

Le cardiopatie a rischio di morte improvvisa durante attività sportiva

Elisa Carturan, Cristina Basso, Domenico Corrado, Gaetano Thiene

Dipartimento di Scienze Medico Diagnostiche e Terapie Speciali, Università di Padova - Padova

Riassunto

Le malattie cardiovascolari rappresentano la causa più frequente di morte improvvisa (MI) negli atleti. Lo sforzo fisico infatti è un fattore scatenante che può portare ad arresto cardiaco in soggetti affetti da patologia cardiaca occulta (aortica, coronarica, miocardica, valvolare e del sistema di conduzione). È stato valutato che il rischio di MI nei giovani atleti è 3 volte maggiore dei non-atleti. Lo screening sistematico per l'idoneità allo sport è in grado di identificare soggetti apparentemente sani, portatori di un difetto cardiaco silente, che può causare MI durante lo sport. Nella Regione Veneto si è osservata negli ultimi due decenni una netta diminuzione dell'incidenza di MI, grazie soprattutto all'identificazione precoce di cardiomiopatia ipertrofica e aritmogena del ventricolo destro in giovani affetti, con conseguente mancata idoneità.

L'impiego di strumenti diagnostici non invasivi, così come lo screening genetico per le cardiomiopatie eredo-familiari, potrebbero essere d'aiuto in futuro nella diagnosi precoce e nella prevenzione della MI.

Summary

Cardiovascular disease are the main cause of sudden death (SD) in athletes. Effort is a trigger of cardiac arrest in subjects affected by diseases of the aorta, coronary arteries, myocardium, valve and conduction system. The incidence of SD is 3 fold in young athletes than in non athletes. The occurrence of SD declined in the last two decades in the Veneto Region, Italy, mostly due to identification and sports disqualification of young athletes affected by hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Employment of diagnostic, non invasive tools for imaging, as well as genetic screening for inherited cardiomyopathies, will help in the future to improve early diagnosis and enhance the success of SD prevention.

Parole chiave: Morte improvvisa, Atleti, Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, Cardiomiopatia ipertrofica, Prevenzione

Key words: Sudden death, Athletes, Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Hypertrophic cardiomyopathy, Prevention

Introduzione

“Mens sana in corpore sano” è l'aforisma latino che ricorda come l'attività fisica sia fondamentale per la salute fisica e psichica. L'esercizio fisico può proteggere dal rischio di morte improvvisa (MI) coloro che lo svolgono con regolarità e continuità, d'altro canto può aumentare il rischio di MI se vi è una patologia occulta sottostante, che viene smascherata dall'aumento di prestazione cardiovascolare. Nel periodo 1979-1999 nella Regione Veneto la MI nei giovani di età compresa tra i 12 e i 35 anni è risultata essere un evento raro (1 ogni 100.000 soggetti/anno) e nella maggioranza dei casi non preceduta da segni o sintomi premonitori. Analizzando il dato e suddividendolo nei due gruppi, atleti e non atleti, il rischio di MI è risultato essere quasi 3 volte

maggiore nei giovani atleti rispetto ai non atleti, con un'incidenza rispettivamente di 2.3/100.000 e 0.9/100.000 anno¹ (Fig. 1).

La MI può essere cerebrale, respiratoria o cardiovascolare. È di origine cardiovascolare in circa l'80-85% dei casi, seguita da quella cerebrale (5-7%) e respiratoria (3-5%), mentre circa il 5-10% rimane inspiegato anche dopo un'approfondita analisi macro- e microscopica²⁻⁴. I meccanismi fisiopatologici, causa di MI cardiovascolare, sono sostanzialmente due: “meccanico”, quando si verifica un improvviso impedimento alla progressione ematica (es. tamponamento cardiaco, embolia polmonare), ed “elettrico” per aritmia (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare o asistolia), dove il substrato può essere rappresentato da patologie congenite o acquisite e l'evento scatenante (“trigger”) da esercizio fi-

sico, emozioni, alterazioni elettrolitiche, assunzione di farmaci, ecc.³.

Le cardiopatie a rischio di morte improvvisa nel giovane atleta

Rottura dell'aorta

L'aorta può lacerarsi spontaneamente ed improvvisamente durante lo sforzo. La causa è la fragilità

dattilia, ectopia lentis, scoliosi, anomalie della gabbia toracica, a forme confinate unicamente al sistema cardiovascolare con prolasso della valvola mitrale e dilatazione dell'aorta ascendente, che possono rimanere asintomatiche anche per molti anni. In questi soggetti il rischio di MI è facilmente prevedibile e l'intervento chirurgico è indicato quando il diametro dell'aorta ascendente eccede i 5 cm. Un'altra causa a rischio è la valvola aortica bicuspidale, la più frequente cardiopatia congenita con una

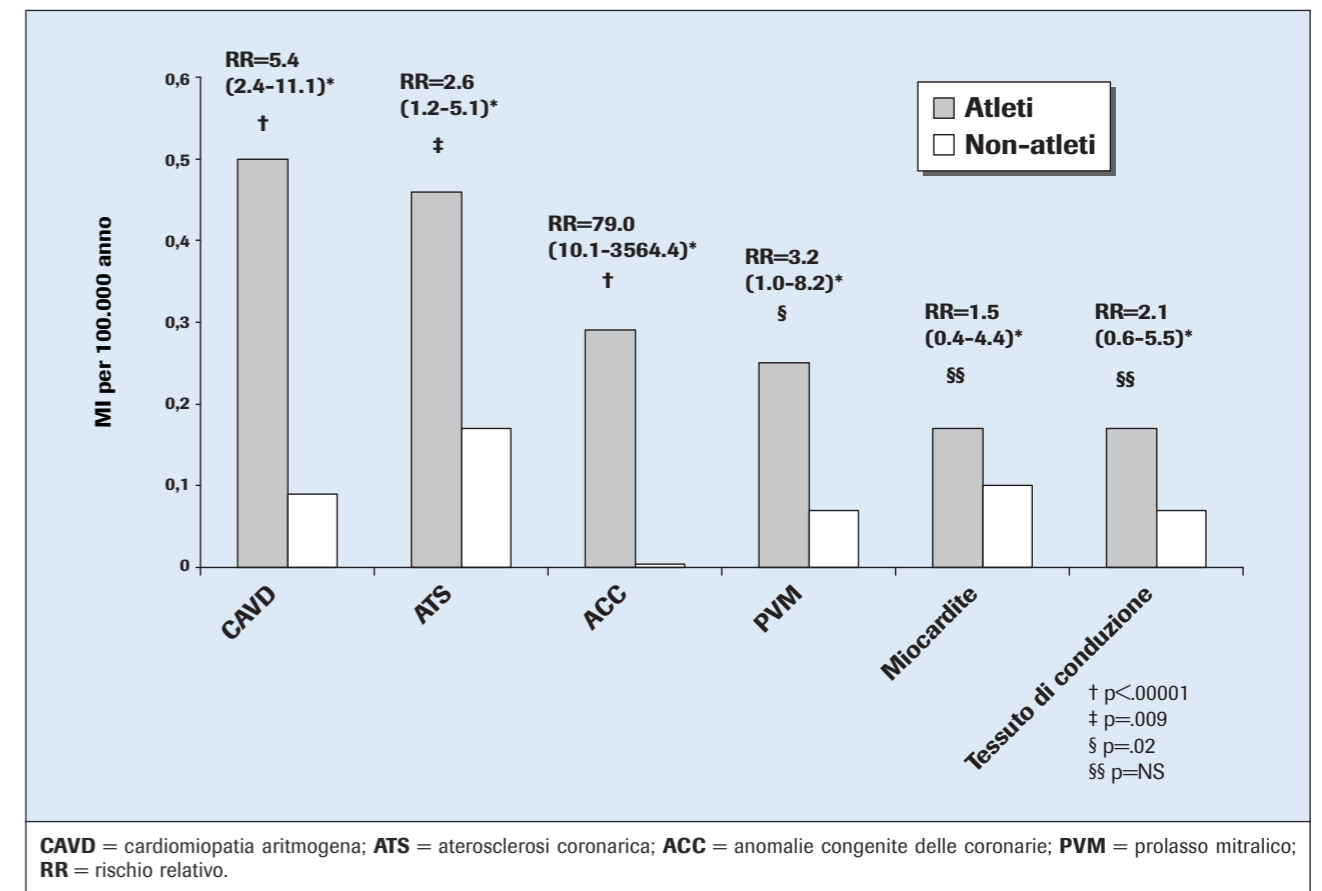


Fig. 1 - Rischio aggiuntivo di morte improvvisa nello sport a seconda delle singole patologie (atleti vs non atleti)¹.

della tonaca media dovuta alla rarefazione delle fibre elastiche. Un tipico esempio sono i soggetti con **sindrome di Marfan**, una malattia ereditaria a carattere autosomico dominante dovuta alla mutazione del gene della fibrillina1, una glicoproteina che riveste un ruolo cruciale nell'interazione tra le fibre elastiche e le cellule muscolari lisce della tonaca media. L'espressione fenotipica della patologia varia da persona a persona, anche all'interno della stessa famiglia: dalle presentazione classica con aracno-

incidenza nella popolazione dello 0.5-1%⁵. Può talora avere un carattere eredo-familiare autosomico dominante ed in un sottogruppo di pazienti il difetto genetico è stato identificato nel gene Notch I⁶. Nei soggetti con **valvola aortica bicuspidale** la rottura aortica può essere la prima manifestazione della malattia⁷. Nei pazienti con sospetto della malformazione per soffio aortico, diviene obbligatorio l'impiego dell'ecocardiografia per la diagnosi e il monitoraggio ecocardiografico dell'aorta ascen-

dente per valutarne la dilatazione progressiva e l'elasticità^{8,9}.

Malattie delle arterie coronarie

Aterosclerosi coronarica

L'aterosclerosi coronarica giovanile è caratterizzata

per lo più da una placca ostruttiva isolata nel ramo discendente anteriore della coronaria sinistra. Raramente il meccanismo precipitante è dovuto all'occlusione coronarica con trombosi, da erosione endoteliale piuttosto che da rottura di placca più tipica nell'adulto¹⁰. Un vasospasmo, con temporanea occlusione e successiva riapertura della arteria coronaria con riperfusione miocardica, sembrerebbe essere alla base di una fibrillazione ventricolare fatale¹⁰.

Anomalie congenite delle coronarie

Ci sono anomalie congenite delle arterie coronarie apparentemente minori, che divengono pericolose per la vita durante lo sforzo fisico. Questo è il caso dell'origine anomala di una coronaria dal seno contrapposto (arteria coronaria destra dal seno sinistro, arteria coronaria sinistra dal seno destro): sebbene entrambe le coronarie originino dall'aorta, quella che origina dal seno errato ha un'origine ad angolo acuto ed un decorso anomalo del suo primo tratto fra aorta e polmonare (Fig. 2). Questo comporta un inadeguato apporto di flusso sanguigno durante lo sforzo, con ricorrenti episodi ischemici che portano a ripetuto danno miocardico, sostituito da tessuto fibrotico cicatriziale, che può indurre una fibrillazione ventricolare. In particolare, l'origine della coronaria sinistra dal seno destro risulta essere la condizione peggiore perché più ampia è la zona di miocardio ventricolare sinistro a rischio di ischemia (Fig. 3)¹¹. Sfortunatamente entrambe le patologie coronariche possono rimanere silenti. Infatti, l'ischemia spesso non dà segni né di dolore toracico (angina pectoris), né di alterazioni ECG di natura ischemica (inversione delle onde T, alterazioni del tratto ST) sia a

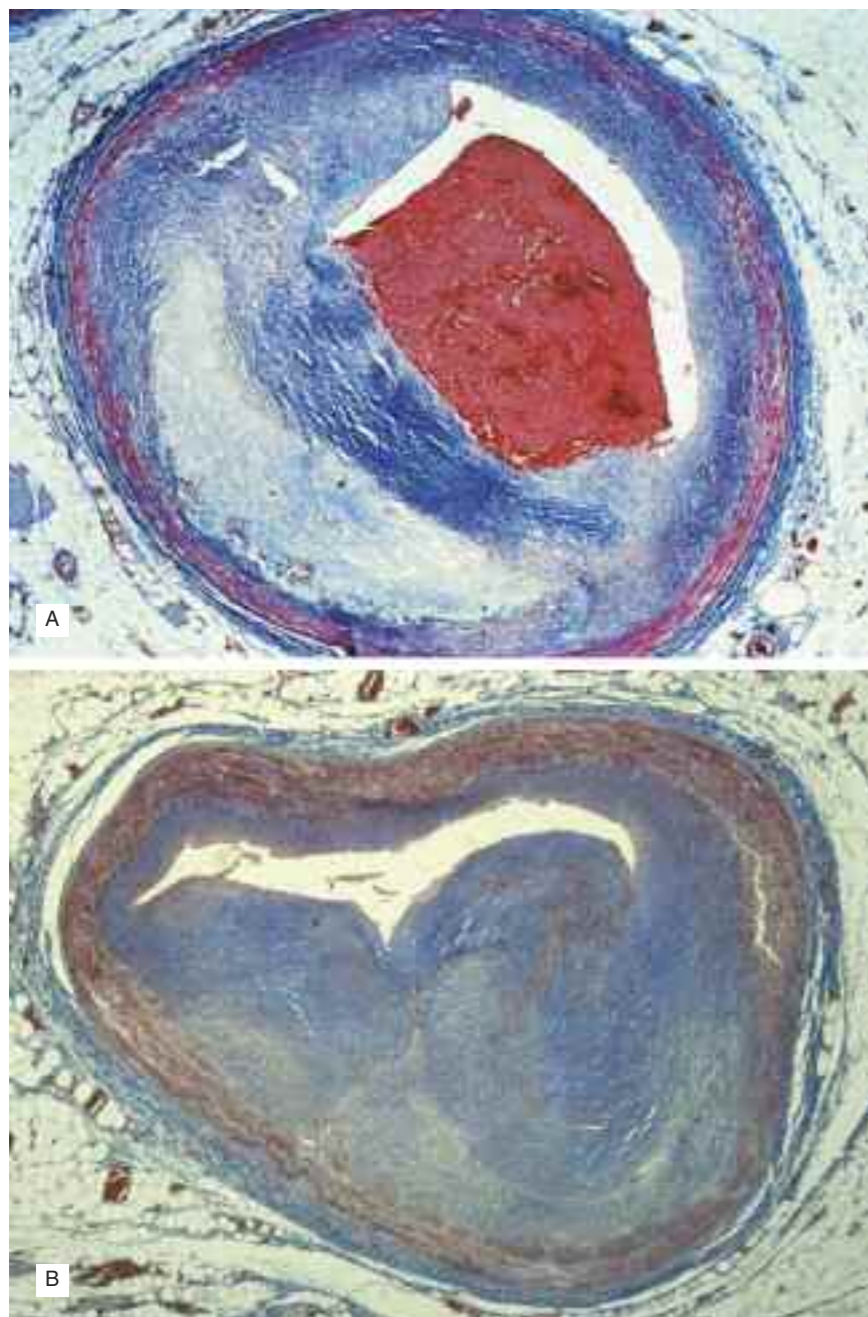


Fig. 2 - Casi di morte improvvisa per **aterosclerosi coronarica** del ramo discendente anteriore. (A) Trombosi coronarica per erosione endoteliale. (B) Aterosclerosi accelerata con placca subostruttiva (colorazione Azan, x3).

riposo o che sotto sforzo. Pertanto il giovane atleta può sfuggire allo screening pre-agonistico ottenendo l'idoneità sportiva. L'impiego di tecniche di imaging non invasive per lo studio dell'albero coronarico, ad esempio la risonanza magnetica (RM) o la tomografia computerizzata, potrebbe aiutare ad identificare i soggetti a rischio.

Cardiomiopatie

Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (CAVD) è stata riconosciuta come la maggiore condizione morbosa cardiaca a rischio di MI nel giovane nella Regione Veneto¹²⁻¹⁴. La malattia è caratterizzata da tachiaritmie ad origine dal ventricolo destro come conseguenza del danno cardiomiocitario, per necrosi o apoptosi, e successiva sostituzione

fibro-adiposa^{13,14} (Fig. 4). La RM e la ecocardiografia bidimensionale possono identificare, oltre ad una dilatazione del ventricolo destro, una deprepressa contrattilità e aneurismi nei tratti di afflusso, apice ed efflusso del ventricolo destro (cosiddetto "triangolo della displasia"¹⁵). All'ECG si possono osservare delle alterazioni patognomiche della malattia: inversione dell'onda T nelle precordiali destre, allargamento del QRS (> 110 ms) e presenza dell'onda epsilon¹⁵. In passato, queste alterazioni venivano interpretate come benigne in cuore sano, ma la consapevolezza che potessero essere espressione di una patologia occulta quale la CAVD ha avuto un enorme impatto nella prevenzione, entrando a far parte dei criteri diagnostici¹⁶. La CAVD è una malattia ereditaria con carattere autosomico dominante a penetranza incompleta, ad eccezione della forma associata a cheratosi palmoplantare e capelli lanosi che presenta un carattere recessivo (sindromi cardio-cutanee-malattie di Naxos e di Carvajal). L'in-

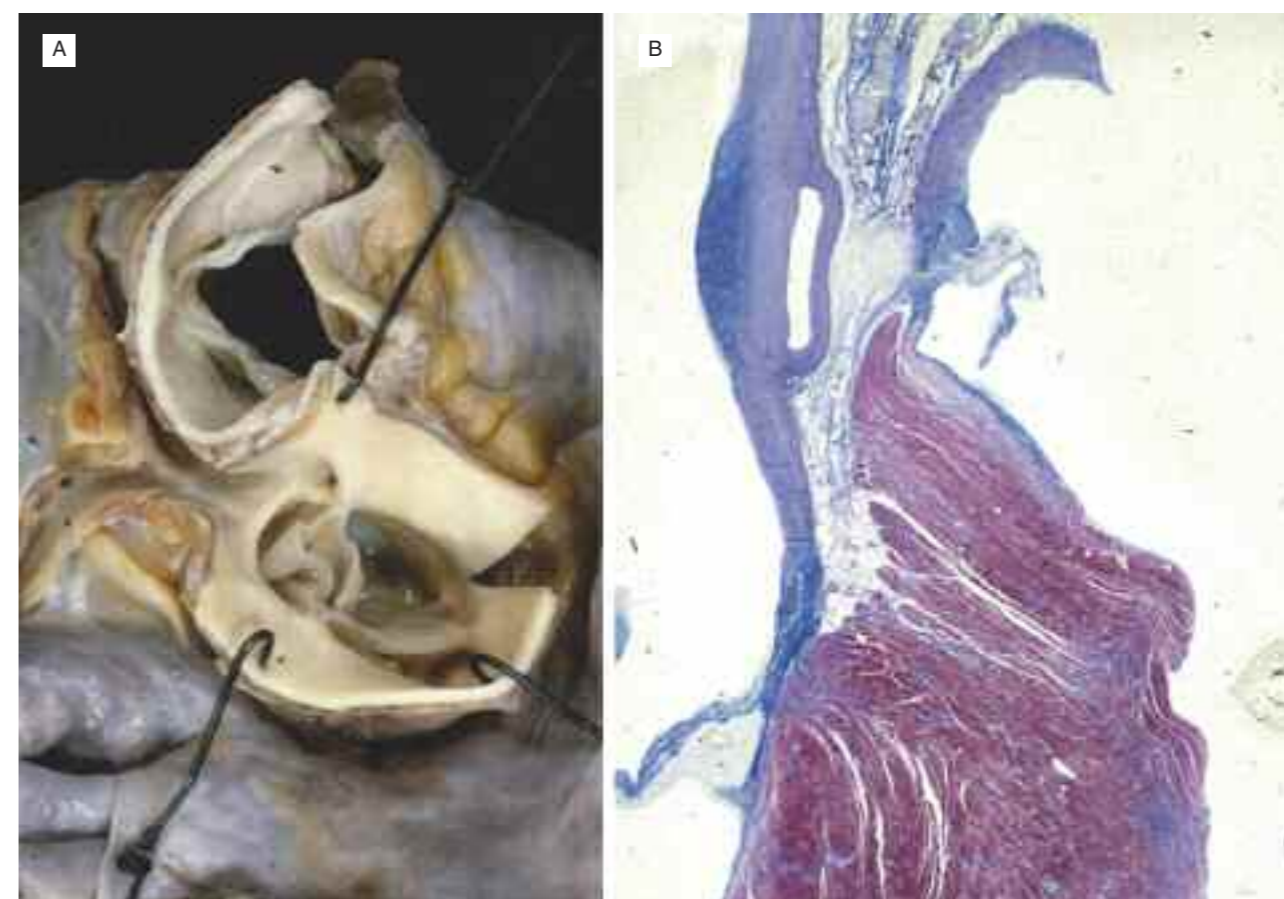


Fig. 3 - Caso di morte improvvisa da **origine anomala dell'arteria coronaria destra** dal seno contro laterale sinistro. (A) Vista della radice aortica con 2 osti nel seno di Valsalva sinistro (freccie). (B) Decorso intramurale prossimale dell'arteria coronaria di destra (colorazione Azan, x3).

dagine genetica ha identificato una relazione tra cute e miocardio nell'alterazione di geni che codificano per proteine desmosomali, i quali hanno una struttura simile nelle giunzioni intercellulari dei cardiomiociti e delle cellule epidermiche^{17, 18}. Infatti sono stati identificati 8 geni-malattia che, con l'ecce-

zione dei geni del recettore rianodinico cardiaco (Ryr2), del Transforming growth factor (Tgfbeta3) e del TMEM43, codificano per componenti desmosomali (placoglobina-JUP, placofillina 2-PKP2, desmoplachina-DSP, desmogleina 2-DSG2, desmocollina 2-DSC2), così che oggi la CAVD viene chiamata "malattia desmosomiale"¹⁴. La validazione di nuovi strumenti diagnostici non invasivi, come la RM con gadolinio, soprattutto nei casi con coinvolgimento del ventricolo sinistro, ed invasivi come il mappaggio elettroanatomico che permette di identificare aree a basso voltaggio elettrico, ha consentito una migliore diagnosi clinica, indicando tra l'altro le aree dove effettuare l'ablazione transcatetere a radiofrequenza o la biopsia endomiocardica^{19, 20}.

Cardiomiopatia Ipertrofica

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) viene descritta come una ipertrofia asimmetrica del ventricolo sinistro, usualmente antero-settale e più raramente apicale, non dovuta ad sovraccarico di pressione ventricolare²¹ (Fig. 5). Viene facilmente sospettata all'ECG (aumento del voltaggio QRS, T invertite nelle precordiali sinistre, onde Q). Sebbene infatti queste alterazioni non siano specifiche per la CMI, rendono comunque obbligatoria l'analisi ulteriore tramite ecocardiografia. La CMI è altamente aritmogena e il substrato aritmico risiede nell'ipertrofia cardiaca, nel disarray miocardico e nelle cicatrici post-ischemiche che si creano in seguito alla compressione delle piccole arterie intramurali per l'aumento della pressione intramiocardica diastolica e la ridotta riserva coronarica²⁰. La CMI è una malattia ereditaria con carattere autosomico dominante e studi genetici hanno

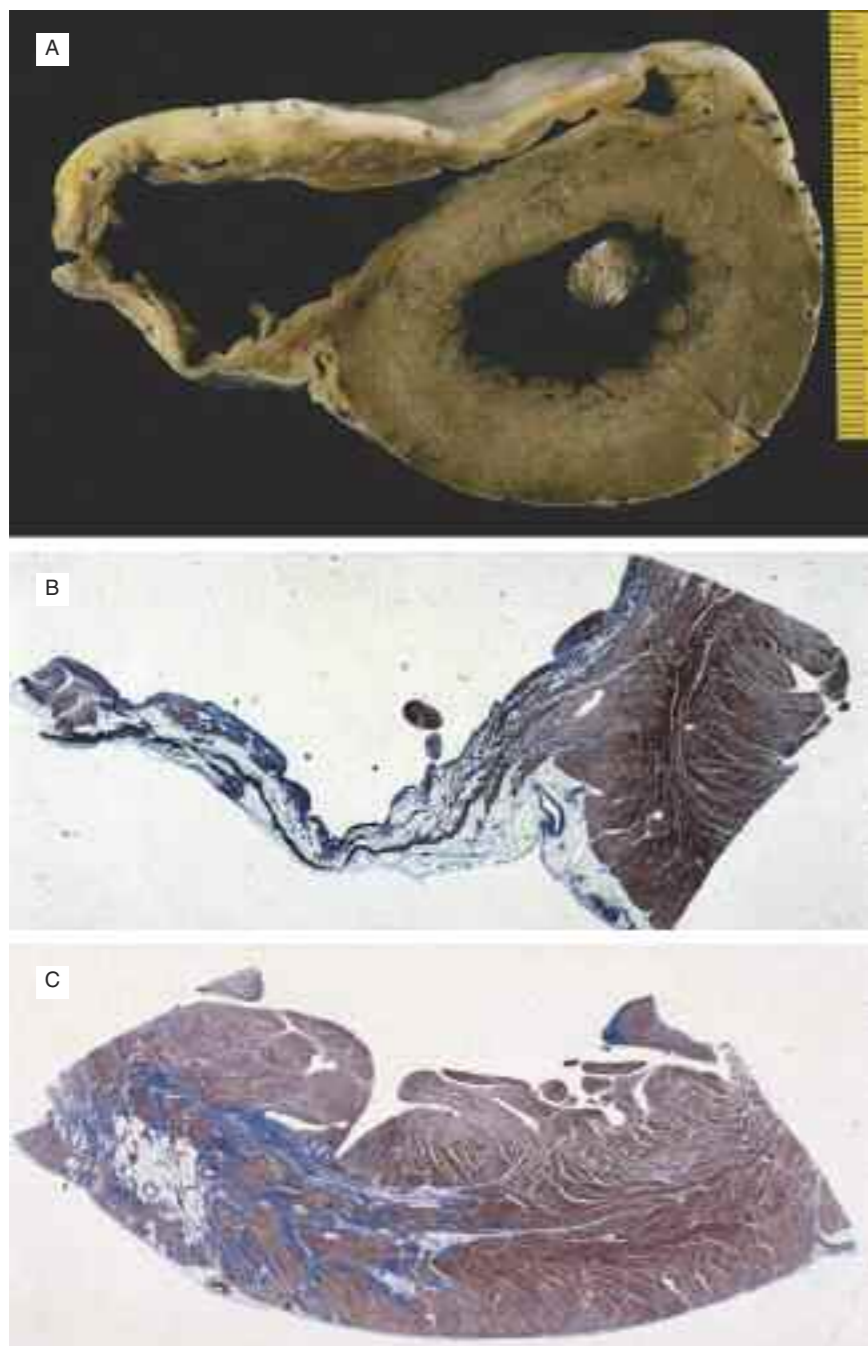


Fig. 4 - Caso di morte improvvisa da **cardiomiopatia aritmogena**. (A) Sezione asse corto del cuore con aneurismi anteriore e posteriore del ventricolo destro da sostituzione fibroadiposa transmurale della parete libera. (B e C) Panoramiche istologiche del ventricolo destro e sinistro che mostra l'atrofia miocardica con fibroadiposi (colorazione Azan, x3).

identificato mutazioni nei geni codificanti per proteine dell'apparato contrattile (catena pesante della beta miosina-MYH7, proteina C legante la miosina-MYBPC3, tropomiosina-TPM1, tropomiosina-TNNT2) così che la CMI viene denominata "malattia sarcomerica"²².

Miocardite

La miocardite è una cardiomiopatia infiammatoria, causa di MI in circa il 10% dei giovani². Anche un quadro di miocardite focale, con preservata funzione di pompa, può scatenare una aritmia ventricolare letale². **Lo sforzo, essendo il maggior fattore precipitante delle aritmie, dovrebbe essere sempre evitato negli stati febbrili** poiché le infezioni respiratorie o gastro-enteriche ad eziologia virale, come enterovirus e adenovirus, possono portare ad un coinvolgimento miocardico. La diagnosi eziologica può essere effettuata sia in vivo con la biopsia endomiocardica che postmortem, con l'utilizzo di tecniche di biologia molecolare²³.

Cardiomiopatia Dilatativa

La Cardiomiopatia Dilatativa (CMD) è caratterizzata da una dilatazione del ventricolo sinistro con ridotta funzionalità di pompa e solo in pochi casi può essere causa di MI. Alla diagnosi postmortem si riscontra un cuore di grandi dimensioni con ventricoli dilatati, privi di infiltrato infiammatorio e patologia coronarica. Un'infezione virale sembrerebbe aver un ruolo nella patogenesi della malattia secondo la teoria "post infettiva"²³. La CMD può essere una malattia ereditaria a penetranza incompleta e può presentarsi a trasmissione autosomica dominante, recessiva o X linked dovuta a mutazione nei geni codificanti per proteine del citoscheletro, del sarcolemma, del sarcomero o della membrana nucleare²⁴.

Valvulopatie

MI aritmica può avvenire in condizio-

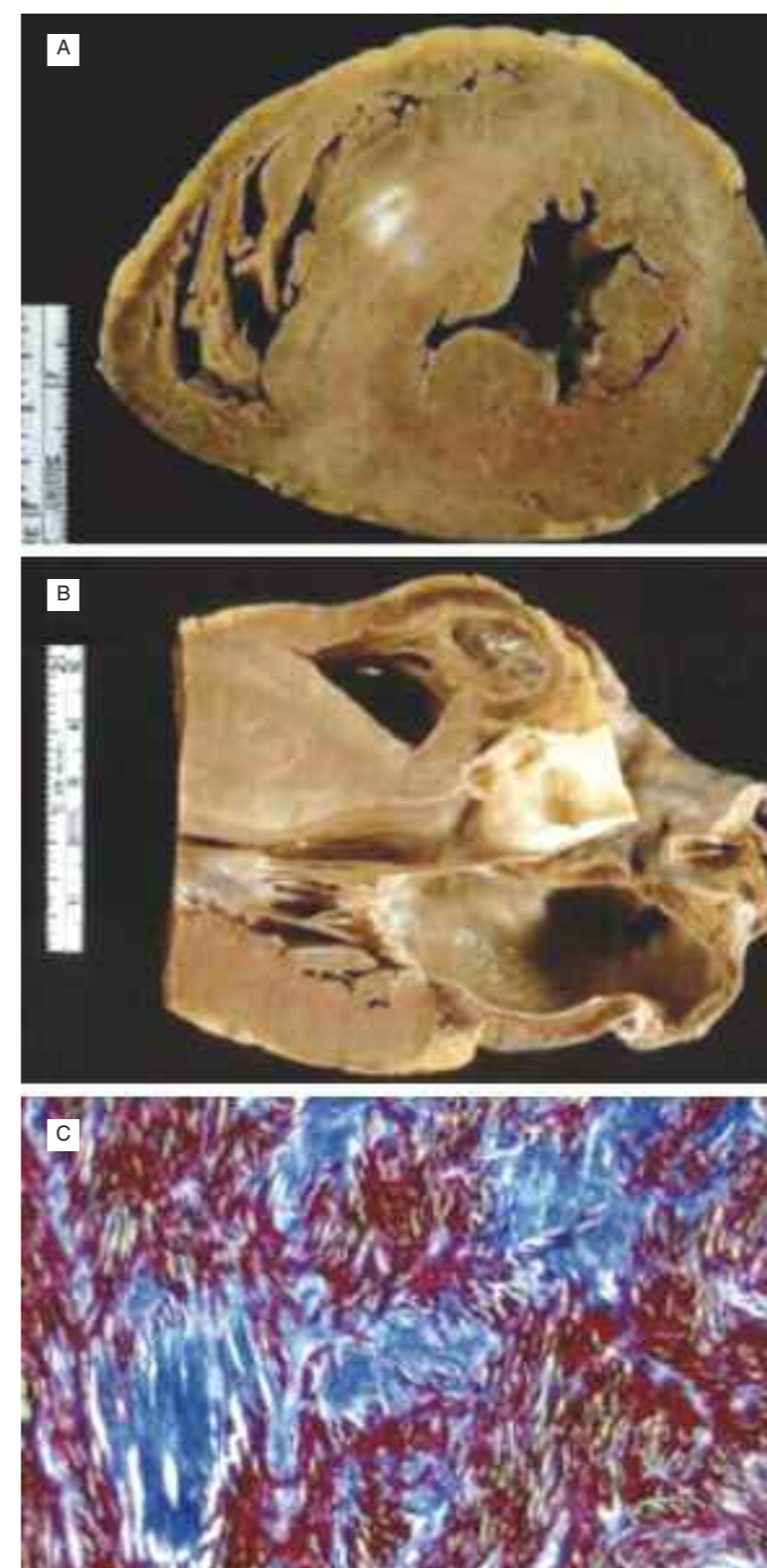


Fig. 5 - Caso di morte improvvisa da **cardiomiopatia ipertrofica**. (A) Sezione asse corto: si nota l'ipertrofia asimmetrica con presenza di una larga cicatrice. (B) Sezione asse lungo con ipertrofia asimmetrica settale. (C) all'istologia, disarray miocardico e fibrosi (colorazione Azan, x48).

ne di malattia valvolare come la stenosi aortica e il prolasso della mitrale, in assenza di scompenso cardiaco³.

La **stenosi aortica** nel giovane si sviluppa in genere su valvola bicuspidica, per displasia o distrofia calcifica accelerata. È una patologia aritmogena nella

l'ideoneità all'attività sportiva.

Il **prolasso della mitrale** è una patologia che colpisce maggiormente le giovani donne e può rimanere silente in assenza di incontinenza valvolare o presentarsi con aritmie ventricolari²⁵. I substrati aritmici spesso consistono in zone di sostituzione fibrosa

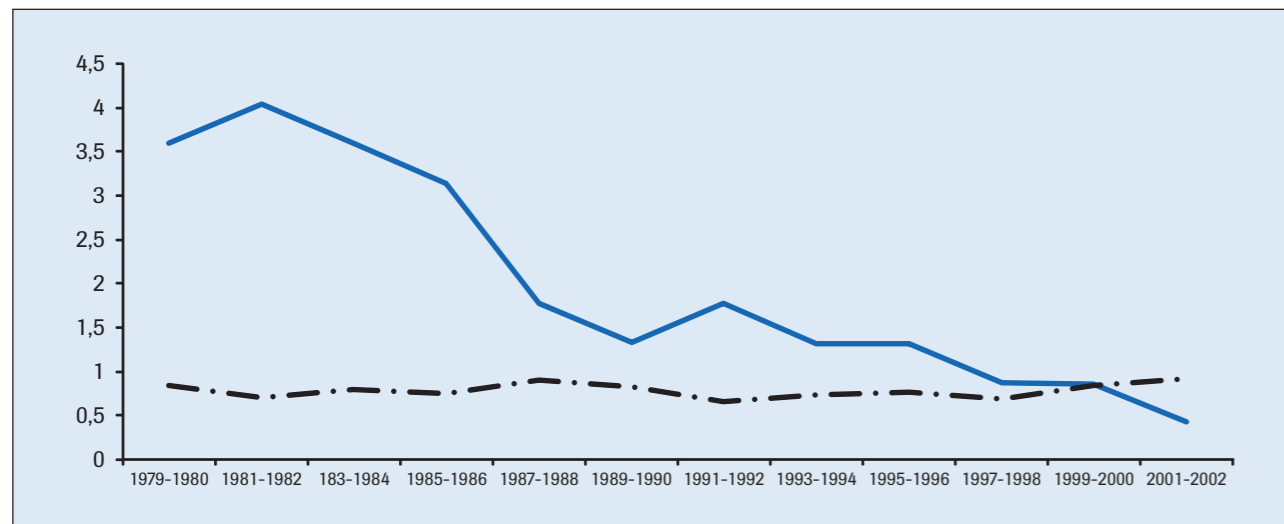


Fig. 6 - Diminuzione della Morte Improvisa negli atleti nella Regione Veneto dall'epoca di introduzione della idoneità sportiva per legge, confrontata con la stabilità dell'incidenza nei giovani non atleti³⁷.

misura in cui l'ipertrofia ventricolare, dovuta alla stenosi dell'orifizio aortico con sovraccarico sistolico, determina una ischemia subendocardica, necrosi e cicatrici, le quali sono ricorrenti per ripetuti sforzi. I pazienti affetti sono facilmente identificabili per i soffi sistolici e quindi riconoscibili alla visita per

e nell'aumento della matrice extracellulare a livello miocardico, così come avviene nei lembi valvolari stessi.

Patologia del sistema di conduzione

Malattie del sistema di conduzione, sia congenite che acquisite, possono portare a MI. Pre-eccitazione ventricolare si può osservare più frequentemente nella **sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW)**, con fascicoli accessori atrio-ventricolari (AV) che saltano il tessuto specializzato del normale asse di conduzione AV²⁶, o nella **sindrome di Lown Gannon Levine**, dovuta a fascicoli che oltrepassano il nodo AV per condurre comunque lungo il regolare sistema di conduzione o a un nodo ipoplasico²⁷. Poiché il fascicolo accessorio è costituito da miocardio ordinario, tale patologia comporta il salto del normale rallentamento AV, cosicché un episodio di fibrillazione atriale può trasformarsi in fibrillazione ventricolare. La miocardite atriale è stata ipotizzata come un possibile fattore scatenante²⁶. All'ECG nei soggetti con WPW si osserva un intervallo PQ corto con onda delta. È possibile effettuare una ablazione del fascicolo aberrante, interrompendo la connessione

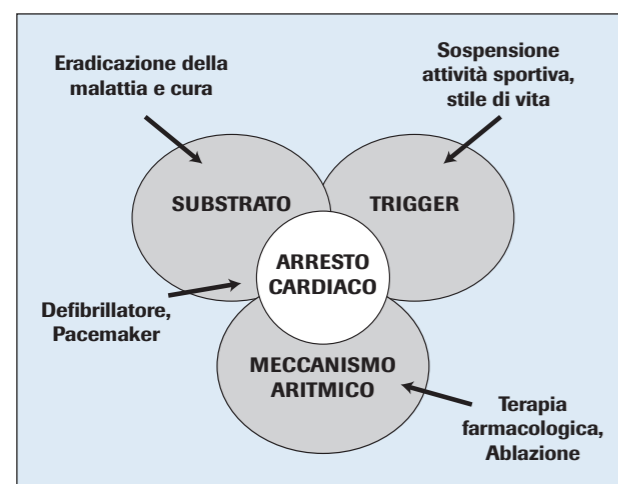


Fig. 7 - Prevenzione della morte improvvisa nel giovane e nell'atleta: la morte improvvisa cardiaca è il risultato dell'interazione di una serie di fattori sui quali si può intervenire per la prevenzione.

ne anomala AV, che può rappresentare la via di rientro AV o ventricolo-atriale dell'impulso elettrico.

La **malattia di Lenègre** è una patologia acquisita caratterizzata da blocco AV che può risultare fatale ed è dovuta ad una progressiva fibrosi della giunzione AV, specialmente della biforcazione del fascio di His e delle branche²⁸. Essa può rimanere nascosta o manifestarsi con un apparentemente innocente blocco di branca destra. La variante ereditaria è dovuta alla mutazione del canale del sodio (SCN5A)²⁹ e può associarsi alla sindrome di Brugada, la quale oltre al soprasslivellamento del tratto ST, è caratterizzata frequentemente da un prolungato intervallo PQ e blocco di branca destra³⁰.

Malattie dei canali ionici

In circa il 5-10% delle MI cardiache giovanili non risultano anomalie cardiache e il cuore appare strutturalmente normale all'indagine macroscopica, istologica e persino ultrastrutturale. Queste vengono chiamate MI inspiegate o "mors sine materia"^{1, 4} e solo le recenti scoperte genetiche hanno identificato che alla base di esse esistono difetti a carico dei canali ionici cardiaci, che provocano alterazioni elettriche in grado di scatenare aritmie ventricolari maligne, in assenza di altri substrati patologici³¹.

Queste patologie sono caratterizzate da quadri ECG ben distinti e riconoscibili in vivo.

La **sindrome del QT lungo**³² consiste in un prolungato intervallo QT sull'ECG di base che riflette una anomala ripolarizzazione dei miociti cardiaci. Sono state identificate due varianti fenotipiche: una autosomica dominante chiamata **Sindrome di Romano-Ward**, ed una autosomica recessiva **Sindrome di Jervell-Lange Nielsen** che si associa a sordità. Sono state trovate mutazioni nei geni codificanti per i canali del potassio (KCNQ1-LQT1, KCNH2-LQT2, KCNE1-LQT5, KCNE2-LQT6) e del sodio (SCN5A-LQT3, SCN4B-LQT10), le cui alterazioni portano ad un prolungamento della durata del potenziale d'azione cardiaco. Studi d'espressione delle mutazioni identificate hanno dimostrato che i difetti a carico dei canali del potassio si associano ad una perdita di funzione, a cui fa seguito un rallentamento della fase di ripolarizzazione dei miociti cardiaci e quindi un prolungamento della durata del potenziale d'azione. Al contrario, le mutazioni del canale del sodio cardiaco inducono un prolungamento del potenziale d'azione, dovuto ad un aumento della funzione del canale con eccesso di corrente entrante

al sodio e quindi una maggiore durata della corrente che determina un ritardo dei successivi processi di ripolarizzazione. Sono state identificate anche mutazioni in una proteina strutturale, l'ankirina B (ANK B-LQT4), e in una proteina di membrana, la caveolina (CAV3-LQT9). Tutti questi geni sono coinvolti nella forma autosomica dominante, mentre in quella recessiva sono coinvolti solo i geni KCNQ1 (LQT1) e KCNE1 (LQT5)³².

La **sindrome del QT corto**³² si presenta all'ECG di base con un accorciamento dell'intervallo QT dovuto all'eccessiva velocità di ripolarizzazione dei miociti. È caratterizzata da un'alta incidenza di sincope e di MI e ad oggi sono state identificate mutazioni in tre geni codificanti per differenti canali del potassio (KCNH2, KCNQ1 e KCNJ2).

La **sindrome di Brugada**³³ è una malattia ereditaria autosomica dominante caratterizzata da alterazioni ECG di base (soprasslivellamento del tratto ST nelle precordiali V1-V3 e blocco di branca destra) dovuta alla perdita del sodio durante la ripolarizzazione. Ad oggi sono state identificate nel 20% dei soggetti clinicamente affetti mutazioni nel gene SCN5A codificante per il canale del sodio la cui attività risulta essere ridotta. Altri geni sono stati associati alla sindrome, quali il GPD1-L che codifica per la glicerol-3-fosfato-deidrogenasi, e la cui mutazione determina una ridotta espressione del canale del sodio e quindi una riduzione della corrente relativa (prevalenza stimata < 5%) ed i due geni che codificano per il canale del calcio di tipo L (CACNA1C e CACNAB2). In questo caso il fenotipo altera l'aspetto tipo Brugada con un intervallo QT più breve del normale (prevalenza stimata < 5%). In ogni modo questi geni sembrano essere coinvolti maggiormente nella popolazione asiatica e maschile.

La **sindrome Catecolaminergica con Tachicardia Ventricolare Polimorfa**³⁴ (CPVT-1) è caratterizzata da aritmie che avvengono durante sforzo fisico o stress emotivo, riproducibili durante il test da sforzo al raggiungimento di una data frequenza cardiaca, mentre l'ECG di base appare normale³⁵. È stato identificato il difetto genetico a livello del recettore rianodinico di tipo 2 (RyR2)³⁶. Il RyR2 è un canale del calcio tetrameric, localizzato nel reticolo sarcoplasmatico. Le precise basi molecolari della disfunzione miocellulare rimangono controverse, ma si suppone che il recettore alterato si attiverebbe ad una più bassa concentrazione di calcio. Una seconda variante autosomica recessiva (CPVT-2) è stata

correlata a difetto genetico della calsequestrina di tipo 2 (CASQ2)³⁷.

L'autopsia può rappresentare la prima opportunità per fare una appropriata diagnosi di queste patologie dei canali ionici e solo l'uso di tecniche di biologia molecolare nel postmortem può essere di aiuto nel risolvere casi di MI inspiegata. Infatti l'**autopsia molecolare** condotta in una larga coorte di casi MI "sine materia" ha portato all'identificazione di mutazioni patogene di geni codificanti per proteine dei canali ionici nel 34% dei casi³¹.

L'impiego di tecniche molecolari nell'autopsia è divenuto necessario per ridurre i casi di MI che rimangono senza diagnosi e recentemente l'Associazione Europea per la Patologia Cardiovascolare ha stabilito le linee guida per lo studio MI³⁸ che definiscono la modalità dello studio con un approccio sequenziale e la corretta raccolta dei campioni³⁹.

Prevenzione della MI nel giovane e nell'atleta

In Italia la legge prevede una visita annuale obbligatoria per conseguire l'idoneità alla pratica sportiva competitiva. Essa consiste in una visita con auscultazione e rilievo della pressione arteriosa, ECG a 12 derivazioni di base e sotto sforzo sottomassimale, e nei casi dubbi un ECO transtoracico⁴⁰. Tale prassi non è contemplata in tutti i paesi del mondo. Infatti, le linee guida dell'American Heart Association raccomandano solo la raccolta della storia familiare, fisiologica e patologica da personale non necessariamente medico e la visita senza esami strumentali⁴¹. Pertanto negli Stati Uniti la visita per l'idoneità allo sport si svolge senza ECG, e può essere effettuata da personale infermieristico. Al contrario la Società Europea di Cardiologia, raccomanda l'impiego routinario dell'ECG⁴². Lo studio di Corrado et al.⁴⁰ riporta i risultati positivi dello screening preagonistico ottenuti nella Regione Veneto nei primi 25 anni dell'avvio del programma, dimostrando una diminuzione dell'89% dell'incidenza annuale di MI nei giovani atleti dal 1979-1980 (era pre-screening) al 2003-2004 (era screening), a fronte di una incidenza invariata nei giovani non atleti non sottoposti a screening (Fig. 6). La diminuzione è per lo più attribuibile ad un minor numero di MI per cardiomiopatie, la cui identificazione in occasione della visita medica è più che raddoppiata. La supe-

riorità del modello italiano rispetto quello americano è dimostrata dalla prevalenza della CMI come causa di MI negli atleti, che nel nostro Paese è stata in gran parte debellata grazie al mancato conseguimento della idoneità allo sport dopo l'individuazione della malattia durante visita di screening⁴³, mentre negli Stati Uniti rappresenta ancora la condizione più frequente di MI (Fig. 7)⁴⁴.

La prevenzione della MI è possibile mediante una serie di interventi illustrati nel diagramma (Fig. 7). Nel caso di arresto cardiaco sul campo di gioco, l'intervento tempestivo di un **defibrillatore esterno** può essere risolutivo per riportare il paziente a ritmo sinusale, specie se impiegato prontamente entro i 2-3 minuti, al fine di prevenire danni cerebrali irreversibili da un prolungato arresto della circolazione del sangue. Questi strumenti dovrebbero essere resi obbligatori in tutti i luoghi pubblici (scuole, palestre, discoteche, campi da gioco).

Il **defibrillatore impiantabile**, nei soggetti identificati a rischio di arresto cardiaco, è in grado di effettuare una scarica elettrica nel caso della comparsa di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare ad elevata frequenza (> 250 battiti al minuto). Esso si è rivelato un salvavita in soggetti affetti da CMI⁴⁵ e da CAVD⁴⁶, in quest'ultimo caso con una stima pari al 25% di persone salvate dalla fibrillazione fatale in 4 anni di follow-up⁴⁶. Ancora aperto è il dibattito sull'uso del defibrillatore come prevenzione primaria in soggetti asintomatici appartenenti a famiglie ad alto rischio di MI.

L'aritmia fatale può essere inoltre prevenuta attraverso una **terapia farmacologica antiaritmica** (beta-bloccanti, amiodarone, sotalolo) o mediante **ablazione transcatetere del substrato** responsabile dell'instabilità elettrica.

Senza dubbio lo **stile di vita**, quale ad esempio la rinuncia allo sforzo intenso, può risultare un salvavita.

Rimane infine il problema della prevenzione della malattia, che è strada percorribile per quanto riguarda le patologie acquisite, evitando errati comportamenti (fumo di sigaretta, alimentazione sbagliata, sostanze dopanti) che favoriscono ad esempio l'insorgenza dell'aterosclerosi coronarica; ma non nel caso delle malattie ereditarie (CMI, CAVD, CMD, malattie dei canali ionici, patologie dell'aorta) dove si dovrebbe ricorrere alla diagnosi pre-impianto o addirittura a sconsigliare la riproduzione, ma è atteggiamento non del tutto giustificato a

nostro parere essendoci armi efficaci disponibili per la cura.

Prospettive future

Vi sono malattie che tuttora sfuggono all'identificazione allo screening (malattie coronariche sia congenite che acquisite) perchè risultano negative all'ECG di base e sotto sforzo. Solo tecniche di imaging non invasive, quali la tomografia computerizzata e la RM, potrebbero aiutare a identificare i soggetti a rischio. La prevenzione e la cura eziologica delle malattie a rischio è purtroppo ancor lontana. Per quanto riguarda le cardiomiopatie, i meccanismi sottostanti l'espressione fenotipica e la progressione della malattia rimangono in gran parte sconosciuti. Modelli animali transgenici per le cardiomiopatie ereditarie sono stati recentemente creati e rappresentano uno strumento essenziale per comprendere il meccanismo patogenetico alla base della manifestazione e progressione della malattia. La vaccinazione contro i virus cardiotropi non è disponibile, la terapia genica è ancora lontana ed infine la selezione in vitro di embrioni nei portatori di geni malattia prima dell'impianto in utero non è stata ancora impiegata per

Bibliografia

1. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1964-1966.
2. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 290-300.
3. Thiene G, Basso C, Corrado D. Cardiovascular causes of sudden death. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ (eds.) *Cardiovascular pathology*. 3rd Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001; 326-374.
4. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 399-408.
5. Basso C, Boschello M, Perrone C, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004; 93: 661-663.
6. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437: 270-274.
7. Basso C, Frescura C, Corrado D, et al. Congenital heart disease and sudden death in the young. *Hum Pathol* 1995; 26: 1065-72.
8. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999; 82: 19-22.
9. Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008; 29: 472-9.
10. Corrado D, Basso C, Poletti A, et al. Sudden death in the young: is coronary thrombosis the major precipitating factor? *Circulation* 1994; 90: 2315-23.

le malattie cardiovascolari e comunque solleva grosse questioni etiche.

Conclusioni

La MI è un evento prevedibile e lo sforzo fisico durante esercizio sportivo competitivo accentua il rischio in portatori di malattie cardiache, spesso occulte. Il programma italiano di screening obbligatorio, in vigore dal 1982 per ottenere l'idoneità allo sport, si è rivelato efficace nell'identificare i soggetti a rischio e ha contribuito a diminuire nettamente l'incidenza del fenomeno, soprattutto mediante il riconoscimento delle cardiomiopatie, mentre risultano ancora difficili da identificare le patologie coronariche. Una larga parte delle condizioni morbose a rischio di MI sono malattie ereditarie, la cui diagnosi può essere favorita dall'impiego di test genetici. In questo caso, se si verifica una MI una corretta diagnosi all'autopsia risulta di fondamentale importanza per avviare una indagine accurata, anche genetica, nei familiari di primo grado al fine di rassicurare i soggetti sani, identificare i portatori asintomatici e adottare tutte le misure terapeutiche e preventive appropriate.

11. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1493-501.
12. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-33.
13. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996; 94: 983-91.
14. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009; 373: 1289-300.
15. Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic RV cardiomyopathy/dysplasia: recent advances. Milano: Springer, 2007.
16. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-8.
17. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: Cardiac cutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13: 185-194.
18. Basso C, Czarnowska E, Della Barbera M, et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J* 2006; 27: 1847-54.
19. Corrado D, Basso C, Leoni L, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2005; 111: 3042-50.

20. Basso C, Ronco F, Marcus F, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J* 2008; 29: 2760-71.
21. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: pathologic evidence of ischemic damage in young sudden death victims. *Hum Pathol* 2000; 31: 988-98.
22. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 104-10.
23. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 11-25.
24. Kärkkäinen S, Peuhkurinen K. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Ann Med* 2007; 39: 91-107.
25. Corrado D, Basso C, Nava A, et al. Sudden death in young people with apparently isolated mitral valve prolapse. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 1097-105.
26. Basso C, Corrado D, Rossi L, Thiene G. Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* 2001; 103: 269-75.
27. Ometto R, Thiene G, Corrado D, et al. Enhanced A-V nodal conduction (Lown-Ganong-Levine syndrome) by congenitally hypoplastic A-V node. *Eur Heart J* 1992; 13: 1579-84.
28. Rossi L, Thiene G. Recent advances in clinico histopathologic correlates of sudden cardiac death. *Am Heart J* 1981; 102: 478-84.
29. Probst V, Kyndt F, Allouis M, et al. Genetic aspects of cardiac conduction defects. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96: 1067-73.
30. Corrado D, Nava A, Buja G, et al. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 443-8.
31. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 240-6.
32. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet* 2008; 372: 750-63.
33. Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 74-81.
34. Katz G, Arad M, Eldar M. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia from bedside to bench and beyond. *Curr Probl Cardiol* 2009; 34: 9-43.
35. Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: early diagnosis of asymptomatic carriers. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 341-9.
36. Tiso N, Stephan DA, Nava A, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Gen* 2001; 10: 189-94.
37. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1378-84.
38. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Association for European Cardiovascular Pathology. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008; 452: 11-8.
39. Carturan E, Tester DJ, Brost BC, et al. Postmortem genetic testing for conventional autopsy-negative sudden unexplained death: an evaluation of different DNA extraction protocols and the feasibility of mutation analysis from archival paraffin-embedded heart tissue. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 391-7.
40. Corrado D, Basso C, Pavei A, et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296: 1593-601.
41. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update. A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2007; 115: 1643-55.
42. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, et al. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 516-24.
43. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-9.
44. Link M and Estes M. Sudden Cardiac Death in Athletes. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2008; 51: 44-57.
45. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007; 298: 405-12.
46. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003; 108: 3084-91.



INVITO ALLA COLLABORAZIONE DEI SOCI

Tutti i Soci possono inviare per la pubblicazione articoli scientifici originali, descrizione di casi clinici redatti secondo le regole indicate nelle "Norme redazionali per gli Autori". I lavori verranno preliminarmente vagliati dal Comitato di Redazione ed inviati agli specifici referee per la valutazione di pubblicabilità.

