

## *La storia naturale della cardiomiopatia aritmogena: gli aspetti clinici*

Alessandro Zorzi

05/05/2023

### **1. Patogenesi**

La cardiomiopatia aritmogena è una malattia geneticamente determinata dovuta a un difetto delle proteine desmosomiali che costituiscono le strutture di connessione intercellulare. Tale difetto comporta una ridotta resistenza meccanica dei miociti che vanno progressivamente incontro a morte lasciando il posto a tessuto fibro-adiposo sostitutivo.

Nonostante la patologia sia trasmissibile con carattere autosomico dominante, solamente circa la metà dei pazienti con cardiomiopatia aritmogena presenta altri familiari affetti poiché la malattia si caratterizza per penetranza incompleta e manifestazioni fenotipiche variabili sia in termini di età d'esordio che di gravità.

### **2. Aspetti anatomo-patologici**

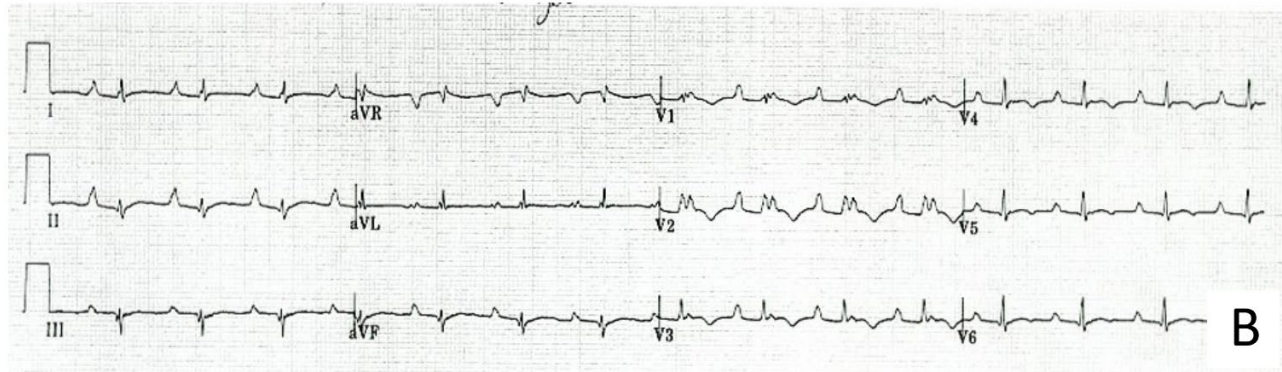
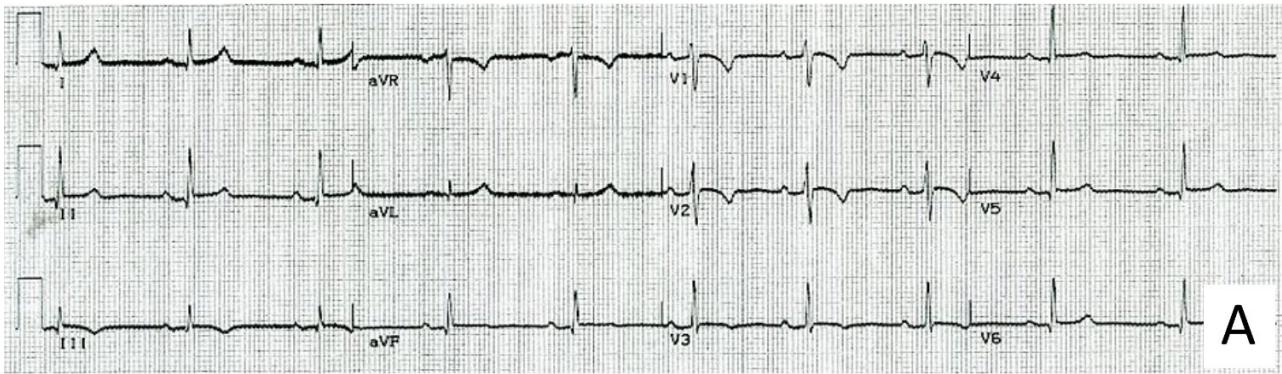
L'aspetto peculiare della cardiomiopatia aritmogena è la presenza di aree di sostituzione fibro-adiposa conseguente alla perdita di miociti con desmosomi geneticamente difettosi. Il processo patologico inizia sul versante subepicardico della parete ventricolare dal momento che lo stress parietale, che favorisce la rottura dei desmosomi e la conseguente necrosi o apoptosi cellulare, è maggiore rispetto al subendocardio. Nel ventricolo destro con il passare del tempo la lesione diviene transmurale rendendo la parete aneurismatica e talmente sottile da poter essere trans-illuminata. Invece, a causa del maggior spessore parietale, la sostituzione fibro-adiposa nel ventricolo sinistro rimane generalmente confinata alle sole porzioni subepicardiche: ciò, come verrà discusso oltre, presenta delle importanti ricadute diagnostiche.

La cardiomiopatia aritmogena non colpisce il cuore in maniera omogenea ma si caratterizza per un coinvolgimento regionale. Nella variante più comune a dominanza destra, la sostituzione fibroadiposa si osserva in particolare in tre aree distinte del ventricolo destro che rappresentano il cosiddetto "triangolo della displasia" (tratto di efflusso, l'apice e la regione inferiore basale o sotto-tricusidale) mentre il ventricolo sinistro viene interessato in minor misura. Esistono però delle "varianti fenotipiche" caratterizzate da un precoce coinvolgimento del ventricolo sinistro, che può procedere in parallelo (variante "biventricolare") o prevalere rispetto a quello del ventricolo destro (variante a "dominanza sinistra"). Questi dati hanno portato alla evoluzione della iniziale definizione di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro che viene attualmente considerata una malattia genetica del cuore intero e definita quindi semplicemente "Cardiomiopatia Aritmogena"

### **3. Manifestazioni cliniche**

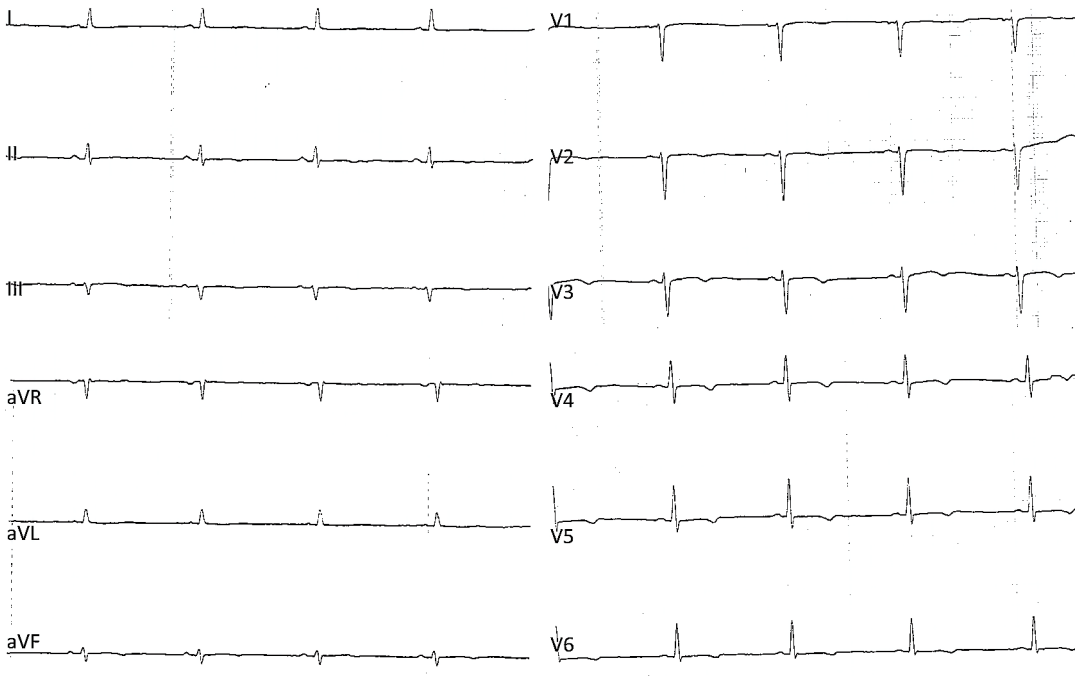
La cardiomiopatia aritmogena si caratterizza per molteplici manifestazioni cliniche quali alterazioni elettrocardiografiche, aritmie ventricolari, e anomalie morfo-funzionali.

La più comune anomalia elettrocardiografica associata alla cardiomiopatia aritmogena è l'inversione delle onde T nelle derivazioni che esplorano il ventricolo destro (V1-V4). Accanto ad essa possono osservarsi anomalie del complesso QRS espressione della alterazione della conduzione dell'impulso elettrico a causa della presenza di aree di sostituzione fibroadiposa (aumento di durata del QRS, blocco di branca destra, onda epsilon) (Figura 1).



**Elettrocardiogramma di pazienti affetto da forma classica (a dominanza destra) di cardiomiopatia aritmogena.** A) Forma iniziale, caratterizzata da onde T negative in V1-V3 B) Forma avanzata, caratterizzata da multiple anomalie quali ingrandimento atriale destro, blocco atrioventricolare di primo grado, bassi voltaggi del QRS, onda epsilon in V1-V3 e alterazioni diffuse della ripolarizzazione

I bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni periferiche sono invece una classica manifestazione delle varianti che coinvolgono il ventricolo sinistro (Figura 2).

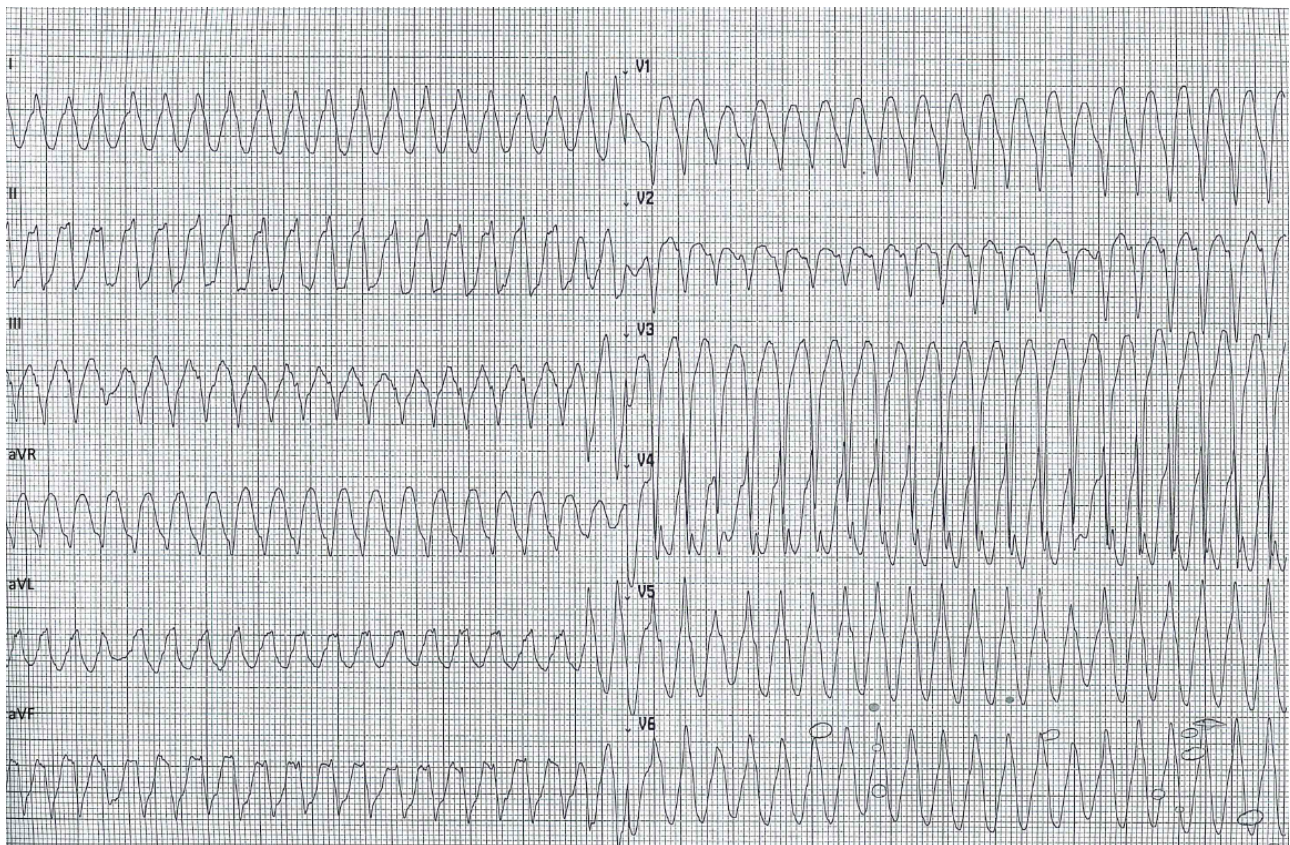


**Elettrocardiogramma di paziente affetto da cardiomiopatia aritmogena a prevalentemente coinvolgimento del ventricolo sinistro.** Si notino le onde T invertite nelle derivazioni V4-V6 e i bassi voltaggi del complesso QRS nelle derivazioni precordiali destre.



Poiché le alterazioni dell'elettrocardiogramma sono presenti nella maggior parte dei pazienti con cardiomiopatia aritmogena, programmi di screening basati sull'ECG (come la visita medico-sportiva) possono favorire una diagnosi precoce di malattia in soggetti asintomatici e risultare potenzialmente salvavita.

Le aritmie ventricolari rappresentano la manifestazione fenotipica principale della malattia e possono presentare diversi livelli di gravità: dalla semplice extrasistolia ventricolare, alle tachicardie ventricolari non sostenute o sostenute, alla fibrillazione ventricolare. I sintomi aritmici che i pazienti possono lamentare sono cardiopalmo, pre-sincope, sincope o arresto cardiaco. Il rischio di morte improvvisa aritmica è il principale elemento che condiziona la prognosi della malattia ed è il principale bersaglio terapeutico. Nella fase iniziale della malattia, le aritmie ventricolari riconoscono un meccanismo principalmente "cellulare" e sono dovute all'aumentato automatismo elettrico di cardiomiociti che si trovano nel contesto di tessuto fibroadiposo. La fibrillazione ventricolare in questa fase è spesso precipitata da riattivazioni infiammatorie della malattia (*hot phases*) che si caratterizzano per sintomi e segni tipici della miopericardite e aumento dell'instabilità elettrica. In fase più avanzata, predominano le tachicardie ventricolari da rientro in relazione alla cicatrice fibroadiposa. La morfologia classica delle aritmie ventricolari della cardiomiopatia aritmogena è "tipo blocco di branca sinistra" (complesso QRS negativo in V1) ad espressione della loro origine dal ventricolo destro (Figura 3).

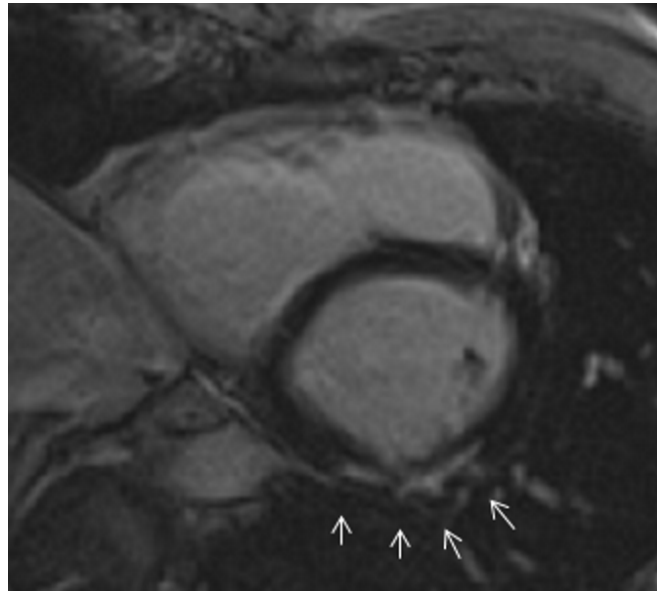


*Tachicardia ventricolare sostenuta con morfologia "tipo blocco di branca sinistra" in paziente con cardiomiopatia aritmogena*

Dal punto di vista morfo-funzionale, le forme classiche di malattia si caratterizzano per dilatazione del tratto di efflusso o dell'intero ventricolo destro e anomalie della cinetica regionale (acinesia o discinesia) che possono colpire uno o più segmenti del ventricolo destro. Anche se le anomalie della cinetica regionale possono causare una riduzione della contrattilità globale del ventricolo destro, la disfunzione ventricolare non è mai omogenea. Tale peculiarità, che riflette la distribuzione segmentaria delle cicatrici fibro-adipose, è fondamentale per la diagnosi differenziale con altre malattie a coinvolgimento del ventricolo destro (per esempio le cardiopatie

congenite o l'ipertensione polmonare). Solo negli stadi avanzati della malattia la progressione della disfunzione del ventricolo destro ed il successivo coinvolgimento del ventricolo sinistro possono generare un quadro indistinguibile dalla cardiomiopatia dilatativa biventricolare. Nella maggior parte dei pazienti, tuttavia, la disfunzione ventricolare non raggiunge mai una gravità tale da causare scompenso cardiaco sintomatico.

Nelle forme a dominanza sinistra è invece tipica la presenza di cicatrici del ventricolo sinistro, che possono sfuggire all'ecocardiogramma e possono essere identificate solo grazie alla risonanza magnetica, come l'esempio mostrato in figura



*Accumulo di mezzo di contrasto (late gadolinium enhancement) nella porzione subepicardica della parete infero-laterale del ventricolo sinistro in un paziente con cardiomiopatia aritmogena biventricolare.*

#### **4. Diagnosi**

I criteri diagnostici della Cardiomiopatia Aritmogena sono stati elaborati da una Task Force Internazionale di esperti per la prima volta nel 1994 e successivamente aggiornati nel 2010 allo scopo di aumentare la sensibilità nei confronti delle forme “minori” di malattia, particolarmente per favorire una diagnosi precoce nei membri familiari di soggetti affetti da cardiomiopatia aritmogena. Inoltre, a differenza dei precedenti, i nuovi criteri forniscono valori quantitativi per la valutazione delle anomalie morfologiche e funzionali del ventricolo destro sia all'ecocardiografica che alla risonanza magnetica. I criteri diagnostici appartengono a sei categorie, che riflettono le principali manifestazioni clinico-patologiche della malattia. Poiché nessun test è sufficientemente specifico, 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).

Il limite principale degli attuali criteri diagnostici è la loro scarsa sensibilità per le varianti di cardiomiopatia aritmogena a prevalente coinvolgimento del ventricolo sinistro. Queste varianti presentano alterazioni speculari rispetto alle forme classiche a prevalente interessamento del ventricolo destro: inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali sinistre (V4-V6) e aritmie ventricolari con morfologia del QRS tipo blocco di branca destra. All'ecocardiogramma, invece, le alterazioni della contrattilità parietale sono solitamente lievi o addirittura assenti. 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 traduce in evidenti alterazioni della cinetica regionale. Per ovviare a questo problema, nel 2020 sono stati provisti dei nuovi criteri (“Criteri di Padova”).

Categories	Criteria	Changes
I. Global or regional dysfunction and structural alteration	<ul style="list-style-type: none"> <li>RV WMA <i>plus</i> dilatation/dysfunction</li> <li>RV WMA in isolation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modified in <i>major</i> criterion only; reference values of EDV and EF modified according to the imaging test specific monograms for age, sex, and BSA</li> <li>New <i>minor</i> criterion</li> </ul>
II. Tissue characterization	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibrofatty myocardial replacement on EMB</li> <li>RV LGE on CMR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modified in <i>major</i> criterion only</li> <li>New <i>major</i> criterion</li> </ul>
III. Repolarization abnormalities	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inverted T waves in right precordial leads</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unchanged</li> </ul>
IV. Depolarization and conduction abnormalities	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epsilon waves</li> <li>Late potentials by SAECC</li> <li>QRS terminal activation delay in right precordial leads</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Downgraded to <i>minor</i> criterion</li> <li>Not included</li> <li>Unchanged</li> </ul>
V. Arrhythmias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nonsustained and sustained VT with LBBB morphology</li> <li>Frequent ventricular extrasystoles (&gt;500 per 24 h)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unchanged</li> <li>Modified in <i>major</i> or <i>minor</i> criterion according to the morphology of the ectopic QRS</li> </ul>
VI. Family history/genetics	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical or pathological diagnosis in a first-degree relative</li> <li>Identification of a pathogenic or likely pathogenic mutation</li> <li>History of either suspected ARVC or premature SCD caused by suspected ARVC in a first-degree relative</li> <li>Clinical or pathological diagnosis in a second-degree relative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unchanged (<i>major</i>)</li> <li>Unchanged (<i>major</i>)</li> <li>Unchanged (<i>minor</i>)</li> <li>Unchanged (<i>minor</i>)</li> </ul>

ARVC indicates arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BSA, body surface area; CMR, cardiac magnetic resonance; EDV, end diastolic volume; EF, ejection fraction; EMB, endomyocardial biopsy; LBBB, left bundle-branch block; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricle; RV, right ventricle; SAECC, signal averaged ECG; SCD, sudden cardiac death; TF, Task Force; VT, ventricular tachycardia; and WMA, wall motion abnormalities (ie, regional RV akinesia, dyskinesia, or bulging).

### *Le principali innovazioni dei Criteri di Padova per la diagnosi di cardiomiopatia aritmogena*

## 5. Prognosi e terapia

La prognosi della cardiomiopatia aritmogena è condizionata prevalentemente dal rischio di morte improvvisa che può rappresentare la manifestazione d’esordio di malattie e colpire persone precedentemente asintomatiche e non consapevoli della loro condizione. Poiché le aritmie ventricolari sono favorite dalla stimolazione adrenergica nel corso dell’esercizio fisico, gli atleti con cardiomiopatia aritmogena occulta sono particolarmente a rischio di morte improvvisa. Invece, nei pazienti in cui sono state intraprese le misure terapeutiche adeguate con l’obiettivo di ritardare la progressione di malattia e prevenire la morte improvvisa aritmica la prognosi è generalmente buona con una mortalità inferiore all’1%/anno. Solo in una minoranza di casi la disfunzione ventricolare raggiunge una gravità tale da richiedere un trapianto cardiaco: al contrario, nella maggior parte la malattia ad un certo punto della vita diventa “stabile”.

I cardini della terapia della cardiomiopatia aritmogena sono quattro:

- 1) *Misure igienico-comportamentali*: sia studi sperimentali su modelli animali che indagini epidemiologiche hanno dimostrato che l’esercizio fisico intenso promuove lo sviluppo e la progressione della malattia e favorisce l’insorgenza di aritmie. Pertanto l’attività fisica sportiva agonistica va sconsigliata non solo ai pazienti con diagnosi “definitiva” di cardiomiopatia aritmogena ma anche ai portatori di mutazione desmosomiale senza o con segni lievi di malattia. Non vi è invece controindicazione assoluta alla pratica di attività fisica con basso impegno cardiovascolare, specialmente se il paziente è in trattamento con farmaci beta-bloccanti;
- 2) *Stratificazione del rischio aritmico e prevenzione della morte improvvisa*: poichè la storia naturale della malattia è contraddistinta dalla instabilità elettrica ventricolare e dal rischio di morte improvvisa, il principale provvedimento terapeutico è l’impianto di defibrillatore nei soggetti ad alto rischio. In questa categoria sono compresi i soggetti con storia di arresto cardiaco o tachicardia ventricolare sostenuta (prevenzione secondaria) o pazienti con fattori di rischio come la documentazione di tachicardia

ventricolare non sostenuta, la storia di sincope di possibile natura aritmica o la presenza di disfunzione ventricolare moderato-severa (prevenzione primario).

- 3) *Trattamento delle aritmie sintomatiche con farmaci o ablazione*: le opzioni terapeutiche farmacologiche nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena ed aritmie sintomatiche comprendono l'uso di beta-bloccanti, farmaci anti-aritmici e ablazione transcateretere. Il razionale dell'utilizzo dei beta-bloccanti è duplice: da un lato riducendo lo stress di parete rallentano la progressione di malattia, dall'altra riducono il tono simpatico e di conseguenza ostacolano l'insorgenza di aritmie. Per tale motivo l'utilizzo dei beta-bloccanti è raccomandato in tutti i pazienti con diagnosi di cardiomiopatia aritmogena. Farmaci antiaritmici come sotalolo e amiodarone (da solo o in combinazione con i beta-bloccanti) sono impiegati per il trattamento sintomatico delle aritmie ventricolari, ma non garantiscono la protezione dalla morte improvvisa e non possono sostituire l'impianto di defibrillatore in pazienti ad alto rischio. L'ablazione transcateretere è una valida alternativa terapeutica per pazienti con tachicardia ventricolare recidivanti nonostante la terapia farmacologica (o che non desiderano i farmaci). I risultati della ablazione transcateretere "in acuto" sono in genere soddisfacenti ma purtroppo l'incidenza di recidive aritmiche nel follow-up è significativa a causa della natura progressiva della malattia. Inoltre, analogamente a quanto già detto per i farmaci antiaritmici, l'ablazione transcateretere della tachicardia ventricolare non protegge il paziente dalla morte improvvisa e non può essere considerata un'alternativa all'impianto di ICD;
- 4) *Terapia anti-scompenso*: I pazienti con cardiomiopatia aritmogena e disfunzione sistolica ventricolare, specialmente in presenza di sintomi, necessitano di una terapia anti-scompenso tradizionale che prevede l'impiego di farmaci ace-inibitori/sartanici, beta-bloccanti, antialdosteronici e diuretici.

## **Bibliografia**

1. 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
2. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015; 36:3227-37.
3. Zorzi A, Rigato I, Bauce B, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: risk stratification and indications for defibrillator therapy. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18:57.
4. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017; 5:376:61-72.
5. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res* 2017; 121:784-802
6. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2023 Apr 26;25(Suppl C):C144-C154