U.O.C. CARDIOLOGIA

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

Istituti
Clinici
Scientifici
Maugeri

U.O.C. CARDIOLOGIA

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

INDICE

Il team della Cardiologia Molecolare	pag. 3
L'attività clinica	pag. 4
Il ritmo del cuore	pag. 5
La genetica	pag. 7
Le basi della genetica umana	pag. 8
Come si svolge un'analisi genetica?	pag. 9
Cos'è la Cardiomiopatia artimogena del ventricolo destro	pag. 11
I dispositivi impiantabili	pag. 17
Domande frequenti	pag. 21
Come affrontare l'emergenza di un arresto cardiaco	pag. 23
La catena della sopravvivenza	pag. 24

IL TEAM DELLA CARDIOLOGIA MOLECOLARE

L'Unità Operativa Complessa di Cardiologia dell'IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri di Pavia (www.icsmaugeri.it) comprende l'Ambulatorio di Cardiologia molecolare che è riferimento nazionale per le patologie aritmogene su base genetica e per lo studio della morte improvvisa giovanile. Il gruppo è diretto da Silvia G. Priori, professore ordinario di Cardiologia presso l'università di Pavia, ed appartiene alla rete di eccellenza Europea *ERN-GuardHeart*, che è stata creata per migliorare l'assistenza ai pazienti con malattie cardiache rare (**http://www.eurordis.org/european-reference-networks**).

Dal 1997 il team della Cardiologia Molecolare ha costruito un patrimonio di competenze cliniche e genetiche di rilievo, il cui valore è riconosciuto a livello internazionale e permette di offrire cure integrate e personalizzate ai pazienti con patologie aritmogene ereditarie. Affiancando all'attività clinica un'intensa attività di ricerca, il gruppo diretto dalla professoressa Priori ha ottenuto nel corso degli anni importanti successi scientifici, grazie all'identificazione di nuovi geni associati a patologie aritmogene ereditarie e responsabili di morte improvvisa giovanile. Inoltre, grazie all'approfondita conoscenza dei meccanismi che sono alla base delle malattie aritmogene, la professoressa Priori e il suo gruppo hanno sviluppato terapie mirate a curare specifici difetti genetici.

Più recentemente, il gruppo ha iniziato un programma per lo sviluppo di terapie geniche, volte a correggere il difetto genetico che causa alcune fra le forme più severe di aritmie ereditarie.

L'ATTIVITÀ CLINICA

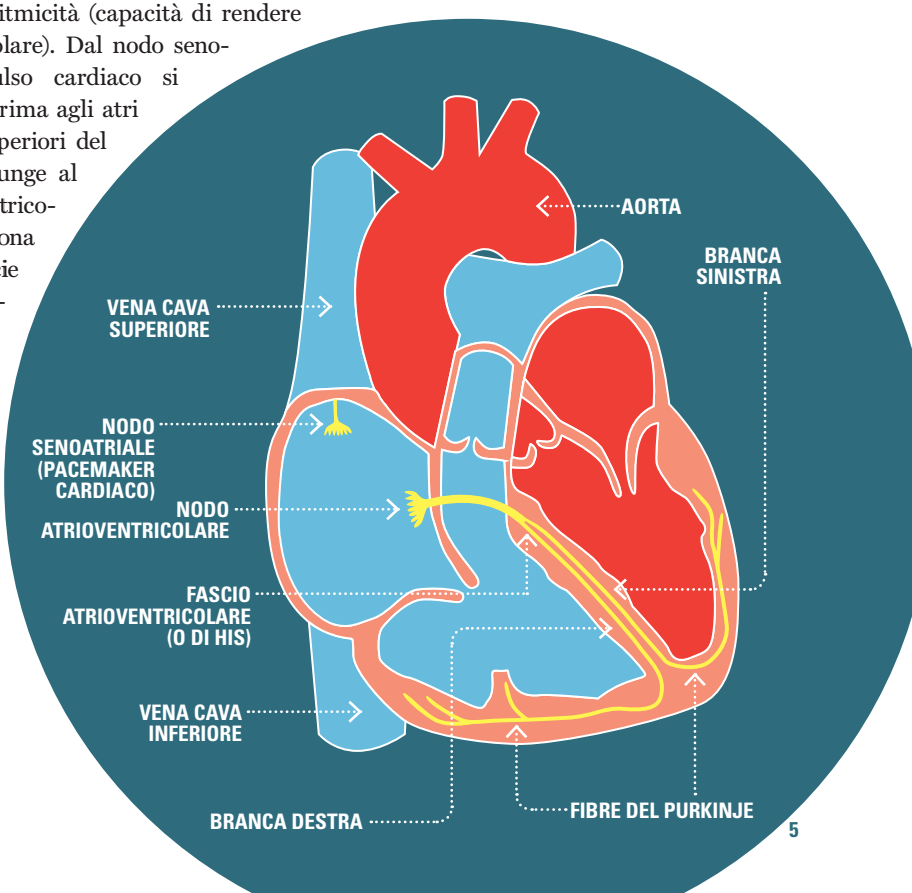
L'attività clinica del Servizio di Cardiologia Molecolare è svolta in una struttura ad alta specializzazione dove opera un team medico ed infermieristico multidisciplinare, che è formato per accogliere e curare i pazienti con patologie aritmogene su base genetica. I cardiologi del gruppo valutano quotidianamente pazienti con patologie che causano aritmie nel contesto di un cuore strutturalmente sano (ad esempio la Sindrome del QT lungo o la Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica) e pazienti con cardiomiopatie (ad esempio la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro). L'attività clinica è supportata dal lavoro del laboratorio per lo svolgimento delle analisi genetiche. Il laboratorio è dotato di strumentazione all'avanguardia per il sequenziamento genico e di personale qualificato per l'interpretazione delle varianti genetiche identificate nei pazienti. Il lavoro coordinato tra il medico ed il biologo rappresenta un punto caratterizzante il team della Cardiologia Molecolare, poiché la corretta interpretazione dei risultati del test genetico è uno dei passaggi più delicati nella gestione dei pazienti e richiede specifiche conoscenze multidisciplinari.

La prima valutazione clinica presso il nostro Centro potrà includere, in relazione al sospetto diagnostico, un'ampia gamma di analisi per la valutazione della funzione elettrica (elettrocardiogramma, monitoraggio Holter delle 24 ore, test da sforzo, test farmacologici provocativi, elettrocardiografia ad alta amplificazione, monitoraggio elettrocardiografico a lungo termine) e strutturale del cuore (ecocardiogramma 2D e 3D, risonanza magnetica).

Uno degli aspetti più importanti per la diagnosi di una patologia aritmogena ereditaria consiste nella revisione accurata della documentazione clinica del paziente e dei suoi familiari, se disponibile. Qualora i medici riscontrino un'indicazione all'esecuzione delle analisi genetiche, il laboratorio procede ad eseguire lo screening molecolare. Al fine di illustrare tutti i risvolti dell'analisi genetica, è disponibile un servizio di consulenza che accompagna i pazienti dalle fasi precedenti al test genetico, fino alla comunicazione dei risultati.

IL RITMO DEL CUORE

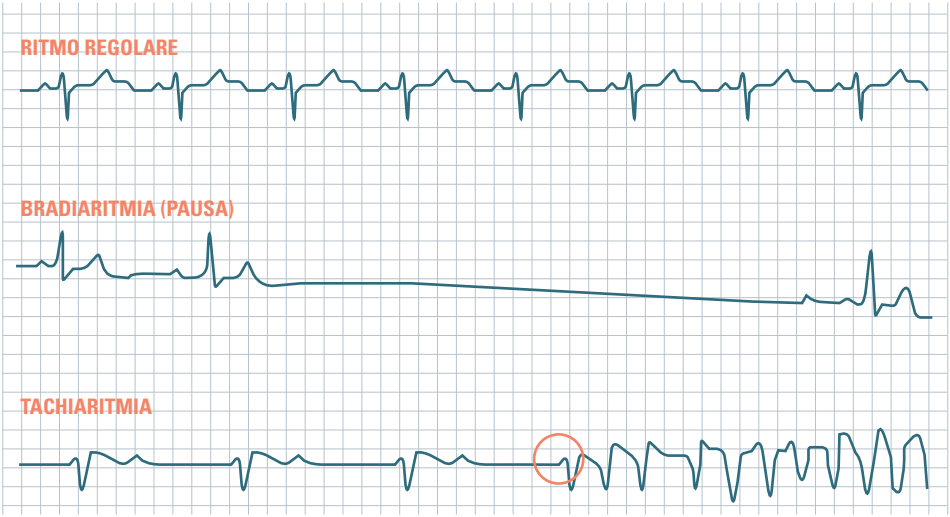
Il nostro cuore è un muscolo che funziona da pompa. Esso spinge il sangue necessario per portare ossigeno a tutto l'organismo attraverso le arterie e per riportare ai polmoni il sangue non ossigenato attraverso le vene. Questa funzione è possibile grazie alla contrazione sincronizzata del muscolo cardiaco, in risposta allo stimolo elettrico. Normalmente il cuore si contrae in modo ritmico. Quando il battito del cuore è regolare l'impulso parte da una zona precisa, il nodo senoatriale, dove sono presenti cellule cardiache specializzate, dette cellule pace-maker. Tali cellule hanno due funzioni: l'automaticità (capacità di innescare il battito) e la ritmicità (capacità di rendere il battito regolare). Dal nodo senoatriale l'impulso cardiaco si diffonde dapprima agli atri (le camere superiori del cuore), poi giunge al nodo atrioventricolare, che funziona come una specie di filtro elettrico nella zona che unisce atri e ventricoli (le camere basse del cuore). Infine, l'impulso elettrico viene trasmesso ai ventricoli attraverso il fascio di His e il sistema di Purkinjie, una struttura che conduce l'impulso elettrico molto velocemente per permettere l'attivazione quasi simultanea di tutte le regioni ventricolari (vedi la figura in questa pagina). Infatti, la contrazione rapida e coordinata è molto importante per mantenere una funzione di pompa. Le aritmie si hanno quando il battito non parte dal punto giusto - battito ectopico (fuori posto) - o non viene condotto nel modo corretto. Questo provoca una contrazione non coordinata del cuore.



IL BATTITO IRREGOLARE E LE ARITMIE

Le aritmie possono originare dagli atri ed essere nella maggior parte dei casi benigne, oppure dai ventricoli ed essere potenzialmente gravi. Esistono due tipi di aritmie: le bradiaritmie (aritmie lente) e le tachiaritmie (aritmie veloci). Entrambe possono portare all'arresto cardiaco anche se per motivi differenti: le bradiaritmie portano ad una "asistolia", cioè la mancata contrazione del cuore; le tachiaritmie, invece, possono provocare una contrazione molto rapida e disorganizzata, che impedisce al cuore di svolgere la funzione di pompa. In entrambi i casi l'effetto è la riduzione o l'interruzione del flusso di sangue. Le aritmie ventricolari possono verificarsi come singole extrasistoli (un battito ectopico isolato in una sequenza di battiti normali) o essere "ripetitive", cioè verificarsi in sequenze di extrasistoli ventricolari interrotte da battiti normali. Se un'aritmia ventricolare diviene "sostenuta", cioè non si interrompe entro 30 secondi, può causare dei sintomi quali la sincope, che è una improvvisa perdita di coscienza (svenimento). Nei casi più gravi l'aritmia può evolvere in fibrillazione ventricolare (l'aritmia cardiaca più grave) con rischio di morte improvvisa nel caso non siano eseguite rapidamente le manovre di rianimazione.

La perdita di coscienza causata dalle aritmie cardiache è dovuta all'interruzione della funzione di pompa, con conseguente mancato afflusso di sangue (e quindi di ossigeno) al cervello. Se tale condizione perdura per un tempo maggiore di pochi minuti si possono verificare danni neurologici permanenti o la morte improvvisa.



LA GENETICA

La genetica è la scienza che studia il DNA e le malattie dovute alle sue alterazioni. Il DNA è la molecola che racchiude le informazioni (CODICE) per la costruzione del nostro organismo. Il DNA è organizzato in geni che sono porzioni del DNA contenenti le informazioni per produrre una proteina. Ogni gene controlla quindi una diversa funzione del nostro corpo. Quando il DNA è alterato una o più funzioni del nostro corpo sono alterate e il nostro corpo si può ammalare.
Mediante lo studio del DNA in molti casi è oggi possibile identificare la causa delle malattie ed ideare modi per curarle al meglio possibile.

LE BASI DELLA GENETICA UMANA

La maggior parte delle malattie umane, forse con la sola eccezione delle malattie infettive, è provocata da fattori genetici che possono essere la sola causa o una causa che si somma a fattori ambientali (malattie multifattoriali). Le malattie genetiche possono essere causate da mutazioni di un solo gene, e prendono il nome di malattie monogeniche.

Esistono poi le malattie poligeniche, causate dall'azione patologica (alterata) di molti geni contemporaneamente. Le malattie monogeniche (che sono quelle comunemente chiamate malattie genetiche) vengono trasmesse nelle famiglie con modalità precise.

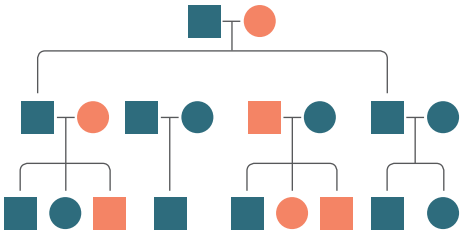
Per capire le regole della trasmissione delle malattie genetiche è necessario tenere presente che il nostro patrimonio genetico è doppio. In altre parole, abbiamo due copie di ogni gene, una ereditata dalla madre ed una ereditata dal padre.

Possono essere definiti quattro tipi di trasmissione, ma quelli principali osservati nelle malattie aritmogene su base genetica sono:

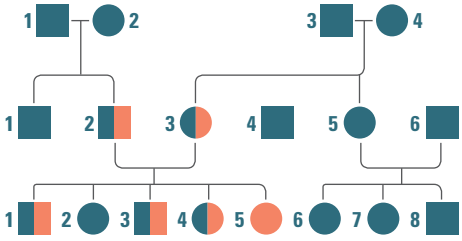
- **Autosomica dominante:** 50% di probabilità che la malattia venga trasmessa alla prole. Maschi e femmine hanno la stessa probabilità di essere affetti e di trasmettere la malattia.
- **Autosomica recessiva:** la malattia è manifesta solo se il difetto è ereditato in doppia dose, cioè da entrambi i genitori. Il difetto genetico sarà, pertanto, presente in omozigosi. Il portatore di un singolo gene anomalo (eterozigote) può essere definito come portatore sano della malattia.

In una coppia dove entrambi i genitori sono portatori sani (eterozigoti) si ha il 25% di probabilità di avere un figlio che non abbia il difetto genetico, il 25% di probabilità di avere un figlio omozigote che manifesterà la malattia e il 50% di probabilità di generare un eterozigote (portatore sano). Le malattie autosomiche recessive sono più frequenti se vi è consanguineità tra i genitori.

MALATTIA AUTOSOMICA DOMINANTE



MALATTIA AUTOSOMICA RECESSIVA



Nella pratica però ci sono due elementi che rendono più complessa l'ereditarietà di una malattia: essi sono la penetranza incompleta e l'espressività variabile.
Per penetranza si intende il fatto che non necessariamente tutti i portatori del difetto genetico presenteranno la malattia a livello clinico. L'espressività variabile è dovuta al fatto che uno stesso difetto genetico si può manifestare in modo differente in individui diversi: per questo motivo potremo avere, nella stessa famiglia, soggetti con manifestazioni cliniche gravi e soggetti con la malattia in forma lieve.

COME SI SVOLGE UN'ANALISI GENETICA?

Sono disponibili numerose tecniche che possono portare all'identificazione della mutazione genetica causa della malattia.
Indipendentemente dagli aspetti tecnici, l'analisi genetica parte sempre dalla disponibilità di un campione di DNA.
Il DNA è contenuto in tutte le cellule del nostro organismo, e quindi, in teoria, può essere estratto da qualsiasi tessuto. Nell'attività clinica di tutti i giorni si preferisce utilizzare il sangue venoso, che rappresenta una fonte di DNA facilmente ottenibile con un semplice prelievo. Il DNA può anche essere estratto, seppur con difficoltà tecniche, da campioni autoptici per eseguire analisi genetica nei casi di morte improvvisa inspiegata.
Una volta ottenuto il campione di DNA, è necessario procedere al sequenziamento, ovvero ad ottenere la lettura della sequenza delle lettere (chiamate nucleotidi) che costituiscono il codice genetico del paziente. Nella maggior parte dei casi l'analisi genetica viene eseguita in modo "mirato", ovvero vengono sequenziati solo i geni responsabili della malattia identificata. In alcuni casi anche un errore di una sola lettera può essere causa di una malattia genetica. In altri casi la mutazione provoca la produzione di proteine più corte del normale.

UTILITÀ DELLA GENETICA

In generale, l'individuazione di una mutazione nel DNA aiuta a comprendere in modo più approfondito la patogenesi del disturbo e fornisce un elemento importante per identificare le cure più appropriate a ogni singolo paziente, rendendo possibile una stratificazione del rischio in base al genotipo e un approccio terapeutico gene-specifico. Inoltre l'identificazione del difetto genetico è di aiuto nei familiari del paziente perché rende possibile l'individuazione dei portatori di malattia.

LA CONSULENZA CARDIO-GENETICA

La consulenza cardio-genetica è un procedimento diretto ad aiutare le famiglie in cui sia stata individuata una malattia cardiaca su base genetica, a comprendere i risultati, e capire le limitazioni dell'analisi genetica. La consulenza è, quindi, parte integrante del test genetico e la sua finalità è informativa. Nel corso della consulenza il paziente può esprimere liberamente il suo desiderio di essere o meno messo al corrente dei risultati dell'analisi, di informare o meno i familiari, di eseguire o meno l'analisi nei figli se minorenni.

QUANDO E PERCHÉ L'ANALISI GENETICA?

Se il quadro clinico del paziente è già diagnostico, l'analisi genetica può aiutare per migliorare la definizione del rischio aritmico individuale e per indirizzare le scelte terapeutiche. Una volta identificato il difetto genetico, poi, l'estensione dell'analisi genetica ai familiari permette di identificare con certezza i familiari affetti dalla malattia e mettere in atto le misure preventive più opportune. D'altra parte tutti gli individui senza il difetto genetico possono essere rassicurati. In ogni caso il test genetico deve essere accompagnato da una accurata raccolta di informazioni cliniche. Solo l'analisi combinata del risultato del test genetico con i risultati degli esami clinici permette di ottenere una visione di insieme del paziente e gestire al meglio la situazione clinica.

È fondamentale ricordare che per molte malattie sono stati identificati solo alcuni dei geni responsabili, quindi la mancata identificazione di una mutazione (test negativo) non permette di escludere la diagnosi.

Un ruolo molto delicato, e per questo non trascurabile, è quello della diagnostica prenatale all'interno di famiglie dove sia stato identificato il difetto genetico responsabile della malattia. La diagnosi prenatale va preceduta da una consulenza genetica accurata con scopo informativo.

IL TEST GENETICO E LE SCELTE TERAPEUTICHE

Come già accennato nel paragrafo precedente, l'identificazione del gene coinvolto nella malattia può portare a decisioni importanti nella gestione del paziente, fornendo informazioni per la stratificazione del rischio ed indirizzando una terapia gene-specifica. Anche quando venga identificato il difetto genetico, ad oggi non è possibile effettuare una terapia genica curativa nell'uomo (cioè sostituire il gene malato con uno sano).

Tuttavia, è possibile che la scelta della terapia venga ottimizzata sulla base del difetto genetico che causa la malattia, utilizzando una terapia gene-specifica.

COS'E' LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO?

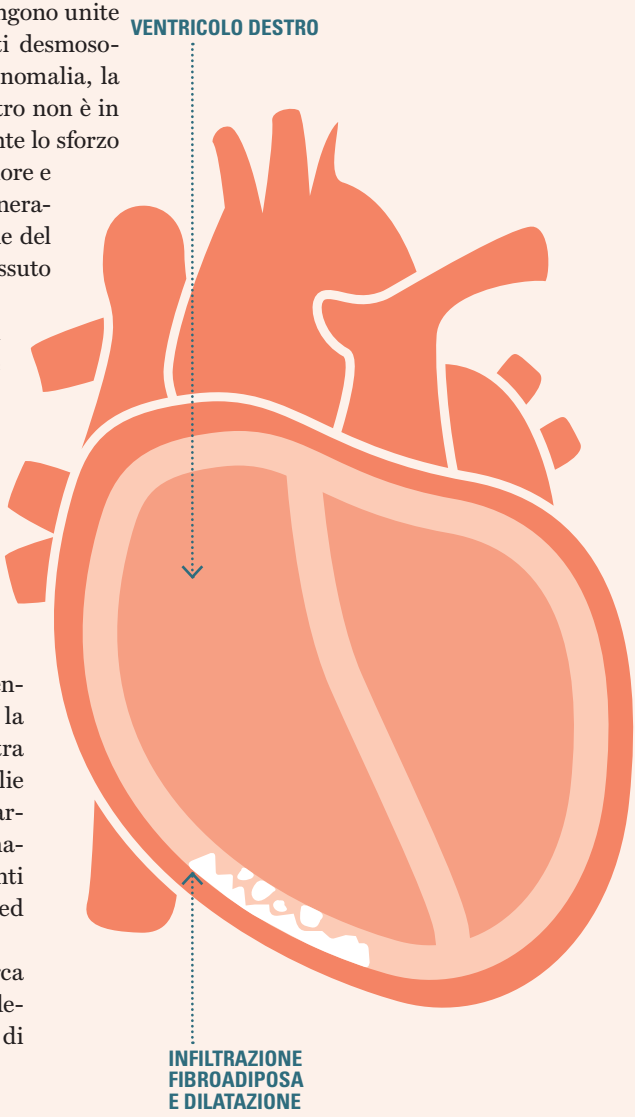
La Cardiomiopatia Aritmogena del Ventricolo Destro (ARVC) è una patologia aritmogena su base ereditaria che colpisce prevalentemente la parte destra del cuore (ventricolo destro).

Nella maggior parte dei pazienti la ARVC è causata da un indebolimento congenito delle strutture che connettono e tengono unite le cellule cardiache, i cosiddetti desmosomi. In conseguenza di questa anomalia, la sottile parete del ventricolo destro non è in grado di sostenere adeguatamente lo sforzo causato dalla contrazione del cuore e va incontro ad una lenta degenerazione, che porta alla sostituzione del muscolo cardiaco da parte di tessuto fibroso e cellule adipose.

La presenza di tessuto fibroso ed adiposo frammisti tra le cellule cardiache predispone il paziente con ARVC allo sviluppo di aritmie maligne e, più raramente, alla dilatazione del ventricolo destro. Nel caso in cui la dilatazione comprometta anche il ventricolo sinistro, la malattia può evolvere verso uno scompenso cardiaco.

La ARVC ha un andamento lentamente evolutivo. Nel tempo, la maggioranza dei pazienti mostra alterazioni dell'ECG ed anomalie strutturali del cuore all'ecocardiogramma ed alla risonanza magnetica cardiaca. Molti pazienti sviluppano aritmie ventricolari ed atriali nel corso della vita.

Si stima che la ARVC colpisca circa 1 ogni 5000 individui ed è considerata una fra le principali cause di morte improvvisa giovanile, in particolare negli atleti.



QUALI SONO I SINTOMI DELLA ARVC?

I sintomi della ARVC sono correlati all'insorgenza di aritmie e possono variare dalla sensazione di semplici palpitazioni, allo svenimento, quando l'aritmia è di tipo più grave (ad esempio una tachicardia ventricolare, l'aritmia prolungata che causa i sintomi più gravi nella ARVC), all'arresto cardiaco e alla morte improvvisa, qualora l'aritmia non venga interrotta. In alcuni casi la morte improvvisa può rappresentare la prima manifestazione della malattia. Numerosi casi di ARVC sono anche identificati nel corso di controlli occasionali o per lo svolgimento di attività sportiva, in soggetti che non manifestano sintomi.

In una minoranza dei casi, la malattia può causare una dilatazione progressiva del cuore e portare allo scompenso cardiaco. In questi casi i sintomi potranno essere differenti: sensazione di fiato corto, facile affaticabilità, difficoltà di respirazione in posizione supina, gonfiore alle caviglie ed ai piedi. Meno del 5% dei pazienti va incontro a trapianto cardiaco.

La malattia si rende manifesta principalmente in giovani adulti; i casi pediatrici sono rari. Il fattore principale che ne accelera l'evoluzione è rappresentato dall'attività sportiva competitiva.

COME VIENE POSTA LA DIAGNOSI DI ARVC?

La diagnosi di ARVC viene posta sulla base di una serie di criteri (Marcus FI. European Heart Journal 2010; 31:806-14), che valutano la funzione elettrica (aritmie, aspetto dell'elettrocardiogramma) e la componente strutturale (ecocardiogramma, risonanza magnetica, biopsia) del cuore, nonché il substrato genetico dell'individuo.

FIGURA 1

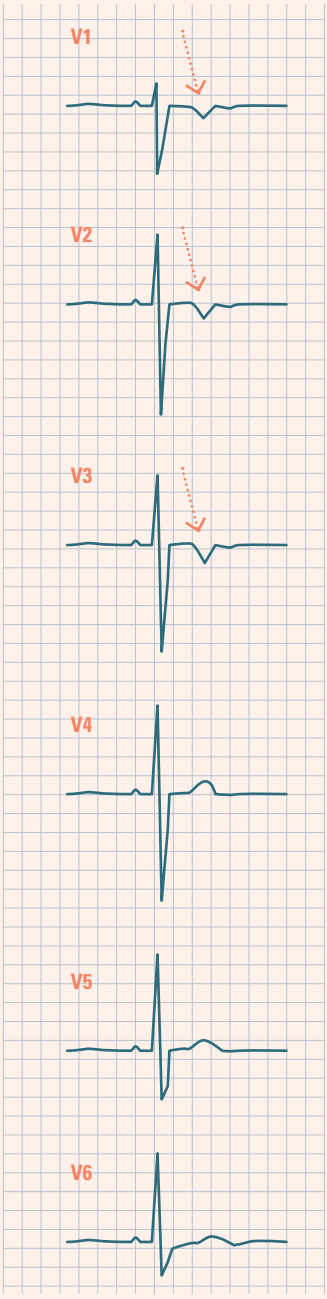
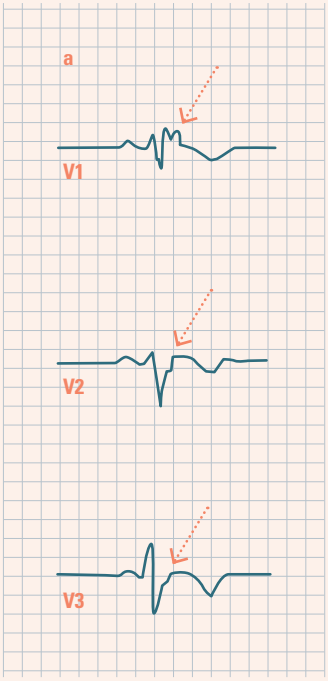


FIGURA 2



La raccolta di una dettagliata storia familiare è inoltre fondamentale, perché permette di verificare se vi siano fra i consanguinei dei casi di morte improvvisa, che potrebbero essere stati causati dalla ARVC. Dal punto di vista elettrocardiografico, possono essere rilevate anomalie tipiche quali la presenza di onde T negative sulle derivazioni precordiali che esplorano la parte destra del cuore (V1-V2-V3, vedi Figura 1) e onde "epsilon" (Figura 2). Anche l'identificazione di potenziali tardivi con specifici elettrocardiogrammi ad alta amplificazione è una tecnica che dovrebbe rientrare nell'iter diagnostico di base. Un ruolo diagnostico importante è svolto dalla registrazione di un elettrocardiogramma durante sforzo (test da sforzo) e da un ECG Holter a 12 derivazioni (registrazione continua dell'elettrocardiogramma per 24-48 ore) al fine di rilevare la presenza di aritmie ventricolari e delinearne le caratteristiche di frequenza e complessità (quante aritmie sono presenti nel corso della giornata e di quale tipologia). È inoltre fondamentale l'esecuzione di un'accurata valutazione morfologica del cuore, per analizzare le caratteristiche strutturali e funzionali. A tale scopo possono essere utilizzati sia l'ecocardiogramma, che può evidenziare la dilatazione e le anomalie di movimento del ventricolo destro, sia la risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto, che è utile per valutare anche la presenza di degenerazione fibro-adiposa della parete muscolare. Presso la Cardiologia Molecolare dell'ICS Maugeri è stato recentemente introdotto l'utilizzo dell'ecocardiografia in 3D, una tecnica innovativa che consente una valutazione volumetrica del ventricolo destro, simile a quella realizzabile con la risonanza magnetica. La ventricolografia e la biopsia endomiocardica sono indicate in casi selezionati.

Lo studio elettrofisiologico - Pur non rientrando direttamente nei criteri diagnostici, lo studio elettrofisiologico permette di eseguire registrazioni dell'attività elettrica del cuore direttamente all'interno della cavità del ventricolo destro, consentendo di identificare le zone di tessuto cardiaco predisposte allo sviluppo di aritmie. Oltre ad un ruolo diagnostico, lo studio elettrofisiologico è utilizzato per caratterizzare eventuali aritmie ed eseguire interventi di ablazione delle tachicardie ventricolari. Infine lo studio elettrofisiologico può aiutare nell'esecuzione della biopsia endomiocardica, permettendo di prelevare i campioni nelle zone del cuore più colpite dalla malattia.

LA VALUTAZIONE PRESSO IL SERVIZIO DI CARDIOLOGIA MOLECOLARE

Presso il servizio di Cardiologia Molecolare dell'ICS Maugeri i pazienti con sospetta diagnosi di ARVC vengono valutati da un'equipe di cardiologi e genetisti per confermare la diagnosi ed indirizzare le scelte terapeutiche. La valutazione consiste dapprima nella raccolta della storia personale e familiare, per valutare i sintomi e la possibile presenza di altri soggetti affetti nella famiglia. In seguito, il paziente viene sottoposto ad esami strumentali: ECG, studio dei potenziali tardivi, test da sforzo, ecocardiogramma 2D e 3D, risonanza magnetica cardiaca, ECG Holter a 12 derivazioni.

Se la diagnosi è confermata, si esegue il prelievo venoso, per eseguire lo screening genetico. È estremamente importante, una volta confermata la diagnosi nel paziente, che anche i familiari vengano sottoposti ad un'accurata valutazione cardiologica e genetica.

L'ANALISI GENETICA NELLA ARVC

L'ARVC è una malattia a trasmissione autosomica dominante, mentre solo in rari casi può avere ereditarietà autosomica recessiva (come nella malattia di Naxos, che associa al coinvolgimento cardiaco anche la presenza di capelli lanosi e la cheratosi palmo-plantare). L'analisi genetica è positiva in circa il 35% degli individui con una diagnosi clinica di malattia (nella nostra casistica).

Non essendo ancora noti tutti i geni che possono causare l'ARVC, l'esito negativo di un test genetico (nessuna mutazione identificata) non esclude la possibilità di avere la malattia. Ad oggi sono stati identificati 10 geni causa di ARVC, ma la maggior parte dei casi (>90%) in cui viene identificata una mutazione sono causati dai geni PKP2 (placofillina), DSG2 (desmogleina), DSP (desmoplachina), DSC2 (desmocollina)e JUP (placoglobina). Le rimanenti varianti di ARVC sono estremamente rare (Tabella 1). I principali geni coinvolti codificano (producono) proteine importanti per la corretta adesione tra le cellule del muscolo cardiaco, elemento di fondamentale importanza per la buona funzionalità elettrica e meccanica del cuore. L'individuazione del difetto genetico responsabile di ARVC in una famiglia permette la conferma della diagnosi nei casi dubbi e l'individuazione di familiari portatori che potrebbero essere a rischio di sviluppare la malattia. Inoltre, in caso di identificazione del difetto genetico, è possibile offrire ai pazienti una consulenza per quanto riguarda il rischio riproduttivo.

TABELLA 1 GENI RESPONSABILI DI ARVC

GENE	PROTEINA	FREQUENZA
PKP2	Placofillina 2	20%
DSG2	Desmogleina 2	6%
DSP	Desmoplachina	5%
DSC2	Desmocollina 2	2%
JUP	Placoglobina	Rara
TMEM43	Proteina transmembrana 43	Rara
CDH2	Caderina 2	Rara
PLN	Fosfolambano	Rara
LMNA	Lamina	Rara
hRyR2	Rianodina	Rara

QUAL È LA TERAPIA NEI PAZIENTI CON ARVC?

Secondo le più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (Priori SG. European Heart Journal, 2015;36:2793-867) la terapia farmacologica nei pazienti con ARVC si avvale principalmente dell'utilizzo di farmaci betabloccanti, mirati a ridurre la sintomatologia di quei pazienti che soffrano

di frequenti aritmie ventricolari. Altri farmaci antiaritmici possono essere indicati dal cardiologo, in base alle caratteristiche di ciascun paziente. L'ablazione transcatetere durante studio elettrofisiologico può affiancare la terapia farmacologica nei pazienti con aritmie non controllate dalla terapia farmacologica a dosaggio massimale, ma la sua efficacia è spesso transitoria, e può rendersi necessario eseguire più di una procedura nel corso del tempo. L'ablazione consiste nell'identificare la zona del cuore nella quale insorge l'aritmia ed inattivarla mediante l'uso di radiofrequenza. L'impianto di un defibrillatore è indicato, secondo le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia, in tutti i pazienti che siano sopravvissuti ad un arresto cardiaco o che siano svenuti a causa di una aritmia ventricolare. Nei pazienti che manifestino scompenso cardiaco appare indicata una terapia mirata, con farmaci che aiutino a migliorare la funzione del cuore. Come detto, in rari casi, la presenza di aritmie gravi o l'evoluzione verso un'insufficienza cardiaca grave può rendere necessaria l'esecuzione di trapianto cardiaco.

È CONSENTITA LA PRATICA DI ATTIVITA' FISICA AI PAZIENTI CON ARVC?

L'attività fisica molto vigorosa e prolungata nel tempo condiziona direttamente sia l'evoluzione delle anomalie strutturali sia il rischio di aritmie nei pazienti con ARVC. È consigliabile quindi che i pazienti con ARVC non svolgano attività sportive competitive o troppo intense. In alcuni casi, in relazione all'estensione delle anomalie strutturali e delle aritmie, può essere concessa la pratica di attività fisica a carichi sotto-massimali. La diagnosi di ARVC è motivo di esclusione dall'attività sportiva agonistica. Alcuni individui sono portatori di una mutazione responsabile di ARVC, in assenza di alterazioni tipiche della malattia. Anche in questi soggetti l'attività fisica molto intensa può accelerare le manifestazioni cliniche della patologia.

COME COMPORTARSI QUANDO CI SI DEVE SOTTOPORRE AD INTERVENTI CHIRURGICI?

I pazienti affetti da ARVC devono informare il personale curante della presenza del problema, perché tutti siano pronti ad affrontare ogni emergenza che si possa presentare e perché venga eseguito uno stretto controllo elettrocardiografico durante l'intervento.

CI SONO FARMACI CONTROINDICATI NELLA ARVC?

Al momento non sono note categorie di farmaci specificatamente controindicati o con potenziali pericoli di utilizzo nella ARVC.

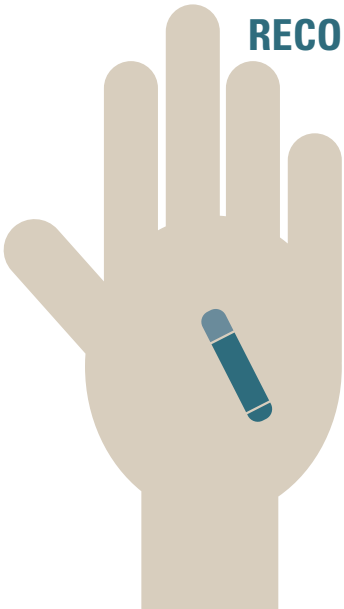
I DISPOSITIVI IMPIANTABILI

L'introduzione nella pratica clinica dei dispositivi impiantabili ha rivoluzionato le possibilità diagnostiche e terapeutiche disponibili per i pazienti con malattie aritmogene ereditarie.
Da una parte, la possibilità di monitorizzare in modo continuativo l'attività elettrica cardiaca permette al medico di interpretare i sintomi riferiti e di istituire prontamente terapie adeguate, quando necessario.
L'utilizzo dei defibrillatori impiantabili, poi, offre la massima garanzia per la prevenzione della morte improvvisa nei pazienti ad alto rischio aritmico.
Qui di seguito saranno descritti i tipi di dispositivi più comunemente utilizzati.

DISPOSITIVI PER IL MONITORAGGIO ELETTROCARDIOGRAFICO A DISTANZA

Esistono varie possibilità di monitoraggio del ritmo cardiaco, ma i sistemi disponibili si suddividono in due gruppi principali: dispositivi per il monitoraggio a breve-medio termine e dispositivi per il monitoraggio a lungo termine. Questi dispositivi registrano l'elettrocardiogramma e sono in grado di identificare la presenza di aritmie. Le registrazioni vengono poi interpretate dal medico per una diagnosi definitiva.
In analogia con il tradizionale ECG dinamico secondo Holter, i dispositivi per il monitoraggio a breve termine sono piccoli apparecchi che permettono di registrare l'elettrocardiogramma in modo continuativo per 1-2 settimane. Esistono vari modelli in commercio con diverse caratteristiche e sono indicati per i soggetti che hanno sintomi abbastanza frequenti, tali da avere una buona probabilità di verificarsi ed essere documentati nel corso della registrazione. Quando il paziente consegna il registratore al centro medico il cardiologo può leggere e valutare la registrazione.
Per i soggetti con sintomi meno frequenti (ad esempio sincopi che si verifichino a distanza di alcuni mesi l'una dall'altra) o per i casi in cui il medico abbia il sospetto che ci possano essere aritmie cardiache non sintomatiche, è necessario ricorrere a sistemi di registrazione a lungo termine (noti anche come **loop recorders**), che sono in grado di registrare continuativamente il ritmo cardiaco per oltre tre anni. Il loop recorder è collegato con il centro medico di riferimento ed è in grado di trasmettere le registrazioni al cardiologo che potrà di volta in volta valutare l'elettrocardiogramma. Il di-

LOOP RECORDER



spositivo può essere attivato dal paziente a trasmettere l'elettrocardiogramma nel caso di sintomi, ma è anche in grado di riconoscere autonomamente eventuali anomalie del ritmo cardiaco ed inviarle al medico.
I loop recorder moderni hanno dimensioni molto ridotte (inferiori a 1.5 cm^3) e l'impianto avviene nella regione anteriore del torace, solitamente vicino allo sterno, con una semplice procedura in anestesia locale della durata di circa 30 minuti. Il dispositivo può essere rimosso rapidamente, in ogni momento.

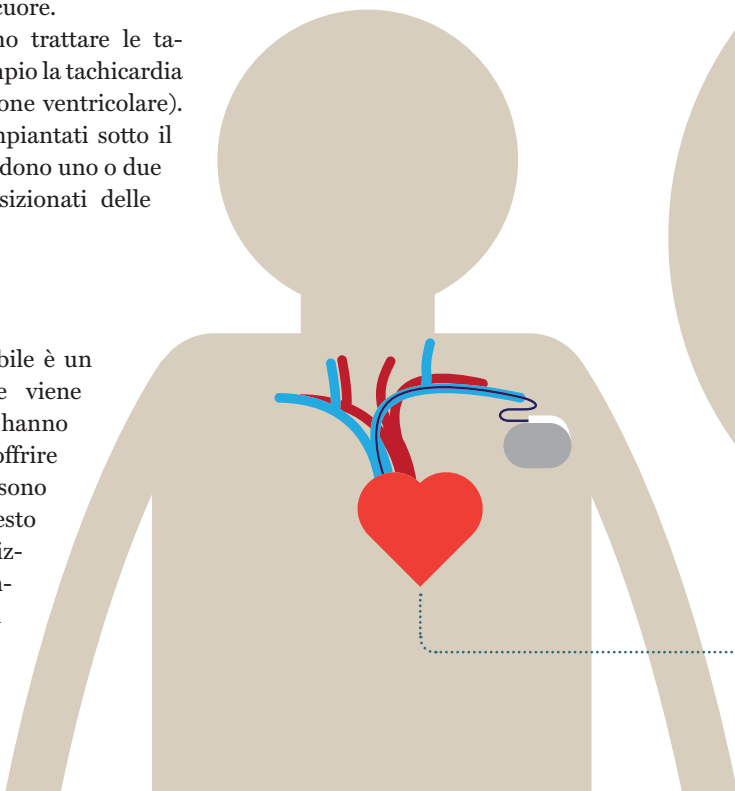
IL PACEMAKER

Il *pacemaker* è un dispositivo impiantabile che viene utilizzato per il trattamento delle bradiaritmie, quelle condizioni nelle quali il cuore ha un ritmo lento a causa di anomalie nella generazione dell'impulso elettrico o della sua conduzione nel cuore.
I pacemaker non possono trattare le tachi-aritmie (come ad esempio la tachicardia ventricolare o la fibrillazione ventricolare). I pace maker vengono impiantati sotto il muscolo pettorale e richiedono uno o due cateteri che vengono posizionati delle camere cardiache.

IL DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE (ICD)

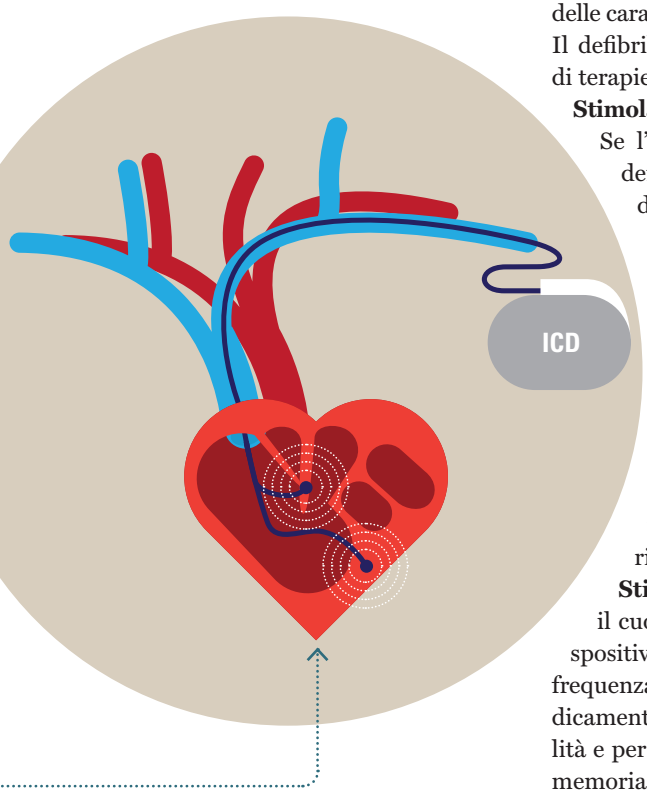
Il defibrillatore impiantabile è un dispositivo salvavita che viene proposto ai pazienti che hanno un rischio elevato di soffrire eventi aritmici gravi e possono andare incontro ad un arresto cardiaco. Oltre a monitorizzare il battito cardiaco, infatti, il defibrillatore è in grado di interrompere le aritmie ventricolari pericolose per la vita, grazie all'erogazione di terapie elettriche. Il defibrillatore impiantabile è formato da un generatore di impulsi e da uno o più elettrocateteri posizionati a contatto con la parete cardiaca. Il generatore di impulsi viene opportunamente programmato per adeguare i criteri di funzionamento alle esigenze di ogni paziente. Il defibrillatore controlla il cuore continuamente, monitorando la comparsa di aritmie. Se rileva l'aritmia, il defibrillatore stabilisce automaticamente se e quale tipo di trattamento è necessario ed eroga un impulso elettrico di intensità e con caratteristiche adatte ad interrompere l'aritmia.

DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE (ICD)



Il dispositivo è in grado di immagazzinare informazioni relative al comportamento del cuore prima, durante e dopo l'aritmia. In tal modo il cardiologo potrà valutare la natura delle aritmie ed eventualmente adeguare la terapia farmacologica. Il defibrillatore viene posizionato con una procedura di durata variabile in relazione alla necessità del singolo paziente (inferiore ad un'ora). La procedura avviene normalmente con anestesia locale e sedazione; in alcuni casi può essere opportuna l'anestesia generale.

Il generatore di impulsi è il cuore del sistema e contiene un processore ed una batteria ad alta capacità; esso viene collocato al di sotto del muscolo pettorale. Gli elettrocateteri sono dei fili isolati che servono per mettere in comunicazione il generatore con la parete del cuore e rilevare le aritmie o erogare gli stimoli necessari per correggere il ritmo cardiaco. Un'estremità di ciascun elettrocatetere viene collegata al generatore di impulsi ICD, l'altra viene inserita nel muscolo del cuore o sulla sua superficie esterna. **Gli elettrocateteri** possono essere posizionati nel cuore (endocardici) e vengono inseriti passando attraverso una vena del torace superiore o applicati sulla superficie del cuore (epicardici). La scelta del tipo di defibrillatore e del numero e posizionamento degli elettrocateteri viene decisa sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente.



Il defibrillatore può erogare differenti tipi di terapie:

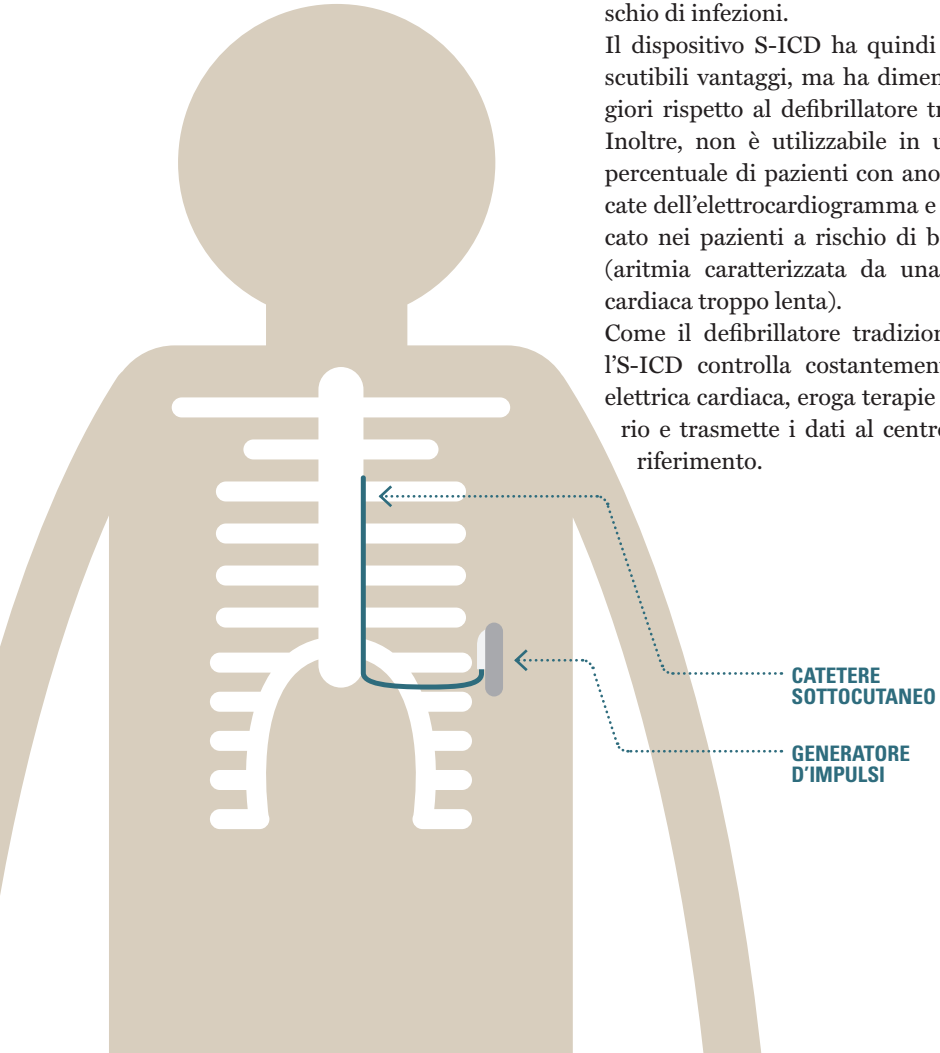
Stimolazione antitachicardica. Se l'aritmia è veloce, ma regolare, il defibrillatore può erogare una serie di impulsi elettrici di stimolazione molto rapidi (stimolazione antitachicardica). Questi vengono utilizzati per interrompere l'aritmia e riportare il cuore al suo ritmo normale.

Defibrillazione. Per aritmie molto veloci ed irregolari, il defibrillatore eroga shock ad alta energia per arrestavre l'aritmia e riportare il cuore al ritmo normale.

Stimolazione antibradicardica. Se il cuore batte troppo lentamente, il dispositivo stimola il cuore portandolo alla frequenza normale. Il defibrillatore è periodicamente controllato per la sua funzionalità e per l'eventuale presenza di aritmie in memoria. Alcuni defibrillatori possono trasmettere le registrazioni e i dati di funzio-

namento al centro medico di riferimento. I medici del servizio di Cardiologia molecolare, se necessario, verificano che la programmazione del defibrillatore sia adeguata alle esigenze di ciascun paziente.

DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO (S-ICD)



DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO (S-ICD)

L'S-ICD (defibrillatore impiantabile sottocutaneo) è un'evoluzione dei defibrillatori tradizionali. Il dispositivo viene impiantato interamente sotto la pelle e non vi sono fili posizionati all'interno del cuore.

L'S-ICD offre vantaggi rispetto ai defibrillatori impiantabili tradizionali dato che utilizza elettrocateteri posizionati sotto la pelle che possono essere estratti più facilmente in caso di guasto e che espongono a minore rischio di infezioni.

Il dispositivo S-ICD ha quindi degli indiscutibili vantaggi, ma ha dimensioni maggiori rispetto al defibrillatore tradizionale. Inoltre, non è utilizzabile in una piccola percentuale di pazienti con anomalie marcate dell'elettrocardiogramma e non è indicato nei pazienti a rischio di bradiaritmie (aritmia caratterizzata da una frequenza cardiaca troppo lenta).

Come il defibrillatore tradizionale, anche l'S-ICD controlla costantemente l'attività elettrica cardiaca, eroga terapie se necessario e trasmette i dati al centro clinico di riferimento.

DOMANDE FREQUENTI

COSA ACCADE DURANTE L'INSERIMENTO DI UN DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE (ICD)?

In genere, la procedura per l'impianto di un dispositivo cardiaco viene eseguita in anestesia locale, somministrando al paziente dei farmaci che inducono uno stato di sonnolenza. La maggior parte dei pazienti viene dimessa nelle 24 ore successive all'impianto. Il medico potrà fornire informazioni più dettagliate in merito, ma la maggior parte dei soggetti ritorna gradualmente alla vita di tutti i giorni poco dopo l'intervento.

SARÀ NECESSARIO MODIFICARE LO STILE VITA?

Un dispositivo cardiaco impiantabile permette a molti individui di continuare a svolgere le attività che prediligono e la maggior parte dei pazienti torna alle normali attività quotidiane dopo essersi completamente ripresa dall'intervento chirurgico. Il medico fornirà ulteriori informazioni sulle attività da evitare, fra cui quelle in cui pochi secondi di incoscienza possono costituire un pericolo per se stessi e per gli altri.

CHE COSA SUCCEDE QUANDO VIENE EROGATO UNO SHOCK?

Gli shock elettrici erogati dai defibrillatori sono spesso oggetto di preoccupazione per il paziente, che molto probabilmente verrà colto di sorpresa.
Dopo l'erogazione dello shock il paziente potrà sentirsi bene, oppure avvertire un senso di vertigine, malessere e disorientamento. È importante che il medico ne sia informato e che venga approntato un piano di azione per sapere esattamente che cosa fare in tali circostanze. Il medico potrebbe invitare il paziente a mettersi in contatto telefonicamente o a recarsi in ambulatorio dopo avere ricevuto una terapia elettrica.

QUANTO DURA LA BATTERIA DI UN DEFIBRILLATORE PRIMA DI DOVER ESSERE SOSTITUITA?

La continua evoluzione tecnologica ha permesso di prolungare considerevolmente la vita dei defibrillatori, che oggi è in media di 10 anni. È importante tenere presente che fino alla fine della carica il funzionamento rimane identico, cioè non va perdendo capacità man mano che si scarica. La durata della batteria può essere inferiore in caso di shock frequenti.

QUANDO È SCARICA, LA BATTERIA SI PUÒ RICARICARE O BISOGNA SOSTITUIRLA?

Al momento viene cambiato tutto il dispositivo perché la batteria è integrata al suo interno. Gli elettrocateteri rimangono in sede per cui non è necessario un nuovo impianto.

LE BARRIERE ANTIFURTO DEI NEGOZI E DEI SUPERMERCATI POSSONO DANNEGGIARE IL DISPOSITIVO?

No. I dispositivi antitaccheggio non influiscono sul funzionamento dei defibrillatori. Si può dunque tranquillamente entrare nei negozi muniti di dispositivi antifurto. Per prudenza è preferibile evitare di sostare a lungo nel loro raggio di azione. In ogni caso, possibili interferenze sarebbero solo momentanee e il dispositivo non verrebbe danneggiato.

POSSO FARE ATTIVITÀ SPORTIVA CON UN DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE?

Di norma si possono eseguire quasi tutte le attività sportive. Naturalmente bisogna evitare i traumi nella zona di impianto e quegli sport che richiedono l'eccessiva estensione delle braccia con sforzi notevoli (come il sollevamento pesi, ad esempio). Dato che la possibilità di eseguire attività sportiva dipende dalla malattia di cui si è affetti è importante discutere le indicazione con il cardiologo curante.

COME AFFRONTARE L'EMERGENZA DI UN ARRESTO CARDIACO

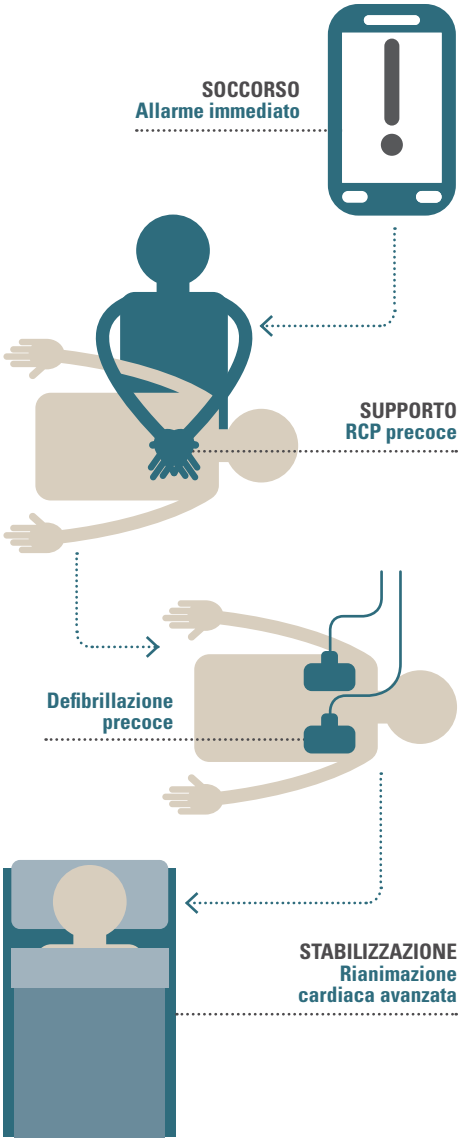
La possibilità di salvare le persone colpite da arresto cardiaco si riduce del 10% ogni minuto che passa dall'inizio dell'evento.
Dopo 4 minuti il cervello e il cuore stesso subiscono danni irreversibili che compromettono la sopravvivenza del paziente anche se è rianimato.
L'unica terapia efficace e comprovata, che deve essere eseguita precocemente, è la defibrillazione precoce, somministrata tramite un defibrillatore, abbinata alla rianimazione cardiopolmonare (RCP).

Il segno che permette di riconoscere un arresto cardiaco è l'assenza completa del battito del polso carotideo. In questo caso bisogna procedere come segue:

• Sdraiare l'infortunato sulla schiena, su un piano rigido.
• Se le vie aeree sono ostruite da vomito, acqua o altri liquidi, per farli uscire si deve piegare la testa di lato.
• La testa va poi raddrizzata e reclinata all'indietro in iperestensione, cioè con il mento all'insù e la nuca in basso (1) (se il mento è piegato verso il torace, la lingua blocca le vie aeree impedendo il passaggio dell'aria).
• Per eseguire il massaggio cardiaco, bisogna inginocchiarsi a fianco dell'infortunato e poggiare le mani una sull'altra al centro del petto (2) (in modo da premere sullo sterno; se si preme di lato, sulle coste, si rischia di romperle).
• A questo punto bisogna comprimere ritmicamente il torace dell'infortunato, spingendo con entrambe le mani in modo che il torace scenda di 4-5 cm, e poi rilasciarlo completamente (3); la procedura dovrebbe alternare cicli di 30 compressioni e 2 ventilazioni. Le braccia vanno tenute tese, spingendo sulle spalle.
• Il massaggio va proseguito sino alla ripresa dei segni vitali o all'arrivo di personale medico attrezzato.

COSÌ LA MANOVRA È EFFICACE

LA CATENA DELLA SOPRAVVIVENZA



Tutte le azioni da compiere, sono conosciute come "catena della sopravvivenza":

- Allarme immediato: allertare da subito i mezzi di soccorso (numero unico per le emergenze: 112).
- Rianimazione cardiopolmonare: qualcuno sul luogo deve praticare correttamente la rianimazione in attesa dell'arrivo del defibrillatore.
- Defibrillazione precoce: trattamento dell'arresto cardiaco con shock elettrico.
- Tempestive cure mediche avanzate.

Oggi sono disponibili defibrillatori "intelligenti" che possono essere utilizzati per salvare una vita anche da personale non medico adeguatamente addestrato. Tali dispositivi sono sempre più frequentemente collocati in aree pubbliche (e.g. centri commerciali, piazze, musei, centri sportivi, edifici scolastici) ed il loro utilizzo è in grado di aumentare notevolmente le possibilità di sopravvivenza degli individui colpiti da arresto cardiaco.

UNA FAMIGLIA PER IL CUORE è un'associazione ONLUS, nata allo scopo di garantire supporto alle famiglie che si trovino ad affrontare una patologia aritmogena su base genetica. L'associazione è stata creata nel 2003 grazie all'impegno di un piccolo gruppo di pazienti e medici che quotidianamente fronteggiano le numerose problematiche correlate a queste patologie. Negli anni, grazie alla stretta collaborazione con la Cardiologia Molecolare dell'ICS Maugeri di Pavia e con altre realtà sul territorio nazionale, sono state sviluppate numerose iniziative per favorire l'accesso alle cure per i pazienti, per aiutare le loro famiglie, per supportare la ricerca su queste patologie e per facilitare la messa in atto di strategie di prevenzione della morte improvvisa sul territorio.

I contatti dell'associazione, sono i seguenti:
Telefono: **0382/592055**
Sito internet: **www.unafamigliaperilcuore.it**
Mail: **unafamigliaperilcuoreonlus@gmail.com**

Istituti Clinici Scientifici Maugeri

European Reference Networks

www.icsmaugeri.it

COME RAGGIUNGERCI

L'ambulatorio di Cardiologia Molecolare può essere contattato telefonicamente, chiamando la segreteria al numero 0382/592055, o tramite posta elettronica all'indirizzo **cardiologia.molecolare@icsmaugeri.it**

- **Dall'Autostrada A7 Milano-Genova,** uscita Pavia Nord, casello di Bereguardo, proseguire sulla tangenziale A53 verso Pavia.

- **Dall'autostrada A21 Piacenza-Torino** uscita Casteggio, immettersi sulla tangenziale di Pavia verso Pavia.

Seguire indicazioni uscita **"Istituti Universitari"** e, successivamente, **ICS Maugeri**, Via Salvatore Maugeri, 10 (ex Via Ferrata).

Istituti
Clinici
Scientifici
Maugeri