

Percorsi diagnostico-terapeutici nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

Alessandro Zorzi, Ilaria Rigato, Federico Migliore, Martina Perazzolo Marra, Cristina Basso, Gaetano Thiene, Barbara Bauce, Domenico Corrado

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, Padova

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is an inherited heart muscle disease that predisposes to the occurrence of ventricular arrhythmias and sudden death, particularly in the young and athlete. The classic variant of the disease predominantly affects the right ventricle, but phenotypic variants with early and prevalent left ventricular involvement ("left-dominant" ARVC) have also been described, supporting the concept that arrhythmogenic cardiomyopathy is a disease of both ventricles. The diagnosis is multiparametric and is based on a series of criteria, including ECG abnormalities, arrhythmic manifestations, morpho-functional abnormalities and genetic defects. The main goal of therapy is sudden death prevention. Implant of a cardioverter-defibrillator is the most effective strategy for prevention of sudden death, but it should be reserved to selected patients after accurate risk stratification, in view of the high complication rate over a long-term follow-up, the costs and the significant psychological impact of such therapy, especially in the young individual. The other therapies (either pharmacological or not) are palliative and aimed at relieving symptoms and preventing disease progression. The definitive cure of ARVC will be based on the discovery of the molecular mechanisms that are involved in the etiology and pathogenesis of the disease.

Key words. Arrhythmogenic cardiomyopathy; Diagnosis; Implantable cardioverter-defibrillator; Risk stratification; Therapy.

G Ital Cardiol 2014;15(11):616-625

INTRODUZIONE

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (CAVD) è una malattia genetica del muscolo cardiaco che colpisce principalmente il ventricolo destro (VD) e predispone all'insorgenza di aritmie ventricolari e morte improvvisa (MI). Le basi strutturali della malattia consistono nella progressiva perdita di miocardio con sostituzione fibro-adiposa^{1,2}.

La malattia si presenta in forma familiare in circa la metà dei casi. Studi di genetica molecolare hanno dimostrato che la CAVD è una malattia dei "desmosomi" ed è causata da un difetto genetico delle proteine desmosomiali quali placoglobina, desmoplachina, placofillina, desmogleina e desmocollina³⁻⁵. Nella variante fenotipica "classica" la malattia interessa prevalentemente il VD, mentre il ventricolo sinistro (VS) è coinvolto nelle fasi avanzate. Studi di correlazione genotipo-fenotipo hanno identificato delle varianti fenotipiche caratterizzate invece da un precoce coinvolgimento del VS, che può procedere in parallelo (variante "biventricolare") o prevalere rispetto a

quello del VD (variante a "dominanza sinistra"). Questi dati hanno portato all'evoluzione della iniziale definizione di CAVD, che viene attualmente considerata una malattia genetica di entrambi i ventricoli e che merita quindi la denominazione di "cardiomiopatia aritmogena"⁶⁻⁹.

In questo articolo saranno affrontati argomenti e problemi emergenti di gestione clinica della CAVD, con particolare riferimento a diagnosi, stratificazione del rischio e terapia.

STORIA NATURALE

La storia naturale della CAVD è contraddistinta dall'instabilità elettrica ventricolare responsabile di tachicardia ventricolare (TV) e fibrillazione ventricolare (FV) che possono causare MI aritmica, specialmente nel giovane e nell'atleta. Negli stadi avanzati della malattia, la progressione della disfunzione del VD ed il successivo coinvolgimento del VS possono portare allo scompenso cardiaco congestizio^{1-4,7}.

Tradizionalmente, la storia naturale della CAVD si articola in quattro fasi: 1) "occulta", contraddistinta dall'assenza di sintomi e dalla presenza di alterazioni strutturali minori; 2) "manifesta", caratterizzata da sintomi aritmici e anomalie morfo-funzionali cardiache manifeste; 3) "insufficienza ventricolare destra" con severa disfunzione sistolica del VD, ma alterazioni del VS solo iniziali o assenti, e 4) "insufficienza cardiaca biventricolare", con severa disfunzione sistolica di entrambi i ventricoli che può simulare una cardiomiopatia dilatativa^{1-3,7}. Una minoranza di pazienti presenta varianti fenotipiche caratterizzate da coinvolgimento precoce e talora prevalente del VS^{6,8}.

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 28.08.2014; accettato 09.09.2014.

Finanziamenti: Fondazione Cariparo, Padova e Rovigo; Progetto di ricerca strategico TRANSAC, Università di Padova; Research grant dalla FIGC (Federazione Italiana Gioco Calcio) per lo studio della morte improvvisa da cardiomiopatia aritmogena durante sport (Dr. Alessandro Zorzi).

Per la corrispondenza:

Prof. Domenico Corrado Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, Via Giustiniani 2, 35121 Padova
e-mail: domenico.corrado@unipd.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (CAVD) è una malattia genetica caratterizzata dalla progressiva perdita di miocardio e dalla sua sostituzione con tessuto fibro-adiposo: questo processo è alla base delle alterazioni elettriche e morfo-funzionali che rappresentano i principali caratteri fenotipici della malattia. La diagnosi è multiparametrica e lo scopo principale della terapia è la prevenzione della morte improvvisa (MI) aritmica.

Aspetti controversi. L'impianto del defibrillatore (ICD) è l'unica terapia efficace per la prevenzione della MI. Le indicazioni all'impianto rappresentano un argomento tuttora controverso: l'orientamento generale è che questa terapia debba essere riservata ai pazienti con precedenti di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare o di tachicardia ventricolare sostenuta (prevenzione secondaria) e a quelli con fattori di rischio maggiori, tra cui sincope inspiegata (non vasovagale), tachicardia ventricolare non sostenuta e disfunzione ventricolare moderato-severa. La selezione dei pazienti deve tenere in considerazione l'elevata incidenza di complicanze a distanza, i costi ed il significativo impatto psicologico dell'ICD, specialmente sul paziente giovane.

Prospettive. Le misure terapeutiche attualmente disponibili sono palliative. La cura definitiva della CAVD richiederà in futuro interventi mirati a bloccare direttamente i meccanismi molecolari della malattia.

Nella fase iniziale della malattia, le aritmie ventricolari riconoscono un meccanismo principalmente "cellulare" e sono spesso precipitate da riattivazioni "simil-miocarditiche" della malattia ("hot phases"), con dolore toracico, alterazioni ECG dinamiche della ripolarizzazione ventricolare e rialzo degli enzimi cardiaci¹. In fase più avanzata predominano le aritmie ventricolari in relazione alla cicatrice fibro-adiposa, come la TV da macro-rientro¹⁰. Recentemente, studi sperimentali hanno dimostrato che le proteine desmosomiali geneticamente alterate possono interferire a livello dei dischi intercalari con la funzione dei canali del sodio causando instabilità elettrica per riduzione dell'intensità della corrente del sodio, precocemente ed indipendente dalle alterazioni strutturali miocardiche¹¹⁻¹⁶. La rilevanza clinica di questo meccanismo aritmico "primariamente elettrico" nelle fase cosiddetta "occulta" (pre-istologica) della malattia rimane da dimostrare.

La prognosi della CAVD è stata inizialmente considerata maligna sulla base di studi effettuati in centri di terzo livello su pazienti ad alto rischio o con gravi manifestazioni cliniche, che richiedevano interventi terapeutici avanzati come l'ablazione transcatetere o l'impianto di defibrillatore (ICD). Successivi studi su popolazioni di pazienti meno selezionate hanno offerto un

quadro meno pessimistico del decorso della CAVD che più spesso risulta asintomatica e benigna, con un tasso di mortalità annuale <1%. Va sottolineato, tuttavia, che questi studi descrivono la storia "innaturale" della malattia e si riferiscono a pazienti con CAVD diagnosticata e in trattamento, mentre non comprendono le giovani vittime di MI precedentemente asintomatiche e nelle quali la diagnosi è stata posta solo all'autopsia¹⁷.

DIAGNOSI

I criteri diagnostici della cardiomiopatia aritmogena sono stati elaborati da una Task Force internazionale per la prima volta nel 1994¹⁸ e successivamente aggiornati nel 2010¹⁹ (Tabella 1). I criteri si proponevano inizialmente di garantire una elevata specificità diagnostica nei probandi con evidenti manifestazioni cliniche per assicurare un'appropriatezza diagnostica differenziale con altre patologie, quali la cardiomiopatia dilatativa e la TV idiopatica ad origine dal tratto di efflusso del VD. Per contro, i criteri originali presentavano una bassa sensibilità per l'identificazione di pazienti con fenotipo "minore", particolarmente i membri familiari dei pazienti con CAVD, e non fornivano valori quantitativi per la valutazione delle anomalie morfologiche e funzionali del VD²⁰. I criteri del 2010 sono stati quindi introdotti allo scopo di aumentare la sensibilità diagnostica, senza troppo comprometterne la specificità. Questi criteri appartengono a sei categorie, che riflettono le principali manifestazioni clinico-patologiche della malattia (Figura 1). Poiché nessun test è di per sé diagnostico, la diagnosi di malattia richiede la combinazione di più criteri (almeno 2 criteri maggiori, o 1 criterio maggiore e 3 criteri minori, o 4 criteri minori) appartenenti a diverse categorie. Se il numero di criteri non è sufficiente per raggiungere una diagnosi definitiva, la malattia è considerata "borderline" (1 criterio maggiore e 1 minore, o 3 criteri minori) o "possibile" (1 criterio maggiore o 2 criteri minori).

Forma classica

La forma classica di CAVD è caratterizzata da interessamento prevalente del VD con progressiva sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare, che risulta particolarmente evidente a livello del cosiddetto "triangolo della displasia" (costituito dalle regioni infundibolare, apicale e diaframmatica). La dimostrazione istologica di ampia sostituzione fibrosa o fibro-adiposa del miocardio del VD alla biopsia endomiocardica rappresenta il criterio diagnostico più specifico²¹.

Il processo patologico di progressiva cicatrizzazione fibro-adiposa causa una graduale dilatazione e disfunzione sistolica del VD, inizialmente a carattere regionale e successivamente ad estensione globale^{22,23}. La regionalità delle alterazioni della cinetica parietale del VD (sotto forma di "bulging", acinesia o discinesia) è altamente specifica per la diagnosi di CAVD e consente la diagnosi differenziale con altre patologie del VD (es. cuore polmonare, cardiopatie congenite ed ipertensione polmonare primitiva), in cui la dilatazione/disfunzione sistolica interessano uniformemente e globalmente la camera ventricolare^{24,25}. I criteri diagnostici basati sulle alterazioni morfo-funzionali, evidenziabili mediante tecniche di imaging quali l'ecocardiografia, la risonanza magnetica e la ventricolografia, prevedono pertanto la concomitanza di segni di dilatazione/disfunzione sistolica di pompa globale del VD e di alterazioni della cinetica regionale parietale del VD.

Tabella 1. Criteri diagnostici di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (Task Force internazionale 2010¹⁹).

1. Alterazioni istopatologiche alla biopsia endomiocardica	
Criterio maggiore	Miociti residui <60% all'analisi morfometrica (<50% se stimati), con sostituzione fibrosa o fibro-adiposa della parete libera del VD in almeno un campione di biopsia endomiocardica
Criterio minore	Miociti residui 60-75% all'analisi morfometrica (50-65% se stimati), con sostituzione fibrosa o fibro-adiposa della parete libera del VD in almeno un campione di biopsia endomiocardica
2. Anomalie morfo-funzionali del VD	
Criterio maggiore	
All'ecocardiografia	≥1 aree del VD acinetiche, discinetiche o aneurismatiche <i>associate a:</i> <ul style="list-style-type: none"> • diametro tratto di efflusso del VD in asse lungo >32 mm <i>oppure</i> • diametro tratto di efflusso del VD in asse corto >36 mm <i>oppure</i> • frazione di accorciamento del VD <33%
Alla RM cardiaca	≥1 aree del VD acinetiche, discinetiche o con contrazione dissincrona <i>associate a:</i> <ul style="list-style-type: none"> • volume del VD ≥110 ml/m² (maschio) o ≥100 ml/m² (femmina) <i>oppure</i> • frazione di accorciamento del ventricolo destro ≤40%.
All'angiografia	≥1 aree del VD acinetiche, discinetiche o aneurismatiche
Criterio minore	
All'ecocardiografia	≥1 aree del VD acinetiche, discinetiche o aneurismatiche <i>associate a:</i> <ul style="list-style-type: none"> • diametro tratto di efflusso del VD in asse lungo 29-32 mm <i>oppure</i> • diametro tratto di efflusso del VD in asse corto 32-26 mm <i>oppure</i> • frazione di accorciamento del VD 33-40%
Alla RM cardiaca	≥1 aree del VD acinetiche, discinetiche o con contrazione dissincrona <i>associate a:</i> <ul style="list-style-type: none"> • volume del VD 100-109 ml/m² (maschio) o 90-99 ml/m² (femmina) <i>oppure</i> • frazione di accorciamento del ventricolo destro 41-45%
3. Alterazioni della depolarizzazione	
Criterio maggiore	Onda epsilon nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3).
Criterio minore	Tempo di attivazione terminale (onda S) in V1-V3 >50 ms <i>oppure</i> Potenziali tardivi (almeno un filtro) all'ECG ad alta amplificazione
4. Alterazioni della ripolarizzazione	
Criterio maggiore	Onde T negative in V1, V2 e V3 in assenza di blocco di branca destra in soggetti con più di 14 anni
Criterio minore	Onde T negative in V1, V2, V3 e V4 in presenza di blocco di branca destra in soggetti con più di 14 anni <i>oppure</i> Onde T negative in V1 e V2 in soggetti con più di 14 anni <i>oppure</i> Onde T negative in V4, V5 e V6
5. Aritmie ventricolari	
Criterio maggiore	Tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta ad asse superiore (QRS prevalentemente negativo in aVF)
Criterio minore	Tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta ad asse inferiore (QRS prevalentemente positivo in aVF) o sconosciuto <i>oppure</i> Almeno 500 battiti ectopici ventricolari al giorno all'Holter
6. Storia familiare e analisi genetica	
Criterio maggiore	Diagnosi definitiva di CAVD in un familiare di primo grado <i>oppure</i> Diagnosi autoptica (o da analisi di cuore trapiantato) di CAVD in un familiare di primo grado <i>oppure</i> Identificazione nel paziente in esame di una mutazione considerata come associata o probabilmente associata alla CAVD
Criterio minore	Morte improvvisa prematura (<35 anni) di un familiare di primo grado da sospetta CAVD <i>oppure</i> Diagnosi definitiva di CAVD (<i>in vivo</i> o <i>post-mortem</i>) in un familiare di secondo grado
Diagnosi	
Definitiva	Almeno 2 criteri maggiori <i>oppure</i> 1 criterio maggiore ed almeno 3 criteri minori <i>oppure</i> 4 criteri minori
Borderline	1 criterio maggiore e 2 criteri minori <i>oppure</i> 3 criteri minori
Possibile	1 criterio maggiore <i>oppure</i> 2 criteri minori

N.B. per ognuna delle 6 categorie diagnostiche è possibile conteggiare solo un criterio (maggiore o minore).
CAVD, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; RM, risonanza magnetica; VD, ventricolo destro.

Le alterazioni elettriche ventricolari indotte dal processo di sostituzione cicatriziale fibro-adiposa del miocardio stanno alla base delle tipiche anomalie ECG della CAVD: alterata depola-

rizzazione ventricolare (ritardo di conduzione intraventricolare con allargamento/rallentamento dell'onda S in V1-V3, onde epsilon e potenziali tardivi) e/o anomala ripolarizzazione ventri-

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

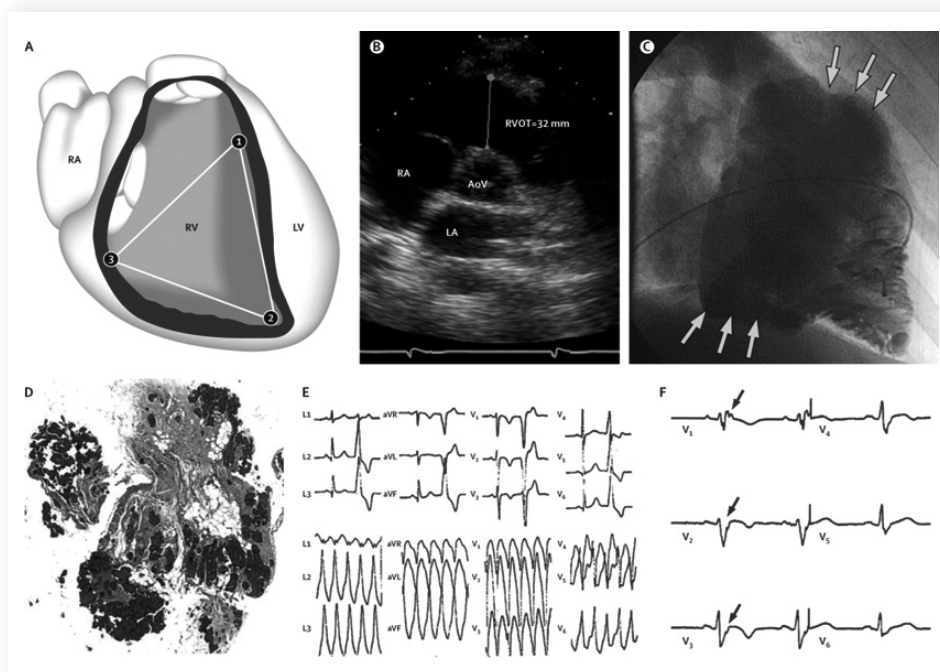


Figura 1. Approccio multiparametrico alla diagnosi di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (CAVD). La CAVD è caratterizzata da sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare, che risulta particolarmente evidente a livello del cosiddetto “triangolo della displasia” (costituito dalle regioni del tratto di efflusso, apicale e sottotricuspidale) (A). In queste regioni si osservano caratteristiche alterazioni della cinetica segmentaria (acinesia e discinesia) e/o dilatazione localizzata del ventricolo destro (“bulging” diastolico) all’ecocardiogramma (B), alla ventricolografia (C) o alla risonanza magnetica. La biopsia endomiocardica dimostra la sostituzione dei cardiomiociti con tessuto fibro-adiposo (D). Dal punto di vista elettrico, la malattia si caratterizza per aritmie con morfologia tipo blocco di branca sinistra (suggestive per origine dal ventricolo destro) (E) e per alterazioni ECG sia della depolarizzazione (come le onde epsilon, indicate dalle frecce) che della ripolarizzazione (inversione dell’onda T nelle derivazioni precordiali destre) (F).
 AoV, valvola aortica; LA, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro; RA, atrio destro; RV, ventricolo destro; RVOT, tratto di efflusso ventricolare destro.
 Riprodotta con permesso da Basso et al.².

colare (inversione delle onde T). Tali alterazioni sono in genere maggiormente evidenti nelle derivazioni ECG precordiali V1-V3/V4 che esplorano il VD²⁶.

L’alterazione della conduzione elettrica intramiocardica da disomogeneità tissutale (per la sostituzione fibro-adiposa) con frammentazione del fronte d’onda di attivazione ventricolare predispone all’insorgenza di aritmie ventricolari da macro-rientro con morfologia del QRS tipo blocco di branca sinistra (indicativa dell’origine dal VD), che rappresentano un importante criterio diagnostico di malattia^{10,27,28}. Le TV ad origine del tratto di efflusso del VD (con morfologia tipo blocco di branca sinistra/asse inferiore) sono meno specifiche per CAVD di quelle provenienti da altre regioni del VD perché nella maggior parte dei casi corrispondono alla forma idiopatica di TV destra, non familiare e non associata a patologia cardiaca strutturale, denominata tachicardia idiopatica del tratto di efflusso del VD^{29,30}. La diagnosi differenziale richiede comunque un accurato work-up clinico-strumentale rivolto ad escludere altri segni clinici di CAVD.

In considerazione della natura eredo-familiare della malattia, una positività della storia familiare per MI e/o CAVD o la dimostrazione di una mutazione patogena dei geni che codificano per le proteine desmosomiali rappresentano un criterio diagnostico maggiore di malattia.

Varianti a dominanza sinistra

La forma classica di CAVD colpisce prevalentemente il VD e, solo in una fase avanzata, anche il VS risultando in disfunzione sistolica biventricolare che simula una cardiomiopatia dilatativa^{1,2}. Sono state tuttavia descritte delle varianti che interessano precocemente e prevalentemente il VS, spesso come risultato di una specifica predisposizione genetica (es. mutazioni del gene che codifica per la desmoplachina)⁶⁻⁹. Il fenotipo è speculare rispetto alle forme classiche e si caratterizza per inversione dell’onda T nelle derivazioni precordiali sinistre (V4-V6) ed aritmie ventricolari con morfologia del QRS tipo blocco di branca destra. A differenza delle forme classiche, il potere diagnostico dell’ecocardiografia è limitato perché le alterazioni della contrattilità parietale del VS, sia segmentaria che globale, si riscontrano in una minoranza dei pazienti⁶⁻⁹. Ciò si deve al fatto che il processo di sostituzione fibro-adiposa del miocardio coinvolge inizialmente solo gli strati epicardici della parete ventricolare sinistra, che contribuiscono limitatamente allo sviluppo della forza contrattile e non si traducono in evidenti alterazioni della cinetica regionale. Si tratta pertanto di una variante di malattia clinicamente insidiosa la cui reale incidenza è verosimilmente sottostimata. La risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto aumenta la sensibilità diagnostica perché permette l’identificazione della cicatrice non transmurale del

VS sotto forma di aree di impregnazione tardiva di mezzo di contrasto ("late gadolinium enhancement") a livello epicardico e/o medio-murale⁶. Si deve sottolineare che tale reperto di cicatrice epicardica del VS può essere espressione di altre malattie del muscolo cardiaco, come la cardiopatia dilatativa, la sarcoidosi o la miocardite e, quindi, non è di per sé diagnostico per cardiomiopatia aritmogena a dominanza sinistra^{31,32}.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ARITMICO

Studi clinici e patologici hanno identificato numerosi possibili predittori clinici di rischio aritmico^{1,2,5,7,9,10,17,27,28,33-37} (Tabella 2). I pazienti sintomatici con precedenti di arresto cardiaco da FV o TV sostenuta costituiscono il gruppo a più alto rischio di recidive aritmiche e MI; la sincope inspiegata (non vasovagale) è risultata un fattore di rischio significativo solo in alcuni studi. Nel paziente asintomatico sono stati identificati numerosi marker clinici di rischio aritmico il cui valore predittivo è documentato da un numero limitato di studi osservazionali, talora con risultati contrastanti. La TV non sostenuta e la disfunzione ventricolare moderato-severa costituiscono i principali indicatori di rischio aritmico tra i pazienti asintomatici. Altri fattori prognosticamente rilevanti comprendono lo status di probando, l'estensione delle alterazioni della ripolarizzazione all'ECG, il

Tabella 2. Fattori di rischio aritmico nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro in pazienti senza storia di eventi di tachicardia ventricolare sostenuta/arresto cardiaco.

Fattori di rischio principali

- TV non sostenuta
- Sincope di verosimile natura aritmica^a
- Disfunzione del VD o del VS almeno moderata

Altri fattori di rischio clinicamente rilevanti

- Status di probando
- Coinvolgimento del VS
- Battiti ectopici ventricolari frequenti ($\geq 1000/24h$)
- Inducibilità alla stimolazione ventricolare programmata
- Esercizio fisico ed attività sportiva
- Estensione delle onde T negative nelle derivazioni precordiali
- Presenza di mutazioni multiple

Fattori di rischio dibattuti

- Familiarità per morte improvvisa prematura (≤ 35 anni)
- Sesso maschile
- Giovane età alla diagnosi
- Dispersione del QRS/allargamento dell'onda S/attivazione terminale prolungata nelle derivazioni precordiali destre
- Estensione della cicatrice elettroanatomica alla mappa di voltaggio elettroanatomica
- Segnali frazionati/potenziamenti tardivi alla mappa di voltaggio elettroanatomica
- Estensione del "late enhancement" alla risonanza magnetica

TV, tachicardia ventricolare; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

^a sincope che 1) avviene in assenza di aritmie documentate e/o circostanze che suggeriscono chiaramente un'origine neurovegetativa, 2) rimane inspiegata dopo una valutazione clinica dettagliata con l'obiettivo di escludere altre cause cardiache o extracardiache.

numero e la complessità dei battiti ventricolari prematuri all'Holter e l'inducibilità di TV/FV alla stimolazione ventricolare programmata.

Ruolo dello studio elettrofisiologico

Lo studio elettrofisiologico endocavitario con stimolazione ventricolare programmata riveste un ruolo importante nella gestione clinica dei pazienti con CAVD. L'indicazione più frequente è la diagnosi differenziale con la TV idiopatica del tratto di efflusso del VD che a differenza della CAVD non è inducibile alla stimolazione ventricolare programmata, origina più spesso dalla regione del setto ventricolare e si presenta con una sola morfologia^{29,30}. Una volta posta diagnosi di TV idiopatica, nella stessa seduta è possibile procedere all'ablazione curativa dell'aritmia. Nei pazienti candidati ad impianto di ICD, lo studio elettrofisiologico può fornire informazioni sulle caratteristiche elettrofisiologiche di eventuali TV o tachicardie sopraventricolari inducibili, permettendo così di ottimizzare la programmazione del dispositivo e di ridurre il rischio di interventi inappropriati^{34,38}.

Il valore dello studio elettrofisiologico per la stratificazione del rischio aritmico nei pazienti asintomatici è limitato dallo scarso valore prognostico dell'inducibilità di TV/VF per eventi aritmici e MI nel follow-up^{17,37,38}.

La mappa di voltaggio endocavitaria è uno strumento diagnostico emergente che permette di identificare e quantificare le regioni del VD affette da cicatrice elettroanatomica, definita come una regione endocardica caratterizzata da elettrogrammi endocavitari di basso voltaggio (< 0.5 mV), spesso con aspetto frammentato e con componenti ritardate (post-potenziamenti). Si è dimostrato che il rischio aritmico della CAVD aumenta proporzionalmente all'entità di miocardio del VD sostituito da cicatrice elettroanatomica²⁷. La mappa di voltaggio migliora l'accuratezza diagnostica e prognostica dell'indagine elettrofisiologica endocavitaria, ma è una tecnica invasiva, operatore-dipendente e costosa che va riservata a casi selezionati.

TERAPIA

Gli obiettivi principali della terapia dei pazienti con CAVD sono: 1) riduzione della mortalità aritmica e da scompenso cardiaco; 2) prevenzione della progressione di malattia; 3) miglioramento dei sintomi aritmici e della qualità di vita, riducendo/eliminando gli episodi di TV o gli interventi dell'ICD (appropriati e inappropriati); e 4) limitazione dei sintomi da scompenso cardiaco e miglioramento della capacità funzionale.

Le opzioni terapeutiche comprendono la modifica dello stile di vita, il trattamento farmacologico, l'ablazione transcateretere, l'impianto di ICD e il trapianto cardiaco. Le strategie terapeutiche per la prevenzione della MI e il trattamento dello scompenso cardiaco nella CAVD sono schematicamente riassunte nella Figura 2.

Modifica dello stile di vita

Gli adolescenti ed i giovani adulti con CAVD che praticano sport agonistico hanno un rischio di MI di 5 volte superiore alla loro controparte sedentaria; pertanto, la diagnosi precoce (spesso in fase presintomatica) di CAVD nell'atleta mediante visita medico-sportiva di screening (con conseguente giudizio di non idoneità) può risultare salvavita^{39,40}. Inoltre, studi sperimentali hanno dimostrato che l'esercizio fisico promuove lo

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

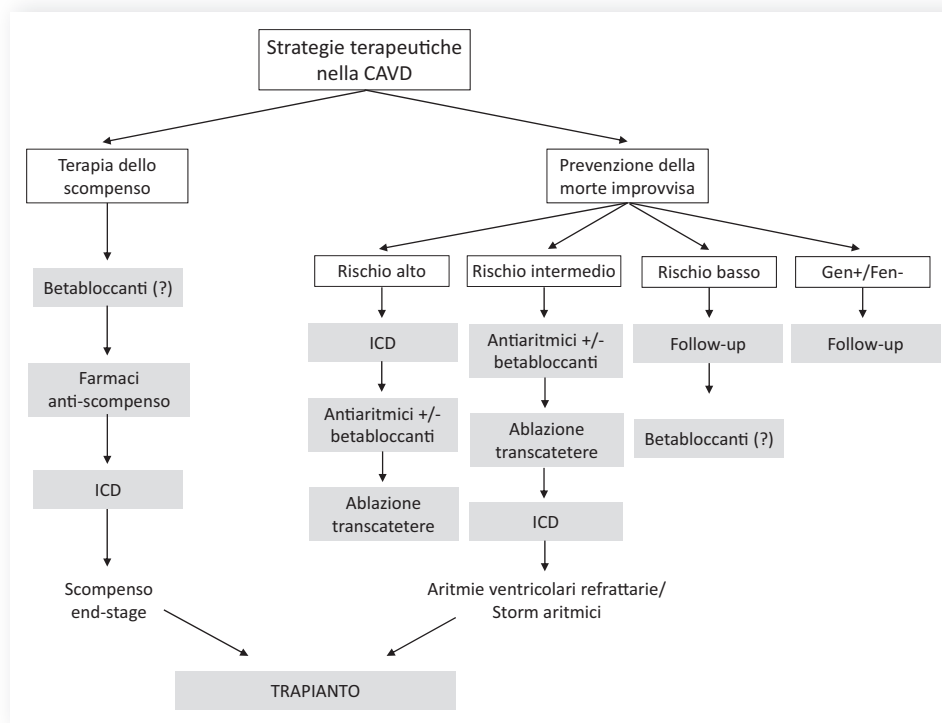


Figura 2. Schema di trattamento della cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. CAVD, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; Gen+/Fen-, genotipo positivo/fenotipo negativo (portatori di mutazione senza segni di malattia); ICD, defibrillatore impiantabile.

sviluppo e la progressione della malattia in modelli animali con mutazioni desmosomiali⁴¹. Recentemente, James et al.⁴² hanno confermato che gli sport di resistenza e l'esercizio fisico intenso e continuativo aumentano le probabilità che un paziente portatore di una mutazione desmosomiale sviluppi precocemente il fenotipo della malattia e diventi sintomatico per aritmie e/o scompenso cardiaco. Pertanto l'attività fisica sportiva va sconsigliata non solo ai pazienti con diagnosi definitiva di CAVD ma anche ai portatori di mutazione sani o con segni lievi di malattia. Non vi è controindicazione assoluta alla pratica di attività fisica con basso impegno cardiovascolare, specialmente se il paziente è in trattamento con farmaci betabloccanti.

Terapia farmacologica

Le opzioni terapeutiche farmacologiche nei pazienti con CAVD comprendono l'uso di betabloccanti, antiaritmici e farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco.

Betabloccanti

Le aritmie ventricolari e l'arresto cardiaco nella CAVD sono spesso favorite dalla stimolazione adrenergica e insorgono tipicamente durante o immediatamente dopo uno sforzo fisico^{1,2}. Wichter et al.⁴³ hanno dimostrato che i pazienti con CAVD presentano una disfunzione autonoma con aumento del tono neurovegetativo ortosimpatico e riduzione della densità dei beta-recettori. La prescrizione di betabloccanti è raccomandata nei pazienti con aritmie ventricolari ma è anche consigliata nei pazienti asintomatici con diagnosi definitiva di CAVD. Invece, non vi è attualmente consenso sull'indicazione alla terapia betabloccante profilattica nei portatori sani di mutazioni desmosomiali senza fenotipo di malattia.

Antiaritmici

Non sono disponibili studi prospettici e randomizzati sugli effetti dei farmaci antiaritmici nella CAVD e l'efficacia terapeutica di un singolo farmaco è di difficile valutazione, data la elevata incidenza di episodi aritmici che comporta frequenti modifiche terapeutiche. Pertanto, l'indicazione alla terapia con farmaci antiaritmici e la scelta di uno specifico farmaco usualmente sono il risultato di un approccio empirico.

L'esperienza clinica attualmente maturata indica che il sotalolo e l'amiodarone (da solo o in combinazione con i betabloccanti) rappresentano i farmaci più efficaci e sicuri per il trattamento sintomatico delle aritmie ventricolari, ma non garantiscono la prevenzione della MI. Al contrario, studi su pazienti portatori di ICD dimostrano che la maggior parte degli shock appropriati del dispositivo su tachiaritmie maligne non è prevenuto dall'uso concomitante di farmaci antiaritmici¹⁷.

Per questi motivi, l'obiettivo principale della terapia farmacologica antiaritmica è di alleviare i sintomi aritmici e contenere il numero di episodi aritmici (es. le recidive di TV), nella consapevolezza che i farmaci non costituiscono una strategia terapeutica alternativa all'ICD per la prevenzione della MI.

Farmaci anti-scompenso

La prevalenza dello scompenso cardiaco nella CAVD varia nei diversi studi riportati in letteratura e dipende dai criteri di arruolamento dei pazienti. In passato, la disfunzione sistolica del VS veniva considerata una complicanza tardiva della CAVD, mentre più recentemente sono state individuate varianti della malattia caratterizzate da un precoce e predominante coinvolgimento del VS⁶⁻⁹. I pazienti con CAVD e disfunzione sistolica biventricolare, specialmente in presenza di sintomi, necessitano di una terapia anti-scompenso tradizionale che prevede l'im-

piego di farmaci ACE-inibitori/sartani, betabloccanti, antialdosteronici e diuretici.

Ablazione transcateretere

L'ablazione transcateretere è un'opzione terapeutica riservata ai pazienti con TV, che nella maggior parte dei casi riconosce un meccanismo da macro-rientro in relazione alla cicatrice fibroadiposa miocardica^{1,2}. Più raramente la TV nella CAVD può avere un'origine automatica focale ("triggered activity")⁴⁴.

I risultati dell'ablazione transcateretere in acuto sono in genere soddisfacenti, specialmente nelle casistiche più recenti⁴⁵⁻⁵⁴; tuttavia, l'incidenza di recidive aritmiche nel follow-up è elevata, soprattutto perché la natura progressiva della malattia predispone allo sviluppo nel tempo di nuovi focolai aritmici e circuiti di rientro multipli. Il fatto che la malattia colpisca prevalentemente lo strato epicardico della parete ventricolare rende ragione dei risultati deludenti della tecnica convenzionale di mappaggio/ablazione per via endocardica. Più promettente risulta l'approccio interventistico combinato, sia endocardico (per via transvenosa) che epicardico (mediante accesso pericardico percutaneo), con efficacia di interruzione del circuito di rientro della TV significativamente migliore rispetto alla tradizionale tecnica endocardica⁵²⁻⁵⁴.

Considerando queste premesse, l'ablazione transcateretere va riservata ai pazienti con TV recidivante e resistente alla terapia antiaritmica o in presenza di intolleranza farmacologica. In caso di recidiva di TV dopo un primo tentativo di mappaggio/ablazione tradizionale per via endocardica, è consigliabile eseguire la seconda procedura presso un laboratorio di elettrofisiologia con particolare esperienza nel trattamento ablativo della TV e con esperienza specifica nell'approccio epicardico, che si presenta tecnicamente più indaginoso ed associato ad aumento del rischio della procedura (es. di tamponamento cardiaco)⁵²⁻⁵⁴.

Infine, è importante ricordare che, analogamente a quanto già detto per i farmaci antiaritmici, l'ablazione transcateretere

della TV non protegge il paziente dalla MI e non può essere considerata un'alternativa all'impianto di ICD.

Impianto di defibrillatore

L'impianto dell'ICD è la strategia terapeutica più razionale nei pazienti con CAVD, dato che la storia naturale della malattia è contraddistinta dall'instabilità elettrica ventricolare e dal rischio di MI. Gli studi pubblicati in letteratura dimostrano in maniera definitiva che l'impianto di ICD in prevenzione secondaria migliora la prognosi a lungo termine della CAVD: nei pazienti con precedenti di arresto cardiaco o TV sostenuta, specialmente se emodinamicamente instabile, il dispositivo previene efficacemente la MI^{35,36,55-61}.

Le indicazioni all'impianto dell'ICD per prevenzione primaria della MI rimangono tuttora da definire e rappresentano un acceso argomento di dibattito e controversia tra esperti internazionali^{33,62}. La stratificazione prognostica e le indicazioni all'impianto di ICD si basano tradizionalmente sulla dimostrazione di una serie di fattori di rischio aritmico, identificati da studi osservazionali non randomizzati (Tabella 2). Alcuni centri, specialmente negli Stati Uniti, adottano una strategia più aggressiva che prevede l'impianto profilattico di ICD in tutti i pazienti con CAVD, indipendentemente dalla gravità delle manifestazioni fenotipiche e del rischio aritmico, partendo dal presupposto che la MI può essere un evento imprevedibile e colpire individui precedentemente asintomatici⁶³. La scelta di impiantare un ICD profilattico deve necessariamente tener conto della elevata incidenza di complicanze meccaniche ed elettriche del dispositivo, a breve e a lungo termine, nonché dei costi e dell'impatto significativo sulla qualità della vita dei giovani pazienti (es. ripercussioni psicologiche, problemi lavorativi, patente di guida, ecc.)^{64,65}.

Una rappresentazione schematica piramidale della stratificazione del rischio aritmico e delle indicazioni all'impianto di ICD nei pazienti con CAVD viene proposta nella Figura 3. L'apice della piramide include il sottogruppo di pazienti a più alto ri-

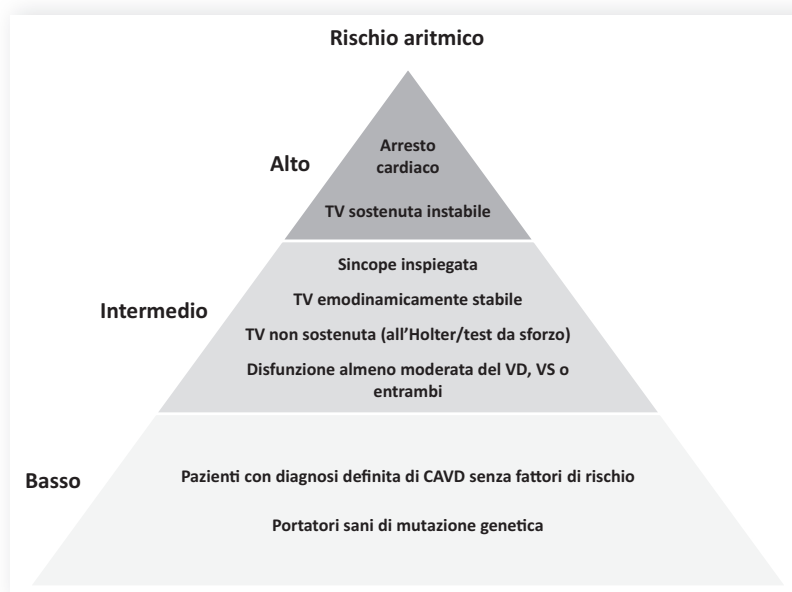


Figura 3. Piramide della stratificazione del rischio aritmico nei pazienti affetti da cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. CAVD, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; TV, tachicardia ventricolare; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

schio, cioè quelli con storia di arresto cardiaco da FV o TV sostenuta, che beneficiano maggiormente dell'impianto di un ICD, data l'elevata incidenza (10-20% per anno) di recidiva di eventi aritmici potenzialmente mortali. Alla base della piramide stanno, per contro, i pazienti con diagnosi definitiva di CAVD ma senza fattori di rischio aritmico ed i soggetti portatori di una mutazione desmosomiale senza manifestazione fenotipica della malattia. In questo sottogruppo l'impianto di ICD dimostra il rapporto rischio/beneficio meno favorevole e non è usualmente raccomandato in considerazione del basso profilo di rischio (incidenza annuale <1% di tachiaritmie potenzialmente mortali). Nel mezzo della piramide sono rappresentati i pazienti con rischio intermedio, legato alla documentazione di TV non sostenuta, alla storia di sincope di natura inspiegata (non vasovagale) o alla dimostrazione di disfunzione ventricolare moderato-severa. In questi pazienti l'indicazione all'impianto di ICD deve essere individualizzata tenendo in considerazione non solo il peso dei fattori di rischio, ma anche del rischio potenziale di complicanze ed interventi inappropriati e delle limitazioni della vita quotidiana che l'ICD impone. Nonostante siano stati proposti altri fattori di rischio aritmico, il loro valore prognostico è tuttora indeterminato e il loro contributo alla stratificazione del rischio rimane ancora da stabilire (Tabella 2).

Trapianto cardiaco

Il trapianto di cuore è indicato nei pazienti con CAVD che sviluppino complicanze aritmiche refrattarie alla terapia farmacologica e non farmacologica (ablazione transcateretere ed ICD) e/o presentano scompenso cardiaco congestizio intrattabile. Uno studio su 18 pazienti (61% maschi, età media 40 anni) sottoposti a trapianto cardiaco ha riportato che l'indicazione più frequente era l'insufficienza cardiaca, seguita dalle tachiaritmie ventricolari intrattabili in meno di un terzo dei casi. La sopravvivenza dei pazienti trapiantati era del 94% ad 1 anno e dell'88% nel corso di un follow-up medio di 6.2 ± 4.8 anni⁶⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-33.
2. Basso C, Corrado D, Marcus F, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009;373:1289-300.
3. Corrado D, Basso C, Pilichou K, Thiene G. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart* 2011;97:530-9.
4. Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 2006;113:1634-7.
5. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, 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;6:533-42.
6. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK,

et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. J Am Coll Cardiol 2008; 52:2175-87.

Lo studio ha descritto un gruppo di pazienti con cardiomiopatia aritmogena a dominanza sinistra, dimostrando come le indagini cliniche tradizionali siano poco sensibili. La risonanza magnetica con contrasto è in grado di svelare una cicatrice subepicardica del ventricolo sinistro nella maggior parte dei pazienti.

7. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Heart* 2009;95:766-73.
8. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1813-21.
9. Rizzo S, Pilichou K, Thiene G, Basso C. The changing spectrum of arrhythmogenic (right ventricular) cardiomyopathy. *Cell Tissue Res* 2012;348:319-23.
10. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein

CONCLUSIONI

La diagnosi e la terapia della CAVD rimane una importante sfida della moderna Cardiologia. Per migliorare la stratificazione del rischio ed ottimizzare il trattamento dei pazienti, in particolare l'impianto di ICD, sono necessari ulteriori progressi della nostra conoscenza in tema di genetica, patobiologia, storia naturale, prognosi ed efficacia della terapia sulla base di studi prospettici a lungo termine su ampie popolazioni di pazienti.

RIASSUNTO

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (CAVD) è una malattia ereditaria del muscolo cardiaco che predispone all'insorgenza di aritmie ventricolari e morte improvvisa, particolarmente nel giovane e nell'atleta. La forma classica di malattia interessa prevalentemente il ventricolo destro, ma esistono delle varianti fenotipiche caratterizzate da precoce e prevalente coinvolgimento del ventricolo sinistro (forma a "dominanza sinistra") che dimostrano come la CAVD sia una patologia genetica del miocardio che colpisce entrambi i ventricoli. La diagnosi è multiparametrica e si basa su una serie di criteri che comprendono alterazioni ECG, manifestazioni aritmiche, anomalie morfo-funzionali ventricolari e difetti genetico-molecolari. Lo scopo principale della terapia è la prevenzione della morte improvvisa aritmica. L'impianto del defibrillatore è l'unica strategia terapeutica in grado di proteggere dalla morte improvvisa, ma è riservato a pazienti selezionati da un'accurata stratificazione del rischio aritmico data l'elevata incidenza di complicanze a distanza, i costi ed il significativo impatto psicologico, specialmente sul paziente giovane. Gli altri interventi terapeutici, farmacologici e non, sono palliativi e rivolti a migliorare i sintomi e rallentare la progressione della malattia. La cura definitiva della CAVD richiederà in futuro lo sviluppo di strategie terapeutiche dirette a modificare i meccanismi molecolari della malattia.

Parole chiave. Cardiomiopatia aritmogena; Defibrillatore impiantabile; Diagnosi; Stratificazione del rischio; Terapia.

U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart* 2005;91:1167-72.

11. Cerrone M, Lin X, Zhang M, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associated with a Brugada syndrome phenotype. Circulation 2014;129:1092-103.

Lo studio ha dimostrato una sovrapposizione tra la sindrome di Brugada e la cardiomiopatia aritmogena, poiché mutazioni delle proteine desmosomiali non solo possono causare la cardiomiopatia ma sono anche in grado di interferire con le correnti ioniche cellulari e creare un substrato aritmico a livello cellulare indipendentemente dal grado di sostituzione fibro-adiposa.

12. Delmar M, Liang FX. Connexin43 and the regulation of intercalated disc function. Heart Rhythm 2012;9:835-8.

13. Gomes J, Finlay M, Ahmed AK, et al. Electrophysiological abnormalities precede

overt structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to mutations in desmoplakin - a combined murine and human study. *Eur Heart J* 2012; 33:1942-53.

14. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (naxos disease). *Heart Rhythm* 2004;1:3-11.

15. Rizzo S, Lodder EM, Verkerk AO, et al. Intercalated disc abnormalities, reduced Na⁺ current density, and conduction slowing in desmoglein-2 mutant mice prior to cardiomyopathic changes. *Cardiovasc Res* 2012;95:409-18.

16. Sato PY, Musa H, Coombs W, et al. Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes. *Circ Res* 2009;105:523-6.

17. Migliore F, Zorzi A, Silvano M, et al. Clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Curr Pharm Des* 2010;16:2918-28.

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;71:215-8.

19. **Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-41.**
I criteri diagnostici del 2010 hanno introdotto per la prima volta le categorie diagnostiche "borderline" e "possibile", con lo scopo di aumentare la sensibilità diagnostica per forme iniziali o minori di malattia, specialmente nell'ambito delle forme familiari.

20. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1445-50.

21. Basso C, Ronco F, Marcus F, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J* 2008;29:2760-71.

22. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, 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;45:860-5.

23. Teske AJ, Cox MG, Te Riele AS, et al. Early detection of regional functional abnormalities in asymptomatic ARVD/C gene

carriers. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:997-1006.

24. Quarta G, Husain SI, Flett AS, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:16.

25. Bauce B, Frigo G, Benini G, et al. Differences and similarities between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and athlete's heart adaptations. *Br J Sports Med* 2010;44:148-54.

26. Steriotis AK, Bauce B, Daliento L, et al. Electrocardiographic pattern in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;103:1302-8.

27. Migliore F, Zorzi A, Silvano M, et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:167-76.

28. Zorzi A, Migliore F, Elmaghawry M, et al. Electrocardiographic predictors of electroanatomic scar size in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: implications for arrhythmic risk stratification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1321-7.

29. Corrado D, Basso C, Leoni L, et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:731-9.

30. O'Donnell D, Cox D, Bourke J, Mitchell L, Furniss S. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. *Eur Heart J* 2003;24:801-10.

31. Gottlieb I, Macedo R, Bluemke DA, Lima JA. Magnetic resonance imaging in the evaluation of non-ischemic cardiomyopathies: current applications and future perspectives. *Heart Fail Rev* 2006;11:313-23.

32. Marra MP, Leoni L, Bauce B, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:91-100.

33. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1485-96.

34. Pezawas T, Stix G, Kastner J, Schneider B, Wolzt M, Schmidinger H. Ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: clinical presentation, risk stratification and results of long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2006;107:360-8.

35. Piccini JP, Dalal D, Roguin A, et al. Predictors of appropriate implantable defibrillator therapies in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm* 2005;2:1188-94.

36. Schuler PK, Haegeli LM, Saguner AM, et al. Predictors of appropriate ICD therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care center. *PLoS One* 2012;7:e39584.

37. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:119-25.

38. Marcus FI, Estes NA, Link MS. The clinical utility of electrophysiological study to predict adverse outcomes in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;111:1236.

39. 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; 296:1593-601.

40. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959-63.

41. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation* 2006;114:1799-806.

42. **James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1290-7.**

Il lavoro ha dimostrato che l'attività fisica abituale aumenta la penetranza della malattia e la severità delle manifestazioni fenotipiche nei soggetti portatori di mutazioni desmosomiali.

43. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 1994;89:667-83.

44. Philips B, Madhavan S, James C, et al. High prevalence of catecholamine-facilitated focal ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:160-6.

45. Zou J, Cao K, Yang B, et al. Dynamic substrate mapping and ablation of ventricular tachycardias in right ventricular dysplasia. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;11:37-45.

46. Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, et al.

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110:2293-8.

47. Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, et al. Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 2005;111: 3209-16.

48. Miljoen H, State S, de Chillou C, et al. Electroanatomic mapping characteristics of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Europace* 2005;7:516-24.

49. Satomi K, Kurita T, Suyama K, et al. Catheter ablation of stable and unstable ventricular tachycardias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:469-76.

50. Dalal D, Jain R, Tandri H, et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 432-40.

51. Nogami A, Sugiyasu A, Tada H, et al. Changes in the isolated delayed component as an endpoint of catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: predictor for long-term success. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:681-8.

52. Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2009;120:366-75.

53. Philips B, Madhavan S, James C, et al.

Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:499-505.

54. Berruezo A, Fernandez-Armenta J, Mont L, et al. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:111-21.

55. Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, long QT syndrome, or no structural heart disease. *Am Heart J* 1994;127:1151-8.

56. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003; 108:3084-91.

57. Link MS, Wang PJ, Haugh CJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol* 1997;1:41-8.

58. Tavernier R, Gevaert S, De Sutter J, et al. Long term results of cardioverter-defibrillator implantation in patients with right ventricular dysplasia and malignant ventricular tachyarrhythmias. *Heart* 2001;85: 53-6.

59. Wichter T, Paul TM, Eckardt L, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? *Herz* 2005;30:91-101.

60. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right

ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:400-8.

61. Boriani G, Artale P, Biffi M, et al. Outcome of cardioverter-defibrillator implant in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2007; 22:184-92.

62. Corrado D, Calkins H, Link MS, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;122:1144-52.

Questo studio multicentrico prospettico sulla terapia con defibrillatore ha dimostrato che il defibrillatore è salvavita anche in prevenzione primaria e identifica dei fattori di rischio utili a selezionare i pazienti che ne beneficiano maggiormente.

63. Patel HC, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010;12:598-613.

64. Ingles J, Sarina T, Kasparian N, Semсарian C. Psychological wellbeing and post-traumatic stress associated with implantable cardioverter defibrillator therapy in young adults with genetic heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:3779-84.

65. Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6: 562-8.

66. Tedford RJ, James C, Judge DP, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:289-90.