Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro: valutazione e gestione

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (CMP aritmogena VS) è una condizione caratterizzata da un'estrema variabilità clinico-morfologica. Sebbene non vi sia un vero e proprio gold standard per la diagnosi, l'imaging cardiaco è la migliore opzione a disposizione

a cura di: **Pasquale De Luca**[1]
con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**[1], **Vito Sollazzo**[1], **Marco Sperandeo**[2]
Immacolata Panettieri[3], **Antonio De Luca**[1]

CASO CLINICO

Una donna di 40 anni si è presentata in Pronto Soccorso, indirizzata dal proprio medico curante, per dolore toracico, cardiopalmo e vertigini. In anamnesi patologica remota: cardiopatia ipertensiva e dislipidemia mista, fumatrice. Familiarità per coronaropatia. Parametri vitali nei limiti della norma. Nei limiti della norma l'esame obiettivo generale e per apparati. Poiché l'ECG era sospetto per una possibile ischemia miocardica (presenza di onde T negative > in sede laterale) e per i suoi fattori di rischio cardiovascolare, oltre all'incremento della troponina e degli altri biomarcatori sierici di necrosi miocardica, è stata sottoposta a cateterismo cardiaco che non ha mostrato malattia coronarica. Tuttavia, il cateterismo cardiaco ha mostrato una frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra severamente ridotta (35%).

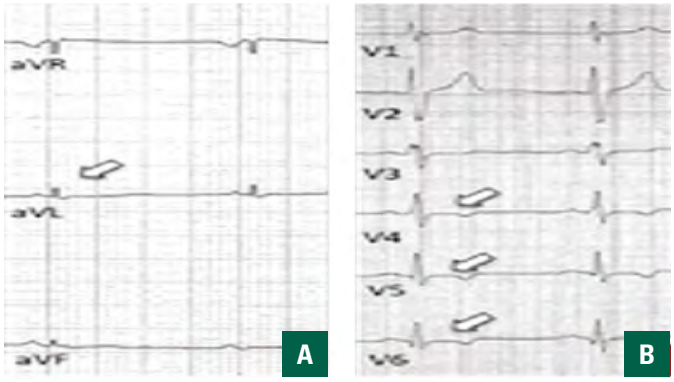
[1] Dipartimento Internistico Multidisciplinare Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo (FG)
[2] Dipartimento di Scienze Mediche IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" S. Giovanni Rotondo (FG)
[3] Dipartimento Internistico - AOU Policlinico "Ospedali Riuniti" Foggia

L'Rx del torace ha mostrato solo il quadro di una BPCO. Ha iniziato la terapia medica e all'ecocardiogramma di follow-up la sua FE era migliorata al 50%. L'ECG dinamico secondo Holter ha mostrato uno sporadico numero di extrasistoli sopraventricolari e numerose extrasistoli ventricolari, talora anche a carattere ripetitivo e polimorfe. Il suo più recente ecocardiogramma di controllo ha rivelato un ventricolo sinistro di dimensioni normali con funzione sistolica di nuovo gravemente ridotta (FE del 30-35%), disfunzione diastolica di grado 1 e ipocinesia globale con variabilità regionale. Il ventricolo destro era di dimensioni e funzione normali. A parte un lieve rigurgito mitralico, le restanti valvole cardiache erano normali. La pressione sistolica dell'arteria polmonare era normale. Un recente stress test è risultato negativo per ischemia. La RMN cardiaca è stata richiesta per un'ulteriore valutazione ed ha dimostrato una funzione sistolica globale gravemente ridotta (FE 35%), ipocinesia globale con acinesia sovrapposta della parete anteriore e del setto. I segmenti acinetici anterosettali e anteriori avevano un'iperintensità della parete media che era sospetta per il grasso intramiocardico. La caratterizzazione dei tessuti con la mappatura T1 e T2 ha confermato la presenza di grasso intramiocardico. C'era anche un'area di T1 prolungata nella parete inferolaterale che corrisponde alla fibrosi osservata sul successivo imaging di potenziamento del gadolinio tardivo. Infine, l'imaging del potenziamento del gadolinio tardivo (LGE) ha identificato l'iperintensità nella parete anteriore e anterosettale.

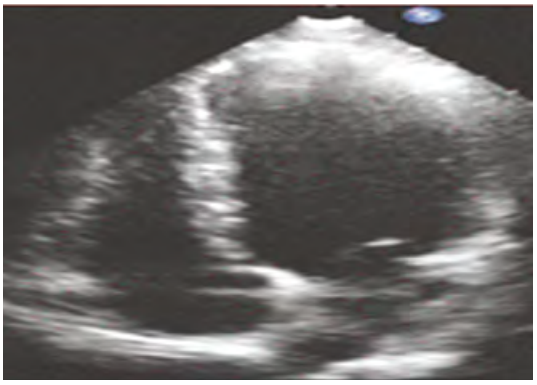
Strategie diagnostico-terapeutiche e discussione

La cardiomiopatia ventricolare aritmogena è una malattia ereditaria del muscolo cardiaco caratterizzata da infiltrazione fibro-grassa del miocardio. La deposizione di grasso intramiocardico è considerata aritmogena e predispone i pazienti ad aritmie pericolose per la vita e morte cardiaca improvvisa. Il sottotipo classico di questa patologia è caratterizzato dalla sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare destro (cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro). Nei casi avanzati di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro può essere coinvolto anche il ventricolo sinistro. Il coinvolgimento

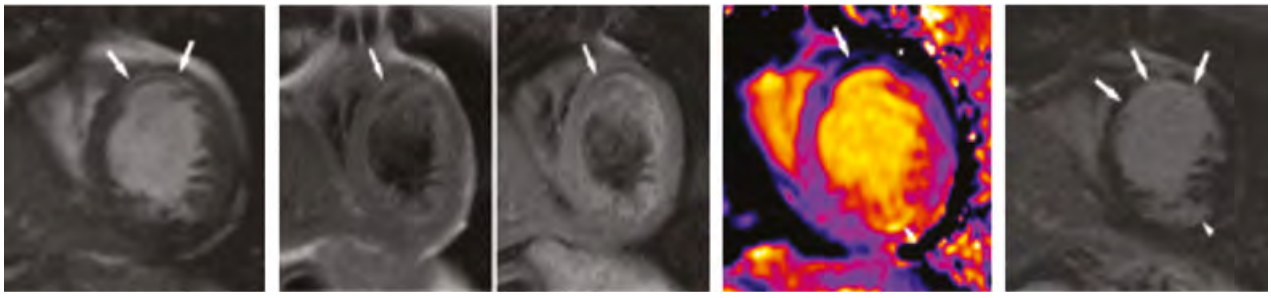
Aspetto ECGrafico delle derivazioni interessate nella CMP aritmogena del VS



Quadro ecocardiografico nella CPM aritmogena del VS



prevalentemente del ventricolo sinistro da parte della cardiomiopatia ventricolare aritmogena è estremamente raro e la mancanza di criteri diagnostici specifici, nonché il suo potenziale effetto cardiotossico, rendono la sua diagnosi difficile e di grande importanza.
Questo caso mostra una grave disfunzione ventricolare sinistra e anomalie del movimento della parete con aree di grasso intramiocardico e aree di fibrosi in un paziente con un ECG anormale che mostra inversioni dell'onda T (> in sede laterale). Ci sono significative anomalie del movimento della parete associate alle aree di grasso miocardico e fibrosi. Tuttavia, la combinazione dell'ECG anormale e dei risultati della risonanza magnetica è stata ritenuta coerente con la cardiomiopatia ventricolare aritmogena che coinvolge il ventricolo sinistro e la paziente è stata trattata con un defibrillatore (ICD).
La malattia è stata associata a mutazioni nei geni desmosomiali che codificano per desmoplachina, placofilina-2, placoglobina, desmocollina-2 e desmogleina-2. Van Der Zwaag et al. hanno anche descritto il ruolo di un gene non desmosomiale che codifica per il fosfolamban, che è anche associato alla cardiomiopatia dilatativa, nella cardiomiopatia ventricolare aritmogena. Il coinvolgimento del ventricolo sinistro può essere presente nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro in fase avanzata. Tuttavia, la cardiomiopatia ventricolare aritmogena dominante a sinistra è estremamente rara e, a differenza della cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, manca dei criteri diagnostici specifici, il che rende la sua diagnosi molto più difficile. Le manifestazioni cliniche di questa cardiomiopatia variano da aritmia ventricolare asintomatica (extrasistolia ventricolare isolata) a forme ben più pericolose e fatali per la vita (tachicardia ventricolare sostenuta, flutter/fibrillazione ventricolare). Altre modalità di esordio comprendono episodi sincopali ricorrenti, dispnea e un vago dolore toracico. Sebbene rara, essa dimostra una predilezione per gli atleti e i giovani. La RMN cardiaca con mezzo di contrasto è un potente strumento di



Immagini di RMN cardiaca nella CPM aritmogena del VS

imaging utilizzato per valutare i pazienti con cardiomiopatia ventricolare aritmogena precoce, valutando le anomalie del movimento della parete regionale, le dimensioni e la funzione della camera cardiaca, nonché la presenza e la distribuzione di cicatrici fibroadipose nel miocardio. La diagnosi di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro è difficile ed è probabile che la sua prevalenza sia sottostimata. Spesso può non essere rilevata dall'ecocardiografia nelle sue fasi iniziali. Oltre al monitoraggio dell'aritmia, i test genetici e la risonanza magnetica cardiaca costituiscono strumenti preziosi nel percorso diagnostico. In un paziente di età superiore ai 50 anni, le considerazioni differenziali del grasso intramiocardico e della fibrosi nel ventricolo sinistro nel contesto di una grave disfunzione ventricolare sinistra sono ampie e comprendono quindi metaplasia adiposa di un precedente infarto del miocardio, cardiomiopatia ventricolare aritmogena, cardiomiopatia dilatativa e sequele di varie malattie come la sclerosi tuberosa e la distrofia muscolare di Duchenne. In questa paziente è stata esclusa la malattia coronarica. La normale dimensione del ventricolo sinistro esclude una cardiomiopatia dilatativa. L'esclusione di queste altre malattie dalla diagnosi differenziale, le inversioni dell'onda T all'ECG, la presenza di grasso intramiocardico e fibrosi, nonché la funzione ventricolare sinistra gravemente ridotta restringono la diagnosi differenziale alla cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro. Le opzioni e le raccomandazioni terapeutiche includono infine modifiche dello stile di vita, trattamento farmacologico con betabloccanti, ablazione con catetere nei pazienti con tachicardia ventricolare (TV), impianto di defibrillatore (ICD) nei pazienti a più alto rischio di morte cardiaca improvvisa e trapianto cardiaco nei pazienti con insufficienza cardiaca allo stadio terminale o TV refrattaria.

Conclusioni

La cardiomiopatia aritmogena è una malattia genetica del muscolo cardiaco caratterizzata dalla sostituzione del miocardio ventricolare con tessuto fibroadiposo. La malattia era originariamente chiamata "cardiomiopatia (displasia) ventricolare destra aritmogena" per definire una condizione che colpiva in modo distintivo il ventricolo destro con predisposizione ad aritmie ventricolari potenzialmente fatali, in particolare nei giovani e negli atleti. Nuove intuizioni derivanti da indagini post-mortem, studi di correlazione genotipo-fenotipo e caratterizzazione del tessuto miocardico mediante RMN cardiaca con mezzo di contrasto, hanno portato a maggiore consapevolezza che la malattia spesso coinvolge anche il ventricolo sinistro. L'attuale designazione di "cardiomiopatia aritmogena" riflette meglio il concetto in evoluzione di una malattia del muscolo cardiaco che colpisce entrambi i ventricoli, con alcune varianti fenotipiche caratterizzate da un coinvolgimento del ventricolo sinistro. L'aggettivo "aritmogeno" si riferisce alla caratteristica propensione clinica della malattia a causare aritmie ventricolari in relazione al tessuto cicatriziale fibroadiposo, che è un noto substrato miocardico aritmogeno. Questa definizione di cardiomiopatia aritmogena differisce sostanzialmente da quella fornita dalla dichiarazione di consenso degli esperti del 2019 approvata dalla Heart Rhythm Society (HRS), ovvero un'entità non specifica che comprende un gruppo eterogeneo di disturbi del muscolo cardiaco, comprese malattie "sistemiche" come sarcoidosi e amiloidosi, malattie "infiammatorie" come la miocardite, malattie "infettive" come la malattia di Chagas, malattie "genetiche" come le forme desmosomiali e non desmosomiali, "malattie dei canali ionici". Secondo il documento HRS, il comune denominatore di questo gruppo eterogeneo di "cardiomiopatie aritmogene" era la "presentazione clinica con sintomi o documentazione di fibrillazione atriale, disturbo di conduzione e/o aritmia ventricolare". La definizione di HRS appare inappropriata perché la cardiomiopatia aritmogena è una condizione nosograficamente distinta caratterizzata da tipiche peculiarità cardiomiopatiche. Un documento di consenso di esperti internazionali del 2020 ha fornito criteri aggiornati per la diagnosi di cardiomiopatia aritmogena, con l'introduzione di criteri diagnostici specifici per il fenotipo che interessa il ventricolo sinistro. I criteri internazionali 2020, noti anche come "criteri di Padova", rappresentano un approccio moderno alla diagnosi della malattia sulla base dei risultati di ricerca e dei progressi clinici degli ultimi anni, rivisti e condivisi peraltro da diversi esperti internazionali. La diagnosi di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro, senza evidenza clinica di anomalie del ventricolo sinistro, richiede la dimostrazione di mutazioni genetiche che causano la malattia o la conferma di forme familiari, in associazione con consistenti anomalie strutturali del ventricolo sinistro.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Aquaro GD, De Luca A et al. Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(22):2753-2765.
2. Cipriani A, Barbara B et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(5).
3. Corrado D, Marra MP et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020; 319:106-114.
4. Peters, S., Kumar, S., Elliott, P., Kalman, J. M. & Fatkin, D. Arrhythmic Genotypes in Familial Dilated Cardiomyopathy: Implications for Genetic Testing and Clinical Management. Heart Lung Circ 2019; 28(1): 31-38.
5. Protonotarios A, Elliott PM. Arrhythmogenic cardiomyopathies (ACs): diagnosis, risk stratification and management. *Heart.* 2019; 105(14):1117-1128.