

La ricerca Clinica sulla Cardiomiopatia aritmogena

Michela Casella

31/05/2023

La ricerca clinica nella cardiomiopatia aritmogena si fonda su 3 pilastri fondamentali: miglioramento dell'iter diagnostico, valutazione di nuove terapie e/o azione su fattori trigger in modo da rallentare la progressione della patologia, e infine sulla prevenzione degli eventi aritmici ventricolari potenzialmente fatali.

ITER DIAGNOSTICO

La diagnosi di cardiomiopatia aritmogena si basa sul raggiungimento di uno score predefinito analizzando dei criteri diagnostici che tengono in considerazione aspetti ecografici, clinica positiva per aritmie, dati morfo-funzionali di imaging cardiaco, dati istologici e dati di anamnesi familiare.

TABLE 2 Current TFC for the Diagnosis of ARVC		
Modality	Major Criteria	Minor Criteria
I. Global or regional dysfunction and structural alterations		
Echocardiogram ^a	- Regional RV abnormalities^b and 1 of the following: - PLAX - RVOT ≥ 32 mm or RVOT/BSA ≥ 19 mm/m² - PSAX - RVOT ≥ 36 mm or RVOT/BSA ≥ 21 mm/m² - FAC $\leq 33\%$	- Regional RV abnormalities^c and 1 of the following: - PLAX - RVOT 29-31 mm or RVOT/BSA 16-18 mm/m² - PSAX - RVOT 32-35 mm or RVOT/BSA 18-20 mm/m² - FAC 34%-40%
CMR ^a	- Regional RV abnormalities^d and 1 of the following: - RV volume/BSA ≥ 110 mL/m² (male) or ≥ 100 mL/m² (female) - RVEF $\leq 40\%$	- Regional RV abnormalities^d and 1 of the following: - RV volume/BSA 100-109 mL/m² (male) or 90-99 mL/m² (female) - RVEF 40%-44%
RV angiography	Regional RV abnormalities^b	
II. Tissue characterization of wall		
EMB (≥ 1 sample from RV free wall)	Residual myocytes $< 60\%$ (morphometric analysis) or $< 50\%$ (if estimated), with fibrous replacement (with or without fatty replacement)	Residual myocytes 60%-75% (morphometric analysis) or 50%-65% (if estimated), with fibrous replacement (with or without fatty replacement)
III. Repolarization abnormalities		
ECG	TWI V₁-V₃ (or beyond) in individuals aged > 14 y without cRBBB^e	- TWI V₁-V₂ in individuals aged > 14 y without cRBBB^e (or V₄-V₆) - TWI V₁-V₄ in individuals aged > 14 y with cRBBB^e
IV. Depolarization/conduction abnormalities		
ECG	Epsilon wave in V₁, V₂, or V₃	≥ 55 ms terminal activation duration^f in V₁, V₂, or V₃, without cRBBB
SAECG		Late potentials^g (requires QRS interval duration < 110 ms on standard ECG)
V. Ventricular arrhythmias		
12-lead ECG or Holter monitor	VT^h - LBBB configuration and superiorⁱ axis	VT^h - LBBB configuration and inferiorⁱ or unknown axis
Holter monitor		> 500 PVCs per 24 h
VI. Family history		
Clinical	- ARVC confirmed in FDR who meets current TFC - ARVC confirmed pathologically^k in FDR	- History of ARVC in FDR where it is not possible/practical to determine whether they meet current TFC - SCD in FDR aged < 35 y resulting from suspected ARVC - ARVC confirmed pathologically^k or by current TFC in second-degree relative
Genetic	Identification of a pathogenic mutation categorized as associated or probably associated with ARVC in the patient	
Clinical diagnosis criteria		
- Definite - Borderline - Possible	2 major or 1 major + 1 minor or 4 minor 1 major + 1 minor or 3 minor 1 major or 2 minor	

Criteri diagnostici secondo Task Force del 2010 ¹

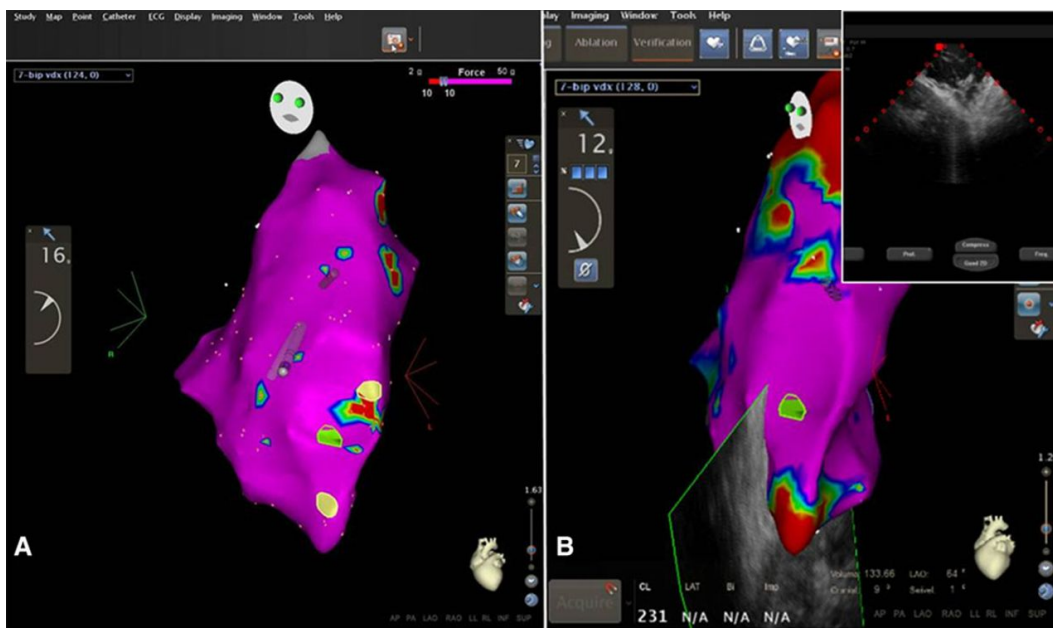
Questi criteri diagnostici sono stati elaborati per la prima volta nel 1994 da una Task Force Internazionale di esperti e successivamente aggiornati nel 2010 allo scopo di aumentarne la sensibilità nei confronti delle forme “minori” di malattia, particolarmente per favorire una diagnosi precoce nei membri familiari di soggetti affetti da cardiomiopatia aritmogena¹.

Il limite principale degli attuali criteri diagnostici è la loro scarsa sensibilità per le varianti di cardiomiopatia aritmogena non classiche, quindi quelle a prevalente coinvolgimento del ventricolo sinistro o a coinvolgimento biventricolare. Per ovviare a questo problema, nel 2020 sono stati provisti dei nuovi criteri, i criteri di Padova².

“Padua criteria” for diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy.

Category	Right ventricle (upgraded 2010 ITF diagnostic criteria)	Left ventricle (new diagnostic criteria)
I. Morpho-functional ventricular abnormalities	<i>By echocardiography, CMR or angiography: Major</i> - Regional RV akinesia, dyskinesia, or bulging <i>plus</i> one of the following: - global RV dilatation (increase of RV EDV according to the imaging test specific nomograms) - global RV systolic dysfunction (reduction of RV EF according to the imaging test specific nomograms) <i>Minor</i> - Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall	<i>By echocardiography, CMR or angiography: Minor</i> - Global LV systolic dysfunction (depression of LV EF or reduction of echocardiographic global longitudinal strain), with or without LV dilatation (increase of LV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex, and BSA) <i>Minor</i> - Regional LV hypokinesia or akinesia of LV free wall, septum, or both
II. Structural myocardial abnormalities	<i>By CE-CMR: Major</i> - Transmural LGE (stria pattern) of ≥ 1 RV region(s) (inlet, outlet, and apex in 2 orthogonal views) <i>By EMB (limited indications): Major</i> - Fibrous replacement of the myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty tissue	<i>By CE-CMR: Major</i> LV LGE (stria pattern) of ≥ 1 Bull's Eye segment(s) (in 2 orthogonal views) of the free wall (subepicardial or midmyocardial), septum, or both (excluding septal junctional LGE)
III. Repolarization abnormalities	<i>Major</i> - Inverted T waves in right precordial leads (V₁, V₂, and V₃) or beyond in individuals with complete pubertal development (in the absence of complete RBBB) <i>Minor</i> - Inverted T waves in leads V1 and V2 in individuals with completed pubertal development (in the absence of complete RBBB) - Inverted T waves in V1, V2, V3 and V4 in individuals with completed pubertal development in the presence of complete RBBB.	<i>Minor</i> Inverted T waves in left precordial leads (V₄-V₆) (in the absence of complete LBBB)
IV. Depolarization abnormalities	<i>Minor</i> - Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V1 to V3) - Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V1, V2, or V3 (in the absence of complete RBBB)	<i>Minor</i> Low QRS voltages (<0.5 mV peak to peak) in limb leads (in the absence of obesity, emphysema, or pericardial effusion)
V. Ventricular arrhythmias	<i>Major</i> - Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology <i>Minor</i> - Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with inferior axis (“RVOT pattern”)	<i>Minor</i> Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia with a RBBB morphology (excluding the “fascicular pattern”)
VI. Family history/genetics	<i>Major</i> - ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria - ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first degree relative - Identification of a pathogenic or likely pathogenetic ACM mutation in the patient under evaluation <i>Minor</i> - History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets diagnostic criteria - Premature sudden death (<35 years of age) due to suspected ACM in a first-degree relative - ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in a second-degree relative	

Il criterio diagnostico istologico, che può essere ottenuto mediante biopsia endomiocardica, ha nel tempo perso importanza tanto che, in alcuni recenti lavori, viene addirittura escluso dall'iter diagnostico³. Il nostro gruppo ha però dimostrato su ampie casistiche come un approccio di biopsia guidata da alterazioni di substrato ventricolare visibili a un mappaggio elettroanatomico e all'eco intracardiaco in real-time permettano di ottenere un elevato potere diagnostico e come permettano di raggiungere la diagnosi clinica in una importante porzione di pazienti; tale approccio è particolarmente utile nelle forme non classiche di cardiomiopatia aritmogena. Inoltre il dato istologico permette di evidenziare forme di cardiopatia aritmogena con una componente infiammatoria attiva, dando quindi indicazione su un eventuale approccio terapeutico specifico⁴⁻⁶.



Biopsia endomiocardica guidata dal mappaggio elettroanatomico e dall'eco intracardiaco

Nell'iter diagnostico, un altro caposaldo è rappresentato dall'analisi genetica che però, al momento permette di evidenziare un gene modificato patogenetico solo nel 40% dei casi. In questo campo la ricerca sta progredendo rapidamente tanto che si comincia a differenziare le varie forme di cardiomiopatia aritmogena in base alla mutazione genetica alla base della patologia stessa⁷.

PROGRESSIONE DELLA PATOLOGIA

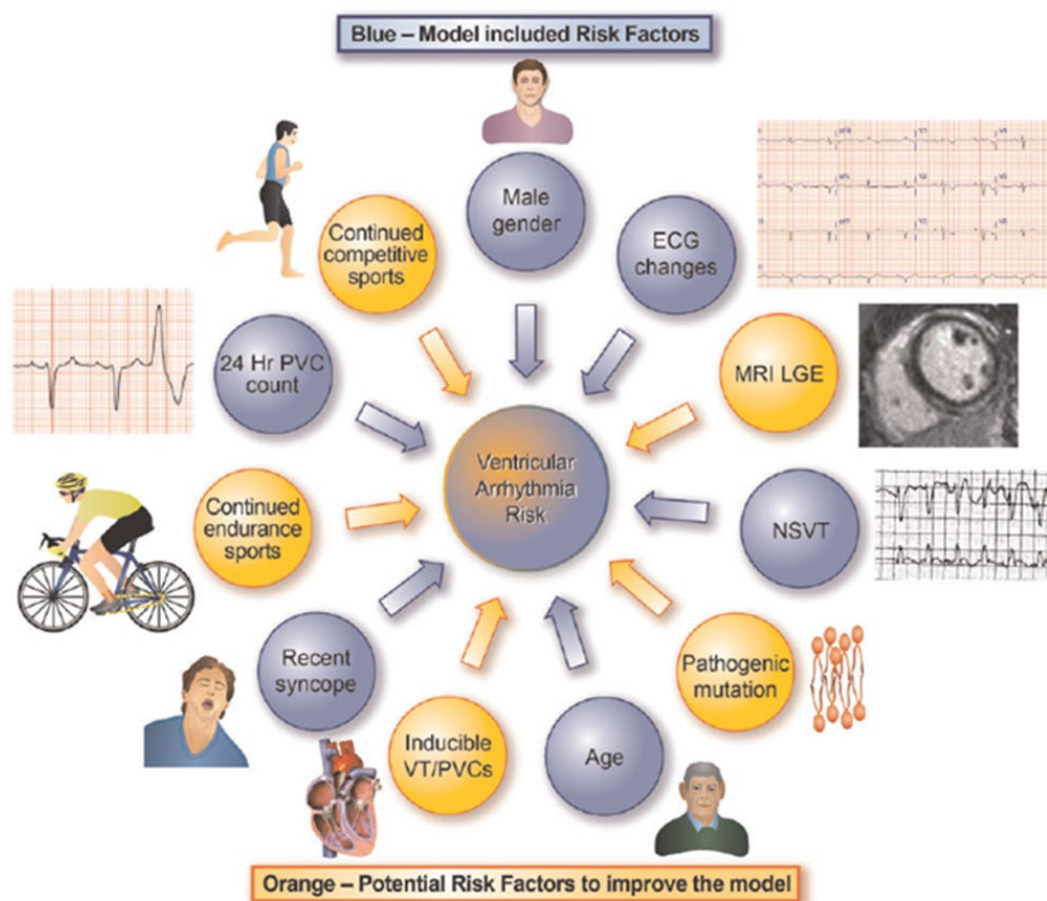
Al momento non esiste una terapia farmacologica che eviti la progressione della malattia. Sono in corso tre trial farmacologici che utilizzano farmaci già presenti sul mercato e che, sfruttando la loro azione antiinfiammatoria e antiossidante, sembra possano rallentare il processo di sostituzione fibroadiposa dei cardiomiociti riducendo gli eventi aritmici e la progressione verso lo scompenso cardiaco. Le molecole

studiate sono lo spironolattone, un diuretico risparmiatore di potassio, l'atorvastatina⁸, una statina utilizzata nella riduzione dei valori di colesterolo, e la flecainide, un antiaritmico di classe 1c.

Non esistendo una terapia mirata alla patologia, le uniche indicazioni riguardano lo stile di vita e in particolare l'astensione dall'attività sportiva. Infatti 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 aritmie⁹. Pertanto l'attività fisica sportiva agonistica va sconsigliata 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. Esistono inoltre ricerche che mostrano che alcuni varianti genetiche possono essere meno sensibili allo sforzo fisico come trigger di patologia¹⁰. Inoltre alcune ricerche sono finalizzate a capire la maggiore incidenza della patologia nei pz di sesso maschile verosimilmente legata a fattori ormonali.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ARITMICO

Elemento fondamentale della ricerca clinica è poter stratificare il rischio aritmico del paziente in modo da poterne prevenire la morte cardiaca improvvisa. Infatti la cardiomiopatia aritmogena è contraddistinta dalla instabilità elettrica ventricolare e dal rischio di morte improvvisa; tale rischio è presente anche nelle forme iniziali quando la diagnosi è ancora molto difficile da raggiungere. La stratificazione del rischio si pone come obiettivo l'identificare i pazienti a più alto rischio e quindi di proteggerli con l'impianto di un defibrillatore che, attualmente, è l'unico presidio efficace nel trattare le aritmie ventricolari potenzialmente fatali. Su questo pilastro della ricerca clinica esiste una numerosa e recentissima letteratura che, partendo da ampie casistiche provenienti da studi internazionali, ha identificato dei criteri di rischio e ha portato alla progettazione di uno score di rischio che è disponibile in rete (www.ARVCrisk.com)¹¹. Tale score è stato poi validato su differenti popolazioni, come ad esempio nelle forme non classiche di cardiomiopatia aritmogena, negli atleti, in popolazioni con diversi genotipi¹²⁻¹⁴. Inoltre lo score è continuamente aggiornato aggiungendo esami complementari che possono essere implementati per avere un potere predittivo sempre più preciso¹⁵.



Possibili fattori che possono implementare il modello di predizione del rischio aritmico nella cardiomiopatia aritmogena

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, Perazzolo Marra M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020 Nov 15;319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
3. Bosman LP, Cadrin-Tourigny J, Bourfiss M, et al. Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation. *Europace*. 2020 May 1;22(5):787-796. doi: 10.1093/europace/euaa039.
4. Casella M, Pizzamiglio F, Dello Russo A, et al. Feasibility of combined unipolar and bipolar voltage maps to improve sensitivity of endomyocardial biopsy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Jun;8(3):625-32. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002216.
5. Casella M, Dello Russo A, Bergonti M, et al. Diagnostic Yield of Electroanatomic Voltage Mapping in Guiding Endomyocardial Biopsies. *Circulation*. 2020 Sep 29;142(13):1249-1260. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046900.
6. Casella M, Bergonti M, Dello Russo A, et al. Endomyocardial Biopsy: The Forgotten Piece in the Arrhythmogenic Cardiomyopathy Puzzle. *J Am Heart Assoc*. 2021 Oct 5;10(19):e021370. doi: 10.1161/JAHA.121.021370.
7. Casella M, Gasperetti A, Sicuso R, et al. Characteristics of Patients With Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Combining Genetic and Histopathologic Findings. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020 Dec;13(12):e009005. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009005.
8. Sommariva, E.; Stadiotti, I.; Casella, M.; et al. Oxidized LDL-Dependent Pathway as New Pathogenic Trigger in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *EMBO Mol Med* **2021**, *13*, e14365, doi:10.15252/emmm.202114365.
9. 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Stuart AG, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M. *Rev Esp Cardiol* 2021 Jun;74(6):545. doi: 10.1016/j.rec.2021.05.003.
10. Lopera-Maya EA, Li S, de Brouwer R et al. Phenotypic and Genetic Factors Associated with Absence of Cardiomyopathy Symptoms in PLN:c.40_42delAGA Carriers. *J Cardiovasc Transl Res*. 2023 Jan 9. doi: 10.1007/s12265-022-10347-5.
11. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019 Jun 14;40(23):1850-1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehz103.
12. Casella M, Gasperetti A, Gaetano F, et al. Long-term follow-up analysis of a highly characterized arrhythmogenic cardiomyopathy cohort with classical and non-classical phenotypes-a real-world assessment of a novel prediction model: does the subtype really matter. *Europace*. 2020 May 1;22(5):797-805. doi: 10.1093/europace/euz352.
13. Jordà P, Bosman LP, Gasperetti A, et al. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):3041-3052. doi: 10.1093/eurheartj/ehac289.

14. Gasperetti A, Dello Russo A, Busana M, et al. Novel risk calculator performance in athletes with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020 Aug;17(8):1251-1259. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.007. Epub 2020 Mar 19.
15. Gasperetti A, Carrick RT, Costa S, et al. Programmed Ventricular Stimulation as an Additional Primary Prevention Risk Stratification Tool in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Study. *Circulation*. 2022 Nov 8;146(19):1434-1443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060866.