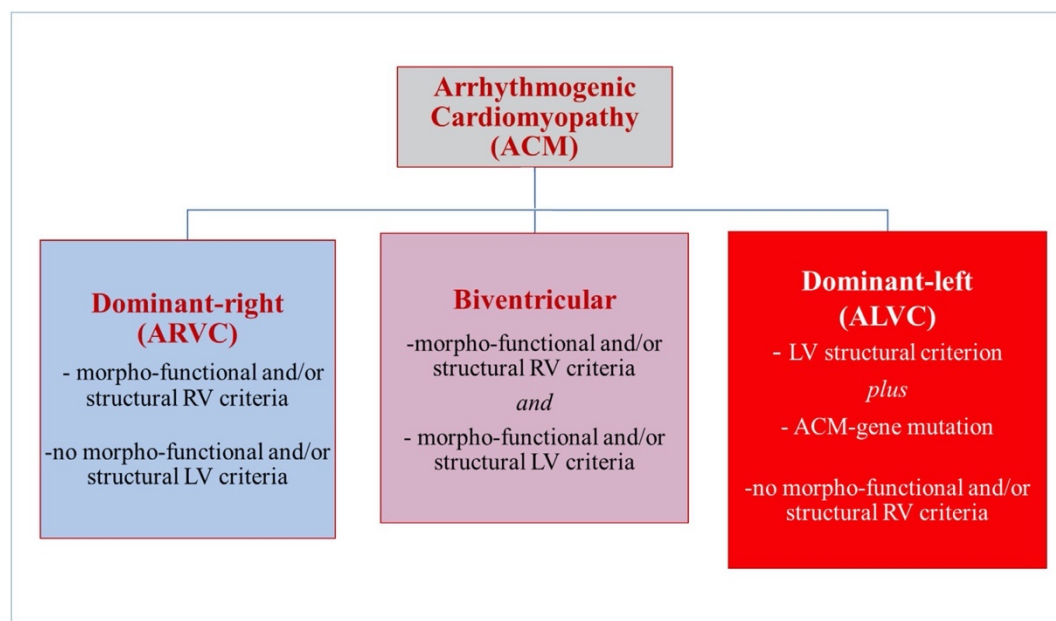


Figura 4 - Criteri diagnostici nelle varie forme di CA in base ai criteri di Padova (100).

1.1.8 Trattamento

Il trattamento per questa patologia complessa sia dal punto di vista delle manifestazioni cliniche sia per quanto riguarda la sua progressione che variano da paziente a paziente, si basa su 4 capisaldi che vengono posti come obiettivi per tutti i pazienti con CA:

1. Ridurre i casi di exitus per cause aritmiche e per insufficienza cardiaca;
2. Prevenire la progressione della malattia;
3. Migliorare la qualità di vita;
4. Limitare i sintomi di insufficienza cardiaca e migliorare la capacità funzionale.

I possibili iter terapeutici sono molti e per ogni paziente bisogna valutare i rischi e i benefici per scegliere la strategia terapeutica più adatta. Le opzioni quindi comprendono: la modifica dello stile di vita, il trattamento farmacologico, l'ablazione transcateretere, l'impianto di ICD e il trapianto cardiaco (101).

Tuttora non è stata individuata una strategia terapeutica capace di prevenire l'insorgenza della patologia nei soggetti asintomatici che presentano la mutazione oppure di curare i pazienti affetti.

a. Modifiche dello stile di vita

Come è stato precedentemente detto l'attività sportiva sostenuta aumenta il rischio di MCI negli adolescenti e nei giovani adulti affetti da CA, rispetto ai pazienti sedentari (10).

Di conseguenza è fortemente raccomandato ai soggetti con una diagnosi definitiva di CA l'astensione da sport di alta intensità (Classe I). Si raccomanda inoltre l'astensione a questi tipi di attività anche ai portatori di mutazione asintomatici o con segni lievi di malattia (classe IIa) e ai familiari di cui non si conosce il fenotipo (classe IIb) (102).

Non ci sono controindicazioni assolute all'attività sportiva con limitato impegno cardiovascolare, soprattutto se il soggetto è in trattamento con farmaci β -bloccanti (101).

b. Terapia farmacologica

Dal punto di vista farmacologico sono utili nella CA: farmaci antiaritmici, β -bloccanti e farmaci per lo scompenso cardiaco.

Antiaritmici

La funzione degli antiaritmici è prevenire le aritmie ventricolari sintomatiche in modo tale da migliorare le qualità di vita dei soggetti con CA.

L'amiodarone, come dimostrato da diversi studi, è il farmaco più efficace per prevenire gli episodi aritmici, sia usato singolarmente che in combinazione con altri farmaci, malgrado non sia stata dimostrata la sua efficacia nella prevenzione delle MCI (102). Per dimostrare questo, uno studio ha evidenziato che la maggior parte

degli interventi salvavita ICD è avvenuto nei pazienti ad alto rischio, sebbene fossero in terapia con gli antiaritmici (103).

Indicazioni per gli antiaritmici:

- Terapia aggiuntiva all'ICD nei pazienti con frequenti scariche appropriate del dispositivo (classe I);
- Per migliorare i sintomi nei pazienti con frequenti battiti ventricolari prematuri e/o tachicardia ventricolare non sostenuta (classe IIa);
- Terapia aggiuntiva all'ablazione trans-catetere nei pazienti con TV emodinamicamente stabile (classi IIb) (102).

β-bloccanti

L'utilizzo dei β-bloccanti è dovuto al fatto che si è dimostrata la loro capacità di prevenire le aritmie ventricolari indotte dallo sforzo, di gestire lo scompenso cardiaco e di rallentare la progressione della malattia malgrado quest'ultimo punto non sia stato ancora dimostrato.

Dato che non sono stati fatti studi per verificare l'efficacia dei β-bloccanti da soli e per definire i dosaggi corretti, è consigliato usare β-bloccanti non vasodilatatori titolati alla dose massima tollerata per età e peso.

Indicazioni per i β-bloccanti:

- Tachicardia ventricolare, con scarica appropriata dell'ICD e nei pazienti con inappropriata scarica causata da tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare, fibrillazione atriale o flutter atriale ad alta risposta ventricolare (classe I).
- Da considerare per tutti i pazienti con CA, indipendentemente dalla presenza di aritmie (classe IIa) (102).

Farmaci per lo scompenso cardiaco

I farmaci da utilizzare nei pazienti con CA che hanno sviluppato scompenso cardiaco sono: ACE-inibitori, beta-bloccanti, sartani e diuretici (classe I). Nel caso,

invece, di pazienti con disfunzione asintomatica del ventricolo destro o sinistro si può prendere in considerazione l'utilizzo di ACE-inibitori o sartani (classe IIb).

L'uso degli anticoagulanti orali a lungo termine è indicato per la prevenzione secondaria in pazienti con trombosi intracavitaria o tromboembolismo venoso/sistemico (classe I). Invece, non è raccomandato il ricorso all'anticoagulante per la prevenzione primaria del tromboembolismo sulla base della dilatazione/disfunzione ventricolare (classe III) (102).

c. Ablazione transcatetere

La CA è caratterizzata da sostituzione fibro-adiposa del miocardio che genera regioni cicatriziali, a livello delle quali si crea un meccanismo di macro-rientro responsabile della TV. Data la base fisio-patologica questo processo aritmico può essere interrotto grazie all'ablazione trans-catetere.

Nell'immediato gli esiti dell'ablazione sono soddisfacenti, si arriva ad un tasso di successo nel 60-80% dei casi; il problema però è che si incorre ad un'alta percentuale di recidive. L'elevato tasso di recidiva può essere dovuto alla natura progressiva della cardiomiopatia, che dato il continuo processo di sostituzione fibro-adiposa si predispone all'insorgenza di nuovi circuiti di macro-rientro e nuovi focolai aritmici nel tempo. Una possibile spiegazione al fallimento dell'ablazione trans-catetere è stata data da alcuni studi in cui si è evidenziata una localizzazione delle cicatrici fibro-adipose, che portano a circuiti di macro-rientro, a livello epicardico.

Data la scoperta degli studi precedenti si è concluso che un approccio interventistico combinato endo-epicardico risulta più efficace, con maggiore possibilità di interruzione del circuito di rientro della TV rispetto alla tecnica convenzionale, malgrado il maggior rischio di potenziali complicanze.

Indicazioni per l'ablazione transcatetere:

- TV incessanti o frequenti interventi appropriati dell'ICD, nonostante la terapia farmacologica al massimo dosaggio, incluso l'amiodarone (Classe I);
- Approccio epicardico nei pazienti in cui è fallito uno o più tentativi di ablazione endocardica (Classe I);

- Da prendere in considerazione nei pazienti con TV incessante o con frequenti interventi appropriati di ICD, che hanno fallito una terapia farmacologica diversa dall'amiodarone (Classe IIa);
- Approccio combinato di ablazione endocardica/epicardica come strategia di ablazione iniziale dovrebbe essere considerato in pazienti con CA, a condizione che l'operatore e il laboratorio elettrofisiologico abbiano esperienza, (Classe IIa);
- Terapia di prima scelta nei pazienti resistenti alla terapia farmacologica, emodinamicamente stabili, con tachicardia ventricolare monomorfa (Classe IIb);
- Non è raccomandata come alternativa all'ICD per la prevenzione della morte improvvisa (Classe III) (102).

d. Defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD)

Il ricorso all'impianto del ICD è indicato per la prevenzione della MCI nei pazienti con CA. Vari studi documentano che l'ICD interrompe con successo le tachiaritmie ventricolari letali e migliora gli esiti a lungo termine dei pazienti con CA ad alto rischio (103, 104). È da sottolineare la non trascurabile percentuale di pazienti che sviluppa comorbidità legate all'impianto del ICD, in particolare associate all'elettrodo e al dispositivo (3.7% per anno) e ad interventi inappropriati del defibrillatore (4.4% annuo). Quindi è necessario selezionare i pazienti che beneficerebbero del defibrillatore impiantabile grazie ad una corretta stratificazione del rischio aritmico.

Sono state individuate tre categorie di rischio dei soggetti con CA, ognuna con le relative indicazioni all'impianto del defibrillatore in base alla stima del rischio di morte (**Figura 5**):

- a. **Soggetti ad alto rischio:** coloro che hanno avuto un arresto cardiaco a causa di una fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta. Questa categoria ha una percentuale stimata di eventi aritmici gravi $> 10\%$ annuo, infatti, è raccomandato l'impianto del ICD (classe I). Un impianto del defibrillatore profilattico è raccomandato anche nei pazienti con grave disfunzione del ventricolo destro ($FE \leq 35\%$) o disfunzione del ventricolo sinistro ($FE \leq 35\%$), indipendentemente dalla presenza di aritmie;

- b. ***Soggetti con rischio intermedio*** (tasso di eventi aritmici annuo tra 1-10%):
sincope, tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS) o disfunzione ventricolare moderata del ventricolo destro (FE 40-36 %) o del ventricolo sinistro (FE 40-36%) sono fattori di rischio maggiori che giustificano l'uso profilattico del defibrillatore (classe IIa). L'impianto può essere preso in considerazione in pazienti con fattori di rischio "minori" (stato di probando, sesso maschile, frequenti battiti prematuri ventricolari ($\geq 1000/24h$), inducibilità allo studio elettrofisiologico, onde T negative estese, entità della cicatrice fibro-adiposa, mutazioni multiple nei geni desmosomiali) dopo un'attenta discussione dei rischi e dei benefici a lungo termine dell'impianto di ICD (classe IIb). La scelta di posizionare il defibrillatore in questa categoria varia da paziente a paziente in base alle sue caratteristiche: il profilo clinico generale, l'età, la scelta del paziente, il rischio di morte cardiaca improvvisa, il rischio di complicanze associate al defibrillatore e di scariche inappropriate;
- c. ***Soggetti a basso rischio*** (tasso di eventi aritmici annui inferiore dell'1%):
comprende probandi, pazienti senza fattori di rischio e portatori sani della mutazione genetica per i quali non è indicato l'impianto in prevenzione primaria (classe III) (102).

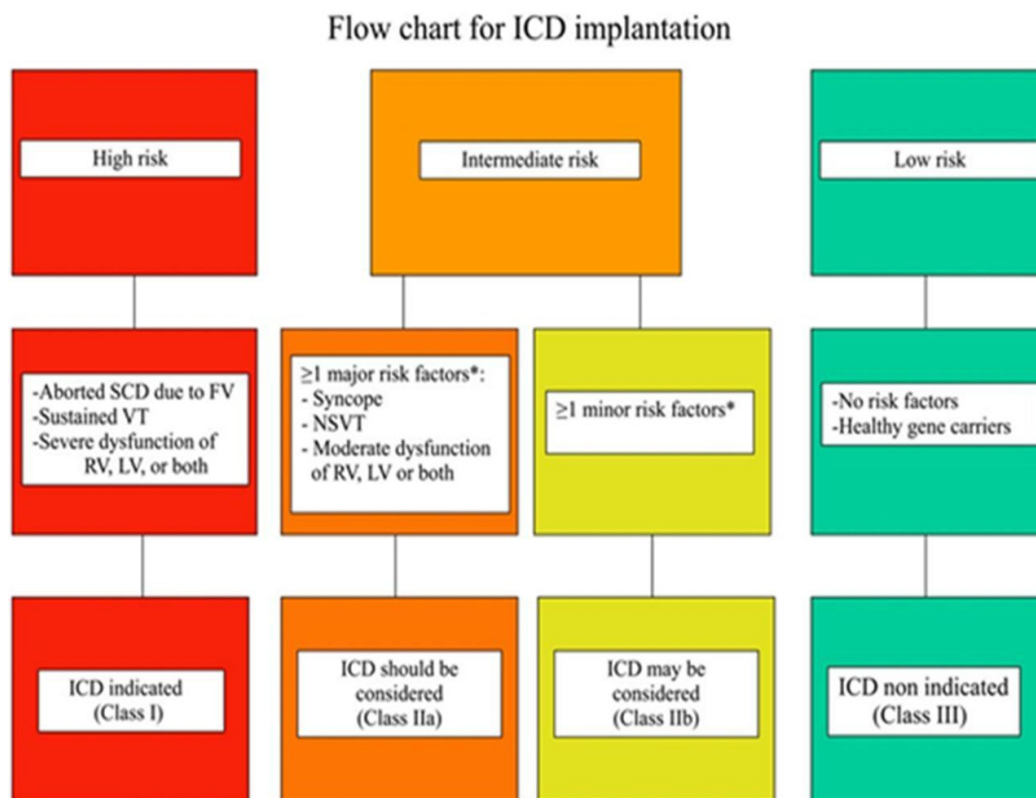


Figura 5 - Classi di rischio per l'impianto di ICD (75).

e. Trapianto cardiaco

Il trapianto cardiaco è raccomandato come ultima opzione terapeutica nei pazienti con scompenso cardiaco non trattabile o con tachiaritmie ventricolari refrattarie all'ablazione transcateretere o con ICD (102, 105).

1.2 CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA E SCOMPENSO CARDIACO

Negli ultimi anni la storia naturale della CA è cambiata perché grazie all'implementazione dei protocolli clinico-terapeutici per la prevenzione del rischio aritmico, tra cui l'utilizzo di defibrillatori cardioverter impiantabili nei pazienti ad alto rischio, si è registrata una riduzione dell'incidenza di eventi aritmici maligni (89, 106). Questo ha condotto ad un aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti e all'incremento dei sintomi legati alla disfunzione ventricolare: scompenso e trapianto cardiaco (107).

In studi clinici retrospettivi, l'insufficienza cardiaca è stata riportata come rara e spesso associata a stadi avanzati della malattia (7).

Tuttavia, l'insufficienza cardiaca è stata segnalata anche come una manifestazione più precoce di malattia. Infatti, dallo studio di Gilotra, et al. è emerso che un sottogruppo di pazienti ha sviluppato segni o sintomi di scompenso cardiaco prima delle manifestazioni aritmiche. Inoltre, questi pazienti presentavano un burden aritmico inferiore (108).

1.2.1 Prevalenza dello SC nei pazienti con CA

La progressione della CA e l'insorgenza di insufficienza cardiaca sono state descritte in vari studi relativi alla malattia, i principali sono riassunti nella **Tabella II**. L'analisi della letteratura mostra come la prevalenza dello SC nelle varie popolazioni considerate sia risultata di entità variabile, verosimilmente a causa della diversa definizione data allo scompenso cardiaco nei vari lavori. Infatti, la sua incidenza in letteratura è variabile tra il 5% (definito dal sovraccarico di volume) e il 49% (definito dai sintomi clinici e dalla gravità del rimodellamento ventricolare all'ecocardiogramma o nelle immagini di risonanza magnetica cardiaca) (108). Inoltre, studi clinici che consideravano solo soggetti probandi hanno dimostrato una maggiore incidenza di scompenso cardiaco rispetto a quelli in cui erano arruolati anche i familiari (107).

L'incidenza globale di eventi avversi, inclusi trapianto cardiaco (TC) e morte cardiaca legata a SC in CA, è stata riportata essere compresa tra il 2 e il 22%. L'insufficienza cardiaca avanzata in CA è stata più comunemente descritta in coorti di pazienti studiati in Cina e Giappone. Questo potrebbe essere causato anche dalla diversa proporzione di alcune varianti genetiche, come la plakofilina 2 (PKP2) e la Desmogleina 2 (DSG2) (107).

1.2.2 Decorso clinico e Sintomi

L'età media di presentazione dell'insufficienza cardiaca è compresa tra 40 e 46 anni, in generale circa 10 anni dopo l'insorgenza degli eventi aritmici (108, 109). La mortalità dei pazienti che hanno avuto come prima manifestazione i sintomi dell'insufficienza cardiaca è maggiore rispetto ai pazienti che hanno avuto solo tachiaritmie ventricolari (107). Il rischio di esiti avversi aumenta significativamente se i pazienti erano stati ricoverati in ospedale per insufficienza cardiaca.

Il decorso clinico dell'insufficienza cardiaca nella CA è stato descritto con caratteristiche eterogenee, dato che in alcuni studi in pazienti con CA la morte cardiaca o il trapianto cardiaco sono avvenuti entro 2 o 3 anni, mentre in altri studi tali eventi si sono verificati dopo alcuni decenni (109). La descrizione del decorso di SC in CA è risultata essere poco dettagliata nella maggior parte degli studi e la potenziale relazione tra SC e presenza di aritmie ventricolari è stata descritta in modo incompleto.

Secondo alcuni autori, l'insufficienza cardiaca e le aritmie ventricolari costituiscono due fenotipi indipendenti, poiché l'incidenza di TV è comune per entrambi senza differenza significativa tra pazienti con o senza SC (14). Inoltre, la gestione clinica della TV, come l'impianto di ICD e l'ablazione transcatteterica non sembra avere un ruolo nel ridurre l'insorgenza di SC o nel migliorare la prognosi nella CA (108). Secondo altri autori, invece, le aritmie ventricolari e lo SC si verificano in successione sulla base dei quattro stadi clinico-patologici sequenziali della CA classica (110).

1.2.3 Genetica

Sono stati fatti diversi studi che si proponevano di esaminare il genotipo dei pazienti con CA che mostravano episodi di SC con risultati non univoci, probabilmente per una diversa prevalenza di varianti genetiche di geni-malattia alla base della CA e/o per una differente durata del follow-up nei diversi studi (111).

In particolare, nello studio di Vischer AS, et al. è stato rilevato che le mutazioni di PKP2 erano prevalenti nei pazienti che sviluppavano SC e che erano stati poi sottoposti a trapianto cardiaco (112).

Risultati simili sono stati riportati da uno studio sul trapianto cardiaco in pazienti con CA (109).

Hermida A et al. hanno evidenziato come mutazioni di DSG2 erano correlate ad una prognosi sfavorevole dal punto di vista emodinamico. In particolare, gli autori hanno evidenziato che i portatori della mutazione DSG2 erano a rischio più elevato rispetto ai portatori della mutazione PKP2 di insufficienza cardiaca allo stadio terminale, definita come trapianto cardiaco o morte correlata all'insufficienza cardiaca. Questa osservazione non è solo correlata alla proporzione più alta di mutazioni DSG2 multiple/omozigoti in quella coorte, poiché un risultato simile è

stato osservato in pazienti portatori di una singola mutazione DSG2 o PKP2. Ciò suggerisce un impatto diretto del gene-malattia sulla prognosi emodinamica (111).

I meccanismi fisiopatologici alla base della gravità emodinamica associata alle mutazioni DSG2 sono ancora poco conosciuti. Modelli animali hanno dimostrato come l'espressione fenotipica delle mutazioni DSG2 sia spesso caratterizzata dalla presenza di fibrosi estesa, necrosi e apoptosi dei cardiomiociti, portando a disfunzione biventricolare e SC. Queste osservazioni, insieme a quelle di quest'ultimo studio, possono suggerire meccanismi fisiopatologici specifici associati alle mutazioni DSG2, che possono predisporre i pazienti al coinvolgimento biventricolare e all'insufficienza cardiaca.

Sempre nello studio di Hermida et al. è stato dimostrato come i portatori di mutazioni DSG2 mostrino più frequentemente un coinvolgimento ventricolare destro e sinistro più esteso rispetto ai portatori di mutazioni PKP2, mentre il loro rischio di aritmie ventricolari è simile (111).

Bonsale et al. hanno riportato invece che i pazienti con mutazioni di DSP mostrano un'incidenza quadruplicata di disfunzione ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca rispetto ai portatori di mutazioni di PKP2 (90).

Infine, è emerso che la presenza di mutazioni multiple o di omozigosi si associa ad un rischio più elevato di morte e di trapianto per insufficienza cardiaca. Questi dati sono in accordo con studi precedenti (9, 17) in cui mutazioni multiple erano associate ad una prognosi peggiore, in particolare ad un rischio più elevato di sviluppo di SC allo stadio terminale (111).

1.2.4 Test Cardio-polmonare

L'intolleranza all'esercizio fisico è una manifestazione cardine dell'insufficienza cardiaca. Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) consente di valutare la capacità massima di esercizio misurando il picco di consumo di ossigeno (pVO_2), nonché i modelli ventilatori durante l'esercizio sub-massimale, come Ve/VCO_2 . Il CPET può essere utilizzato per avere informazioni sulla prognosi e per selezionare i pazienti che richiedono terapie avanzate per l'insufficienza cardiaca, come il trapianto di cuore e i dispositivi di assistenza ventricolare. La pVO_2 è la variabile meglio studiata nell'insufficienza cardiaca, ma più recentemente è stato dimostrato

che l'efficienza ventilatoria (pendenza V_e/VCO_2) ha implicazioni prognostiche, in particolare nelle cardiomiopatie come CA (113, 114, 115).

La CPET è sicura da eseguire anche in pazienti con elevato carico aritmico e storia di aritmie ventricolari pericolose per la vita. Infatti, malgrado l'esercizio fisico fosse controindicato nei pazienti con CA da linee guida in quanto pericoloso per gli eventi aritmici (71), uno studio recente ha confermato la sicurezza del test CPET in particolare perché: si vanno a valutare parametri submassimali, come la pendenza V_e/VCO_2 e non più la pVO_2 (in quanto ha ridotta capacità predittiva nei pazienti CA), inoltre l'esercizio richiesto per la CPET è di breve durata infatti, si è evidenziato che gli effetti negativi dell'esercizio nei pazienti con CA sono correlati all'esposizione a lungo termine (in unità di ore all'anno) e all'intensità (116).

È stato anche dimostrato che la pendenza V_e/VCO_2 , piuttosto che pVO_2 , è associata all'insufficienza cardiaca clinica e alla sopravvivenza libera da trapianto (116).

Infatti, grazie all'integrazione di diversi studi si è visto che la ridotta riserva del VD può contribuire ai sintomi dell'insufficienza cardiaca nella CA. Si è osservato che una peggiore pendenza V_e/VCO_2 tendeva a correlarsi con l'insufficienza cardiaca clinica, sottolineando l'importanza di riconoscere l'insufficienza cardiaca sintomatica nei pazienti con CA perché questo potrebbe essere un marker per la necessità futura di terapie avanzate (108, 116).

1.3 TRAPIANTO CARDIACO

Malgrado la CA sia un'indicazione relativamente rara per il trapianto cardiaco vi è stato un aumento significativo sia del numero assoluto che della percentuale dei trapianti totali eseguiti per CA tra il 1994 e il 2020 rilevato dallo studio di Giuliano et al. (117). Mentre parte di questo aumento potrebbe essere dovuto ad un maggiore riconoscimento dei pazienti con CA grazie ai criteri diagnostici aggiornati e ai test genetici sempre più sofisticati, i numeri hanno continuato a crescere anche recentemente. Con il continuo aumento del riconoscimento e il miglioramento della stratificazione del rischio per ridurre i casi di morte cardiaca improvvisa aritmica nella CA, si prevede che la prevalenza dell'insufficienza cardiaca sia in aumento in

questa popolazione di pazienti, con un conseguente aumento della necessità di TC (82, 108, 117).

Le caratteristiche dei pazienti con CA che sono ricorsi al trapianto cardiaco sono state analizzate in diversi studi, e sono tutt'ora oggetto di studio, di cui alcuni tra i più importanti sono riportati nella **Tabella II**.

Dallo studio di Tedford RJ et al., del 2012 basato su 18 pazienti del Johns Hopkins ARVD/C Registry, è emerso che l'età di insorgenza di CA dei pazienti che poi andavano incontro a trapianto cardiaco era relativamente bassa (età media 18 anni) e tra questi il 28 % presentava sintomi di SC alla diagnosi e il 28 % episodi di TV. I pazienti analizzati, malgrado l'età alla diagnosi, avevano un decorso clinico prolungato prima di ricorrere al trapianto. Al momento del trapianto l'indicazione prevalente era di SC (85%) e solamente nel 15% di TV. Per quanto riguarda la funzionalità cardiaca la maggior parte dei pazienti mostrava disfunzione ventricolare destra alla diagnosi (91%) e al momento del trapianto la disfunzione era presente in tutti i pazienti, mentre per quanto riguarda il VS alla diagnosi solo il 43% aveva la funzionalità compromessa che aumentava al 61% al momento del trapianto.

A livello genetico i pazienti del gruppo SC mostravano un background genetico sovrapponibile a quello dei pazienti nSC, in particolare quasi la metà dei pazienti presentava varianti patogeniche (PKP2 e DSG2).

Lo studio infine ha dimostrato che la sopravvivenza dei pazienti post-trapianto a un anno era del 94%, e si riduce all'88% dopo un follow-up medio di 6,2 anni (118).

Nel 2016 DePasquale EC et al. hanno condotto uno studio in cui dal database dello United Network Organ Sharing (UNOS) tra i 35.138 pazienti trapiantati di cuore, hanno individuato 73 pazienti con diagnosi di CA. Lo studio non ha messo in luce un'età media al trapianto significativamente diversa rispetto ai pazienti con altri tipi di patologia cardiaca, ma ha rilevato che l'11% dei pazienti con CA erano in età pediatrica, concludendo che l'età è un predittore di progressione verso lo SC.

L'analisi delle caratteristiche cliniche dei pazienti trapiantati per CA ha mostrato come prevalessero i quadri di SC destro con riscontro di normali pressioni polmonari. Inoltre questi pazienti durante il decorso clinico non avevano avuto la necessità di ricorrere al supporto meccanico.

Gli autori concludevano che nei pazienti con CA lo SC poteva essere considerato come un fattore predittivo per l'inserimento nella lista d'attesa per TC.

Nel follow-up dei pazienti con CA sottoposti a trapianto cardiaco si è riscontrato un buon tasso di sopravvivenza e nel confronto con i trapiantati non affetti da CA è risultata una sopravvivenza comparabile con quella di altre cardiomiopatie e addirittura superiore rispetto ai pazienti con cardiopatia ischemica (119).

Lo studio di Gilljam T et al. ha confrontato 31 pazienti con CA sottoposti a trapianto cardiaco tra il 1988 e il 2014 con un gruppo di 152 pazienti con CA non trapiantati. A livello anamnestico è emerso che i pazienti che sono ricorsi a trapianto avevano un'insorgenza clinica di malattia precoce che lo studio ha concluso essere un fattore prognostico di SC. L'indicazione principale e predominante di trapianto cardiaco in questa popolazione era lo SC (90%) mentre la TV era un fattore contribuente nel 50% dei casi e l'unica indicazione di trapianto solo nel restante 10%. A livello ecocardiografico alla diagnosi si è riscontrata la presenza di disfunzione del VS, facendo ipotizzare agli autori che la FE di VS < 45% e la NYHA III-IV possano essere considerati fattori indicativi per l'inserimento in lista d'attesa di trapianto dei pazienti interessati.

I pazienti ricorsi al trapianto cardiaco rispetto ai controlli avevano maggiore disfunzione e dilatazione del VD, quantificato sia tramite ecocardiografia che RMC.

Il decorso clinico dalla diagnosi al trapianto in questo gruppo di pazienti è stato eterogeneo, mentre nel follow-up post-trapianto è stato rilevato un buon tasso di sopravvivenza (109).

Nello studio recente pubblicato nel 2022 di Giuliano K et al. sono stati analizzati 252 pazienti con CA reclutati dal database dello UNOS dal 1994 al 2020 e sono stati confrontati con pazienti trapiantati che presentavano altre cardiomiopatie (dilatativa, restrittiva e ipertrofica). È emerso che i pazienti trapiantati di cuore con CA rappresentavano lo 0,3% di tutti i pazienti con TC e avevano un'età media di 48 anni. Nel confronto con i pazienti non CA, erano presenti meno comorbidità (significativamente meno diabete e consumo di tabacco) ed era più probabile la presenza di un ICD. In questo gruppo di pazienti l'uso di supporto meccanico cardiaco era raro e quello più usato risultava essere comunque l'ECMO.

Lo studio ha concluso sostenendo che il trapianto di cuore è il trattamento definitivo nei pazienti con CA in stadio avanzato, con una sopravvivenza eccellente in questi pazienti, addirittura superiore rispetto ad altre cardiomiopatie e minor rischio di fallimento del trapianto cardiaco (117).

Tabella II - Schema riassuntivo dei principali studi degli ultimi anni sullo scompenso cardiaco e trapianto cardiaco nei pazienti con CA.

	Citazione	Scopo e modello di studio	Popolazione di studio e definizioni	Risultati principali	Conclusioni
1	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 transplantat ion in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2012 Jan 17;59(3):289-90. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.051. PMID: 22240135; PMCID: PMC3258430.	Scopo: definizione, nei pazienti con CA che sono stati sottoposti a trapianto cardiaco, delle <i>caratteristiche cliniche</i> , del <i>decorso pre-trapianto</i> , delle <i>indicazioni</i> e degli <i>outcome</i> . Tipo di studio: <i>descrittivo</i>	Popolazione di studio: <u>18 pazienti</u> del Johns Hopkins ARVD/C Registry. Definizioni: I pz che sono andati incontro a trapianto sono stati classificati come: a) Scompenso destro (FE di VS >55%), b) Scompenso prevalentemente destro (FE di VS >40% ma <50%) c) Scompenso biventricolare (FE di VS <40%).	1) Presentazione clinica precoce (età media 18 anni) 2) Presentazione clinica iniziale SC 28% e TV 28%, con decorso clinico prolungato 3) 85% TC per SC, 15% per TV. ➔ Disfunzione VD nel 91% di pz alla diagnosi e in tutti i pazienti al TC. ➔ Disfunzione VS nel 43% alla diagnosi di SC e nel 61% al TC. ➔ Biv in tutti i pz al TC. 4) 47% mutazioni (5 PKP2 e 2 DSG2) 5) Sopravvivenza post-TC ad un anno del 94% e dell'88% a un follow-up medio di 6,2 anni.	Età di insorgenza più precoce Decorso clinico prolungato L'indicazione più comune SC, <1/3 per TV Stesse mutazioni dei database di CA Buona sopravvivenza
2	DePasquale EC, Cheng RK, Deng MC, Nsair A, McKenna WJ, Fonarow GC, Jacoby DL. <i>Survival After Heart Transplantation in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyo</i>	Scopo: definire la prevalenza, le <i>caratteristiche cliniche</i> e gli <i>outcome</i> dei pz con CA andati incontro a TC in un'ampia coorte negli USA Tipo di studio: studio retrospettivo osservazionale	Popolazione di studio: 35,138 pz TC nel United Network for Organ Sharing (UNOS) Thoracic Registry (1994–2011), 73 con CA. Definition: la popolazione è stata suddivisa in due gruppi: CA (73 pts, 0.2%) e non CA (cardiopatía ischemica, cardiomiopatía ipertrofica, restrittiva e altro).	Età al TC non statisticamente significativa (42 ± 18y vs 46 ± 19y) Uso minore di dispositivi di supporto meccanico. Pressioni e resistenze polmonari normali nel gruppo con CA. Il tasso di sopravvivenza era migliore rispetto alla cardiopatía ischemica ma sovrapponibile alle altre cardiomiopatie.	11% pz pediatrici nel gruppo CA > età predittore di progressione. Decorso clinico dei pz con CA che vanno a TC è caratterizzato da SC del VD e SC congestizio. Non necessità di supporto meccanico. Normali pressioni polmonari (quadro prevalentemente destro).

	Citazione	Scopo e modello di studio	Popolazione di studio e definizioni	Risultati principali	Conclusioni
	<i>pathy. J Card Fail.</i> 2017 Feb;23(2):107-112. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.04.020. Epub 2016 May 3. PMID: 27154489.				SC come driver per TC listing Buon tasso di sopravvivenza, superiore alla cardiopatia ischemica e comparabile alle altre cardiomiopatie.
3	Gilotra NA, Bhonsale A, James CA, Te Riele ASJ, Murray B, Tichnell C, Sawant A, Ong CS, Judge DP, Russell SD, Calkins H, Tedford RJ. <i>Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Circ Heart Fail.</i> 2017 Sep;10(9):e003819. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAIL.URE.116.003819. PMID: 28874384.	Scopo: descrivere la prevalenza, le manifestazioni e i predittori dello SC in una ampia coorte di pazienti con CA e gli outcomes di questa popolazione. Tipo di studio: studio retrospettivo	Popolazione di studio: 289 pazienti con CA secondo i criteri della Task Force del 2010. Definizioni: - Popolazione distinta in 2 gruppi 142 con SC e 149 senza SC. - Nella popolazione con SC suddivisione in due sottogruppi senza disfunzione del VS (113), con disfunzione del VS (29) <u>* Disfunzione VS definita come LVEF<55%, e SC come evidenza di alterazioni strutturali del cuore incluse le anomalie del VD e sintomi direttamente attribuiti allo SC</u> -> definizione lontana da SC avanzato	No correlazione con mutazioni genetiche, tranne che per multiple mutazioni genetiche -> SC. Nei pz con disfunzione VS-> DSP. Nel gruppo SC 80% disfunzione del VD, 20% disfunzione biventricolare L'età media di insorgenza di SC era di 40±14 anni. Predittore di SC-> T negative nelle precordiali laterali. Gruppo SC storia statisticamente significativa di storm aritmico Pz con SC e soprattutto con dsifunzione del VS andavano più frequentemente incontro a TC	Lo SC ha una prevalenza maggiore nei pz con CA rispetto a quanto descritto in precedenza. I pazienti che hanno sviluppato SC prima della presentazione di CA hanno un burden aritmico inferiore. Mutazioni genetiche multiple correlavano con SC, DSP con disfunzione del VS.
4	Gilljam T, Haugaa KH, Jensen HK, Svensson A, Bundgaard H, Hansen J, Dellgren G, Gustafsson F, Eiskjær H, Andreassen AK, Sjøgren J, Edvardsen T, Holst AG, Svendsen	Scopo: analizzare le caratteristiche dei pazienti con CA sottoposti a TC (sia il decorso pre-trapianto che la sopravvivenza post-trapianto) e confrontare questi pazienti con una popolazione di pazienti con CA non andati incontro a TC. Tipo di studio:	Popolazione di studio: 31 pazienti con CA sottoposti a TC arruolati nel registro nordico CA, trapiantati tra il 1988 e il 2014, confrontati con 152 pz con CA non andati incontro a TC	SC con indicazione al TC (90%), con disfunzione: Biv (58%), VD (29%) e VS (3%). TV fattore contribuyente per TC (50%), unica indicazione nel (10%). Età di insorgenza sintomi più precoce. No differenza in burden aritmico e in mutazioni genetiche. Evidenza ecocardiografica di disfunzione del VS alla diagnosi nel gruppo TC	Insorgenza clinica più precoce predittore di SC. Indicazione principale SC, no aritmie. Al TC FE di VS<45% + NYHA III-IV molto comune-> fattore per l'inserimento in lista d'attesa TC? Decorso clinico di durata variabile. Buon tasso di sopravvivenza.

	Citazione	Scopo e modello di studio	Popolazione di studio e definizioni	Risultati principali	Conclusioni
	JH, Platonov PG. Heart transplantat ion in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy - Experience from the Nordic ARVC Registry. Int J Cardiol. 2018 Jan 1;250:201-206. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.076. Epub 2017 Oct 21. PMID: 29107359.	retrospettivo osservazionale		Gruppo TC con disfunzione del VD e dilatazione significativamente maggiore rispetto al controllo sia eco che RMC Sintomi più gravi di quelli suggeriti dalla FE del VS a causa del carico aritmico.	
5	Hermida A, Fressart V, Hidden-Lucet F, Donal E, Probst V, Deharo JC, Chevalier P, Klug D, Mansencal N, Delacretaz E, Cosnay P, Scanu P, Extramiana F, Keller DI, Rouanet S, Charron P, Gandjbakhti E. <i>High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia</i> . Eur J Heart Fail. 2019 Jun;21(6):792-800. doi:	Scopo: valutare l'outcome dei pz con mutazione della DSG2 confrontato con PKP2 Tipo di studio: studio retrospettivo	Popolazione di studio: studio multicentrico, dal 2006 al 2013 pz con DSG2 e PKP2 mutazioni patogenetiche. 118 pz totali (70 probandi e 48 parenti). DSG2 (n=27), PKP2 (n=91) Definizioni: Disfunzione ventricolare destra: frazione di eiezione ventricolare destra $\leq 40\%$ (RMN o angiografia, o variazione dell'area frazionaria del ventricolo destro $\leq 33\%$ (ecocardiografia). - Disfunzione ventricolare sinistra (FE di VS) $< 50\%$, - L'endpoint composito per stadio terminale di SC consisteva in trapianto cardiaco o morte per SC. - L'endpoint composito per AV sostenuta consisteva in	Fattori predittivi dello stadio terminale di SC: - Mutazione DSG2 vs PKP2 - Presenza di mutazione multipla/omo zigote vs single mutation - presenza di una mutazione missenso vs nulla - sincope - disfunzione VD alla diagnosi - disfunzione VS alla diagnosi	I portatori della mutazione DSG2 hanno un decorso clinico più severo dei portatori della mutazione PKP2 con un rischio maggiore di coinvolgimento biventricolare e evoluzione verso stadio terminale di SC. Limiti dello studio: no confronto con DSP.

	Citazione	Scopo e modello di studio	Popolazione di studio e definizioni	Risultati principali	Conclusioni
	10.1002/ejh.f.1423. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30790397.		TVS, FV, ACA o MCI.		
6	Vischer AS, Castelletti S, Syrris P, McKenna WJ, Pantazis A. <i>Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Genetic characteristics</i> . Int J Cardiol. 2019 Jul 1;286:99-103. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.065. Epub 2019 Jan 27. PMID: 30765282.	Scopo: definire il genotipo e la progressione della malattia nei pazienti con TC o morte per SC in CA. Tipo di studio: studio retrospettivo.	Popolazione di studio: 135 pazienti con CA diagnosticata secondo TFC del 2010 reclutati dalla Inherited Cardiovascular Disease Unit al The Heart Hospital a Londra, e al St Georges Hospital, a Londra. Definizioni: - Distinzione in due gruppi: 8 pz che raggiungevano o l'endpoint clinico TC + morte per SC, confrontati con la popolazione di controllo CA 127	Il 5,9 % dei pazienti con CA sono stati trapiantati e/o sono morti per SC. 62.5% CA + SC -> Plakophilin 2, statisticamente significativa. Multiple mutazioni desmosomiali nei pz con SC. Inversione delle T nelle precordiali 87.5% disfunzione VD alla diagnosi. Riduzione FE di VS alla diagnosi (48.8 vs 58.4 p 0.03)	PKP2 significativamente più prevalente nel endpoint SC. La maggior parte aveva disfunzione destra precocemente e tutti nel decorso, mentre solo metà disfunzione sinistra -> la disfunzione VD è il principale determinante dello sviluppo di SC avanzato.
7	Scheel PJ 3rd, Florido R, Hsu S, Murray B, Tichnell C, James CA, Agafonova J, Tandri H, Judge DP, Russell SD, Tedford RJ, Calkins H, Gilotra NA. <i>Safety and Utility of Cardiopulmonary Exercise Testing in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia</i> . J Am Heart Assoc. 2020 Feb 4;9(3):e013695. doi: 10.1161/JAHA.119.013695. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32009524;	Scopo: determinare la sicurezza e l'utilità prognostica del CPET nei pazienti con CA. Tipo di studio: studio osservazionale retrospettivo	Popolazione di studio: 38 pazienti con CA secondo TFC del 2010 reclutati dal Johns Hopkins ARVC/D Program Registry Definizioni: - L'outcome primario era la sopravvivenza a libera da trapianto. - Le aritmie ventricolari life-threatening sono state definite come un composito di TV sostenuta spontanea, intervento di ICD, arresto cardiaco improvviso o morte cardiaca improvvisa. - Disfunzione di VS con FE di VS<45%	I pazienti con pVO2 ≤14 ml/kg/min erano più spesso uomini rispetto ai pazienti con pVO2 >14 ml/kg al minuto. I pazienti con Ve/VCO2 slope >34 tendevano ad avere una dilatazione ventricolare destra e una insufficienza cardiaca clinica più moderate/gravi rispetto a pazienti con Ve/VCO2 slope ≤34. I pazienti con pendenza Ve/VCO2 >34 hanno avuto una sopravvivenza libera da trapianto peggiore rispetto ai pazienti con pendenza Ve/VCO2 ≤34, mentre la sopravvivenza libera da trapianto era simile sulla base dei gruppi pVO2.	La CPET è sicura da eseguire nei pazienti con CA anche in pazienti con elevato carico aritmico e storia di aritmie ventricolari pericolose per la vita. I parametri tradizionali dei test da sforzo cardiopolmonare, come il picco di consumo di ossigeno, possono essere meno utili in questa popolazione unica. Invece, l'efficienza ventilatoria può avere utilità nella stratificazione del rischio di pazienti con CA. Inoltre, la pendenza Ve/VCO2 è associata alla sopravvivenza libera da trapianto e consente il test submassimale in una coorte di pazienti che potrebbe esitare ad eseguire l'esercizio massimale.

	Citazione	Scopo e modello di studio	Popolazione di studio e definizioni	Risultati principali	Conclusioni
	PMCID: PMC70338 73.		- Popolazione divisa in due gruppi: no trapianto (n=28) e trapianto (n=10)		
8	Chen S, Chen L, Duru F, Hu S. <i>Heart Failure in Patients with Arrhythmogenic Cardiomyopathy</i> . J Clin Med. 2021 Oct 19;10(20):4782. doi: 10.3390/jcm10204782. PMID: 34682905; PMCID: PMC8540844.	Scopo: analizzare la prevalenza, il decorso clinico, la stratificazione del rischio, la prevenzione e le strategie di trattamento dello SC nei pz con CA. Tipo di studio: revisione		- Incidenza globale di SC avanzato tra 2 a 22%. - Comune esordio tardivo di SC (età media 40 anni). - Decorso clinico di durata variabile - ECG: bassi voltaggi nelle periferiche, T negative nelle derivazioni antero-laterali	- No differenze di genere; - Mutazione DSG2 - Non chiaro il ruolo delle caratteristiche all'imaging
9	Giuliano K, Scheel P 3rd, Etehill E, Fraser CD 3rd, Suarez-Pierre A, Hsu S, Wittstein IS, Kasper EK, Florido R, Tandri H, Calkins H, Choi CW, Sharma K, Kilic A, Gilotra NA. <i>Heart transplantation outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a contemporary national analysis</i> . ESC Heart Fail. 2022 Apr;9(2):988-997. doi: 10.1002/ehf2.13687. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35132806; PMCID:	Scopo: Inserimento in lista d'attesa e procedure per il TC in un ampio database nazionale tipo di studio: studio retrospettivo	Popolazione di studio: 252 pazienti candidati al trapianto di cuore con diagnosi di CA selezionati dal database dello UNOS da gennaio 1994 a febbraio 2020, suddivisi in un gruppo che andava dal 1994 al 2018 e l'altro dal 2018 al 2020. Questo gruppo è stato confrontato con il gruppo di pazienti riceventi trapianto con cardiomiopatie non CA. Definizioni: - Cardiomiopatie non CA: dilatativa, restrittiva, ipertrofica.	Un totale di 189 su 252 (75%) pazienti con CA in lista d'attesa sono stati sottoposti a Trapianto cardiaco, che rappresentano lo 0,3% del totale di 65.559 trapiantati di cuore durante il periodo di studio. La frequenza annuale di TC per CA è aumentata significativamente nel tempo. I pazienti con CA ricorsi a TC avevano un'età media di 48 anni, e, rispetto ai pazienti non CA ricorsi a TC, avevano meno comorbidità (significativamente meno diabete e consumo di tabacco) ed era più probabile che avessero un ICD. L'uso di MCS era raro nella popolazione CA, il MCS più comunemente usato in CA era l'ECMO. I tassi di ECMO, IABP e uso di inotropi per via endovenosa non differivano rispetto ai pazienti non CA. I pazienti con CA avevano un rischio ridotto di morte post-HT rispetto alle eziologie non CA. I pazienti con CA avevano anche un minor rischio di morte o	Il trapianto di cuore è il trattamento definitivo per i pazienti CA in stadio avanzato. I pazienti con CA hanno un'eccellente sopravvivenza post-trapianto con un miglioramento rispetto ad altre cardiomiopatie.

	Citazione	Scopo e modello di studio	Popolazione di studio e definizioni	Risultati principali	Conclusioni
	PMC89349 52.			fallimento del trapianto rispetto ai pazienti non CA.	

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente studio è quello di analizzare le caratteristiche cliniche e di imaging dei pazienti con CA che sviluppano Scompenso Cardiaco Avanzato confrontandole con una coorte di pazienti affetti da CA senza scompenso cardiaco. Inoltre, lo studio si propone di evidenziare parametri clinici e strumentali come possibili fattori predittori di SC.

3. MATERIALI E METODI

3.1 POPOLAZIONE STUDIO

A partire dall'intera coorte di 555 pazienti, composta sia da soggetti affetti da CA che dai familiari, ed afferenti all'Ambulatorio per lo studio clinico e genetico delle Cardiomiopatie aritmiche familiari della Clinica Cardiologica di Padova, sono stati selezionati i soggetti che hanno sviluppato segni e sintomi di insufficienza cardiaca (6%).

I dati dei pazienti sono stati raccolti in un database informatico comprensivo di:

- 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 (CMD);
- Diagnosi di scompenso cardiaco e tempo trascorso tra la diagnosi di CA e diagnosi SC;
- Esecuzione di trapianto di cuore, età calcolata al trapianto, motivo del trapianto e tempo trascorso tra la diagnosi di SC e il TC;
- Familiarità per MCI, CMD, CA;
- Primi sintomi (tachicardia ventricolare, palpitazioni, sincope, SC, dolore toracico, FA, MCI o sconosciuto), età ai primi sintomi;
- Episodi di aritmia maggiore, età al primo episodio di aritmia maggiore, tipo di aritmia maggiore (TV, FV, ICD shock) e fenotipo (BBBsx, BBBdx);
- Criteri TF/criteri di Padova: numero di criteri maggiori e minori, diagnosi (definitiva, borderline, possibile), fenotipo (dominanza destra, dominanza sinistra, biventricolare);
- Esecuzione di ablazione VT;
- Impianto ICD, data impianto, tipo di prevenzione (primaria o secondaria), scariche avvenute;
- Analisi genetica;
- Esecuzione di biopsia endomiocardica;
- ECG a 12 derivazioni;
- Ecocardiografia;

- RMC con mezzo di contrasto (misure quantitative e qualitative): volumi, frazioni di eiezione, cinetica, infiltrazione adiposa, LGE, osservazioni;
- Test Cardio-polmonare;
- Impianto LV assist device;
- Terapia farmacologica;
- Cateterismo cuore destro;
- Exitus, età all'exitus e causa di morte (SC o causa non cardiaca);
- Morte cardiaca improvvisa (MCI);
- Follow-up: data, ECG, ecocardiogramma, risonanza magnetica.

Nel presente studio durante il reclutamento dei pazienti non sono state imposte limitazioni per età.

3.2 ELETTROCARDIOGRAMMA

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

I parametri valutati sono:

- Tipo di ritmo cardiaco: sinusale, aritmia sinusale, fibrillazione atriale;
- Frequenza Cardiaca: normale fra 70-120 bpm per gli adolescenti, 60-90 bpm per gli adulti;
- Asse elettrico cardiaco dei complessi QRS: normale tra -30° e $+90^\circ$;
- Morfologia onda P: in caso di anomalie dell'atrio destro l'onda P appare alta e appuntita in DII, mentre nelle anomalie dell'atrio sinistro appare prolungata con un notch centrale in DII, con o senza una componente negative terminale in V1;
- Intervallo PR: durata normale 120-200ms;
- Durata QRS: durata normale 80-120ms;
- Anomalie del QRS:
 - blocco di branca destro incompleto: durata QRS < 120 ms, 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;
- Onde q patologiche: onde q di durata superiore a 40ms e ampiezza superiore a 2/3 del complesso QRS;
- Onde T negative: nelle derivazioni precordiali V1-3, V4-6 o inferiori (DII, DIII, aVF);
- 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;
- Induzione da pacemaker (PM);
- Sovra-/sottoslivellamenti tratto ST: significativi se superiori a 0,1mV in V5 e V6, o 1,5mV in aVF o DIII.

Sono stati considerati normali ECG caratterizzati da: ritmo sinusale, con normale asse del QRS, intervallo PR normale, QRS di durata inferiore a 100 ms nelle precordiali destre, assenza di onde q patologiche o onda epsilon, onde T normali o

negative solo in V1, assenza di disturbi di conduzione destra o sinistra o ritardi intraventricolari aspecifici, assenza di sovra- o sottoslivellamenti del tratto ST.

3.3 ECG DINAMICO SECONDO HOLTER

I pazienti sono stati sottoposti ad ECG dinamico secondo Holter delle 24 ore. La registrazione è stata effettuata tramite il posizionamento di 10 elettrodi a livello toracico, i quali sono stati collegati ad un elettrocardiografo portatile che ha registrato l'attività cardiaca nelle 24 ore. Durante la registrazione il paziente ha svolto normalmente le sue attività quotidiane, riportando in un diario l'indicazione oraria delle attività praticate, eventuali sintomi o altre condizioni che potevano essere messe in relazione con il riscontro di anomalie all'ECG.

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

3.4 ECOCARDIOGRAFIA

L'ecocardiografia con tecnica doppler è stata eseguita al momento della diagnosi e nelle successive visite di follow-up. Le acquisizioni sono state eseguite utilizzando due tipi di ecocardiografo (GE S6 e Philips iE33) dotati di una sonda M5S. Per ciascun paziente le immagini sono state ottenute utilizzando un protocollo standardizzato includendo le acquisizioni M-mode, bidimensionali e doppler attraverso proiezioni "parasternale" asse lungo e asse corto, "apicale" e "sottocostale".

Sono stati valutati:

- Volumi ventricolari telediastolici sinistri, con un modello area-lunghezza (ellissoide biplano) nella proiezione apicale quattro camere;
- Frazione di eiezione sinistra, con la formula (volume telediastolico – volume telesistolico) / volume telediastolico;

- Dimensioni del ventricolo destro, tramite misurazione dell'ATD (area telediastolica);
- Tratto di efflusso VD;
- Funzione ventricolare destra, attraverso il calcolo della frazione di accorciamento o di eiezione;
- Alterazioni della cinetica segmentaria;
- Bulging di parete;
- Anomalie valvolari.

I parametri volumetrici sono stati indicizzati in rapporto alla superficie corporea (considerando il Body Surface Area, BSA) in ml/m. Le misure ecocardiografiche sono state valutate in accordo con le raccomandazioni internazionali.

3.5 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Le RMC sono state eseguite utilizzando uno scanner a 1,5 T (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Germania).

- La valutazione morfo-funzionale biventricolare è stata eseguita su immagini cinetiche in asse corto 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 patologici o normali sulla base della presenza o meno di ipocinesia, acinesia e/o discinesia.
- 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 è stata confermata con l'utilizzo di sequenze Short-Tau Inversion Recovery (STIR) 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.

3.6 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) o nel laboratorio di genetica umana del Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova.

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 i quali sono presenti i geni non desmosomiali associati alla CA (RYR2, TGF- β 3, TMEM43, DES, TTN, LMNA, PLN e molti altri).

Nei familiari dei probandi la ricerca genetica è stata eseguita limitatamente alla ricerca della mutazione genetica identificata nel probando. Ogni mutazione è stata

identificata a seconda della tipologia in missenso, non senso, splicing (macrodelezione, macroduplicazione) e copy number variation ed il suo significato è stato definito come patogeno o incerto in accordo con la letteratura e la Arrhythmogenic Cardiomyopathy Genetic Variant Database.

Le varianti genetiche di significato patogeno o versomilmente patogeno sono state definite col termine di “mutazione genetica”.

3.7 ANALISI STATISTICA

I dati sono espressi come valore assoluto oppure come valore medio associando la deviazione standard. 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. Per lo studio i fattori predittori di SC sono i parametri che sono stati valutati attraverso la regressione logistica univariata e, successivamente, quelli che raggiungevano una significatività statistica inseriti in un modello multivariato. Per tutte le analisi è stato ritenuto significativo una $p < 0.05$.

4. RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE POPOLAZIONE SC

4.1.1 Caratteristiche anamnestiche

La coorte di pazienti con diagnosi di Cardiomiopatia Aritmogena che hanno sviluppato scompenso cardiaco era composta da 34 soggetti di cui 24 di sesso maschile (70.6%) e 10 di sesso femminile (29.4%), e 26 (76.5%) probandi.

L'età media alla diagnosi di CA era di 37.7 (\pm 18.8) anni. Il tempo medio tra la diagnosi di CA e sviluppo di SC è stata 11 \pm 11 anni. Tra i pazienti che hanno sviluppato SC 8 (24%) avevano un'età inferiore a 18 anni. In 14 (41%) il sintomo è stato concomitante alla diagnosi.

In 8 pazienti (23.5%) vi era stata una precedente diagnosi di CMD ed in un caso (2.9%) di miocardite.

All'anamnesi familiare 17 pazienti (50%) avevano una storia di CA, 7 (20.6%) avevano avuto casi di morte improvvisa in famiglia e 4 (11.8%) avevano familiarità per CMD.

Inoltre 15 pazienti (11.9%) avevano avuto episodi di dolore toracico e 3 (8.8%) avevano una storia di sincope.

I soggetti sono stati valutati applicando TFC rivisitati del 2010 ed i Criteri di Padova per le forme sinistre. In base a questi criteri, 30 pazienti (88.2%) hanno ricevuto diagnosi certa, 2 (5.9%) borderline e 2 (5.9%) possibile.

Dal punto di vista fenotipico 1 paziente (2.9%) mostrava una CA classica a dominanza destra, 6 (17.6%) una forma dominante sinistra e 27 (79.4%) una forma biventricolare.

Tabella III - Caratteristiche generali pazienti CA con SC.

Età alla diagnosi	
Media (DS)	37.7 (18.8)
Intervallo	12.0 - 74.0
Precedente diagnosi di miocardite	1.0 (2.9%)
Precedente diagnosi di CMD	8.0 (23.5%)
Familiarità per MCI	7.0 (20.6%)
Familiarità per CMD	4.0 (11.8%)
Familiarità per CA	17.0 (50.0%)

Dolore toracico	15.0 (11.9%)
Sincope	3.0 (8.8%)
Fibrillazione atriale	4.0 (11.8%)
Biopsia endomiocardica	6.0 (17.6%)
ICD	31.0 (91.2%)
Tipo di prevenzione	
Primaria	19.0 (55.9%)
Secondaria	12.0 (35.3%)
Diagnosi	
No diagnosi	0.0 (0.0%)
Certa	30.0 (88.2%)
Borderline	2.0 (5.9%)
Possibile	2.0 (5.9%)
Fenotipo	
Nessun fenotipo	0.0 (0.0%)
ARVC	1.0 (2.9%)
ALVC	6.0 (17.6%)
BIV	27.0 (79.4%)
Probandi	26.0(76.5%)

4.1.2 Caratteristiche elettrocardiografiche

In tutti i pazienti era disponibile un ECG che è risultato anormale in 32 pazienti (94.1%). In particolare, sono state rilevate onde T negative nelle derivazioni V1-V3 in 21 pazienti (35.3%), nelle derivazioni laterali (V4-V6) in 12 (35.3%) e nelle derivazioni inferiori in 8 (23.5%). Sono stati rilevati bassi voltaggi nelle derivazioni precordiali in 13 pazienti (38.2%), nelle derivazioni periferiche in 24 (70.6%) mentre il blocco di branca sinistro (BBBsx) in 2 (5.9%) e il BBBdx in 8 (23.5%).

Tabella IV - Caratteristiche elettrocardiografiche coorte CA con SC.

Anomalie all'ECG	32.0 (94.1%)
TN V1V3	21.0 (61.8%)
TN V4V6	12.0 (35.3%)
TN derivazioni inferiori	8.0 (23.5%)
BBBsx	2.0 (5.9%)
BBBdx	8.0 (23.5%)
Bassi voltaggi derivazioni precordiali	13.0 (38.2%)
Bassi voltaggi derivazioni periferiche	24.0 (70.6%)

4.1.3 Caratteristiche RMC

Un totale di 18 pazienti (52.9%) sono stati sottoposti a RMC. La valutazione del VD mostrava un volume telediastolico medio (VTD) di 123.6 (\pm 28.5) e una

frazione di eiezione media (FE) di 35.1 (\pm 12.2). Inoltre, erano presenti anomalie della cinetica regionale (ACR) in 17 pazienti (89.5%) e in 14 pazienti (63.2%) era presente LGE a livello della parete ventricolare destra.

Per quanto riguarda il ventricolo sinistro (VS) il volume telediastolico medio era di 111.1 (\pm 31.4) e la frazione di eiezione media era di 39.5 (\pm 10.9).

La presenza di grasso nel VS è stata rilevata in 14 soggetti (73.7%), mentre 18 (94.2%) mostrato LGE subepicardico a livello della parete del VS, 16 (84.2%) LGE esteso a 2 segmenti e 1 paziente (5.3%) LGE esteso a 3 segmenti. Sono state rilevate alterazioni della cinetica a carico della parete ventricolare sinistra in 16 pazienti (84.2%).

Tabella V - Caratteristiche RMC coorte CA con SC.

VTD VD	
Media (DS)	123.6 (28.5)
FE VD	
Media (DS)	35.1 (12.2)
ACR VD	17.0 (89.5%)
LGE VD	14.0 (73.7%)
Si	12.0 (63.2%)
VTD VS	
Media (DS)	111.1 (31.4)
FE VS	
Media (DS)	39.5 (10.9)
ACR VS	16.0 (84.2%)
LGE VS	18.0 (94.7%)
LGE VS 2 segmenti	16.0 (84.2%)
LGE VS 3 segmenti	1.0 (5.3%)
Infiltrazione adiposa VS	14.0 (73.7%)

4.1.4 Caratteristiche genetiche

I risultati del test genetico erano disponibili in 31 pazienti (91%). In 8 pazienti (23.5%) il test è risultato negativo.

Nel pazienti con test genetico positivo le mutazioni più frequenti sono state rilevate a carico del gene Desmoplachina (DSP) (32.4%).

Percentuali minori invece sono state riconosciute per le mutazioni in PKP2, riscontrate in 3 soggetti (8.8%), mutazioni in DSG2 in 3 soggetti (8.8%) e in LMNA in 3 soggetti (8.8%). Infine in 2 pazienti (5.9%) sono state identificate mutazioni su DSC2 e in 1 paziente (2.9%) su FLNC.

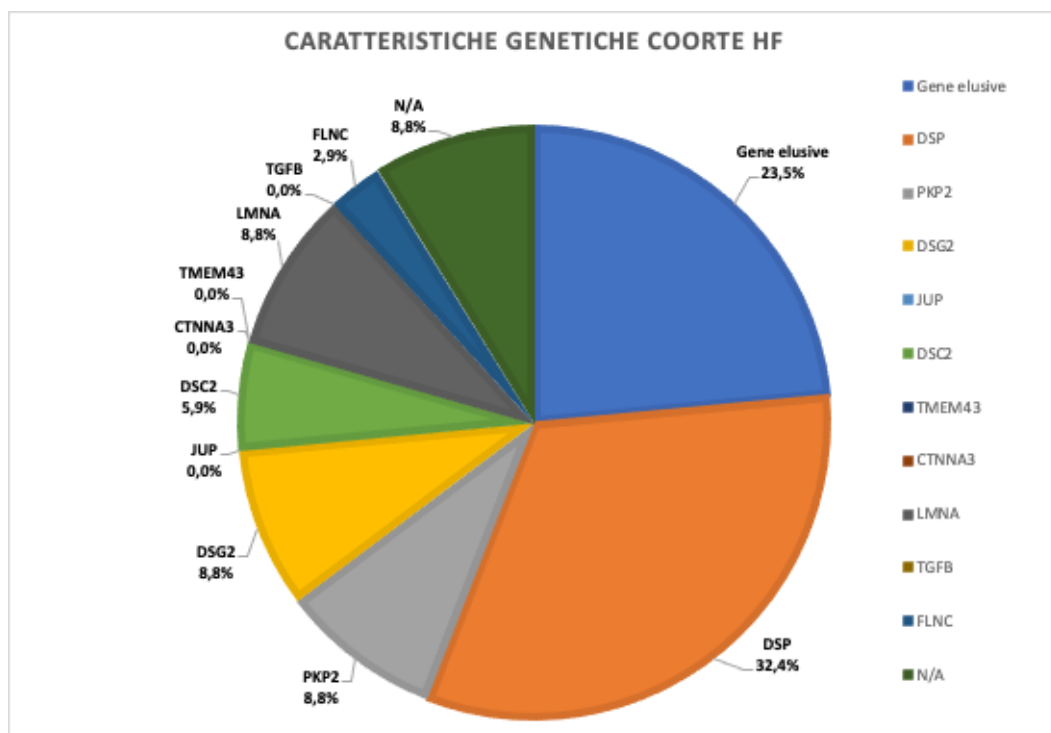


Figura 6 - Grafico a torta sulle caratteristiche genetiche della coorte SC.

4.1.5 Caratteristiche cateterismo cuore destro

Dati sul cateterismo destro erano disponibili in 14 pazienti (41.2%) e mostravano una pressione di incuneamento media di 10 (\pm 3) mmHg, una pressione polmonare arteriosa media di 15 (\pm 4) mmHg e un indice cardiaco medio 3.6 (\pm 2.6) l/min/m².

4.1.6 Follow-up

La durata media del follow-up dalla diagnosi di CA è stata di 12.6 (\pm 11.0) anni, con una durata minima di 1 anno e massima di 20 anni.

Durante questo periodo un totale di 14 soggetti (41.2%) è andato incontro ad aritmie maggiori nello specifico si è registrata tachicardia ventricolare (TV) in 10 pazienti (71.4%), fibrillazione ventricolare in 2 pazienti (14.3%) e scarica del ICD in 2 pazienti (14.3%).

Sono andati incontro a morte in 13 pazienti (38.2%) di cui 11 (84.6%) per SC e 2 (15.4%) per cause non cardiache.

Infine, 18 pazienti (52.9%) sono stati sottoposti a trapianto cardiaco, con un'età media di 43 (\pm 17) anni. In questo sottogruppo di pazienti l'età media alla diagnosi

di CA era 30 (\pm 16) anni, mentre l'età ai primi sintomi di SC era 33 (\pm 23) anni e in media sono ricorsi al trapianto 4 (\pm 3.5) anni dopo l'insorgenza dei sintomi. La causa del trapianto era SC refrattario per 14 pazienti e sia SC che aritmie ventricolari recidivanti per 1 paziente. Tra i pazienti che avevano sviluppato SC ad un'età inferiore ai 18 anni 6 (75%) sono ricorsi a trapianto.

Tabella VI - Follow-up coorte CA con SC.

FU	
Media (DS)	12.6 (11.0)
Aritmie pericolose per la vita	14.0 (41.2%)
Tipo di aritmia	
TV	10.0 (71.4%)
FV	2.0 (14.3%)
ICD shock	2.0 (14.3%)
Morfologia	
BBBsx	5.0 (50.0%)
BBBdx	5.0 (50.0%)
Recidiva	3.0 (21.4%)
No	11.0 (78.6%)
Morte	13.0 (38.2%)
Cause di morte	
Scompenso cardiaco	11.0 (84.6%)
No cause cardiache	2.0 (15.4%)
Trapianto cardiaco	18.0 (52.9%)
Morte cardiaca improvvisa	0.0 (0.0%)
MCI come prima manifestazione	2.0 (5.9%)

4.1.7 Confronto con la coorte non SC

La popolazione di studio era composta da 555 pazienti di cui 34 (6%) costituivano la coorte di pazienti CA con diagnosi di SC (SC) mentre i restanti 521 (94%) la coorte senza diagnosi di SC (nSC).

Al fine di delineare possibili differenze tra i due gruppi si è proceduto ad un'analisi di confronto delle due coorti.

Le principali caratteristiche clinico-anamnestiche sono riassunte nella **Tabella VII**.

Le due corti non differivano circa il sesso ($p=0.232$) ed una precedente diagnosi di miocardite (SC=1/2.9%, nSC=36/6.9%, $p=0.369$), mentre una pregressa diagnosi di CMD era più frequente nel gruppo SC (SC=8/23.5%, nSC=21/4%, $p<0.001$).

Dal punto di vista della familiarità non sono state osservate differenze significative né su una storia di MCI (SC=7/20.6%, nSC=176/33.8%, $p=0.113$), né di CMD

(SC=4/11.8%, nSC=26/5%, p=0.091) né di CA (SC=17/50%, nSC=270/51.8%, p=0.837).

A livello clinico le due coorti non differivano per quanto riguarda una storia di dolore toracico (SC=15/11.9%, nSC=50/11.7%, p=0.589), e sincope (SC=3/8.8%, nSC=86/16.5%, p=0.237), mentre c'era una differenza significativa per quanto riguarda la fibrillazione atriale (FA) maggiore nel gruppo SC (SC=4/11.8%, nSC=18/3.5%, p=0.016).

In quest'ultimo gruppo era maggiore il numero di portatori di ICD (SC=31/91.2%, nSC=174/33.4%, p<0.001).

La coorte SC ha mostrato una percentuale maggiore di probandi rispetto ai pazienti senza scompenso cardiaco (SC=26/76.5%, nSC=260/49.9%, p=0.003).

A livello diagnostico il gruppo SC presentava un maggior numero di diagnosi certe di malattia (p<0.001), mentre il fenotipo dominante è rappresentato dalla forma biventriolare (p<0.001).

Tabella VII - Confronto delle caratteristiche generali tra la coorte SC e la coorte non SC.

	<i>Coorte non SC</i> (N=521, 94%)	<i>Coorte SC</i> (N=34, 6%)	<i>p</i>
Età alla diagnosi			0.743
Media (DS)	36.8 (16.0)	37.7 (18.8)	
Intervallo	9.0-73.0	12.0-74.0	
Genere			0.232
Maschi	314.0 (60.3%)	24.0 (70.6%)	
Femmine	207.0 (39.7%)	10.0 (29.4%)	
Precedente diagnosi di miocardite	36.0 (6.9%)	1.0 (2.9%)	0.369
Precedente diagnosi di CMD	21.0 (4.0%)	8.0 (23.5%)	< 0.001
Familiarità per MCI	176.0 (33.8%)	7.0 (20.6%)	0.113
Familiarità per CMD	26.0 (5.0%)	4.0 (11.8%)	0.091
Familiarità per CA	270.0 (51.8%)	17.0 (50.0%)	0.837
Dolore toracico	50.0 (11.7%)	15.0 (11.9%)	0.589
Sincope	86.0 (16.5%)	3.0 (8.8%)	0.237
Fibrillazione atriale	18.0 (3.5%)	4.0 (11.8%)	0.016
Biopsia endomiocardica	51.0 (9.8%)	6.0 (17.6%)	0.144
ICD	174.0 (33.4%)	31.0 (91.2%)	< 0.001
Tipo di prevenzione			< 0.001
Primaria	87.0 (16.7%)	19.0 (55.9%)	
Secondaria	87.0 (16.7%)	12.0 (35.3%)	
Diagnosi			0.003
No diagnosi	54.0 (10.4%)	0.0 (0.0%)	
Certa	295.0 (56.6%)	30.0 (88.2%)	
Borderline	62.0 (11.9%)	2.0 (5.9%)	
Possibile	110.0 (21.1%)	2.0 (5.9%)	
Fenotipo			< 0.001

No fenotipo	116.0 (22.3%)	0.0 (0.0%)	
ARVC	186.0 (35.7%)	1.0 (2.9%)	
ALVC	109.0 (20.9%)	6.0 (17.6%)	
BIV	110.0 (21.1%)	27.0 (79.4%)	
Probandi	260.0 (49.9%)	26.0 (76.5%)	0.003

Dal punto di vista delle caratteristiche elettrocardiografiche le anomalie all'ECG erano più frequenti nella coorte SC (SC=32/94.1%, nSC=345/66.2%, $p<0.001$). In particolare, è emerso che la frequenza di onde T negative nelle derivazioni anteriori V1-V3 (SC=21/61.8%, nSC=179/34.4%, $p=0.001$), laterali V4-V6 (SC=12/35.3%, nSC=91/17.5%, $p=0.010$) e inferiori (SC=8/23.5%, nSC=57/10.9%, $p=0.027$), risultava maggiore nella coorte SC.

Inoltre, i pazienti con scompenso cardiaco presentavano più frequentemente blocco di branca sinistro (SC=2/5.9%, nSC=1/0.2%, $p<0.001$), blocco di branca destro (SC=8/5.9%, nSC=24/4.6%, $p<0.001$), bassi voltaggi nelle derivazioni precordiali (SC=13/38.2%, nSC=40/7.7%, $p<0.001$) e nelle derivazioni periferiche (SC=24/70.6%, nSC=166/31.9%, $p<0.001$).

Tabella VIII - Confronto delle caratteristiche elettrocardiografiche tra coorte SC e non SC.

	Coorte non SC (N=521, 94%)	Coorte SC (N=34, 6%)	p
ANOMALIE all'ECG	345.0 (66.2%)	32.0 (94.1%)	< 0.001
TN V1V3	179.0 (34.4%)	21.0 (61.8%)	0.001
TN V4V6	91.0 (17.5%)	12.0 (35.3%)	0.010
BBBsx	1.0 (0.2%)	2.0 (5.9%)	< 0.001
BBBdx	24.0 (4.6%)	8.0 (23.5%)	< 0.001
Bassi voltaggi derivazioni precordiali	40.0 (7.7%)	13.0 (38.2%)	< 0.001
Bassi voltaggi derivazioni periferiche	166.0 (31.9%)	24.0 (70.6%)	< 0.001

Tra i pazienti che sono stati sottoposti a risonanza magnetica cardiaca a livello del ventricolo destro nella coorte SC sono risultati significativi un maggior VTD ($p<0.001$), una maggiore riduzione della FE ($p<0.001$), e più frequenti alterazioni della cinetica regionale (SC=17/89.5%, nSC=209/58.5%, $p=0.007$) e del LGE (SC=12/63.2%, nSC=119/33.3%, $p=0.002$).

Risultati analoghi sono emersi a carico dei parametri morfofunzionali del ventricolo sinistro (**Tabella IX**). Per quanto concerne la caratterizzazione tissutale, il gruppo

SC presenta maggiore infiltrazione fibro-adiposa a carico del ventricolo sinistro (Tabella IX).

Tabella IX - Confronto delle caratteristiche di RMC tra coorte SC e non SC.

	<i>Coorte non SC</i> (N=521, 94%)	<i>Coorte SC</i> (N=34, 6%)	<i>p</i>
Numero di RMC	356.0 (68%)	18.0 (52.9%)	0.169
VTD VD			< 0.001
Media (DS)	98.4 (28.9)	123.6 (28.5)	
FE VD			< 0.001
Media (DS)	51.6 (11.2)	35.1 (12.2)	
ACR VD	209.0 (58.5%)	17.0 (89.5%)	0.007
LGE VD	119.0 (33.3%)	12.0 (63.2%)	0.002
VTD VS			< 0.001
Media (DS)	87.6 (19.2)	111.1 (31.4)	
FE VS			< 0.001
Media (DS)	56.9 (8.8)	39.5 (10.9)	
ACR VS	117.0 (32.8%)	16.0 (84.2%)	< 0.001
LGE VS	226.0 (63.3%)	18.0 (94.7%)	0.005
LGE VS 2 segmenti	170.0 (47.6%)	16.0 (84.2%)	0.002
LGE VS 3 segmenti	13.0 (3.6%)	1.0 (5.3%)	0.716
Infiltrazione adiposa VS	130.0 (36.4%)	14.0 (73.7%)	0.001

Per quanto riguarda l'analisi degli eventi maggiori: il gruppo SC ha presentato una maggiore frequenza (SC=14/41.2%, nSC=112/21.5%, p=0.008) malgrado una minor ricorrenza (SC=3/21.4%, nSC=54/52.4%, p=0.029) di aritmie ventricolari maligne, mentre non sono state osservate differenze circa il tipo di aritmia (TV, FV o ICD shock) (p=0.852) o la morfologia (BBBsx, BBBdx) (p=0.247). Inoltre, il medesimo gruppo presentava una maggiore incidenza di morte per scompenso cardiaco (SC=11/86%, nSC=1/13%, p=0.001) e trapianto di cuore (SC=16/47.1%, nSC=0/0%, p<0.001).

Tabella X - Confronto delle caratteristiche del follow-up tra la coorte SC e non SC.

	<i>Coorte non SC</i> (N=521, 94%)	<i>Coorte SC</i> (N=34, 6%)	<i>p</i>
Aritmie pericolose per la vita	112.0 (21.5%)	14.0 (41.2%)	0.008
Tipo di aritmia			0.852
TV	78.0 (74.3%)	10.0 (71.4%)	
FV	17.0 (16.2%)	2.0 (14.3%)	
ICD shock	10.0 (9.5%)	2.0 (14.3%)	
Morfologia			0.247
BBBsx	25.0 (31.6%)	5.0 (50.0%)	
BBBdx	54.0 (68.4%)	5.0 (50.0%)	
Recidiva	54.0 (52.4%)	3.0 (21.4%)	0.029
Morte	8.0 (1.5%)	13.0 (38.2%)	< 0.001

Cause di morte			0.001
Scadenza cardiaca	1.0 (12.5%)	11.0 (84.6%)	
No cause cardiache	7.0 (87.5%)	2.0 (15.4%)	
Trapianto cardiaco	0.0 (0.0%)	16.0 (47.1%)	< 0.001
Morte cardiaca improvvisa	12.0 (2.3%)	0.0 (0.0%)	0.371
MCI come prima manifestazione	30.0 (5.8%)	0.0 (0.0%)	
FU			0.003
Media (DS)	8.0 (8.5)	12.6 (11.0)	

4.2 FATTORI PREDITTORI DI SC

All'interno della popolazione dei pazienti con scompenso cardiaco è stata poi eseguita un'analisi di regressione logistica univariata e multivariata, al fine di ricercare possibili predittori di scompenso cardiaco, **Tabella XI**.

Tra i fattori anamnestici è stata evidenziata solamente un'associazione con una precedente diagnosi di CMD (OR=0.169, CI 0.068-0.420, p=0.001).

Dal punto di vista della genetica invece non si sono evidenziate correlazioni: stato di probando (OR= 1.811, CI 0.704-16.338, p=0.128), portatore di mutazioni PKP2 (OR=0.495, CI 0.168-1.463, p=0.203), portatore di mutazioni DSP (OR=1.412, CI 0.652-3.52, p=0.381) e portatore di mutazioni DSG2 (OR=1.185, CI 0.394-3.566, p=0.762).

Dal punto di vista delle caratteristiche elettrocardiografiche sono emerse diverse possibili correlazioni come in generale tutte le anomalie del tracciato (OR=4.124, CI 0.969-17.161, p=0.050), in particolare il blocco di branca destro (OR=5.100, CI 2.084-12.535, p=0.001), il blocco di branca sinistro (OR=25.250, CI 2.220-286.036, p=0.009), i bassi voltaggi nelle derivazioni precordiali (OR=5.649, CI 2.626-12.317, p=0.001) e i bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche (OR=3.637, CI 1.694-7.809, p=0.001). Mentre non sono risultati significativi i risultati per quanto riguarda le T negative nelle derivazioni V1-V3 (OR=2.052, CI 0.994-4.186, p=0.052) e nelle derivazioni laterali V4-V6 (OR=0.514, CI 0.922-4.066, p=0.081).

Per quanto riguarda le caratteristiche di RMC invece sono risultati possibili predittori di scompenso cardiaco a livello del ventricolo destro il volume telediastolico (OR=1.012 CI 1.009-1.0304, p=0.001), la frazione di eiezione (OR=0.884, CI 0.843-0.927 p=0.001), le anomalie di movimento della parete

(OR=4.520, CI 1.052-19.923, p=0.046) e LGE (OR=3.811, CI 1.340-10.836, p=0.012).

A livello del ventricolo sinistro invece sono risultati significativi il volume telediastolico (OR= 1.040, CI 1.200-1.063, p=0.001), la frazione di eiezione (OR=0.840, CI 0.720-0.891, p=0.001), le anomalie di movimento della parete (OR=9.103, CI 2.597-31.909, p=0.001), LGE (OR=7.691, CI 1.012-58.448, p=0.049) e LGE in più di 2 segmenti (OR=4.695, CI 1.341-16.433, p=0.016).

Infine, per quanto riguarda i dati raccolti durante il follow-up sulle aritmie maggiori non ci sono dati significativi (OR=1.831, CI 0.894-3750, p=0.098) e nemmeno per le “hot phase” (OR=0.781, CI 0.179-3.419, p=0.743), mentre è risultata significativa la morte per tutte le cause (OR=41.167, CI 14.231-119.085, p=0.001).

I parametri risultati significativi all’analisi univariata sono stati analizzati attraverso un’analisi multivariata e solo tre variabili hanno mantenuto la significatività statistica: diagnosi precedente di CMD (OR=12.991, CI 1.448-116.549, p=0.022), blocco di branca destro (OR=20.562, CI 1.884-224.413, p=0.013) e a livello della RMC la frazione di eiezione del VD (OR=0.821, CI 0.719-0.937, p=0.004), **Tabella XI.**

Tabella XI - Analisi univariata e multivariata dei predittori di SC nei pazienti con CA.

	ANALISI UNIVARIATA			ANALISI MULTIVARIATA		
	OR	CI	p	OR	CI	p
Sesso maschile	1.488	0.693-3.196	0.308			
Precedente diagnosi di CMD	0.169	0.068-0.420	0.001	12.991	1.448-116.549	0.022
Probandi	1.811	0.704-16.338	0.128			
Mutazioni PKP2	0.495	0.168-1.463	0.203			
Mutazioni DSP	1.412	0.652-3.52	0.381			
Mutazioni DSG2	1.185	0.394-3.566	0.762			
Anomalie all’ECG	4.124	0.969-17.161	0.050			
TN v1-v3	2.052	0.994-4.186	0.052			
TN v4-v6	0.514	0.922-4.066	0.081			
BBBdx	5.100	2.084-12.535	0.001	20.562	1.884-224.413	0.013
BBBsx	25.250	2.220-286.036	0.009			

Bassi voltaggi derivazioni precordiali	5.649	2.626-12.317	0.001			
Bassi voltaggi derivazioni periferiche	3.637	1.694-7.809	0.001			
ACR VD	4.520	1.052-19.923	0.046			
LGE VD	3.811	1.340-10.836	0.012			
ACR VS	9.103	2.597-31.909	0.001			
LGE VS	7.691	1.012-58.448	0.049			
LGE VS > 2 segmenti	4.695	1.341-16.433	0.016			
Aritmie pericolose per la vita	1.831	0.894-3.750	0.098			
Morte per tutte le cause	41.167	14.231-119.085	0.001			
MCI	-	-	-			
Hot phase	0.781	0.179-3.419	0.743			
VTD VD	1.021	1.009-1.0304	0.001			
FE VD	0.884	0.843-0.927	0.001	0.821	0.719-0.937	0.004
VTD VS	1.040	1.200-1.063	0.001			
FE VS	0.840	0.720-0.891	0.001			

5. DISCUSSIONE

La Cardiomiopatia Aritmogena è una patologia primitiva del miocardio caratterizzata da necrosi e progressiva sostituzione fibro-adiposa dei cardiomiociti, caratterizzata da aritmie ventricolari anche pericolose per la vita e progressivo deterioramento della funzionalità cardiaca (1, 2, 3, 13, 77-79). La CA è una patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, con penetranza incompleta ed espressione clinica variabile. Le mutazioni di più frequente riscontro nella CA sono a livello di geni che codificano per proteine del complesso dei desmosomi; tuttavia, in percentuale minore sono stati correlati alla malattia anche geni non desmosomiali (25, 28-34).

Nel corso degli ultimi anni, grazie all'implementazione delle tecniche di imaging, che ha reso possibile un'identificazione sempre più precoce dei pazienti affetti, e ai protocolli di prevenzione del rischio aritmico, come l'impianto del ICD, la storia naturale della CA è cambiata, con un aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti. Questo ha reso maggiormente evidenti, quelle che sono le complicanze delle fasi terminali di malattia, in primis lo scompenso cardiaco. Questa complicanza è stata osservata in numerose coorti di soggetti con CA, portando ad un maggiore studio del fenomeno che rimane tuttora raro in questa malattia (109, 118).

Il nostro studio si poneva come obiettivo la valutazione dell'incidenza dello scompenso cardiaco nella coorte di pazienti affetti da CA seguiti presso l'Ambulatorio delle cardiomiopatie aritmiche e l'analisi delle caratteristiche cliniche e strumentali di questi soggetti. Successivamente, abbiamo paragonato la coorte selezionata, con i restanti pazienti affetti da CA, ma senza storia clinica di scompenso cardiaco. Infine, sebbene la bassa numerosità campionaria non consenta di trarre conclusioni definitive, ci siamo posti come obiettivo la ricerca di nuovi fattori predittori di SC nei pazienti con CA.

5.1 CARATTERISTICHE CLINICO-STRUMENTALI DELLA COORTE SC

Dalla popolazione di studio di pazienti affetti da CA di Padova (555 pazienti) emerge che 34 soggetti (6%) sono andati incontro a SC. L'età media alla diagnosi

di CA nella coorte con SC risultava pari a 37.7 (\pm 18.8) anni, dato superiore all'età media di esordio della malattia, che abitualmente si attesta nella tarda adolescenza, prima età adulta, ma tuttavia sovrapponibile a quella rilevata da altri autori. Infatti, Gilotra NA, et al. (108), in uno studio coinvolgente 142 pazienti con SC ha riportato un'età media alla diagnosi di 40 (\pm 14) anni, sovrapponibile a quella da noi osservata. Dall'analisi della letteratura emerge, tuttavia, un sottogruppo di pazienti affetti da CA, che manifestano segni e sintomi di scompenso in età pediatrica. Tedford RJ et al., infatti, hanno analizzato retrospettivamente i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco con diagnosi di CA, evidenziando come l'età media di questi pazienti fosse di 18 anni e nel 28% dei casi la causa del trapianto cardiaco fosse uno stato di scompenso cardiaco terminale (55% scompenso cardiaco). Successivamente, De Pasquale et al. hanno confrontato una popolazione di 73 pazienti andati incontro a trapianto con diagnosi di CA con la restante popolazione trapiantata per altre patologie (CMD, CMI, CMR ecc.). Gli autori hanno riportato, un'età media al trapianto di 46 (\pm 18 anni), simile all'età da noi osservata, evidenziando però che in 8 pazienti (11%) l'età fosse inferiore a 18 anni, associandone poi una più rapida progressione a trapianto rispetto alla popolazione adulta. In generale, gli studi sulle popolazioni pediatriche di CA indicano che l'esordio precoce della malattia rappresenta un fattore prognostico negativo, sia dal punto di vista aritmico sia da quello della disfunzione ventricolare (120). Questo suggerisce che la CA deve essere considerata nella diagnostica differenziale di pazienti pediatriche con scompenso cardiaco e una volta diagnosticata, sottoposta ad un follow-up frequente. Nella nostra popolazione abbiamo osservato 8 (24%) pazienti con età inferiore ai 18 anni andati incontro a scompenso, di cui 6 (75%) sono andati incontro a trapianto cardiaco, tre unicamente a causa dello SC e un paziente sia per SC che per aritmie refrattarie. Questi dati suggeriscono che lo SC, sebbene sia più comunemente una manifestazione tardiva, può essere presente anche nelle prime fasi della malattia.

Riguardo al sesso abbiamo riscontrato una prevalenza del sesso maschile (71%) ma che non differisce rispetto alla coorte senza scompenso cardiaco ($p=0.232$), dato in linea con quanto emerso dallo studio di Chen et al. (107).

Dalla storia familiare emerge che i pazienti precedentemente diagnosticati come CMD ($p < 0.001$) abbiano dimostrato una maggiore incidenza di SC (OR=12.991, CI 1.448-116.549, $p=0.022$). Questo dato sottolinea come talvolta la diagnosi differenziale tra le due malattie sia molto difficile, in particolare quando il ventricolo sinistro risulta coinvolto. Cipriani et al. hanno confrontato le caratteristiche cliniche e strumentali di una popolazione di pazienti affetti da CA con una di pazienti affetti da CMD dimostrando che le due entità nosologiche presentano caratteristiche morfostrutturali alla risonanza magnetica cardiaca differenti: nella CA la sostituzione fibroadiposa è il *primum movens* della malattia e risulta pertanto maggiormente rappresentata in termini di quantità ed estensione, con localizzazione tipica nei segmenti infero-laterali. Nella CMD, invece, risultava più sfumata e spesso situata nelle porzioni intramurali del setto, dal momento che verosimilmente si sviluppa come conseguenza dello stress di parete dovuto alla dilatazione. Si rimarca l'importanza della distinzione dei due fenotipi, in quanto le ripercussioni non sono meramente nosologiche, ma soprattutto prognostiche e terapeutiche: sempre più studi indicano come la frazione di eiezione, parametro standard per la stratificazione del rischio aritmico nelle CMD, non sia attendibile nella stratificazione delle forme di CA a dominanza sinistra o comunque determinate da geni quali la DSP, la FLNC, LMNA e PLN, poiché gli eventi aritmici si verificano maggiormente in soggetti con frazione d'eiezione normale o lievemente ridotta.

Nella popolazione da noi esaminata, 30 pazienti (88%) soddisfacevano i criteri per diagnosi certa secondo i TFC del 2010. Dal punto di vista fenotipico, non sorprende osservare come vi sia una predominanza di forme a coinvolgimento biventricolare (27, 79%), seguite da forme a dominanza sinistra (6, 18%) e il paziente rimanente ad esclusivo coinvolgimento destro (1, 3%) mostrasse la forma classica di CA. Rispetto ad altre coorti pubblicate, i nostri dati mostrano un trend diverso rispetto a quanto rilevato da Gilotra et al. (108) in cui la maggioranza (80%) presentava una forma a dominanza destra e solo il 20% recava interessamento biventricolare. Al contrario, lo studio di Hermida A, et al., dove venivano comparate due coorti di pazienti affetti da CA e recanti varianti patogeniche a carico dei geni DSG2 e PKP2, evidenziava una maggiore incidenza di scompenso cardiaco nella coorte DSG2 dove il 54% dei pazienti (14/27) presentava una forma biventricolare di malattia (111). Dal punto di vista genetico, si evidenzia una predominanza di varianti

causative legate al gene DSP, seguite da PKP2 e DSG2 che presentano un'incidenza del 9%. Recentemente, Wang et al., hanno esaminato una coorte di 91 individui recanti una variante patogena sul gene DSP, al fine di definire nuovi parametri di rischio in questa popolazione. Dallo studio emerge che 31 pazienti (38%) hanno sviluppato segni e sintomi di scompenso cardiaco, mentre 3 (4%) sono andati incontro a trapianto cardiaco. Gli autori hanno osservato un aumento del rischio di scompenso cardiaco nei probandi e in coloro che presentano episodi di "hot phase" (rispettivamente: HR 3.75 e HR 6.44) (121). Nella coorte con scompenso la genetica non è risultata un parametro predittivo di outcome. Va sottolineato però, che lo studio di Wang et al., condivideva con il presente lavoro la scarsa numerosità campionaria, e per questo, dato che gli autori hanno aumentato la soglia di significatività delle analisi statistiche a $p < 0.1$, è possibile che vi sia una sovrastima dei singoli parametri utilizzati nello studio e pertanto non è possibile trarre conclusioni generalizzabili.

Come osservato nei risultati, i pazienti della coorte scompenso, rispetto a quelli senza scompenso presentano numerose peculiarità dal punto di vista elettrocardiografico, come una maggiore prevalenza di inversione dell'onda T in tutte le derivazioni esplorate, bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche e disturbi della conduzione. Tali aspetti risultano essere associati ad un aumento del rischio di scompenso cardiaco all'analisi univariata, ma successivamente perdono di significatività all'analisi multivariata ad eccezione del blocco di branca destro che risulta associato ad un aumento del rischio di outcome di 20 volte (OR 20.562, CI 95%, 1.884-224-413, $p=0.013$). Al contrario della alterazione di ripolarizzazione e dei disturbi di conduzione tipo frammentazione del QRS, il blocco di branca destro risulta raro nella CA, infatti, nella coorte generale ha una prevalenza 5,8%. La spiegazione di questo dato non è univoca, ma potrebbe essere il riflesso di una marcata infiltrazione fibroadiposa del tratto di efflusso del ventricolo destro che determina un'attivazione terminale ritardata.

Altri studi hanno riportato come fattori elettrocardiografici associati a SC l'inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali (108, 112), bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche e inversione onde T nelle derivazioni antero-laterali (108).

La RMC è stata eseguita solo in 18 pazienti della coorte SC (52.9%) dimostrando come i pazienti affetti da scompenso cardiaco presentassero un grado di malattia

più avanzato rispetto ai pazienti non scompensati. Nel dettaglio abbiamo osservato un maggior grado di dilatazione e disfunzione ventricolare destra ($p \leq 0.001$). Inoltre, era maggiormente rappresentato il riscontro di LGE sia nel ventricolo destro (63% vs 33%, $p=0.002$), sia a carico del ventricolo sinistro (95% vs 63%, $p \leq 0.001$). Sebbene questi parametri risultino tutti associati ad un aumento del rischio all'analisi univariata, perdono poi di significatività all'analisi multivariata, ad eccezione della riduzione della frazione di eiezione destra che si mantiene come predittore di outcome.

Riguardo le aritmie potenzialmente fatali, abbiamo osservato risultati simili a studi precedenti. In particolare, sebbene a livello percentuale le aritmie siano maggiormente presenti nei pazienti con SC (41% vs 22%, $p=0.008$), esse non risultano essere associate allo scompenso cardiaco (OR 1.1831, CI 95%, 0.894-3.750, $p=0.098$).

La mortalità risulta essere aumentata in questi pazienti (38% vs 2% $p \leq 0.001$) e nella maggior parte dei casi (11 pazienti, 85%) è legata alla condizione di scompenso refrattario. Tuttavia, è interessante notare che non si è osservato nessun caso di morte improvvisa, probabilmente per l'elevata percentuale di pazienti sottoposti ad impianto di ICD.

Infine, sono andati incontro a trapianto cardiaco 18 pazienti (età media 43 ± 17 anni) e la causa del trapianto era SC per 14 pazienti e sia SC che aritmie ventricolari incoercibili per un solo paziente in accordo con lo studio di Tedford RJ, et al. (118) e con lo studio di Gilljam T, et al. (109). Tenendo in considerazione che l'età media alla diagnosi di questi pazienti trapiantati era 30 ± 16 anni questo dimostra come lo scompenso cardiaco una volta emerso progredisca velocemente, nonostante la terapia, e porti, in una percentuale non trascurabile di pazienti, a trapianto cardiaco.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, lo scompenso cardiaco rappresenta una complicanza rara della Cardiomiopatia Aritmogena, dal nostro studio emerge una prevalenza del 6%. L'età media d'insorgenza di SC è 45.2 (\pm 18) anni , al contrario di quanto accade in altre patologie come la CMD in cui lo scompenso compare tardivamente. Inoltre, nel 53% dei nostri pazienti lo SC ha portato alla necessità di trapianto cardiaco in un tempo relativamente breve (4 ± 3.5). Una precedente diagnosi di cardiomiopatia dilatativa, la presenza di blocco di branca destro all'ECG e la frazione di eiezione del VD rappresentano parametri predittori di outcome.

I nostri risultati suggeriscono la necessità di organizzare un follow-up stretto nei pazienti affetti da CA che manifestano segni e sintomi di scompenso cardiaco.

A causa della natura retrospettiva e della bassa numerosità campionaria i parametri da noi individuati come predittori andranno successivamente validati in casistiche più ampie.

BIBLIOGRAFIA

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al.; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113(14):1807-1816.
2. Brieler J, Breeden MA, Tucker J. Cardiomyopathy: An Overview. *Am Fam Physician*. 2017;96(10):640-646. PMID: 29431384.
3. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318(3):129-33.
4. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121(7):784-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345. PMID: 28912183.
5. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart*. 2000;83(5):588-95. doi: 10.1136/heart.83.5.588. PMID: 10768917; PMCID: PMC1760807.
6. Norman M, Simpson M, Mogensen J, Shaw A, et al. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112:636-642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532234.
7. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:437-446. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
8. 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*. 2007;115:1710-1720. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660241.
9. Fressart V, Duthoit G, Donal E, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace*. 2010;12:861-868. doi: 10.1093/europace/euq104.

10. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(11):1959–63.
11. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus J-L, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(18):2108–15.
12. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: from the United States National Registry. *Am J Med.* 2016;129:1170–1177. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.02.031.
13. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1512–1520.
14. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;110:1879–1884. doi: 10.1161/01.CIR.0000143375.93288.82.
15. Baucé B, Frigo G, Marcus FI, Basso C, Rampazzo A, Maddalena F, et al. Comparison of Clinical Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Men Versus Women. *Am J Cardiol.* 2008;102(9):1252–7.
16. Patten RD, Pourati I, Aronovitz MJ, Baur J, Celestin F, Chen X, et al. 17beta-estradiol reduces cardiomyocyte apoptosis *in vivo* and *in vitro* via activation of phospho-inositide-3 kinase/Akt signaling. *Circ Res.* 2004; 95:692–699.
17. Rigato Ilaria, Baucé Barbara, Rampazzo Alessandra, Zorzi Alessandro, Pilichou Kalliopi, Mazzotti Elisa, et al. Compound and Digenic Heterozygosity Predicts Lifetime Arrhythmic Outcome and Sudden Cardiac Death in Desmosomal Gene-Related Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6(6):533–42.
18. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. 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.* 1994;71(3):215-8. doi: 10.1136/hrt.71.3.215. PMID: 8142187; PMCID: PMC483655.

19. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2226–33.
20. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004;97(3):499–501.
21. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004;97:499–501. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.10.037.
22. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet*. 2000;355:2119–2124. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02379-5.
23. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:418–421.
24. 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*. 2000;9:2761–2766.
25. James CA, Syrris P, van Tintelen JP, Calkins H. The role of genetics in cardiovascular disease: arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1393-1400. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa141. PMID: 32191298.
26. van Lint FHM, Murray B, Tichnell C, Zwart R, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-associated desmosomal variants are rarely de novo. *Circ Genom Precis Med* 2019; 12:e002467.
27. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, Funke BH, Woodley J, McGuire KJ, Mazzarotto F, Blair E, Seller A, Taylor JC, Minikel EV, Exome Aggregation Consortium, MacArthur DG, Farrall M, Cook SA, Watkins H. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med*. 2017;19(2):192-203. doi: 10.1038/gim.2016.90. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27532257; PMCID: PMC5116235.
28. Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, et al. Long-Term Clinical Outcome of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Individuals With

- a p.S358L Mutation in TMEM43 Following Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(3):e003589. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003589. PMID: 26966288.
29. Van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:1199–1207. doi: 10.1093/eurjhf/hfs119.
 30. Austin KM, Trembley MA, Chandler SF, Sanders SP, Saffitz JE, Abrams DJ, et al. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(9):519–37.
 31. van Hengel J, Calore M, Bauce B, Dazzo E, Mazzotti E, De Bortoli M, et al. Mutations in the area composita protein α T-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(3):201–10.
 32. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2440-2451. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.927. PMID: 27908349.
 33. Begay RL, Graw SL, Sinagra G, Asimaki A, Rowland TJ, et al. Filamin C Truncation Mutations Are Associated With Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Apr;4(4):504-514. doi: 10.1016/j.jacep.2017.12.003. Epub 2018. PMID: 30067491; PMCID: PMC6074050.
 34. James CA, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Progress Toward Personalized Management. *Annu Rev Med.* 2019;70:1-18. doi: 10.1146/annurev-med-041217-010932. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30355260.
 35. Towbin JA, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007. Epub 2019. PMID: 31078652.
 36. Judge DP. Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy. *JAMA.* 2009;302:2471–2476. doi: 10.1001/jama.2009.1787.
 37. Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1945–8.
 38. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation.* 1996;94:983–991.

39. 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* 2009;206:1787–1802.
40. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2006;116:2012–2021. doi: 10.1172/JCI27751.
41. 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*. 2009;104:1076–1084. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.196899.
42. Lombardi R, da Graca Cabreira-Hansen M, Bell A, Fromm RR, Willerson JT, Marian AJ. Nuclear plakoglobin is essential for differentiation of cardiac progenitor cells to adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res*. 2011;109:1342–1353. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.255075.
43. Joe AW, Yi L, Natarajan A, Le Grand F, So L, Wang J, Rudnicki MA, Rossi FM. Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nat Cell Biol*. 2010;12:153–163. doi: 10.1038/ncb2015.
44. 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*. 2016;119:41–54. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.308136.
45. 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*. 2016;119:731–750. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308422.
46. Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, Karin Arndt A, et al. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Sci Transl Med*. 2014;6:240ra74. doi: 10.1126/scitranslmed.3008008.

47. Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, Bedja D, et al. Central role for GSK3 β in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2016;21;1. pii: e85923.

48. Zhou Q, Li L, Zhao B, Guan KL. The hippo pathway in heart development, regeneration, and diseases. *Circ Res*. 2015;116:1431–1447. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303311.

49. Yin F, Yu J, Zheng Y, Chen Q, Zhang N, Pan D. Spatial organization of Hippo signaling at the plasma membrane mediated by the tumor suppressor Merlin/NF2. *Cell*. 2013;154:1342–1355. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.025.

50. Ivan S, Qin Y. Merlin, a “magic” linker between the extracellular cues and intracellular signaling pathways that regulate cell motility, proliferation, and survival. *Curr Protein Pept Sci*. 2010;11:471–484.

51. 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*. 2014;114:454–468. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302810.

52. Kim C, Wong J, Wen J, Wang S, Wang C, et al. Studying arrhythmogenic right ventricular dysplasia with patient-specific iPSCs. *Nature*. 2013;494:105–110. doi: 10.1038/nature11799.

53. Kolwicz SC Jr, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res*. 2013;113:603–616. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095.

54. Cerrone M, Noorman M, Lin X, Chkourko H, Liang FX, et al. Sodium current deficit and arrhythmogenesis in a murine model of plakophilin-2 haploinsufficiency. *Cardiovasc Res*. 2012;95:460–468. doi: 10.1093/cvr/cvs218.

55. 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*. 2011;109:193–201. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247023.

56. 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*. 2016;9:e003631. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003631.

57. Leo-Macias A, Agullo-Pascual E, Sanchez-Alonso JL, et al. Nanoscale visualization of functional adhesion/excitability nodes at the intercalated disc. *Nat Commun*. 2016;7:10342. doi: 10.1038/ncomms10342.

58. Cerrone M, Lin X, Zhang M, Agullo-Pascual E, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation*. 2014;129:1092–1103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003077.

59. Te Riele AS, Agullo-Pascual E, James CA, et al. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. *Cardiovasc Res*. 2017;113:102–111. doi: 10.1093/cvr/cvw234.

60. 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*. 2012;95:409–418. doi: 10.1093/cvr/cvs219.

61. Burke AP, Farb A, Tashko G, Virmani R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? *Circulation*. 1998;97(16):1571–80.

62. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosgeat Y. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384–398.

63. Te Riele ASJM, James CA, Philips B, Rastegar N, Bhonsale A, Groeneweg JA, Murray B, et al. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1311–1320.
64. 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.
65. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996;335: 1190–1196.
66. Grumbach IM, Heim A, Vonhof S, Stille-Siegener M, Mall G, Gonska BD, Kreuzer H, Andreas S, Figulla HR. Coxsackievirus genome in myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Cardiology* 2008;89: 241–245.
67. Calabrese F, Angelini A, Thiene G, Basso C, Nava A, Valente M. No detection of enteroviral genome in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Pathol* 2000;53:382–387
68. Prior D, La Gerche A. Exercise and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2020;29(4):547–55.
69. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation.* 2006;114:1799–1806. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624502.
70. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, et al. Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1438–1450. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.045.
71. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, 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.* 2013;62:1290–1297. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033.

72. 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;36:1735–1743. doi: 10.1093/eurheartj/ehv110.
73. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1337–1344. doi: 10.1002/ejhf.181.
74. Sawant AC, Te Riele ASJM, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Tandri H, Judge DP, Calkins H, James CA. Safety of American Heart Association-recommended minimum exercise for desmosomal mutation carriers. *Heart Rhythm* 2016;13:199–207.
75. Zorzi A, Pelliccia A, Corrado D. Inherited cardiomyopathies and sports participation. *Neth Heart J*. 2018;26(3):154–65.
76. Zorzi A, Cipriani A, Mattesi G, Vio R, Bettella N, Corrado D. Arrhythmogenic Cardiomyopathy and Sports Activity. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):274–83.
77. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373:1289–1300. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60256-7.
78. 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, Baucce B, Corrado D. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2016;18:1086–1094. doi: 10.1093/europace/euv205.
79. Protonotarios A, Anastasakis A, Panagiotakos DB, Antoniadis L, Syrris P, Vouliotis A, Stefanadis C, Tsatsopoulou A, McKenna WJ, Protonotarios N. Arrhythmic risk assessment in genotyped families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2016;18:610–616. doi: 10.1093/europace/euv061.
80. 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.

81. 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. doi: 10.1001/jama.296.13.1593.
82. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121:1533–1541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.
83. De Lazzari, M.; Zorzi, A.; Cipriani, A.; Susana, A.; Mastella, G.; Rizzo, A.; Rigato, I.; Bauce, B.; Giorgi, B.; Lacognata, C.; et al. Relationship Between Electrocardiographic Findings and Cardiac Magnetic Resonance Phenotypes in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J. Am. Heart Assoc.* **2018**, *7*, e009855.
84. Miles, C.; Finocchiaro, G.; Papadakis, M.; Gray, B.; Westaby, J.; Ensam, B.; Basu, J.; Parry-Williams, G.; Papatheodorou, E.; Paterson, C.; et al. Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation* **2019**, *139*, 1786–1797.
85. 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.
86. Cipriani, A.; Bauce, B.; De Lazzari, M.; Rigato, I.; Bariani, R.; Meneghin, S.; Pilichou, K.; Motta, R.; Aliberti, C.; Thiene, G.; et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis with Dilated Cardiomyopathy. *J. Am. Heart Assoc.* **2020**.
87. Zorzi, A.; Perazzolo Marra, M.; Rigato, I.; De Lazzari, M.; Susana, A.; Niero, A.; Pilichou, K.; Migliore, F.; Rizzo, S.; Giorgi, B.; et al. Nonischemic Left Ventricular Scar as a Substrate of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Competitive Athletes. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2016**, *9*, e004229.
88. Corrado, D.; Van Tintelen, P.J.; McKenna, W.J.; Hauer, R.; 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.* **2019**, 1–16.
89. Mazzanti, A.; Ng, K.; Faragli, A.; Maragna, R.; Chiodaroli, E.; Orphanou, N.; Monteforte, N.; Memmi, M.; Gambelli, P.; Novelli, V.; et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2016**, *23*, 2540–2550.
90. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, Murray B, te Riele AS, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* 2015; 36:847–855. [PubMed: 25616645]
91. Migliore, F.; Zorzi, A.; Silvano, M.; Bevilacqua, M.; Leoni, L.; Marra, M.P.; Elmaghawry, M.; Brugnaro, L.; Dal Lin, C.; Bauce, B.; et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2013**, *6*, 167–176.
92. Thiene, G.; Corrado, D.; Nava, A.; Rossi, L.; Poletti, A.; Boffa, G.M.; Daliento, L.; Pennelli, N. Right ventricular cardiomyopathy: Is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur. Heart J.* **1991**, *12*, 22–25.
93. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, et al. 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.* 2005;45(6):860–5.
94. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Zorzi A, De Lazzari M, Corbetti F, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: comparison of three-dimensional electroanatomic voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13(1):P249.
95. A. Angelini et al., “Endomyocardial biopsy in right ventricular cardiomyopathy,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 40, no. 3, pp. 273–282, 1993.
96. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart.* 2005;91(12):1626–30.
97. Calore C, Zorzi A, Sheikh N, Nese A, Facci M, Malhotra A, et al.

- Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2016;37(32):2515–27.
98. Emkanjoo Z, Mollazadeh R, Alizadeh A, Kheirkhah J, Mohammadi Z, Khalili M, et al. Electrocardiographic (ECG) clues to differentiate idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia (RVOTT) from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). *Indian Heart J*. 2014;66(6):607–11.
 99. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308–
 100. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari MD, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106–14.
 101. Zorzi A, Rigato I, Migliore F, Marra MP, Basso C, Thiene G, et al. Percorsi diagnostico-terapeutici nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. *G Ital Cardiol*. 2014;15(11):616–25.
 102. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015;132(5):441–53.
 103. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003;108(25):3084–91.
 104. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, Kupprion C, Drenckhahn J, Norman MW, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):400–8.
 105. Tedford RJ, James C, Judge DP, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):289–90.
 106. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136(21):2068-2082. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792. PMID: 29158215; PMCID: PMC5777304.

107. Chen S, Chen L, Duru F, Hu S. Heart Failure in Patients with Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2021;10(20):4782. doi: 10.3390/jcm10204782. PMID: 34682905; PMCID: PMC8540844.
108. Gilotra, N.A.; Bhonsale, A.; James, C.A.; Te Riele, A.S.J.; Murray, B.; Tichnell, C.; Sawant, A.; Ong, C.S.; Judge, D.P.; Russell, S.D.; et al. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Heart Fail*. **2017**, *10*
109. Gilljam, T.; Haugaa, K.H.; Jensen, H.K.; Svensson, A.; Bundgaard, H.; Hansen, J.; Dellgren, G.; Gustafsson, F.; Eiskjær, H.; Andreassen, A.K.; et al. Heart transplantation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy—Experience from the Nordic ARVC Registry. *Int. J. Cardiol*. **2018**, *250*, 201–206.
110. Corrado, D.; Fontaine, G.; Marcus, F.I.; McKenna, W.J.; Nava, A.; Thiene, G.; Wichter, T. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *Circulation* **2000**, *101*, E101–E106
111. Hermida A, Fressart V, Hidden-Lucet F, et al. High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):792-800. doi: 10.1002/ejhf.1423. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30790397.
112. Vischer, A.S.; Castelletti, S.; Syrris, P.; McKenna, W.J.; Pantazis, A. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Genetic characteristics. *Int. J. Cardiol*. **2019**, *286*, 99–103.
113. Francis DP, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J*. 2000;21:154–161.

114. Lewis GD, et al. Determinants of ventilatory efficiency in heart failure: the role of right ventricular performance and pulmonary vascular tone. *Circ Heart Fail.* 2008;1:227.
115. Keteyian SJ, et al. Variables measured during cardiopulmonary exercise testing as predictors of mortality in chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:780–789
116. Scheel PJ 3rd, Florido R, Hsu S, Murray B, Tichnell C, James CA, Agafonova J, Tandri H, Judge DP, Russell SD, Tedford RJ, Calkins H, Gilotra NA. Safety and Utility of Cardiopulmonary Exercise Testing in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 4;9(3):e013695. doi: 10.1161/JAHA.119.013695. Epub 2020. PMID: 32009524; PMCID: PMC7033873
117. Giuliano K, Scheel P 3rd, Etchill E, Fraser CD 3rd, Suarez-Pierre A, Hsu S, Wittstein IS, Kasper EK, Florido R, Tandri H, Calkins H, Choi CW, Sharma K, Kilic A, Gilotra NA. Heart transplantation outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a contemporary national analysis. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):988-997. doi: 10.1002/ehf2.13687. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35132806; PMCID: PMC8934952.
118. Tedford RJ, James C, Judge DP, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):289–90.
119. DePasquale EC, Cheng RK, Deng MC, Nsair A, McKenna WJ, Fonarow GC, Jacoby DL. *Survival After Heart Transplantation in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.* *J Card Fail.* 2017 Feb;23(2):107-112. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.04.020. Epub 2016. PMID: 27154489
120. De Witt et al Phenotypic Manifestations of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Children and Adolescents
121. Wang et al Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy