

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOVASCOLARI

DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA CARDIOVASCOLARE
XXII CICLO

TESI DI DOTTORATO:

**RUOLO DELLA BIOPSIA ENDOMIocardICA
NELLA DIAGNOSI DELLA CARDIOMIOPATIA
ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO**

Dott. Fabrizio Tundo
Matr. R07254

Tutor: Chiar.mo Prof. Cesare Fiorentini

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Fabio Magrini

Anno Accademico 2008-2009

SOMMARIO

INTRODUZIONE	4
LA DISPLASIA/CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO	4
<i>Definizione ed epidemiologia</i>	4
<i>Patogenesi ed aspetti anatomico-patologici</i>	5
<i>Storia naturale della malattia</i>	9
<i>Stratificazione del rischio aritmico</i>	10
<i>Terapia farmacologica</i>	12
<i>Defibrillatore impiantabile</i>	13
<i>Ruolo dell'ablazione transcatetere</i>	15
<i>Il problema della diagnosi di ARVD/C</i>	20
<i>Ruolo attuale della biopsia endomiocardica</i>	23
OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	28
MATERIALI E METODI	30
<i>Popolazione</i>	30
<i>Endpoint</i>	31
<i>Mappaggio elettroanatomico di voltaggio</i>	31
<i>Biopsia endomiocardica guidata da mappaggio elettroanatomico</i>	36
<i>Analisi statistica</i>	38
RISULTATI.....	40
<i>Mappaggio elettroanatomico di voltaggio</i>	42
<i>Biopsia endomiocardica guidata da mappaggio elettroanatomico</i>	44
<i>Complicazioni</i>	47

DISCUSSIONE	48
<i>Risultati del mappaggio elettroanatomico</i>	50
<i>Risultati della biopsia</i>	51
<i>Confronto con studi precedenti</i>	54
<i>Implicazioni cliniche dello studio</i>	55
<i>Limitazioni dello studio</i>	56
CONCLUSIONI	59
BIBLIOGRAFIA.....	60

INTRODUZIONE

LA DISPLASIA/CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

*“...Tu soffri di quella malattia che è chiamata
degenerazione grassa del cuore,
una malattia descritta per primo da Laennec...
...è mio dovere informarti che la morte
per questa malattia è spesso improvvisa...”*

George Eliot, “Middlemarch”, 1871

Definizione ed epidemiologia

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVD/C) è una malattia primitiva del muscolo cardiaco a eziologia ancora in gran parte sconosciuta, caratterizzata morfologicamente da anomalie strutturali e funzionali del ventricolo destro, condizionanti alterazioni emodinamiche e del ritmo cardiaco, conseguenti ad atrofia miocardica progressiva con sostituzione adiposa o fibroadiposa. Questa alterazione, determinando una discontinuità fra le miocellule cardiache, costituisce il substrato anatomico per l’insorgenza di aritmie ventricolari complesse. Le aritmie ventricolari,

indotte particolarmente dallo sforzo, sono spesso a esito infausto, tanto che la cardiomiopatia destra rappresenta la più frequente causa di morte improvvisa nei soggetti giovani e negli atleti.^{1,2}

La reale incidenza e la prevalenza della malattia sono a tutt'oggi sconosciute. Secondo stime riferite alla regione Veneto, la prevalenza globale delle forme di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro potrebbe aggirarsi intorno a 1/5000, con picchi fino a 4/1000 in alcune zone isolate.³ E' verosimile che tale dato sottostimi la reale diffusione della malattia, in quanto molti soggetti affetti sono spesso asintomatici fino alla morte cardiaca improvvisa, evento drammatico che può rappresentare la prima manifestazione della malattia. Uno studio prospettico, svolto ancora una volta nella regione Veneto, ha dimostrato che circa il 20% degli eventi fatali in individui giovani e negli sportivi è dovuto ad una forma occulta di ARVD/C.^{4,5}

Patogenesi ed aspetti anatomico-patologici

Recenti evidenze, suggeriscono che la forma tipica di ARVD/C sarebbe dovuta ad una alterazione dei desmosomi cardiaci. I desmosomi sono proteine strutturali, della famiglia delle caderine, che agiscono nel determinare l'adesione cellulare nelle cellule cardiache e nell'epidermide.

Nel contesto della ARVD/C sono state identificate mutazioni genetiche di numerose proteine desmosomiche, che includono la desmogleina-2,⁶ la desmoplakina,⁷ la desmocollina-2,⁸ la plakoglobina⁹ e la plakofillina-2.¹⁰ I meccanismi con cui le mutazioni delle proteine desmosomiali determinano l'apoptosi dei miociti, con successiva fibrogenesi e adipogenesi sono stati riprodotti e dimostrati in vitro.^{11, 12}

L'esame macroscopico post-mortem del cuore dei pazienti affetti mostra quasi sempre delle alterazioni patognomoniche. Il quadro morfologico classico è caratterizzato da atrofia miocardica della parete libera del ventricolo destro, regionale o diffusa, con sostituzione adiposa transmurale (Figura 1).¹³ Gli aneurismi parietali destri, singoli o multipli, sono presenti in circa il 50% dei casi e sono considerati patognomoniche della malattia. Essi sono tipicamente localizzati a livello della parete postero-diaframmatica, infundibolare o apicale (il "triangolo della displasia").^{13, 14} La dilatazione ventricolare destra, di grado variabile da lieve a severa, è un reperto costante. La dilatazione ventricolare destra con ipocinesia o discinesia e gli aneurismi costituiscono alterazioni peculiari, che sono ricercate in vivo a fini diagnostici con le tecniche di imaging cardiaco (ecocardiografia, risonanza cardiaca, ventricolografia destra). Le alterazioni risparmiano, soprattutto nella fase iniziale della malattia, il ventricolo sinistro e il setto interventricolare, caratteristica che spiega la normale

capacità funzionale dei soggetti affetti pur in presenza di un substrato elettrico instabile (Figura 1). D'altra parte, i cuori con forma diffusa e avanza di cardiomiopatia destra raramente presentano un esclusivo coinvolgimento del ventricolo destro; l'interessamento biventricolare in questi casi è un reperto comune.¹³

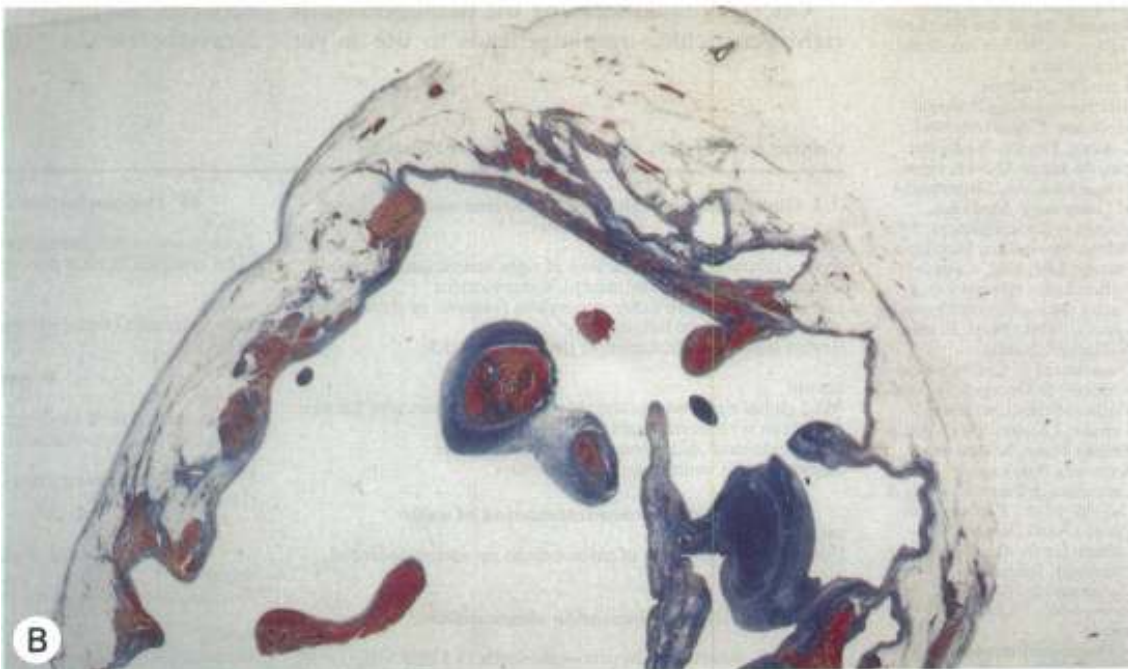


Figura 1: Riscontro autoptico di ARVD/C in un 39enne morto improvvisamente, noto per aritmie ventricolari e familiarità per morte improvvisa: A) aspetto macroscopico del cuore; è apprezzabile una infiltrazione fibroadiposa a carico della parete libera del ventricolo destro, con porzione settale e ventricolo sinistro risparmiati. B) aspetto istologico di una porzione di parete libera del ventricolo destro che mostra una evidente atrofia miocardica con sostituzione fibroadiposa massiva (colorazione Azan). Adattato da McKenna et al., Br Heart J 1994¹⁵

Storia naturale della malattia

Le più comuni manifestazioni cliniche della malattia sono costituite dalla presenza di aritmie ventricolari con morfologia a blocco di branca sinistra, da alterazioni elettrocardiografiche localizzate soprattutto nelle derivazioni precordiali destre e da modificazioni morfologiche e dinamiche del ventricolo destro. La sintomatologia nei pazienti con ARVD/C, è altamente variabile; i soggetti affetti possono infatti essere del tutto asintomatici, o presentare palpitazioni, sincopi recidivanti e sintomi da scompenso cardiaco. In alcuni casi inoltre la prima manifestazione clinica può essere una tachicardia ventricolare o la morte improvvisa.⁴

La storia naturale della malattia può essere suddivisa in 4 fasi clinico-patologiche. La prima fase della malattia è silente, caratterizzata da iniziali e sfumate alterazioni strutturali del ventricolo destro, associate o meno a manifestazioni aritmiche minori. La morte improvvisa può comunque presentarsi in questa fase come prima manifestazione di malattia. A questa fase occulta, segue spesso una fase conclamata, caratterizzata dalla comparsa di tachicardie ventricolari ad origine dal ventricolo destro, associate ad alterazioni strutturali più evidenti, che più frequentemente possono determinare arresto cardiaco. La successiva estensione del processo di sostituzione fibroadiposa a tutto il miocardio ventricolare destro determina la comparsa, in aggiunta alle manifestazioni aritmiche, di

una progressiva disfunzione contrattile destra (in presenza di una conservata funzione sistolica ventricolare sinistra). L'ultima fase, caratterizzata dal coinvolgimento del ventricolo sinistro, può determinare scompenso congestizio, simulando una cardiomiopatia biventricolare.¹⁶

Stratificazione del rischio aritmico

L'obiettivo principale dell'inquadramento prognostico terapeutico dei pazienti con ARVD/C è la prevenzione della morte improvvisa. La sua esatta prevalenza nel contesto della ARVD/C non è nota, variando a seconda dei vari studi di follow-up riportati in letteratura.¹⁷⁻¹⁹ Non esistono studi prospettici controllati che dimostrino *marker* clinici in grado di predire con sicurezza l'insorgenza di aritmie ventricolari pericolose per la vita.²⁰ Di conseguenza, tutti i pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro sono potenzialmente a rischio di morte improvvisa, anche in assenza di sintomi.²¹ L'impianto del defibrillatore rappresenta la terapia di scelta nei pazienti che hanno già sperimentato tachicardie ventricolari o resuscitati da un arresto cardiaco.²² Il problema però si pone per la scelta del trattamento in profilassi primaria, essendo comunque elevato il rischio di morte improvvisa anche negli asintomatici e difficilmente calcolabile. Inoltre si deve considerare che la cardiomiopatia è progressiva e il rischio

di morte non è costante ma può aumentare nel tempo, rendendo necessaria una rivalutazione periodica in pazienti inizialmente considerati a basso rischio.

La valutazione iniziale consiste innanzi tutto nello studio clinico non invasivo che comprende una attenta indagine anamnestica, con particolare attenzione alla storia familiare e a precedenti di sincope, un ECG a 12 derivazioni, un ECG Holter 24h, un test ergometrico.^{23, 24}

La stratificazione iniziale dovrebbe indicare i pazienti da sottoporre a studio elettrofisiologico. Oltre alla presentazione in giovane età e alla pratica di attività fisica, il profilo clinico del paziente con ARVD/C a rischio di morte improvvisa, emergente dallo screening non invasivo, è contraddistinto dalla familiarità per morte improvvisa, dalla presenza di episodi sincopali non spiegati, dall'inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali oltre V3, malattia estesa negli esami di imaging con coinvolgimento del ventricolo sinistro e dalla dimostrazione di aritmie ventricolari complesse (vedi esempio in Figura 2).²⁵ In questi casi andrebbe sempre eseguito uno studio elettrofisiologico, il cui obiettivo principale è stabilire il potenziale aritmogeno della malattia, mediante test di induzione di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare.

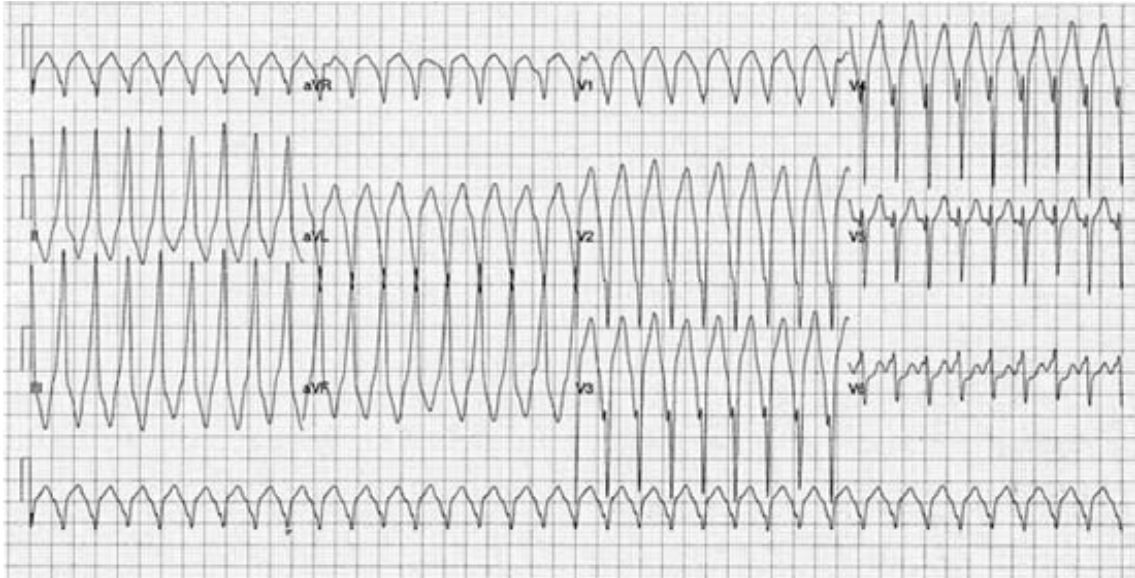


Figura 2: Esempio di tachicardia ventricolare in un paziente affetto da ARVD/C; si noti l'aspetto a tipo blocco di branca sinistra e asse inferiore, ad origine dal tratto di efflusso del ventricolo destro

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica rappresenta il trattamento di prima scelta nei pazienti con aritmie ventricolari ben tollerate e non pericolose per la vita o per il controllo degli episodi aritmici maligni in pazienti già portatori di defibrillatore impiantabile (ICD).^{21, 22, 26}

Nei pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta, la terapia farmacologica guidata dal risultato dello studio elettrofisiologico con stimolazione

ventricolare programmata e test farmacologici seriati rappresenta la migliore strategia terapeutica per la soppressione degli episodi aritmici, anche se rimane da dimostrare un effetto nella prevenzione della morte improvvisa.²⁶ Nella casistica di Wichter et al., il sotalolo è risultato il farmaco antiaritmico più efficace nel prevenire le recidive di tachicardia ventricolare indotte allo studio elettrofisiologico, prevenendole nel 69.4% dei casi in un follow-up medio di 14 mesi.²⁶ I beta-bloccanti e l'amiodarone, da soli o in associazione, rappresentano una valida alternativa terapeutica.²⁷ Nei pazienti con forme estese ed interessamento biventricolare si pone l'indicazione al trattamento dello scompenso cardiaco.^{4, 13}

Defibrillatore impiantabile

L'impianto del defibrillatore è la più efficace misura di prevenzione della morte improvvisa aritmica attualmente disponibile.^{22, 28, 29} Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia, l'ICD è la terapia di prima scelta nei pazienti resuscitata da un arresto cardiaco da fibrillazione o tachicardia ventricolare (Classe di indicazione Ia). Vi è inoltre indicazione ad impiantare un defibrillatore in pazienti con tachicardia ventricolare dimostrata, familiarità per morte improvvisa, sincope per la quale non sia escludibile come causa una fibrillazione o tachicardia ventricolare e in

pazienti con malattia estesa o coinvolgente il ventricolo sinistro (Classe IIa). Lo studio elettrofisiologico può essere considerato per giudicare il livello di rischio del paziente e guidare nella scelta terapeutica (Classe IIb).³⁰

Wichter et al.²⁸ hanno riportato una mortalità perioperatoria nulla e nessun decesso a distanza da cause aritmiche in 30 pazienti sottoposti ad impianto trans venoso di ICD in un follow-up medio di 34 ± 19 mesi. Il 67% dei pazienti aveva ricevuto almeno un intervento appropriato del defibrillatore (50% shock, 47% pacing anti-tachicardico). Il beneficio derivante dal defibrillatore sulla sopravvivenza veniva stimato pari al 29%, 40% e 52% ad uno, due e tre anni rispettivamente. Risultati simili sono stati riportati da Link et al.³¹ in 12 pazienti: un intervento appropriato si era verificato in 8 di 12 pazienti durante un follow-up medio di 13 ± 10 mesi, con decesso improvviso di un solo paziente per tachicardia ventricolare incessante determinante storm aritmico con interruzione solo transitoria della tachicardia e degenerazione in fibrillazione ventricolare irreversibile. Nonostante il beneficio dimostrato, l'impianto del defibrillatore è gravato da una quota non trascurabile di complicanze. Alle complicanze note, si aggiungono in questa specifica categoria di pazienti, un aumentato numero di perforazioni cardiache legate all'assottigliamento delle pareti del ventricolo destro, una maggiore difficoltà a reperire una buona posizione

del catetere ventricolare con adeguati parametri di stimolazione e sensing (a causa della sostituzione adiposa del tessuto miocardico) e l'elevato numero di shock inappropriati erogati, per la peculiare giovane età dei pazienti trattati.

Ruolo dell'ablazione transcatetere

L'ablazione transcatetere con approccio convenzionale prevede la localizzazione elettrofisiologica del "focus" o del circuito di rientro della tachicardia ventricolare mediante tecniche di pacemapping o di entrainment, le quali richiedono la presenza di una aritmia stabile ed emodinamicamente tollerata.^{29, 32}

L'introduzione delle tecniche di mappaggio 3-dimensionale quali il mappaggio elettroanatomico e non contact, hanno contribuito a migliorare la caratterizzazione del substrato aritmogeno, permettendo di identificare le "aree cicatriziali" e i corridoi di miocardio conservato (canali di conduzione) coinvolti nella formazione del circuito di rientro delle tachicardie ventricolari, anche nei casi non tollerati emodinamicamente, grazie alla possibilità dell'analisi del substrato in ritmo sinusale.³³⁻³⁵ Tale evoluzione tecnologica ha aumentato di molto l'applicabilità dell'ablazione transcatetere nel contesto della ARVD/C, anche se le attuali indicazioni limitano l'uso dell'ablazione come terapia palliativa nei pazienti già

portatori di defibrillatore per il controllo degli shock frequenti delle tachicardie ventricolari resistenti ai farmaci antiaritmici.³⁰ Gli studi a riguardo, pochi, per lo più retrospettivi e basati su piccole popolazioni, hanno infatti fornito dati contrastanti sull'efficacia dell'ablazione transcatetere nella cardiomiopatia aritmogena.

Le prime esperienze pioneristiche di ablazione di tachicardia ventricolare in pazienti con ARVD/C sono riportate dal gruppo di Fontaine, con l'utilizzo della folgorazione con DC shock.³⁶ Questa metodica, anche per l'avvento della ablazione con radiofrequenza, è stata rapidamente abbandonata in quanto limitata dalla sua scarsa efficacia acuta e dall'eccesso di complicanze fino al decesso.

Il primo studio in cui è stata utilizzata la radiofrequenza come sorgente di energia per le lesioni è stato riportato da Asso et al.³⁷: in questa casistica l'ablazione fu possibile solo in 6 su 11 casi predisposti (a causa della non tollerabilità emodinamica degli episodi di tachicardia) e risultò acutamente efficace solo in 4 pazienti, che non mostrarono recidive a distanza in un follow-up di 22 mesi. Ellison et al.³² hanno pubblicato uno studio condotto su 5 pazienti affetti da ARVD/C, nei quali è stato possibile ottenere l'abolizione dell'inducibilità di 8 su 19 TV inizialmente evidenziabili, e la modificazione con rallentamento del ciclo di altre 3 forme. Nessuno dei 5 pazienti ha sofferto di recidive aritmiche in un follow-up di 17 mesi.

Più numerosa è l'esperienza di ablazione pubblicata da Wichter et al.³⁸, consistente in 30 pazienti con ARVD/C e TV recidivanti sottoposti ad ablazione transcatetere per refrattarietà alla terapia antiaritmica o alla terapia chirurgica. La procedura risultò efficace in fase acuta nel 73% dei casi, osservando tuttavia un tempo di sopravvivenza libero da eventi rispettivamente del 63%, 43% e 32% dopo 1,3 e 5 anni. Gli autori osservarono inoltre come la maggior parte delle recidive precoci (definite in questo studio come entro 1 anno dalla procedura) si erano presentate in pazienti con insuccesso acuto della procedura e caratterizzate dalla ripresentazione della medesima morfologia clinica; la maggior parte delle recidive tardive invece (>1 anno), erano caratterizzate dalla presentazione con una differente morfologia, ad indicarne l'origine da una nuova area aritmogena. Più recentemente sono apparsi in letteratura alcuni nuovi studi caratterizzati da una maggiore numerosità campionaria e dall'utilizzo esteso di metodiche di mappaggio non convenzionale, che hanno tuttavia mostrato risultati abbastanza discordanti.

Marchlinski et al.³⁴ hanno pubblicato la loro esperienza in 19 pazienti con cardiomiopatia destra che sono stati sottoposti ad una (6 pazienti) o più procedure (13 pazienti) di ablazione transcatetere. Il successo acuto, definito anche in questo caso come la non inducibilità di alcuna forma di tachicardia, è stato ottenuto nel 74% dei pazienti; l'89% dei pazienti

(17/19) è rimasto libero da eventi in un follow-up medio di 27 ± 22 mesi. Tuttavia, la presenza di disfunzione ventricolare sinistra significativa (FE <45%) in quasi la metà dei pazienti (48%) e la non specificata aderenza dei pazienti ai criteri diagnostici per ARVD/C della Task Force,¹⁵ suggeriscono una composizione della popolazione eterogenea, in cui il substrato aritmico sembrerebbe quello della cardiomiopatia biventricolare piuttosto che della ARVD/C tipica. Inoltre, l'elevata percentuale di ripetizione della procedura in questi pazienti (68% dei casi), distorce il valore dell'efficacia dell'ablazione a lungo termine, senza che venga analizzato l'outcome successivo alle singole procedure ablativo.

Verma et al.³⁵ hanno riportato la loro esperienza su 22 casi di ARVD/C, ognuno dei quali presentava TV emodinamicamente instabili, in cui è stata valutata l'efficacia dell'ablazione transcatetere supportata dal mappaggio di substrato eseguito con sistema elettroanatomico (CARTO). Il successo acuto è stato ottenuto in un'alta percentuale di pazienti anche in questa casistica (82%), con un'incidenza di recidive di TV a distanza rispettivamente del 23%, 27% e 47% a 1, 2 e 3 anni. Tutti i pazienti erano in terapia antiaritmica durante il follow-up.

Un'esperienza dell'utilizzo del sistema non-contact nell'ablazione di TV non tollerate (nel contesto di differenti cardiopatie di base), è stata riportata

da Della Bella et al.³³: tale casistica includeva anche 3 pazienti con ARVD/C, uno solo dei quali efficacemente trattato.

Uno studio con utilizzo estensivo della metodica non-contact in 32 pazienti con ARVD/C è stata recentemente pubblicata da Yao et al.³⁹, ottenendo un'efficacia acuta nel 75% dei pazienti. Dopo la prima procedura si sono osservate recidive nel 20.4% dei pazienti in cui era stata abolita l'inducibilità di TV e nel 62.5% di pazienti in cui era stata ottenuta solo una modificazione (rallentamento del ciclo della TV). In 6 dei 10 pazienti con recidiva è stata eseguita una nuova procedura (18% dei pazienti totali), ottenendo la libertà da eventi aritmici nel 81.3% dei pazienti in un follow-up medio di 28 ± 16 mesi.

Infine, Dalal et al.⁴⁰ hanno presentato i risultati di uno studio retrospettivo multicentrico condotto in 29 laboratori di elettrofisiologia degli Stati Uniti, con l'arruolamento di 24 pazienti che sono stati sottoposti a 48 procedure, sia con approccio convenzionale che con l'utilizzo del sistema elettroanatomico (10 casi, 21% delle procedure). Acutamente è stato ottenuto un successo completo nel 46%, parziale nel 31% e un insuccesso nel 23% delle procedure. Una recidiva aritmica è stata osservata in 40 su 47 procedure (85%) e non è stata evidenziata alcuna differenza nelle curve della sopravvivenza libera da TV sia sulla base del risultato acuto della

procedura, sia in base all'utilizzo di un sistema di mappaggio convenzionale o 3-dimensionale.

Il problema della diagnosi di ARVD/C

Il “gold standard” per la diagnosi di displasia/cardiomiopatia aritmogena è rappresentato dalla dimostrazione istopatologica delle classiche alterazioni con atrofia miocardica e sostituzione fibroadiposa intraoperatoria o post-mortem all'esame autoptico. Per facilitare la diagnosi nella pratica clinica quotidiana, una *Task Force* di esperti ha proposto nel 1994¹⁵ una serie di criteri diagnostici applicabili clinicamente basati sulla valutazione di caratteristiche elettrocardiografiche, strutturali e istologiche della malattia e sulla valutazione delle aritmie ventricolari e della storia familiare. Le alterazioni sono state suddivise in maggiori e minori secondo la loro specificità per ARVD/C (vedi Tabella 1).

Eventuali anomalie dell'ECG quali la presenza di blocco di branca destro completo o incompleto sono state escluse per la loro mancanza di specificità. L'inversione delle onde T nelle precordiali destre, nonostante sia spesso presente in pazienti con ARVD/C, è stata considerata come criterio minore, vista la possibilità di presentazione in altre condizioni patologiche quali l'ischemia anteriore e l'ipertrofia ventricolare destra.

Tabella 1: Criteri diagnostici per ARVD/C secondo la Task Force del 1994¹⁵

Criteria for diagnosis of right ventricular dysplasia

<p>I Global and/or regional dysfunction and structural alterations^{17-23 *}</p> <p>MAJOR Severe dilatation and reduction of right ventricular ejection fraction with no (or only mild) LV impairment Localised right ventricular aneurysms (akinetic or dyskinetic areas with diastolic bulging) Severe segmental dilatation of the right ventricle</p> <p>MINOR Mild global right ventricular dilatation and/or ejection fraction reduction with normal left ventricle Mild segmental dilatation of the right ventricle Regional right ventricular hypokinesia</p> <p>II Tissue characterisation of walls</p> <p>MAJOR Fibrofatty replacement of myocardium on endomyocardial biopsy</p> <p>III Repolarisation abnormalities</p> <p>MINOR Inverted T waves in right precordial leads (V2 and V3) (people aged more than 12 yr; in absence of right bundle branch block)</p>	<p>IV Depolarisation/conduction abnormalities</p> <p>MAJOR Epsilon waves or localised prolongation (>110 ms) of the QRS complex in right precordial leads (V1-V3)</p> <p>MINOR Late potentials (signal averaged ECG)</p> <p>V Arrhythmias</p> <p>MINOR Left bundle branch block type ventricular tachycardia (sustained and non-sustained) (ECG, Holter, exercise testing). Frequent ventricular extrasystoles (more than 1000/24 h) (Holter)</p> <p>VI Family history</p> <p>MAJOR Familial disease confirmed at necropsy or surgery</p> <p>MINOR Familial history of premature sudden death (<35 yr) due to suspected right ventricular dysplasia. Familial history (clinical diagnosis based on present criteria)</p>
--	--

*Detected by echocardiography, angiography, magnetic resonance imaging, or radionuclide scintigraphy. ECG, electrocardiogram; LV, left ventricle.

La presenza di aritmie ad origine destra – altra caratteristica tipica della displasia – è stata considerata un criterio minore per la possibilità di osservarle anche nelle forme idiopatiche ad origine dal tratto di efflusso ventricolare destro. Infine la presenza di un coinvolgimento prevalente sinistro è stato considerato un criterio di esclusione per eliminare il possibile confondi mento derivato dalla presenza di una cardiopatia ischemica o una cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Nel periodo di pubblicazione delle linee guida originali della Task Force, l’esperienza clinica con ARVD/C era dominata da casi sintomatici aneddotici e dai casi

di morte improvvisa. Per tale motivo, i criteri del 1994 risultarono molto specifici ma poco sensibili per la diagnosi di ARVD/C, soprattutto per le forme più lievi o iniziali.

Per ovviare a queste limitazioni, negli ultimi 15 anni sono state proposte rivisitazioni dei criteri classici, con l'aggiunta di nuovi marker elettrocardiografici.⁴¹⁻⁴³ Nell'ultimo periodo è cresciuta la consapevolezza delle basi genetiche della malattia, con la conseguente possibilità di identificare e analizzare varie mutazioni. L'aumentata esperienza con le tecniche di imaging ha fornito un grande contributo anche per lo studio della ARVD/C, con l'introduzione dell'ecocardiogramma con contrasto, l'ecocardiografia 3-dimensionale, la risonanza magnetica cardiaca con *late enhancement* e il mappaggio elettroanatomico.⁴⁴⁻⁴⁸ Dalla pubblicazione delle linee guida del 1994, le valutazioni cardiovascolari complete sui parenti dei pazienti indice e, più recentemente, gli studi di associazione genotipo-fenotipo hanno evidenziato i limiti di tali criteri. E' tra l'altro riconosciuto come possa esistere un coinvolgimento del ventricolo sinistro anche nelle fasi precoci della malattia.⁴⁹

Alla luce di queste problematiche, recentissimamente è stata proposta una revisione⁵⁰ delle linee guida originali della Task Force per cercare di ottenere dei criteri che forniscano una maggiore accuratezza diagnostica (cercando di aumentare la sensibilità senza ridurre la specificità),

considerando in particolare il ruolo delle metodiche diagnostiche di imaging emergenti (RMN cardiaca) e la possibilità dell'analisi genetica. Tali criteri applicati a due coorti di pazienti hanno fornito una sensibilità diagnostica superiore, in assenza di una riduzione nella specificità. Questi dati tuttavia sono stati analizzati su un ristretto numero di pazienti, campionati da popolazioni selezionate in centri ad alta esperienza, per cui l'accuratezza di tali criteri andrebbe validata su popolazioni più ampie in studi futuri.

In attesa di una validazione ufficiale di nuovi criteri diagnostici, eventualmente ulteriormente ampliati, abbiamo utilizzato come linee guida di riferimento per il nostro studio le originali proposte dalla Task Force, a tutt'oggi le uniche riconosciute per una diagnosi clinica.

Ruolo attuale della biopsia endomiocardica

La biopsia endomiocardica può essere effettuata nel cuore destro e nel cuore sinistro. Questa procedura, utile e generalmente sicura, permette di ottenere un campione di tessuto sul quale è possibile eseguire l'analisi istologica dei tessuti cardiaci (includendo miocardio, endocardio e interstizio), determinazioni genetiche o immunoistochimiche. Le indicazioni più frequenti all'esecuzione di una biopsia endomiocardica

sono rappresentate da il monitoraggio del rigetto dopo trapianto cardiaco, diagnosi di miocarditi, cardiomiopatie, individuazione del substrato aritmico, valutazione della cardiotossicità dei farmaci, valutazione del coinvolgimento cardiaco secondario a patologie sistemiche (amiloidosi, emocromatosi, Malattia di Fabry). L'accesso al cuore avviene solitamente per via venosa, attraverso la vena giugulare interna o la vena femorale. Il ventricolo sinistro può essere oggetto di biopsia con approccio transettale o trans aortico retrogrado dopo accesso arterioso femorale diretto. Le biopsie in ventricolo sinistro sono ritenute tuttavia più rischiose e la loro esecuzione è quindi da riservarsi in casi particolari. Nonostante una certa diffidenza nell'eseguire tale procedura, fenomeno che tuttora limita la diffusione di questa metodica nei laboratori di elettrofisiologia, il rischio legato alla procedura è basso, con percentuali di complicanze riportate in diversi lavori che si attestano intorno all'1-2%.^{51, 52} La complicazione più temuta è rappresentata dalla perforazione cardiaca con conseguente versamento o tamponamento pericardico, potenzialmente fatale (0,3% di mortalità nella review di Cooper et al.). Una ulteriore complicanza specifica per la biopsia ma ancor più rara è rappresentata dalla possibilità di formazione di trombo fresco nella sede di asportazione del tessuto con eventuale rischio di embolia del trombo. Le rimanenti complicanze (fino al 2-3%), a minor impatto clinico, sono legate alla sede di accesso e comuni

alle altre tecniche di cateterismo cardiaco (pneumotorace, infezione, trombosi venosa, aritmie, reazioni vaso-vagali, complicanze vascolari in sede di accesso con fistole artero-venose o pseudoaneurisma).⁵² Il più grande limite della biopsia endomiocardica è rappresentato dall'errore di campionamento, ovvero il prelievo di tessuto in un'area non coinvolta dalla patologia. Per cercare di ridurre la probabilità di errore si eseguono solitamente prelievi multipli di tessuto in regioni differenti (sarebbe raccomandato il prelievo di almeno 5 campioni). Per tale motivo un esame istologico bioptico negativo non può escludere con ragionevole sicurezza la presenza della malattia per la possibilità di un errore di campionamento. Al contrario, un singolo frammento bioptico che fornisce un risultato istologico positivo può essere diagnostico indipendentemente dal numero totale di frammenti raccolti e dal risultato dell'analisi sui rimanenti. La biopsia endomiocardica con campionamento casuale possiede quindi una elevata sensibilità ma una scarsa specificità in virtù della presenza di alterazioni tipicamente a macchia di leopardo nelle patologie più frequentemente oggetto di indagine con tale metodica.

Le particolari caratteristiche istologiche della ARVD/C rendono idealmente la biopsia endomiocardica uno strumento diagnostico importante: la dimostrazione della presenza di aree di sostituzione fibroadiposa alla biopsia rappresenta infatti un criterio maggiore per la diagnosi di ARVD/C

secondo i criteri della Task Force del 1994. Tuttavia anche per la diagnosi di ARVD/C è stato dimostrato come pur in presenza di una elevata specificità la sensibilità sia bassa (92% e 67% in uno studio di Angelini et al. del 1996)⁵³. L'errore di campionamento è sicuramente responsabile della bassa sensibilità della biopsia anche in questa patologia, ulteriormente condizionata dall'esecuzione dei prelievi preferibilmente a livello del setto interventricolare: tale sede, scelta per il minore rischio di complicazioni, risulta coinvolta dalla displasia in una minima percentuale dei casi. La parete libera del ventricolo destro invece, più frequentemente coinvolta, è stata spesso evitata in passato per il maggior rischio di perforazione, dovuto all'assottigliamento della parete in presenza di atrofia e sostituzione fibroadiposa con possibilità di diverticoli e aneurismi.

Chimenti et al.⁵⁴ hanno cercato di superare i tradizionali limiti della biopsia endomiocardica eseguendo prelievi multipli nei segmenti della parete libera ventricolare destra che presentavano discinesia alla ventricolografia destra in una serie di pazienti con diagnosi non invasiva di ARVD/C sporadica. Questo approccio riusciva a differenziare una forma di ARVD/C da una miocardite prevalentemente destra che poteva simulare una diagnosi di displasia.

Più recentemente Corrado et al.⁴⁸ hanno riportato una prevalenza del 75% di riscontri patologici diagnostici per ARVD/C con biopsia endomiocardica

convenzionale in un gruppo molto selezionato di pazienti con criteri clinici soddisfatti per la diagnosi secondo la Task Force, ognuno dei quali presentava un mappaggio elettroanatomico patologico. Da notare come nella stessa popolazione di pazienti fosse stata ipotizzato un errore di campionamento al di fuori delle aree patologiche per spiegare il riscontro di un normale quadro istologico nel restante 25% dei pazienti che comunque presentavano un mappaggio patologico.

Alla luce dei dati presenti attualmente in letteratura, il ruolo della biopsia nel contesto della diagnosi di ARVD/C è quindi ancora molto dibattuto, come rimarcato anche in una recente review congiunta della European Society of Cardiology, American College of Cardiology e American Heart Association, che ne considerano l'esecuzione nel sospetto clinico di ARVD/C con una indicazione di Classe IIb.⁵⁵

OBIETTIVI DELLO STUDIO

La cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra è spesso di difficile diagnosi e alcune forme minori o iniziali possono rimanere non riconosciute a causa degli attuali criteri diagnostici in uso, basati principalmente sulle caratteristiche cliniche dei pazienti¹⁵.

La biopsia endomiocardica può dimostrare una infiltrazione fibroadiposa nel miocardio all'esame istologico, ma l'approccio convenzionale in uso è limitato dalla scarsa sensibilità della metodica, dovuta sia alla eterogeneità delle alterazioni del substrato tipiche di questa patologia sia alla campionatura dei prelievi biotici non mirata, prevalentemente eseguita a livello del setto interventricolare per motivi di sicurezza. Tale sede è però raramente coinvolta dalla degenerazione fibroadiposa, per cui l'utilità della biopsia nella diagnosi di ARVD è attualmente controversa^{53, 56, 57}.

Dati recenti supportano l'utilizzo del mappaggio elettroanatomico con sistema CARTO™ per l'individuazione di aree caratterizzate da bassi voltaggi, per le quali è stata dimostrata un'alta correlazione con zone di sostituzione fibroadiposa all'esame istologico^{48, 58, 59}.

Scopo dello studio è stato quindi quello di valutare il valore diagnostico della biopsia endomiocardica effettuata con prelievi mirati su aree di bassi

potenziali identificati con il mappaggio elettroanatomico in una serie di pazienti con evidenza clinica o sospetto di ARVD/C sulla base dei criteri diagnostici non invasivi standardizzati attualmente disponibili¹⁵.

MATERIALI E METODI

Popolazione

La popolazione oggetto dello studio è composta di 22 soggetti (10 maschi, 12 femmine, età media 34 ± 10 anni). I pazienti sono stati considerati nello studio e raggruppati secondo le seguenti caratteristiche cliniche:

- 1) **Gruppo A** (n=11): pazienti con diagnosi di ARVD/C secondo i criteri diagnostici non invasivi standardizzati

- 2) **Gruppo B** (n=11): pazienti con aritmie ventricolari (TV sostenute o non sostenute; extrasistolia ventricolare frequente con PVB > 1000/24h) con morfologia a tipo blocco di branca sinistro e associata positività di alcuni test non invasivi sospetti per displasia aritmogena ma che non soddisfano i criteri diagnostici della Task Force.

L'arruolamento dei pazienti era secondario ad una estesa valutazione non invasiva preliminare dei pazienti, che comprendeva una attenta e dettagliata anamnesi, esame obiettivo, elettrocardiogramma 12 derivazioni standard, Holter ECG delle 24h, ecocardiogramma color-doppler transtoracico con accurata valutazione del settore destro, ricerca di potenziali tardivi con tecnica SAECG, test ergometrico.

Endpoint

- 1) Valutazione dell'accuratezza diagnostica della biopsia endomiocardica guidata da mappaggio elettroanatomico in pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per ARVD/C (Gruppo A)
- 2) Conferma della diagnosi in pazienti con sospetto clinico per ARVD/C ma che non soddisfano i criteri diagnostici per la malattia (Gruppo B).

Mappaggio elettroanatomico di voltaggio

Il sistema CARTO™ XP è un sistema non fluoroscopico transcateretere di navigazione e di mappaggio elettroanatomico tridimensionale real-time per lo studio e l'ablazione delle aritmie cardiache che permette di correlare le informazioni elettrofisiologiche con l'anatomia delle camere cardiache oggetto dello studio.

Il sistema CARTO si basa sulla tecnologia elettromagnetica: usa bassi campi elettromagnetici ($5 \times 10^{-6} - 5 \times 10^{-5}$ T) per individuare la posizione del catetere. Tre bobine posizionate sotto il lettino del paziente generano 3 diversi campi elettromagnetici (Figura 3): questi creano un campo magnetico non omogeneo attorno alla cassa toracica del paziente. Il

catetere mappante/ablatore (Navistar®, Biosense Webster Inc., Diamond bar, CA, USA) contiene un sensore magnetico nella parte distale della punta che ne permette l'esatta localizzazione all'interno del campo magnetico creato (Figura 3). La precisione spaziale è < 1 mm mentre l'orientamento del catetere è definita a meno di 1° . Il design di questo catetere non si discosta da quello dei cateteri ablatori tradizionali. Un secondo sensore (detto di riferimento) viene posto sotto la schiena del paziente e serve ad evitare possibili inaccuranze eventualmente causate dal movimento della persona.

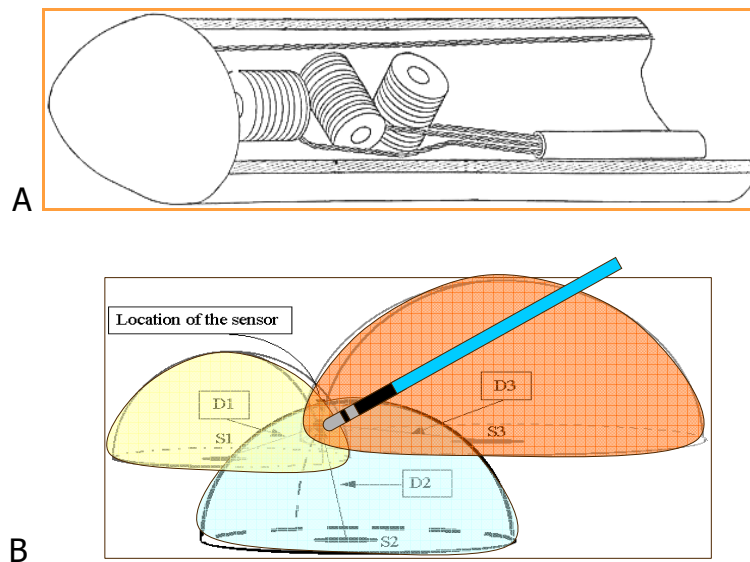


Figura 3: immagine del sensore magnetico all'interno del catetere Navistar (A) e del campo magnetico che determinano la localizzazione tridimensionale del catetere stesso nello spazio.

La procedura di mappaggio consiste nella sistematica acquisizione di dati per ogni punto della superficie cardiaca su cui la punta del catetere prende contatto. Ogni punto acquisito e registrato contiene due informazioni: quella spaziale, ossia le coordinate tridimensionali del punto e quella elettrica. La mappa anatomica 3D si viene a creare in tempo reale su un monitor collegato al sistema CARTO durante l'acquisizione sequenziale di più punti che il software interpola con una superficie. Naturalmente quanti più punti verranno acquisiti tanto più anatomicamente dettagliata sarà la mappa. Le informazioni elettriche dei punti vengono a creare la cosiddetta mappa di attivazione, ossia una mappa che rappresenta l'attivazione elettrica della camera disegnata: ad ogni punto è cioè associata un LAT (Local Activation Time). La LAT è l'intervallo di tempo tra l'inizio dell'elettrogramma locale e il segnale endocavitario preso a riferimento.

Le informazioni che si possono acquisire in un singolo punto dello spazio sono:

1. LAT: distanza temporale dal riferimento elettrico che viene scelto all'inizio della procedura
2. Valore unipolare del segnale all'interno della "Window of interest"
3. Valore bipolare del voltaggio del segnale all'interno della WOI
4. Il valore dell'impedenza registrato al momento dell'acquisizione del punto nel contatto tra la punta del catetere e il tessuto

Tali informazioni vengono codificate dal software e rappresentate nello spazio attraverso una scala cromatica. E' quindi possibile ottenere oltre alla mappa anatomica di base:

1. Mappe di attivazione (LAT), che forniscono informazioni sull'andamento dell'impulso nella camera cardiaca mappata
2. Mappe di voltaggio che forniscono informazioni sul substrato della camera cardiaca permettendo di delineare zone silenti o cicatriziali

Tutti i pazienti dello studio sono stati sottoposti a mappaggio elettroanatomico di voltaggio bipolare del ventricolo destro durante ritmo sinusale, eseguito con sistema di mappaggio CARTO. Il mappaggio prevedeva il campionamento di multipli siti endocardici ventricolo destro con l'utilizzo di un catetere da mappaggio/ablazione con punta non irrigata da 4 mm, 7 French di diametro (Navistar[®], Biosense Webster Inc.), avanzato per via venosa femorale destra. La ricostruzione della geometria del ventricolo destro è stata effettuata con una densità di punti iniziale di 20 mm ("fill threshold"), con interpolazione ridotta quindi a 15 mm nelle aree a basso voltaggio per ottenere una mappatura più dettagliata delle zone di interesse. I segnali endocavitari bipolari sono stati filtrati a 30-300 Hz e visualizzati in real time durante la procedura con poligrafo commerciale (Bard Electrophysiology Inc., Lowell, MA, USA). La mappa di voltaggio

ottenuta è stata quindi impostata in modo da ottenere un range di colori tra i valori di voltaggio di 0,5 mV e 1,5 mV che hanno dimostrato di discriminare le aree di scar, come precedentemente descritto⁶⁰. Secondo queste impostazioni, il colore rosso identifica aree con voltaggio < 0,5 mV (cicatrice elettroanatomica o “scar”), il colore viola identifica aree di voltaggio > 1,5 mV (miocardio normale); il gradiente di colori intermedi definiscono la zona di transizione tra miocardio sano e cicatrice, con potenziali che variano tra 0,5 e 1,5 mV (“border zone”) (Figura 4).

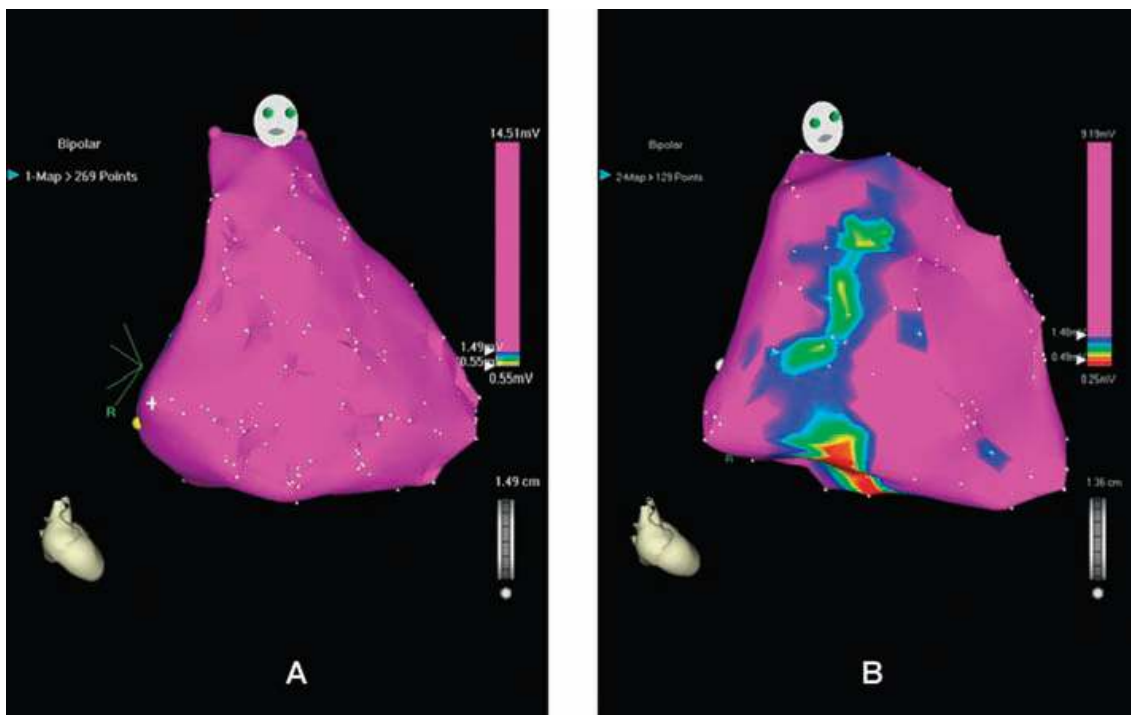


Figura 4: esempio di mappa elettroanatomica di voltaggio bipolare endocardica del ventricolo destro. Nel riquadro A si osserva un esempio di mappaggio normale. Nel riquadro B si può osservare la presenza di aree patologiche a basso voltaggio nei segmenti inferiori e antero-laterali. Le mappe sono rappresentate in proiezione obliqua anteriore destra a 30°.

E' stata quindi utilizzata una classificazione di 5 segmenti per analizzare la distribuzione delle aree patologiche nel ventricolo destro, divise in tratto di efflusso, antero-laterale, inferiore, apicale e settale.

Per discriminare tra bassi potenziali espressione di reali aree patologiche e potenziali di bassa ampiezza dovuti a far-field venivano sempre controllati la presenza di un buon contatto tra il tessuto e il catetere (anche con la valutazione in fluoroscopia del movimento del catetere consensuale al battito cardiaco), la riproducibilità del basso valore di potenziale locale dopo navigazione in altre aree, la coesistenza di alterazioni qualitative del potenziale (potenziale frammentato, tardivo, o con doppia componente).

Biopsia endomiocardica guidata da mappaggio elettroanatomico

La biopsia è stata effettuata con prelievo di campioni di tessuto in aree di basso voltaggio documentate al mappaggio elettroanatomico. Il catetere utilizzato è un biotomo monouso (Bipal™; Cordis Corp., Miami, FL; USA), avanzato in ventricolo destro con approccio dalla vena cava inferiore per via venosa femorale destra o dalla vena cava superiore per via venosa giugulare interna destra attraverso un introduttore lungo deflettibile (Agilis, St.Jude Medical, Minnetonka, MN, USA). Il biotomo veniva

posizionato con guida fluoroscopia il più vicino possibile al catetere ablatore mappante Navistar che identificava l'area a basso voltaggio evidenziata con il sistema elettroanatomico (Figura 5). Per ridurre il rischio di perforazione cardiaca i prelievi biotipici sono stati eseguiti il più possibile nella regione “border-zone” dell'area patologica. Nei pazienti che non presentavano aree di bassi voltaggi al mappaggio ventricolare destro, la biopsia è stata effettuata con prelievi random a livello della parete libera.

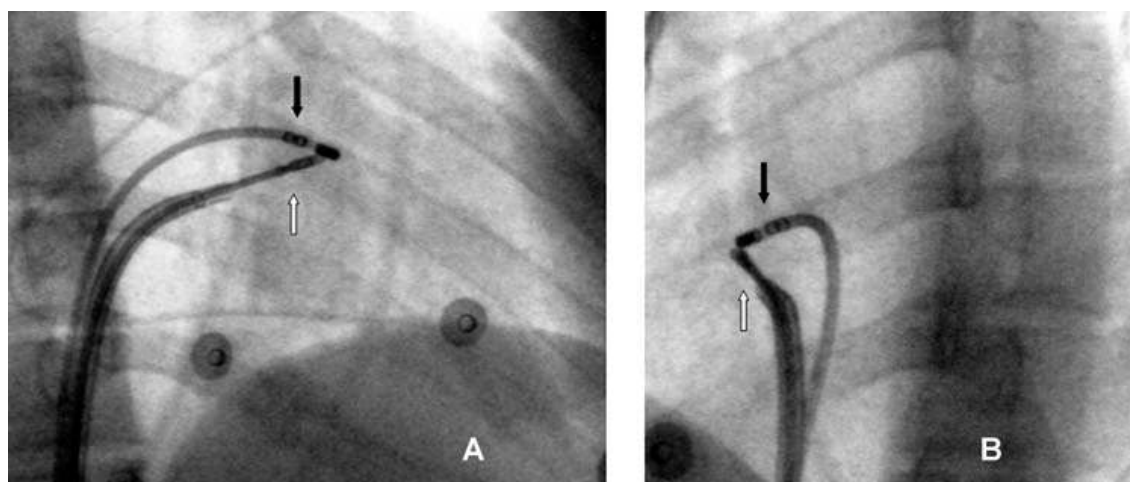


Figura 5 Radiogrammi ottenuti in proiezione obliqua anteriore destra (riquadro A) e obliqua anteriore sinistra (B) che illustrano il posizionamento del biotipo (freccia bianca) in prossimità delle aree a basso potenziale identificate con il catetere mappante (freccia nera) in parete antero-laterale del ventricolo destro

Per ogni paziente sono stati ottenuti da 2 a 5 campioni biotici (in media $3,7 \pm 2,1$), che venivano immediatamente fissati in soluzione di formalina tamponata al 10% e quindi inclusi in paraffina. Sono state quindi ottenute sezioni seriate dello spessore di circa 6 micrometri (circa 30 sezioni per blocco di paraffina), colorate con ematossilina-eosina. Un'analisi immunoistochimica è stata effettuata con anticorpi anti CD3, CD20, CD68 (Dako Corporation, Glostrup, Danimarca) e metodo della perossidasi avidina-biotina per evidenziare la presenza di eventuali infiltrati infiammatori. I campioni istologici sono stati analizzati al microscopio ottico da due anatomopatologi indipendenti in cieco (ignoravano i dati del mappaggio di voltaggio). In accordo con le linee guida della ARVD/C Task Force¹⁵, la diagnosi istologica di ARVD/C si basava sul riscontro qualitativo di atrofia miocardica e sostituzione fibroadiposa alla biopsia. L'analisi della correlazione interosservatore ha mostrato un accordo nel 93% dei casi considerati; i casi con discrepanza di opinione sono stati risolti da una successiva consultazione.

Analisi statistica

Le variabili continue sono rappresentate come media \pm deviazione standard e sono state analizzate con test t di Student. Le variabili categoriali sono

rappresentate come frequenza (percentuale); sono state analizzate con il test esatto di Fisher. Per ogni analisi è stata considerata una significatività statistica per $p < 0,05$ con test a due code.

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche della popolazione dello studio sono rappresentate nella Tabella 2. Si segnala come siano state documentate aritmie ventricolari di verosimile origine ventricolare destra in tutti i pazienti arruolati nello studio. I pazienti del Gruppo A erano tutti sintomatici (100%) e presentavano più frequentemente criteri maggiori e minori legati alle anomalie dell'elettrocardiogramma, alterazioni morfo-funzionali maggiori del ventricolo destro, tachicardia ventricolare sostenuta a morfologia tipo blocco di branca sinistra. I pazienti del Gruppo B presentavano più frequentemente alterazioni morfo-funzionali minori, extrasistolia ventricolare (PVB) isolata frequente a morfologia tipo blocco di branca sinistra ed erano spesso asintomatici (60%). Non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda età, genere, familiarità, percentuale di atleti agonisti.

Tabella 2: Caratteristiche cliniche della popolazione

	<i>Popolazione totale (n=22)</i>	<i>ARVD/C conclamata (Gruppo A) (n=11)</i>	<i>ARVD/C sospetta (Gruppo B) (n=11)</i>	<i>p=</i>
Età (anni)	34 ± 10	37± 9	31 ± 10	NS
Maschi (%)	10 (45)	6 (55)	4 (36)	NS
PVB * (>1000/24h) (%)	11 (50)	1 (9)	10 (91)	<0,001
TVNS † (%)	3 (14)	2 (18)	1 (9)	NS
TV sostenute † (%)	8 (36)	8 (73)	0 (0)	<0,01
Asintomatici (%)	7 (32)	0 (0)	7 (64)	<0,01
Palpitazioni (%)	8 (36)	6 (55)	2 (18)	NS
Sincope (%)	7 (32)	5 (45)	2 (18)	NS
Attività agonistica (%)	3 (14)	1 (9)	2 (18)	NS
Familiarità per ARVD/C o MI ‡(%)	4 (18)	2 (18)	2 (18)	NS

*PVB=premature ventricular beats (extrasistoli ventricolari)

† tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS) o sostenuta con aspetto a tipo blocco di branca sinistro

‡ morte improvvisa in un familiare con età inferiore a 35 anni

Mappaggio elettroanatomico di voltaggio

In tutti i 22 pazienti è stato eseguito un mappaggio elettroanatomico con ricostruzione della geometria del ventricolo destro con l'utilizzo del sistema CARTO, ottenendo una media di 262 ± 61 punti endocardici acquisiti durante ritmo sinusale. L'analisi della mappa di voltaggio bipolare ha documentato la presenza di aree del ventricolo destro (VD) caratterizzate da bassi potenziali ($<0,5$ mV) in tutti i pazienti del Gruppo A (100%) e in 8 degli 11 pazienti del Gruppo B (73%). Elettrogrammi patologici sono stati documentati in ≥ 3 segmenti del VD nel 73% dei pazienti Gruppo A e nel 55% dei pazienti Gruppo B; la percentuale di interessamento di aree patologiche in ≤ 2 segmenti è stata osservata nel 27% per il Gruppo A e nel 18% per il Gruppo B (Tabella 3). Una mappa di voltaggio nella norma è stata osservata in 3 pazienti del Gruppo B.

I segmenti più frequentemente coinvolti, in ordine discendente, erano il tratto di efflusso VD (86%), il segmento antero-laterale (68%), l'inferiore (59%). Apice ventricolare destro e setto interventricolare erano coinvolti meno frequentemente (18%) (Vedi Tabella 4). Da notare come il tratto di efflusso ventricolare destro fosse l'area più colpita per entrambi i gruppi di pazienti (Gruppo A 100%; Gruppo B 73%). Non sono state osservate significative differenze nella distribuzione delle alterazioni di substrato nei due gruppi.

Tabella 3: Numero di segmenti del ventricolo destro patologici

	<i>Popolazione totale</i> <i>(n=22)</i>	<i>ARVD/C conclamata</i> <i>(Gruppo A)</i> <i>(n=11)</i>	<i>ARVD/C sospetta</i> <i>(Gruppo B)</i> <i>(n=11)</i>	<i>p=</i>
Mappaggio normale	3 (14%)	0 (0%)	3 (27%)	NS
1 segmento	1 (4%)	1 (9%)	0 (0%)	NS
2 segmenti	4 (18%)	2 (18%)	2 (18%)	NS
≥ 3 segmenti	14 (64%)	8 (73%)	6 (55%)	NS

Tabella 4: Distribuzione anatomica delle aree a basso voltaggio

	<i>Popolazione totale</i> <i>(n=22)</i>	<i>ARVD/C conclamata</i> <i>(Gruppo A)</i> <i>(n=11)</i>	<i>ARVD/C sospetta</i> <i>(Gruppo B)</i> <i>(n=11)</i>	<i>p=</i>
Efflusso	19 (86%)	11 (100%)	8 (73%)	NS
Anterolaterale	15 (68%)	8 (73%)	7 (64%)	NS
Inferiore	13 (59%)	8 (73%)	5 (45%)	NS
Apicale	4 (18%)	4 (36%)	0 (0%)	NS
Settale	4 (18%)	2 (18%)	2 (18%)	NS

Biopsia endomiocardica guidata da mappaggio elettroanatomico

Tre pazienti del Gruppo A hanno rifiutato di sottoporsi alla biopsia, per cui tale procedura è stata eseguita guidata dalla mappa elettroanatomica solo nei rimanenti 8 degli 11 pazienti del Gruppo A e in tutti gli 8 pazienti del Gruppo B che presentavano anomalie del mappaggio. Nei rimanenti 3 pazienti del Gruppo B con mappaggio nella norma i prelievi bioptici sono stati eseguiti in modo casuale a livello della parete libera del ventricolo destro.

Considerando i pazienti con mappaggio patologico, i prelievi bioptici sono stati ottenuti in 4 pazienti da 3 differenti sedi, in 11 pazienti da 2 sedi e da una singola sede in un paziente. Per entrambi i gruppi, le sedi maggiormente utilizzate per i prelievi sono state aree a basso voltaggio in corrispondenza del tratto di efflusso ventricolare destro e nel segmento antero-laterale (Tabella 5). Il punto di prelievo risultato più complesso è stato il segmento inferiore peri-tricuspidalico, a causa della sua posizione anatomica difficile da raggiungere nonostante l'utilizzo di introduttori lunghi deflettibili (Agilis). La durata totale dell'esecuzione del prelievo bioptico guidato dal sistema CARTO è stata di 15-20 minuti superiore alla sola esecuzione della mappa endocardica di voltaggio.

Tabella 5: Siti del ventricolo destro sedi di biopsia endomiocardica

	<i>Gruppo A</i> <i>(n=8)</i>	<i>Gruppo B</i> <i>con mappaggio</i> <i>patologico</i> <i>(n=8)</i>	<i>Gruppo B</i> <i>con mappaggio</i> <i>normale</i> <i>(n=3)</i>	<i>p=</i>
Efflusso	7 (87%)	5 (62%)	0 (0%)	NS
Anterolaterale	5 (62%)	5 (62%)	0 (0%)	NS
Inferiore	3 (37%)	2 (25%)	0 (0%)	NS
Apicale	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Settale	1 (12%)	1 (12%)	0 (0%)	NS
Parete libera †	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	-

† biopsia eseguita in sede casuale a livello della parete libera del ventricolo destro senza guida elettroanatomica (mappa di voltaggio normale)

Tabella 6: Risultati della biopsia guidata da mappa di voltaggio elettroanatomica

	<i>Gruppo A</i> <i>(n=8)</i>	<i>Gruppo B</i> <i>con mappaggio</i> <i>patologico</i> <i>(n=8)</i>	<i>Gruppo B</i> <i>con mappaggio</i> <i>normale</i> <i>(n=3)</i>	<i>p=</i>
ARVD/C	6 (75%)	7 (87%)	0 (0%)	NS
Miocardite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Alterazioni aspecifiche	2 (25%)	1 (13%)	3 (100%)	NS

I prelievi biopatici eseguiti nelle aree di basso voltaggio ventricolare destro hanno mostrato immagini di sostituzione fibroadiposa compatibile con la diagnosi di ARVD/C in 6 degli 8 pazienti del gruppo A (75%) e in 7 degli 8 pazienti del Gruppo B (87%) (vedi Tabella 6). Almeno il 50% dei frammenti ottenuti da ciascuna area a basso voltaggio in questi pazienti ha mostrato caratteristiche istologiche suggestive per la presenza di displasia aritmogena (12 di 17 campioni prelevati dai 6 pazienti del Gruppo A; 10 di 16 campioni tra i 7 pazienti del Gruppo B). Sono state osservate alterazioni microscopiche non specifiche in alcuni dei casi di entrambi i gruppi (lieve ipertrofia, fibrosi interstiziale), tuttavia in nessun caso dell'intera popolazione sono stati evidenziate alterazioni istologiche suggestive per miocardite o patologia infiltrativa. Tutti i 7 pazienti del Gruppo B analizzati che presentavano alterazioni della mappa di voltaggio e evidenza istologica di ARVD/C hanno raggiunto un profilo di caratteristiche cliniche che ha soddisfatto i criteri diagnostici Task Force per ARVD/C.

Complicazioni

Durante lo studio e in particolare durante le procedure di mappaggio e biopsia endomiocardica non si sono verificate complicanze maggiori. In 2 pazienti del Gruppo B è stata osservata la presenza di minimo versamento pericardico senza impegno emodinamico all'ecocardiogramma color-doppler eseguito di routine successivamente alla biopsia.

DISCUSSIONE

La diagnosi attuale di ARVD/C, basandosi fundamentalmente sulla valutazione di parametri morfologici e funzionali del ventricolo destro e sulle eventuali alterazioni elettrocardiografiche, rimane di difficile formulazione e priva della necessaria sensibilità e specificità.

I pazienti affetti da ARVD/C possono infatti presentare aritmie ventricolari in assenza di alterazioni anatomiche o in presenza di solo minime alterazioni che possono sfuggire alle tecniche di imaging convenzionalmente utilizzate. Anche la Risonanza Magnetica cardiaca che è attualmente considerata fondamentale per la diagnosi di ARVD/C in virtù della sua capacità di caratterizzare il tessuto miocardico⁶¹, può non riconoscere le alterazioni minime presenti nelle fasi iniziali della malattia.

Una biopsia endomiocardica positiva rappresenta un criterio maggiore per la diagnosi di ARVD/C¹⁵, tuttavia la sua sensibilità è da sempre considerata bassa in virtù del coinvolgimento a “macchia di leopardo” del processo patologico nel ventricolo destro. Inoltre i campioni sono stati raccolti più frequentemente in corrispondenza del setto interventricolare per il maggior profilo di sicurezza della procedura, ma questo sito è più raramente coinvolto dalla patologia, contribuendo a ridurre ulteriormente la sensibilità del test. Il prelievo dalla porzione libera antero-laterale del ventricolo

destro, maggiormente coinvolta da alterazioni patologiche, potrebbe migliorare la sensibilità dell'analisi, ma questa sede per il rischio potenziale di perforazione, vista anche l'elevata frequenza di osservazione di aneurismi con assottigliamento dello spessore di parete, è stata raramente considerata per l'esecuzione di una biopsia. Per tali ragioni, secondo le linee guida American Heart Association e American College of Cardiology il ruolo della biopsia nella diagnosi di ARVD/C è ancora controverso.⁵⁷

Il mappaggio elettroanatomico 3-dimensionale con sistema CARTO, già validato come sistema di navigazione per l'ablazione delle tachicardie ventricolari non tollerate e non mappabili dipendenti da cicatrici^{60, 62}, ha mostrato di essere applicabile anche allo studio dei potenziali nel ventricolo destro nei pazienti affetti da ARVD/C in precedenti studi di Boulos et al.⁵⁹.

Le prime osservazioni sono state poi confermate anche da lavori successivi di Corrado et al. , che hanno riportato una significativa correlazione tra le aree a basso voltaggio riscontrate alla mappa CARTO e le alterazioni istologiche tipiche in 20 pazienti con diagnosi di displasia secondo i criteri standardizzati⁴⁸. Inoltre sempre il gruppo di Boulos ha dimostrato come il mappaggio elettroanatomico possa discriminare pazienti affetti da ARVD/C da quelli con tachicardia ventricolare da tratto di efflusso ventricolare destro su base idiopatica.⁶³ In questo studio abbiamo ipotizzato che l'esecuzione dei prelievi biotipici in aree caratterizzate da

anomalie di voltaggio al mappaggio elettroanatomico potesse superare le limitazioni riconosciute alla diagnosi di ARVD/C connesse alla esecuzione convenzionale della biopsia.

Risultati del mappaggio elettroanatomico

Documentando la presenza di aree a basso voltaggio in ciascuno dei pazienti del gruppo A, questo studio ha confermato l'elevata sensibilità diagnostica del mappaggio elettroanatomico ventricolare destro in pazienti che soddisfano i criteri diagnostici Task Force non invasivi.^{48, 59, 63} Ancora più importante è il riscontro, dato precedentemente mai riportato, di una elevata percentuale di mappaggi con aree patologiche (73%) anche in pazienti con sospetto clinico di ARVD/C (Gruppo B). E' da notare come non si sia riscontrata alcuna significativa differenza nella distribuzione anatomica delle aree a basso voltaggio tra i pazienti del Gruppo A e del Gruppo B, con prevalente coinvolgimento del segmento antero-laterale e del tratto di efflusso ventricolare destro in entrambi i gruppi. Il riscontro di aree a basso voltaggio in ventricolo destro in pazienti con aritmie ventricolari ad origine dal VD ma che non soddisfano i criteri Task Force per la diagnosi di ARVD/C (come nei pazienti del gruppo B), può quindi essere utile nell'identificazione di forme iniziali o minori di ARVD/C, nelle

quali le alterazioni elettriche del substrato possono precedere quelle morfologiche e funzionali riscontrabili agli esami di imaging.

Risultati della biopsia

Nei pazienti che presentavano un mappaggio elettroanatomico ventricolare destro patologico, l'esecuzione di una biopsia guidata da mappaggio di voltaggio ha fornito una diagnosi di ARVD/C in 13 su 16 pazienti (81%). Nonostante i prelievi siano stati effettuati preferibilmente in zone di transizione tra aree patologiche e sane ("border zone"), l'esito della biopsia ha mostrato che tale procedura è adeguata a fini diagnostici; almeno il 50% dei prelievi mostrava infatti alterazioni istologiche con sostituzione fibroadiposa e atrofia miocardica.

Nei 3 rimanenti pazienti (19%; 2 del Gruppo A, 1 del Gruppo B), nonostante una mappa di voltaggio del VD francamente patologica, l'analisi istologica non ha fornito una diagnosi specifica del substrato, probabilmente dovuto ad un campionamento dei prelievi non corretto.

Questo può essere spiegato da due motivi:

- 1) la limitata precisione di posizionamento del catetere biotomo in alcune aree del ventricolo destro, per lo più il tratto di efflusso postero-laterale e i segmenti basali della parete antero-laterale,

rispetto alla accuratezza di posizionamento del catetere mappante-ablatore deflettibile. Questa limitazione, probabilmente responsabile di un errore di campionamento in aree non patologiche nei primi due pazienti (1 del Gruppo A e 1 del Gruppo B) è stata risolta successivamente con l'utilizzo di un introduttore lungo deflettibile attraverso il quale avanzare il biotomo.

- 2) La presenza di aree a basso voltaggio localizzate esclusivamente nel segmento basale inferiore peritricuspidalico. In questa area è molto difficoltoso riuscire ad ottenere un prelievo biotomico, a causa della rigidità del catetere biotomico che non permette di raggiungere una posizione che sia anche sicura al di sotto dei lembi valvolari tricuspidalici, anche con l'aiuto di un introduttore deflettibile. Molto probabilmente l'anomalia anatomica focale limitata a quest'area ha condizionato l'errore di campionamento per il restante paziente del Gruppo A senza diagnosi istologica specifica.

Nonostante ciò, la biopsia endomiocardica guidata da mappaggio elettroanatomico ha mostrato una elevata accuratezza diagnostica, in assenza di complicanze maggiori, e riuscendo a fornire una diagnosi istologica anche in casi di pazienti con minime alterazioni del

mappaggio limitate ad aree circoscritte a basso voltaggio della parete libera del ventricolo destro (Figura 6).

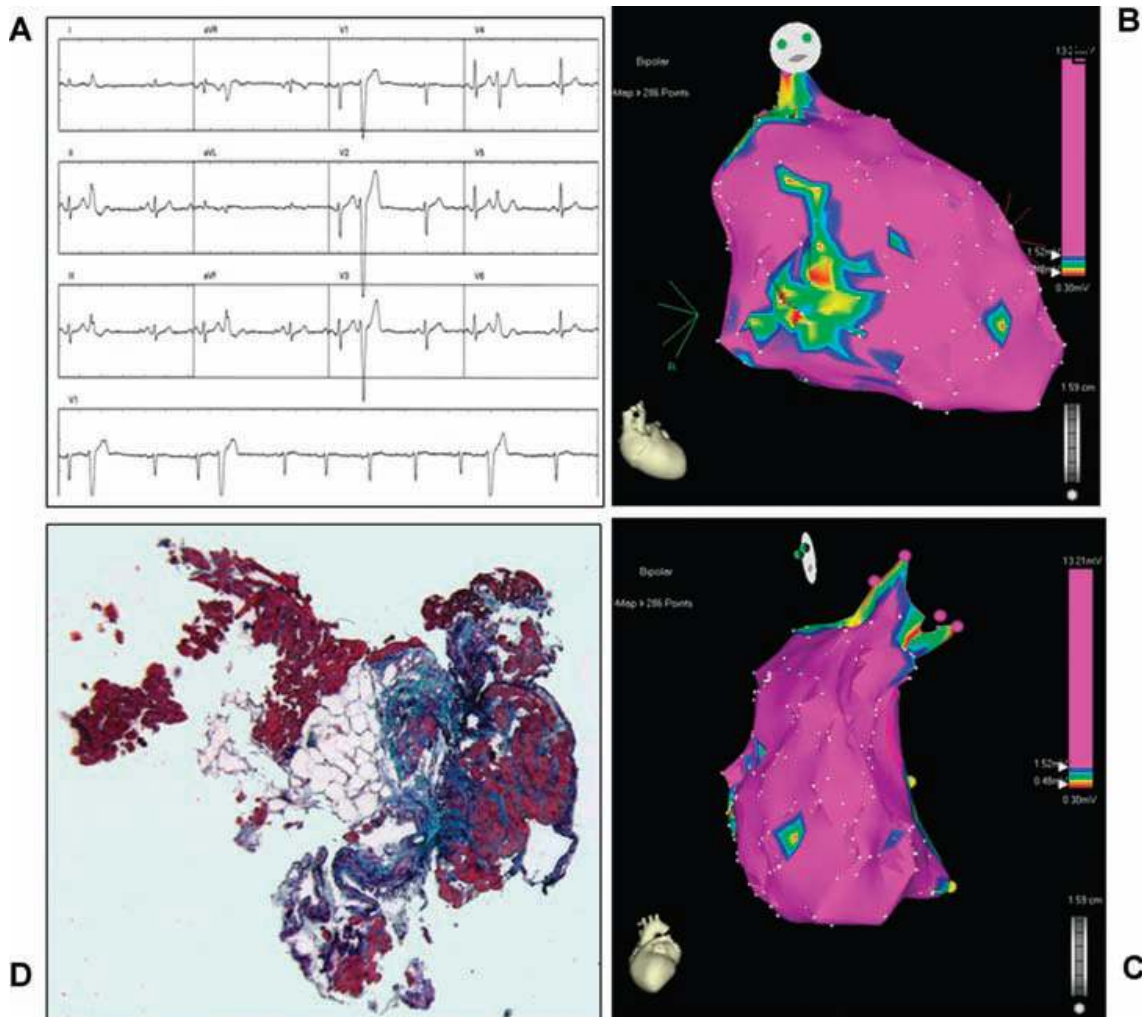


Figura 6: esempio di biopsia endomiocardica guidata da mappaggio elettroanatomico di voltaggio in un paziente del Gruppo B che si presentava con extrasistolia ventricolare frequente con morfologia a tipo blocco di branca sinistro (riquadro A). La mappa di voltaggio bipolare mostra un'area patologica a basso potenziale molto limitata, nei segmenti medio-basali della parete antero-laterale (riquadro B in proiezione OAD, riquadro C in proiezione OAS). Nel riquadro D è apprezzabile il quadro istologico del prelievo ottenuto da questa unica area patologica, che mostra una evidente sostituzione fibroadiposa del miocardio.

Confronto con studi precedenti

La distribuzione anatomica delle aree patologiche a basso voltaggio documentate in entrambi i gruppi del nostro studio è in accordo con quanto precedentemente riportato in studi autoptici su pazienti con ARVD/C.⁴

I risultati di questo studio rappresentano i primi dati sulla fattibilità della biopsia endomiocardica guidata da mappaggio elettroanatomico in una serie consecutiva di pazienti con evidenza clinica o sospetto clinico di ARVD/C. Di conseguenza, i risultati di questo studio non possono essere confrontati con studi analoghi ma solo con quelli derivanti da dati di biopsie convenzionali, generalmente ritenute molto specifiche ma poco sensibili nella diagnosi di ARVD/C.^{20, 53, 56}

Come già precedentemente riportato, Chimenti et al.⁵⁴ hanno cercato di superare i tradizionali limiti della biopsia endomiocardica eseguendo prelievi multipli: questo approccio riusciva a differenziare una forma di ARVD/C da una miocardite prevalentemente destra che poteva simulare una diagnosi di displasia. Corrado et al.⁴⁸ hanno riportato una prevalenza del 75% di riscontri patologici diagnostici per ARVD/C con biopsia endomiocardica convenzionale in un gruppo molto selezionato di pazienti con criteri clinici soddisfatti per la diagnosi secondo la Task Force, ognuno dei quali presentava un mappaggio elettroanatomico patologico. Da notare come nella stessa popolazione di pazienti fosse stata ipotizzato un errore di

campionamento al di fuori delle aree patologiche per spiegare il riscontro di un normale quadro istologico nel restante 25% dei pazienti che comunque presentavano un mappaggio patologico.

Il dato riportato nel nostro studio con 81% di prevalenza di sostituzione fibroadiposa nella popolazione di pazienti con evidenza clinica o sospetto di ARVD/C e presenza di aree a basso voltaggio al mappaggio elettroanatomico sembra fornire quindi una significativa integrazione alla possibilità di diagnosi ottenibile con l'esecuzione di una biopsia convenzionale.

Implicazioni cliniche dello studio

I risultati di questo studio mostrano come la biopsia endomiocardica guidata da mappaggio elettroanatomico possa incrementare la sensibilità di diagnosi di ARVD/C rispetto alla biopsia eseguita in modo convenzionale, riducendo gli errori da campionamento casuale dei prelievi. Di conseguenza i pazienti con aritmie ventricolari che originano dal ventricolo destro e diagnosi sospetta di ARVD/C dovrebbero essere sottoposti a un mappaggio elettroanatomico. In presenza di aree patologiche a basso potenziale al mappaggio, l'esecuzione della biopsia endomiocardica mirata sulle aree a basso voltaggio dovrebbe essere presa in considerazione per

confermare la diagnosi. In assenza di un mappaggio patologico, è comunque consigliabile l'esecuzione di una biopsia con approccio convenzionale e prelievi in sede casuale a livello del setto interventricolare o della parete libera del ventricolo destro per escludere la presenza di altre condizioni cliniche che possono simulare la ARVD/C, quali la sarcoidosi⁶⁴ o la miocardite.⁵⁴

L'elevata accuratezza diagnostica dimostrata da questo approccio potrebbe essere di particolare utilità nella valutazione dell'eziologia di aritmie ventricolari a tipo blocco di branca sinistro documentate in familiari di pazienti affetti da ARVD/C conclamata, o nella valutazione di atleti con alterazioni morfofunzionali minori del ventricolo destro di significato incerto.

Limitazioni dello studio

Lo studio delle alterazioni funzionali e la valutazione morfologica del ventricolo destro sono state ottenute con misurazioni accurate all'esame ecocardiografico bidimensionale. Non è stata eseguita una ventricolografia destra, comunemente ritenuto l'esame standard di riferimento per la diagnosi di ARVD/C, per la frequente presenza di numerose aritmie ventricolari che avrebbero precluso una valutazione accurata

dell'angiografia. La caratterizzazione tissutale miocardica con risonanza magnetica cardiaca non è stata inclusa nel protocollo in quanto non richiesta dalle linee guida di riferimento della Task Force.

Non è stato eseguito un confronto diretto tra biopsia convenzionale e biopsia guidata da mappaggio elettroanatomico; di conseguenza non è possibile definire la percentuale di pazienti nei quali anche la biopsia condotta con approccio convenzionale avrebbe potuto fornire con successo riscontri patologici diagnostici per ARVD/C. I nostri dati, tuttavia, mostrano come la percentuale di riscontri patologici alla biopsia mirata sia superiore rispetto a quella riportata in studi precedenti che hanno utilizzato l'approccio convenzionale.^{20, 56, 65}

L'accuratezza diagnostica del mappaggio di voltaggio endocardico in ventricolo destro potrebbe essere inadeguata nelle fasi iniziali di una ARVD/C in quanto le alterazioni patologiche iniziali potrebbero essere confinate esclusivamente nello strato subepicardico e intramiocardico, con risparmio degli strati endocardici. Di conseguenza in pazienti con aritmie ventricolari ad aspetto tipo blocco di branca sinistro, un mappaggio elettroanatomico endocardico di voltaggio patologico può supportare la diagnosi di ARVD/C; il riscontro di una mappa endocardica normale in presenza di aritmie ventricolari destre non può escludere definitivamente la

presenza di una forma di ARVD/C a coinvolgimento esclusivamente epicardico.

CONCLUSIONI

In conclusione i risultati di questo studio:

- 1) Confermano l'elevata sensibilità diagnostica del mappaggio elettroanatomico nella diagnosi di ARVD/C in pazienti che soddisfano i criteri diagnostici non invasivi ;
- 2) Documenta una elevata prevalenza di aree patologiche a basso voltaggio in pazienti con sospetto clinico di ARVD/C ma che non soddisfano completamente i criteri non invasivi per la diagnosi.
- 3) Dimostrano che in pazienti con evidenza o sospetto clinico di ARVD/C, nei quali siano documentate aree di basso voltaggio, la biopsia endomiocardica mirata sulle aree patologiche è una procedura sicura e altamente sensibile per la conferma diagnostica di ARVD/C.

Consigliamo quindi sempre l'esecuzione di un mappaggio elettroanatomico di voltaggio del ventricolo destro in pazienti con aritmie ad origine dal ventricolo destro e sospetto di ARVD/C. In caso di riscontro di aree patologiche dovrebbe essere considerata l'esecuzione di una biopsia mirata su tali aree guidati dal mappaggio elettroanatomico al fine di ottenere una conferma diagnostica.

BIBLIOGRAFIA

1. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318(3):129-133.
2. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med*. 1990;89(5):588-596.
3. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, Buja G, Daliento L, Fasoli G, Scognamiglio R, Corrado D, Thiene G. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet*. 1994;3(6):959-962.
4. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G, Camerini F. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1512-1520.
5. Nava A, Thiene G, Canciani B, Martini B, Daliento L, Buja G, Fasoli G. Clinical profile of concealed form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy presenting with apparently idiopathic ventricular arrhythmias. *Int J Cardiol*. 1992;35(2):195-206; discussion 207-199.
6. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, Frigo G, Vettori A, Valente M, Towbin J, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113(9):1171-1179.
7. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, Meiner V, Chajek-Shaul T. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(2):319-327.
8. Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet*. 2006;79(5):978-984.
9. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, Norman M, Baboonian C, Jeffery S, McKenna WJ. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet*. 2000;355(9221):2119-2124.

10. Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sen-Chowdhry S, Ebrahim HY, Evans A, Hitomi N, Norman M, Pantazis A, Shaw AL, Elliott PM, McKenna WJ. Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113(3):356-364.
11. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, Willerson JT, Schneider MD, Khoury DS, Marian AJ. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2006;116(7):2012-2021.
12. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schafers M, Zellerhoff S, Paul M, Athai T, Hiller KH, Baba HA, Breithardt G, Ruiz P, Wichter T, Levkau B. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation*. 2006;114(17):1799-1806.
13. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation*. 1996;94(5):983-991.
14. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosgeat Y. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65(2):384-398.
15. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994;71(3):215-218.
16. Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, Di Lenarda A, Morgera T, Silvestri F, Bussani R, Camerini F. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J*. 1992;123(3):711-724.
17. Blomstrom-Lundqvist C, Sabel KG, Olsson SB. A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J*. 1987;58(5):477-488.
18. Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Gallagher JJ, Reiter MJ. Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur Heart J*. 1989;10 Suppl D:68-73.
19. Leclercq JF, Coumel P. Characteristics, prognosis and treatment of the ventricular arrhythmias of right ventricular dysplasia. *Eur Heart J*. 1989;10 Suppl D:61-67.

20. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, Wichter T. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *Circulation*. 2000;101(11):E101-106.
21. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res*. 2001;50(2):399-408.
22. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart*. 2000;83(5):588-595.
23. Nava A, Baucé B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli GA, Thiene G. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2226-2233.
24. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1999;71(3):243-250.
25. Turrini P, Corrado D, Basso C, Nava A, Baucé B, Thiene G. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103(25):3075-3080.
26. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation*. 1992;86(1):29-37.
27. Corrado D, Buja G, Basso C, Thiene G. Clinical diagnosis and management strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2000;33 Suppl:49-55.
28. Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, Tjan TD, Soeparwata R, Block M, Borggrefe M, Scheld HH, Breithardt G, Bocker D. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation*. 2004;109(12):1503-1508.
29. Wichter T, Paul TM, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Bocker D, Breithardt G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? *Herz*. 2005;30(2):91-101.

30. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J*. 2006;27(17):2099-2140.
31. Link MS, Wang PJ, Haugh CJ, Homoud MK, Foote CB, Costeas XB, Estes NA, 3rd. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol*. 1997;1(1):41-48.
32. Ellison KE, Friedman PL, Ganz LI, Stevenson WG. Entrainment mapping and radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):724-728.
33. Della Bella P, Pappalardo A, Riva S, Tondo C, Fassini G, Trevisi N. Non-contact mapping to guide catheter ablation of intolerated ventricular tachycardia. *Eur Heart J*. 2002;23(9):742-752.
34. Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans DJ, Hsia H, Lin D, Nayak H, Russo A, Pulliam W. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(16):2293-2298.
35. Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, Tomassoni G, Rossillo A, Marrouche NF, Ozduran V, Wazni OM, Elayi SC, Saenz LC, Minor S, Cummings JE, Burkhardt JD, Hao S, Beheiry S, Tchou PJ, Natale A. Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*. 2005;111(24):3209-3216.
36. Fontaine G, Frank R, Rougier I, Tonet JL, Gallais Y, Farenq G, Lascault G, Lilamand M, Fontaliran F, Chomette G, et al. Electrode catheter ablation of resistant ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: experience of 13 patients with a mean follow-up of 45 months. *Eur Heart J*. 1989;10 Suppl D:74-81.

37. Asso A, Farrè J, Zayas R, Negrete A, Cabrera J, Romero J. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;Suppl(25):315A.
38. Wichter T, Hindricks G, Kottkamp H, Breithardt G, Borggrefe M. Catheter ablation of ventricular tachycardia. In: Nava A, Rossi L, Thiene G, eds *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-dysplasia*. Elsevier, Amsterdam. 1997:376-391.
39. Yao Y, Zhang S, He DS, Zhang K, Hua W, Chu J, Pu J, Chen K, Wang F, Chen X. Radiofrequency ablation of the ventricular tachycardia with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using non-contact mapping. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(4):526-533.
40. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, Tichnell C, James C, Abraham T, Russell SD, Sinha S, Judge DP, Bluemke DA, Marine JE, Calkins H. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):432-440.
41. Peters S, Trummel M. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy: value of standard ECG revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003;8(3):238-245.
42. Nasir K, Bomma C, Tandri H, Roguin A, Dalal D, Prakasa K, Tichnell C, James C, Spevak PJ, Marcus F, Calkins H. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation*. 2004;110(12):1527-1534.
43. Cox MG, Nelen MR, Wilde AA, Wiesfeld AC, van der Smagt JJ, Loh P, Cramer MJ, Doevendans PA, van Tintelen JP, de Bakker JM, Hauer RN. Activation delay and VT parameters in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: toward improvement of diagnostic ECG criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(8):775-781.
44. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, Picard MH. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(6):860-865.
45. Prakasa KR, Dalal D, Wang J, Bomma C, Tandri H, Dong J, James C, Tichnell C, Russell SD, Spevak P, Corretti M, Bluemke DA, Calkins H, Abraham TP. Feasibility and variability of three dimensional echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;97(5):703-709.

46. Tandri H, Friedrich MG, Calkins H, Bluemke DA. MRI of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2004;6(2):557-563.
47. Sen-Chowdhry S, Prasad SK, McKenna WJ. Complementary role of echocardiography and cardiac magnetic resonance in the non-invasive evaluation of suspected arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2004;11(1):15-17.
48. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, Tarantini G, Napodano M, Turrini P, Ramondo A, Daliento L, Nava A, Buja G, Iliceto S, Thiene G. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2005;111(23):3042-3050.
49. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, Pennell DJ, McKenna WJ. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2175-2187.
50. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121(13):1533-1541.
51. Veinot JP. Diagnostic endomyocardial biopsy pathology--general biopsy considerations, and its use for myocarditis and cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol.* 2002;18(1):55-65.
52. Huang J, Yang YJ, Yin D, Feng L, Liao ZK, Wang Y, Xu B, Liu Y, Hu SS. [Safety analyses from 439 patients underwent endomyocardial biopsy via the right internal jugular vein approach]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2010;38(1):43-46.
53. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1996;132(1 Pt 1):203-206.
54. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):2305-2313.
55. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation.* 2007;116(19):2216-2233.

56. Wiesfeld AC, Crijns HJ, Van Dijk RB, Schoots CJ, Elema JD, Tuininga YS, Lie KI. Potential role of endomyocardial biopsy in the clinical characterization of patients with idiopathic ventricular fibrillation: arrhythmogenic right ventricular dysplasia--an undervalued cause. *Am Heart J.* 1994;127(5):1421-1424.
57. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1914-1931.
58. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation.* 1997;95(6):1611-1622.
59. Boulos M, Lashevsky I, Reisner S, Gepstein L. Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):2020-2027.
60. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2000;101(11):1288-1296.
61. Tandri H, Calkins H, Nasir K, Bomma C, Castillo E, Rutberg J, Tichnell C, Lima JA, Bluemke DA. Magnetic resonance imaging findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(5):476-482.
62. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2003;108(6):704-710.
63. Boulos M, Lashevsky I, Gepstein L. Usefulness of electroanatomical mapping to differentiate between right ventricular outflow tract tachycardia and arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):935-940.
64. Ott P, Marcus FI, Sobonya RE, Morady F, Knight BP, Fuenzalida CE. Cardiac sarcoidosis masquerading as right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(7 Pt 1):1498-1503.
65. Iesaka Y, Hiroe M, Aonuma K, Nitta J, Nogami A, Tokunaga T, Amemiya H, Fujiwara H, Sekiguchi M. Usefulness of electrophysiologic study and endomyocardial biopsy in differentiating arrhythmogenic right ventricular dysplasia from idiopathic right ventricular tachycardia. *Heart Vessels Suppl.* 1990;5:65-69.