



VIVERE CON UNA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

IL CUORE

Il cuore, situato nel torace dietro allo sterno, è costituito da quattro cavità: due superiori, gli atri, e due inferiori, i ventricoli. Dal punto di vista funzionale, si è soliti pensare al cuore diviso in una sezione destra ed una sinistra: il sangue venoso arriva all'atrio destro e, tramite la valvola tricuspide, passa nel ventricolo destro e viene veicolato ai polmoni, grazie all'arteria polmonare. Dopo essersi caricato di ossigeno, sbocca nell'atrio sinistro tramite le vene polmonari e attraverso la valvola mitrale finisce nel ventricolo sinistro. Da questo, poi, viene spinto nell'aorta che, con le sue ramificazioni, porta il sangue al resto dell'organismo.

Ciascuna camera è formata da tre strati che, dall'interno all'esterno, sono l'endocardio, il miocardio (il muscolo vero e proprio) e il pericardio.



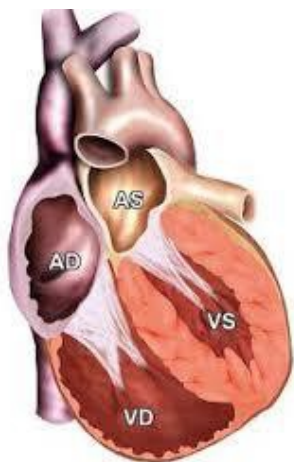
Struttura esterna ed interna di un cuore normale

COS'È LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

DESTRO

La Cardiomiopatia Aritmogena del Ventricolo Destro è una malattia che colpisce il muscolo cardiaco.

Nella variante classica, la più frequente, la malattia interessa il ventricolo destro causando la progressiva sostituzione del muscolo cardiaco da parte di grasso e tessuto fibroso, da cui il termine displasia. L'acronimo inglese ARVD/C, utilizzato in seguito in questo opuscolo, significa infatti "Arrythmogenic Right Ventricular Displasia/Cardiomyopathy". Tale alterazione strutturale è alla base delle turbe del ritmo cardiaco che si riscontrano in chi è affetto da ARVD/C, circa 1 persona ogni 5000 nel mondo.



Cuore di una persona affetta da ARVD/C, variante classica

La sua storia naturale è suddivisa in quattro fasi progressive. Insorge in modo subdolo e, passando per una fase caratterizzata dalle aritmie, approda ad una fase in cui il ventricolo destro, molto dilatato ed indebolito, non è più in grado di contrarsi efficacemente. Nello stadio terminale, questo processo è esteso anche al ventricolo sinistro. A volte la malattia può interessare fin dall'inizio ed in modo prevalente il ventricolo sinistro (variante a dominanza sinistra), altre volte esordisce coinvolgendo entrambi i ventricoli in modo più

bilanciato (variante biventricolare).

QUALI SONO I SINTOMI DELLA ARVD/C

La più precoce e più frequente manifestazione dell'ARVD/C è l'aritmia.

Una delle possibilità è quella di avvertire delle palpitazioni ovvero sentire il cuore che va veloce o che rallenta troppo, che salta un battito o sentire "il cuore in gola". Le palpitazioni sono quasi sempre una normale risposta alla paura o all'eccitazione ma, in altre circostanze, possono essere sintomo di una patologia sottostante, non necessariamente la ARVD/C.

A volte l'aritmia può essere rapida e prolungata non consentendo l'adeguata funzione di pompa del cuore e determinando l'arresto della circolazione del sangue. In questi casi il paziente può perdere conoscenza (sincope) o correre un pericolo per la vita. Talvolta la morte improvvisa può essere la prima manifestazione della malattia. Circa 1/5 delle morti cardiache improvvise al di sotto dei 35 anni sono attribuibili a questa malattia.

Nelle fasi più avanzate di malattia una possibile manifestazione è lo scompenso cardiaco, cioè quella condizione in cui il cuore non è in grado di pompare in circolo tutto il sangue di cui l'organismo ha bisogno e si ha un ristagno di liquidi a livello dei polmoni e delle parti più declivi del corpo. Esso può manifestarsi con gambe, piedi e/o addome gonfi, sensazione di mancanza di fiato mentre si è distesi o durante sforzi fisici e, in ultimo, astenia e facile affaticabilità. Nel caso della ARVC/D lo scompenso è dovuto alla progressiva perdita di muscolo cardiaco.

QUAL È LA CAUSA DELLA ARVD/C?

La ARVD/C è una malattia ereditaria: una persona affetta può trasmettere la malattia ai suoi figli, sia maschi che femmine. I pazienti affetti da ARVD/C presentano mutazioni nei geni che contengono le informazioni per

sintetizzare le proteine desmosomiali che svolgono la funzione di ponti molecolari, legando una cellula cardiaca ad un'altra e veicolando la trasmissione del segnale elettrico per la contrazione sincrona delle cellule cardiache.

I maggiori esponenti di questo gruppo di proteine sono:

- Plakofillina-2 (PKP2)
- Desmogleina-2 (DSG2)
- Desmocollina-2 (DSC2)
- Desmoplakina (DSP)
- Plakoglobina (JUP)

Quando una di queste proteine è alterata, i ponti che legano le cellule cardiache tra di loro sono difettosi. Col tempo, le cellule possono iniziare a separarsi e a morire; gli spazi che si vengono a creare vengono in parte riempiti da grasso e in parte riparati da una cicatrice.

È bene sapere comunque, che ereditare un gene mutato, non significa ereditare la malattia.

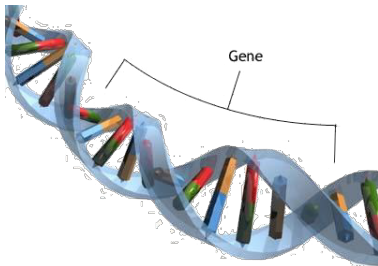
Piuttosto si eredita il rischio di sviluppare la ARVD/C; si crede, infatti, che altri fattori ambientali possano essere coinvolti e favorire l'espressione della malattia, come ad esempio l'esposizione a certi virus. La ricerca in questo campo è molto attiva, e in futuro sempre nuove informazioni ci permetteranno di fare ulteriore chiarezza.

La collaborazione del nostro centro con l'Università del Colorado e dell'Arizona ha svelato il coinvolgimento della titina (gene del sarcomero, proteina contrattile dei cardiomiociti) nell'eziopatogenesi della ARVC/D.

COME SI TRASMETTE LA ARVD/C

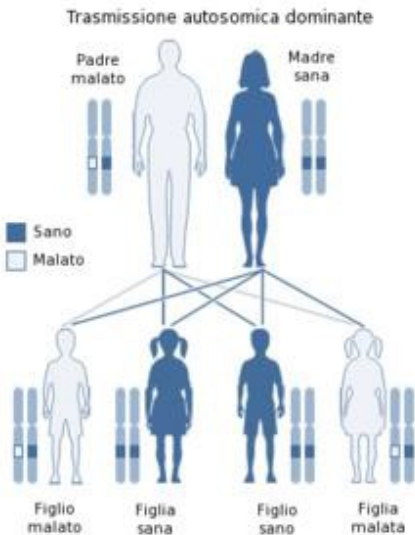
Per spiegare i meccanismi con cui i geni mutati che causano ARVD/C sono ereditati, sarà meglio fare un passo indietro: consideriamo i geni come porzioni di un codice, che messe insieme, costituiscono il DNA, racchiuso nel nucleo di ogni cellula del corpo umano.

Il DNA, quindi, può essere immaginato come un lungo codice, che viene trasmesso alla prole, sia dal padre che dalla madre.



*Il DNA rappresentato
come una lunga
sequenza di geni*

Il codice è fondamentale, perché è un po' come il "libretto d'istruzioni" del nostro organismo. Se in una porzione di questo codice, che chiamiamo "gene", c'è un errore, allora anche le istruzioni che ne derivano saranno errate. Questo è quello che succede in disordini genetici come l'ARVD/C. Circa il 30-50% delle persone con ARVD/C hanno nella propria famiglia una storia documentata di malattia. Non sono ancora stati identificati tutti i geni alla base della ARVD/C, e diversi sono i "pattern" o modalità di trasmissione di questa malattia.



Schema esemplificativo dell'ereditarietà autosomica dominante

La ricerca sta lavorando sull'identificazione di fattori che indichino la probabilità di sviluppare l'ARVD/C se si è ereditato un gene mutato.

Pattern Autosomico Recessivo

In questo caso, un individuo ha due copie di un gene associate alla malattia, ereditate una dal padre e una dalla madre; per cui, una persona ha il 25% di probabilità di ereditare entrambe le copie del gene mutato responsabile della predisposizione alla ARVD/C. Questo è ciò che accade nella Malattia di Naxos, una variante della ARVD/C, molto più rara della forma più comune trasmessa, invece, con pattern autosomico dominante.

Eterozigosità composta e mutazioni digeniche

Il discorso per questo pattern si fa un po' più complicato. Basti pensare che in alcune famiglie, vi sono due mutazioni nello stesso gene associate entrambe alla diagnosi di ARVD/C, come avviene nel caso delle mutazioni

Pattern Autosomico Dominante

Una persona con un gene mutato che predispone ad ARVD/C ha il 50% di probabilità di trasmettere questo gene mutato ai suoi figli. È bene ricordare comunque, che ereditare un gene mutato non significa ereditare una malattia, ma solo la predisposizione a svilupparla. Questo fenomeno si definisce "penetranza incompleta".

del gene PKP2. Questo fenomeno va sotto il nome di eterozigosi composta. In altri casi, individui con ARVD/C, possono avere mutazioni associate alla malattia in due differenti geni, ad esempio in PKP2 e in DSG2. Questa viene definita mutazione digenica.

QUALI SONO I GENI ASSOCIATI CON ARVD/C?

Mutazioni nei seguenti geni sono state associate con ARVD/C:

- Plakofillina-2 (PKP2): locus 6, braccio lungo (q) del cromosoma 12
—> 6q12; si ritrova mutato in una percentuale che va dall'11 al 43% dei pazienti, a seconda delle casistiche;
- Desmogleina-2 (DSG2): 18q12; 12-40% dei pazienti;
- Desmoplakina (DSP): 6p24; 6% - 16% dei pazienti;
- Desmocollina-2 (DSC2): 18q12; 1% - 5% dei pazienti;
- Plakoglobina (JUP): 17q21; rara;
- Recettore Cardiaco della Rianodina (RYR2): 1q42; rara;
- Proteina Transmembrana 43 (TMEM43): 3p25; sconosciuta;
- RNA-binding motif protein 20 (RBM20);
- Titina;

ESISTE UN TEST GENETICO PER DIAGNOSTICARE L'ARVD/C?

Alcuni centri, tra cui la Cardiologia di Trieste, offrono la possibilità di effettuare test genetici per molti dei geni associati ad ARVD/C.

C'è da ricordare però, che non in tutte le ARVD/C si riesce ad identificare un gene mutato responsabile. Questo avviene perché le ricerche genetiche su tale malattia sono ancora in corso e tra alcuni anni si potrà ottenere un quadro completo di tutte le mutazioni che predispongono allo sviluppo di ARVD/C, così come sui meccanismi che portano alla manifestazione della malattia. Per il momento, si possono ricercare mutazioni nei geni sopraelencati. Esse vengono riscontrate in circa la metà dei pazienti con ARVD/C che decidono di sottoporsi ad un test genetico.

Come si fa a fare un test genetico e, visto che non in tutte le persone che hanno ARVD/C si trova il gene mutato, ha senso farlo?

Un test genetico si esegue sulle cellule del sangue venoso, per cui la persona che decide di sottoporvisi, deve praticare un semplice prelievo di sangue, le cui modalità sono identiche a quelle per le analisi di routine.



Esecuzione di un prelievo di sangue

Ciò che cambia sono le tecniche con cui questo sangue viene poi analizzato, in centri specifici. I continui progressi della ricerca scientifica permetteranno probabilmente di individuare un numero sempre maggiore di geni legati allo sviluppo della ARVD/C.

Inoltre, effettuare un test genetico consente di guidare meglio lo screening familiare. Bisogna specificare che i parenti prossimi verranno comunque seguiti nel tempo, qualsiasi sia il risultato del test genetico, ma nel caso in cui il test genetico sia positivo e venga identificato un familiare portatore della stessa mutazione allora quel familiare verrà seguito con una frequenza maggiore.

COME SI FA DIAGNOSI DI ARVD/C

La diagnosi di cardiomiopatia aritmogena è il risultato della combinazione di più criteri appartenenti a diverse categorie, le quali sono lo specchio delle principali manifestazioni della malattia. Non esiste, infatti, un esame diagnostico standard che ci permetta di identificarla, dal momento che essa si esprime in modo non specifico e spesso variabile.

Il medico sospetta che un individuo sia affetto da cardiomiopatia aritmogena se maschio (la malattia colpisce meno frequentemente il sesso femminile), giovane (dall'adolescenza ai 50 anni circa) e soffre di palpitazioni, svenimenti o se è sopravvissuto ad un arresto cardiaco. In particolare, il sospetto diviene più forte se c'è una correlazione tra questi sintomi e l'esercizio fisico.

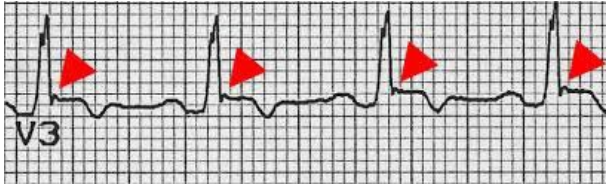
È fondamentale che venga indagata la storia personale e familiare, per individuare eventuali episodi di aritmie e/o morti improvvise e/o precedenti casi di ARVD/C, e che vengano eseguiti gli esami qui di seguito elencati:

- **Elettrocardiogramma (ECG):** è la registrazione su carta dell'attività elettrica del cuore; nella maggior parte dei casi mostra delle anomalie, che sono la spia delle alterazioni del muscolo;

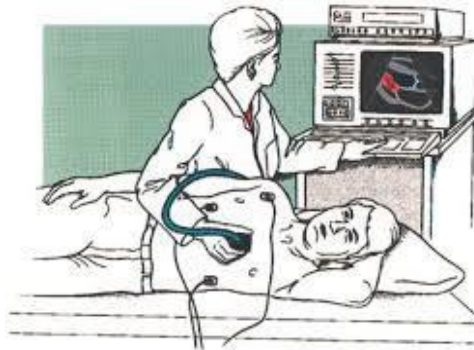


Come si esegue un elettrocardiogramma e, sotto, alcune delle alterazioni

che si possono osservare: onde epsilon (punte di freccia rosse)



- **ECG secondo Holter:** è la registrazione dell'elettrocardiogramma in maniera continua per 24 ore. Permette di documentare l'insorgenza di aritmie sospette;
- **Ecocardiogramma:** è un esame che, attraverso l'utilizzo di ultrasuoni, permette di visualizzare su uno schermo la struttura ed il funzionamento del cuore;
- **Risonanza magnetica:** è un esame non invasivo, che non espone a radiazioni ionizzanti, attraverso il quale si studiano le dimensioni e la funzionalità del cuore e che, con l'utilizzo del mezzo di contrasto gadolinio, consente la caratterizzazione tissutale del muscolo cardiaco evidenziando la presenza di grasso e fibrosi.



Esecuzione di un ecocardiogramma

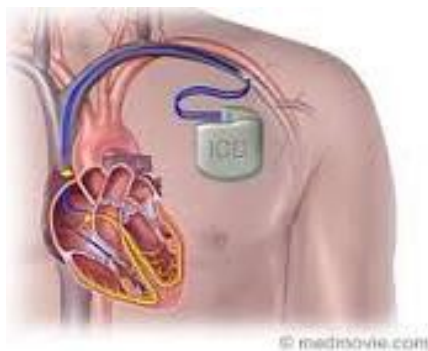
- **Biopsia endomiocardica:** tramite l'introduzione di un tubicino in una

vena della gamba o del braccio è possibile arrivare nelle sezioni destre del cuore ed effettuare un piccolo prelievo di muscolo cardiaco per dimostrare le alterazioni caratteristiche di malattia. Nel sospetto di una variante a dominanza sinistra il prelievo sarà effettuato dal ventricolo sinistro e, in questo caso, il tubicino verrà introdotto attraverso un'arteria. Questo esame, però, non è scevro da rischi ed è possibile che il prelievo venga fatto in una zona di muscolo cardiaco normale, vista la distribuzione non uniforme della sostituzione fibroadiposa. Viene perciò riservato a casi selezionati;

- **Test genetico:** come già accennato, la cardiomiopatia aritmogena è una malattia ereditaria e, in circa la metà dei casi, si dimostrano delle mutazioni nei geni codificanti per le proteine delle giunzioni cellulari (e non solo). Il test genetico diventa uno strumento utile come test di screening nei parenti di soggetti affetti.

QUAL È LA TERAPIA DEL PAZIENTE CON ARVD/C

L'ARVD/C è una malattia seria ma, se diagnosticata e tenuta sotto controllo, si associa ad una mortalità pari circa all'1%/anno. Il principale obiettivo terapeutico è la prevenzione della morte cardiaca improvvisa grazie all'impianto del defibrillatore (ICD), un dispositivo in grado di riconoscere e bloccare le aritmie pericolose per la vita.



Il defibrillatore impiantabile automatico

È costituito da un generatore (batteria) che viene collocato in una tasca sottocutanea al di sotto della clavicola, creata attraverso un'incisione praticata in anestesia locale, e da un filo (detto elettrocatteter) che viene posizionato nel ventricolo destro. Il defibrillatore, quando necessario, interviene a dare una scarica elettrica capace di ripristinare il normale battito cardiaco.

Le complicanze legate al defibrillatore sono: il rischio, basso, di danneggiare la parete ventricolare al momento del suo impianto e le anomalie di posizionamento del catetere per cui può "sentire meno bene" i ritmi pericolosi (entrambe legate alle alterazioni del muscolo cardiaco sostituito dalla cicatrice fibroadiposa), l'insorgenza di infezioni, l'usura e la possibilità di scariche elettriche inappropriate. Inoltre, vi sono limitazioni per la patente di guida e sul lavoro (non è possibile guidare appena dopo il suo impianto ed è bene evitare la vicinanza con dispositivi magnetici). Non tutti i pazienti affetti da ARVC vengono sottoposti all'impianto di ICD, ma solamente quelli considerati a maggior rischio di sviluppare aritmie minacciose per la vita, a partire dai pazienti sopravvissuti ad un primo evento aritmico potenzialmente fatale.

La terapia è finalizzata, inoltre, al controllo dei sintomi derivanti dalle aritmie e dallo scompenso cardiaco, cioè quella fase in cui il muscolo cardiaco è indebolito e si stanca facilmente. I farmaci impiegati sono gli antiaritmici, come l'Amiodarone ed il Sotalolo, i betabloccanti, gli ACE inibitori e i diuretici. Quando i farmaci non sono più sufficienti al controllo delle aritmie, si può ricorrere all'ablazione a radiofrequenza, una procedura invasiva attraverso la quale si bruciano le zone di muscolo cardiaco coinvolte nella loro origine. In alcuni casi la malattia giunge ad uno stadio terminale, caratterizzato da aritmie o scompenso intrattabili, in cui è indicato il trapianto cardiaco.

Tra le indicazioni terapeutiche è compresa anche l'astensione dalla pratica di sport a livello agonistico, che si ritiene secondo alcuni studi responsabile della progressione della malattia e che, soprattutto, si associa ad un rischio 5 volte

maggiore di morte improvvisa, rispetto alla controparte sedentaria, in quanto le aritmie più pericolose sono favorite in

questi pazienti dall'attivazione del sistema nervoso simpatico che è massima durante l'attività fisica.

Inoltre, durante l'esercizio fisico il cuore è sottoposto ad un maggiore stress a livello delle sue pareti (visto che deve pompare più sangue ai muscoli che stanno lavorando) e questo non può che essere deleterio a livello delle giunzioni intercellulari già danneggiate dalla malattia.

COME CAMBIA LA VITA DI TUTTI I GIORNI PER UNA PERSONA CON ARVD/C

La diagnosi di ARVD/C non modifica sostanzialmente la qualità e la durata della vita. Oggi la maggior parte dei pazienti che muoiono per questa patologia sono pazienti con malattia fino a quel momento sconosciuta. Bisogna però fare attenzione ai campanelli d'allarme come gli svenimenti, le palpitazioni e la mancanza di respiro che riflettono una progressione della malattia e che vanno segnalati al medico. Inoltre, è fondamentale garantire un adeguato screening a tutti i parenti di primo grado dei pazienti affetti, così da poter identificare precocemente la sua insorgenza.

È auspicabile evitare situazioni pericolose come gli sport agonistici e le attività fisiche associate all'insorgenza di sintomi. Non c'è motivo di proibire le attività ricreative a basso impegno cardiovascolare, come l'ora di ginnastica a scuola, fare cyclette o camminare a passo svelto, a patto che queste vengano svolte senza l'obiettivo di eccellere sugli altri e non prevedano un programma di allenamento intensivo volto al raggiungimento di obiettivi crescenti. Il programma di esercizio deve comunque essere individualizzato sulla base dell'analisi del singolo caso. È preferibile astenersi da sport come il nuoto o

l'arrampicata data la possibilità di sincope (ovvero la perdita repentina e transitoria di coscienza). Per i portatori di ICD, evitare gli sport da contatto che possono danneggiare il dispositivo o innescare scariche indesiderate.

È bene evitare anche le circostanze che provocano disidratazione, come sudorazione e saune, ed è bene non sottovalutare gli episodi di gastroenterite, perché causano la perdita di sali minerali e predispongono alle aritmie. Per quanto riguarda l'attività lavorativa e la vita sessuale valgono le stesse indicazioni proposte per lo svolgimento di attività sportiva.

Da limitare il consumo di caffè e alcol che ricoprono un ruolo nella genesi delle aritmie, dato il loro potere eccitante.

UNA DONNA AFFETTA DA ARVD/C PUÒ INTRAPRENDERE UNA GRAVIDANZA?

La casistica di donne affette da cardiomiopatia aritmogena che hanno deciso di diventare mamme è limitata. Per quanto è stato possibile osservare, le pazienti con forme lievi di malattia tollerano bene la gravidanza, ma è necessario intensificare i controlli clinico-strumentali nell'ultimo trimestre e nel post-partum perché in questi periodi aumentano i sintomi aritmici.

È bene continuare la terapia antiaritmica seguita prima dell'inizio della gravidanza con l'eccezione dell'Amiodarone che è associato al rischio di malformazioni fetali, mentre più limitati sono i rischi con l'uso di Flecainide, Propafenone, Sotalolo e betabloccanti; le indicazioni all'impianto di defibrillatore restano le medesime delle donne non in gravidanza. È preferibile evitare l'esercizio fisico.

Per quanto riguarda la modalità del parto, si consiglia il taglio cesareo in caso di malattia cardiaca avanzata. Se la mamma è portatrice di defibrillatore ed è stato programmato un taglio cesareo, il dispositivo va spento per l'uso concomitante dell'elettrobisturi. Nel caso di parto vaginale, invece, il dispositivo non va spento perché protettivo in caso di aritmia che, altrimenti, se non interrotta, causerebbe una diminuzione del flusso sanguigno alla placenta. Il cuore del feto, inoltre, ha un'elevata soglia di defibrillazione e

l'utero è sufficientemente lontano: è remota la possibilità di interessamento del concepito nel caso in cui il defibrillatore dia una scarica elettrica. Non esistono controindicazioni all'allattamento al seno, ma bisogna consultare il cardiologo di riferimento in caso di assunzione da parte della mamma di farmaci - come amiodarone, beta- bloccanti e ACE-inibitori - i quali possono causare effetti collaterali nel neonato.

Come descritto in precedenza, la cardiomiopatia aritmogena è una malattia ereditaria in cui c'è il 50% di possibilità di trasmettere il difetto genetico ai propri figli; d'altra parte, si caratterizza per un'espressività molto variabile, a parità di mutazione, e si associa ad una buona prognosi. Alle coppie in cui uno dei due genitori è affetto consigliamo di sottoporsi ad una consulenza genetica prenatale.

Infine, è opportuno che i figli di soggetti affetti siano seguiti nel lungo termine con elettrocardiogramma, Holter ed ecocardiogramma.

BIBLIOGRAFIA

1. Sinagra G, Mestroni L, Camerini F. (Eds.); Genetic Cardiomyopathies - A Clinical Approach, Springer-Verlag Italia 2013, ISBN 9788847027565, e-

ISBN 9788847027572.

2. B. Pinamonti, G. Sinagra (Eds.); Clinical Echocardiography and Other Imaging Techniques in Cardiomyopathies. Springer International Publishing Switzerland 2014. ISBN 9783319060187, e-ISBN 9783319060194.
3. Pinamonti B, Brun F, Mestroni L, Sinagra G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: From genetics to diagnostic and therapeutic challenges. *World J Cardiol.* 2014;6(12):1234-44.
4. Brun F, Barnes CV, Sinagra G, Slavov D, Barbati G, Zhu X, Graw SL, Spezzacatene A, Pinamonti B, Merlo M, Salcedo EE, Sauer WH, Taylor MR, Mestroni L; Familial Cardiomyopathy Registry. Titin and desmosomal genes in the natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet.* 2014;51(10):669-76.
5. Steckman DA, Schneider PM, Schuller JL, Aleong RG, Nguyen DT, Sinagra G, Vitrella G, Brun F, Cova MA, Pagnan L, Mestroni L, Varosy PD, Sauer WH. Utility of cardiac magnetic resonance imaging to differentiate cardiac sarcoidosis from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;110(4):575-9.
6. Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, Pinamonti B, Salcedo EE, Sauer W, Pyxaras S, Anderson B, Simon B, Bogomolovas J, Labeit S, Granzier H, Mestroni L. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlapsyndromes. *Circulation.* 2011;124(8):876-85.
7. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras S, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, Di Lenarda A, Morgera T, Mestroni L, Sinagra G. Prognostic predictors in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: results from a 10 year Registry. *Eur Heart J* 2011;32(9):1105-13.

8. Wichter T, Milberg P, Wichter HD, Dechering DG. Pregnancy in arrhythmogenic cardiomyopathy. Schwangerschaft bei Arrhythmogener Kardiomyopathie. Herzschriftmacherther Elektrophysiol. 2021;32(2):186-198. doi:10.1007/s00399-021-00770-7
9. Severini GM, Krajcinovic M, Pinamonti B, Sinagra G, Fioretti P, Brunazzi MC, Falaschi A, Camerini F, Giacca M, Mestroni L. and the heart Muscle Disease Study Group. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. Genomics 1996;31:193- 200.
10. Pinamonti B, Miani D, Sinagra G, Bussani R, Silvestri F, Camerini F. Familial right ventricular dysplasia with biventricular involvement and inflammatory infiltration. Heart Muscle Disease Study Group. Heart. 1996 Jul;76(1):66-9.
11. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Silvestri F, Bussani R, Camerini F. Long-term evolution of right ventricular dysplasia- cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group. Am Heart J. 1995 Feb;129(2):412-5.

ATTIVITÀ CLINICA E DI RICERCA SULLE CARDIOMIOPATIE E SCOMPENSO CARDIACO

Le Cardiomiopatie costituiscono un capitolo complesso della Cardiologia in

termini di caratterizzazione, stratificazione prognostica, terapia e follow up.

Il riconosciuto ruolo di Centro di Riferimento si fonda su:

1. Expertise professionale maturato nell'inquadramento e gestione di un'attività dedicata, continuativa, del Centro su una casistica in costante crescita;
2. La disponibilità di risorse diagnostiche avanzate come:
 - i. la possibilità di effettuare e caratterizzare la biopsia endomiocardica sotto il profilo istopatologico, immunoistochimico e virologico molecolare;
 - ii. la Risonanza Magnetica con software dedicato e con refertazione condivisa radiologica e cardiologica;
3. La possibilità di caratterizzare sotto il profilo genetico le Cardiomiopatie mediante tecniche all'avanguardia;
4. L'applicazione di tutte le metodiche disponibili e riconosciute per la diagnosi e la stratificazione prognostica (Holter anche per HRV, QT variabilità, studio elettrofisiologico, mappaggio elettro-anatomico, ergospirometria, ecocardiografia);
5. L'analisi periodica e critica dei dati raccolti in attività di registro strutturata;
6. Il follow up mediante ambulatorio dedicato che si confronti innanzitutto con le esigenze dei pazienti, che persegua una raccolta sistematica dei dati all'interno di un data-base con scadenziario puntuale e che si avvalga di modalità gestionali medico-infermieristiche strutturate;
7. Dimostrata attività di ricerca e collaborazioni scientifiche.

Il Centro è riconosciuto in ambito scientifico per la qualità della propria attività e ciò si è tradotto nel corso degli anni in un sempre crescente collaborazione trasversale con varie istituzioni, portando a:

- partecipazione a Trial Internazionali;
- contributo alla costituzione di Database Nazionali ed Internazionali;
- collaborazioni con le principali Istituzioni internazionali in ambito di

- progetti di ricerca clinica e sperimentale;
- Partecipazione a “European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart”.
 - Sede della Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare dell'Università di Trieste.

INQUADRAMENTO CLINICO-GENETICO DELLE CARDIOMIOPATIE

L'inquadramento clinico, la gestione ed il follow-up dei Pazienti con Cardiomiopatie osservati presso la S.C. Cardiologia dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste vengono eseguiti in maniera sistematica da

oltre 30 anni. I dati clinici e strumentali raccolti dai Pazienti prospetticamente seguiti alimentano costantemente il Registro delle Malattie del Muscolo Cardiaco di Trieste che allo stato attuale conta oltre 1900 pazienti arruolati.

HEART MUSCLE REGISTRY OF TRIESTE (HMDR)

1978-2023

Web-based registry

	DCM	HCM	ARVD	Myocarditis	Amyloidosis
N° of pts	1626	451	161	185	201
Mean age (years)	48±15	48±19	38±16	37±16	71±13
Males (%)	68%	62%	69%	68%	67%
Follow-up (months)	81	73	123	58	32
Years of enrolment	1978-2023	1983-2023	1976-2023	1981-2023	1990-2023

Negli ultimi anni lo sviluppo di tecniche di biologia molecolare ha permesso di esplorare il ruolo fondamentale dei fattori genetici nelle malattie del muscolo cardiaco. Studiarne la storia naturale e l'ereditarietà è fondamentale per identificare precocemente e trattare in modo più efficace i soggetti affetti. Comprimerne le basi ereditarie potrebbe portare ad un progresso nelle conoscenze sui meccanismi di queste malattie, ad una diagnosi precoce e ad un miglioramento nel trattamento e nella prevenzione.

ORGANIZZAZIONE DEL DATABASE DEL REGISTRO DELLE MALATTIE DEL MUSCOLO CARDIACO DI TRIESTE

Il progressivo arruolamento dei pazienti si fonda su criteri omogenei e definiti che vengono rigorosamente valutati dal personale dedicato (Medici Strutturati e Specializzandi) per confermare o escludere l'eleggibilità del singolo caso. Entrano quindi a far parte del registro, previa sottoscrizione di un consenso informato tutti i pazienti con Malattia del Muscolo Cardiaco, diagnosticata secondo specifici criteri e che abbiano avuto un ricovero o una visita presso gli Ambulatori dedicati della S.C. Cardiologia di Trieste, nonché

tutti i parenti di primo grado di Pazienti affetti da Malattia del Muscolo Cardiaco, ai quali viene offerto un follow-up periodico a scadenza pre-definita anche in assenza di malattia, per identificare e trattare precocemente la sua eventuale manifestazione.

Ogni paziente viene sottoposto al momento della prima valutazione e durante il follow-up a tutte le indagini strumentali utili per l'inquadramento diagnostico, clinico e prognostico. I dati vengono poi raccolti ed integrati in un database informatico "on web" da un Data Manager dedicato.

Vengono inoltre effettuati prelievi di campioni biologici (sangue), in accordo con il paziente, che vengono conservati secondo adeguate modalità integrando il versante biologico del Registro, con lo scopo prevalente di eseguire una serie di indagini genetiche finalizzate all'identificazione delle possibili mutazioni causali attualmente note, nonché all'identificazione di nuove varianti patogene, avvalendosi della collaborazione di strutture e servizi genetici esterni accreditati.

Il Registro nasce e continua a crescere per contribuire al progresso delle conoscenze in questo complesso settore di patologia cardiovascolare e per evidenziare sottogruppi prognosticamente eterogenei e ad alto rischio per i quali adottare specifiche strategie terapeutiche.

I fondi per la caratterizzazione genetica molecolare derivano da finanziamenti ottenuti per la ricerca scientifica da parte di Enti, Istituzioni e Benefattori

**PIÙ SERENO
CON LE INFORMAZIONI GIUSTE**

Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP ASUGI su testi ed immagini forniti e concordati con: dott.ssa Alice Vitagliano, dott.ssa Chiara Daneluzzi, dott. Massimo Zecchin, prof. Gianfranco Sinagra della Struttura Complessa Cardiologia,

Struttura Complessa CARDIOLOGIA

Direttore: prof. Gianfranco Sinagra

Revisione 02 – marzo 2023
a cura di dott.ssa Cinzia Radesich, dott.ssa Giulia Bassetto, dott.ssa Carola Pio loco,
dott.ssa Maria Perotto, dott.ssa Alessia Paldino, prof. Marco Merlo