

LINEE GUIDA

Linee guida ESC 2023 per il trattamento delle cardiomiopatie

elaborate dalla task force per il trattamento delle cardiomiopatie della Società Europea di Cardiologia (ESC)

Autori/Membri della Task Force

Elena Arbelo (Chairperson) (Spagna), Alexandros Protonotarios (Coordinatore della Task Force) (UK), Juan R. Gimeno (Coordinatore della Task Force) (Spagna), Eloisa Arbustini (Italia), Roberto Barriales-Villa (Spagna), Cristina Basso (Italia), Connie R. Bezzina (Olanda), Elena Biagini (Italia), Nico A. Blom¹ (Olanda), Rudolf A. de Boer (Olanda), Tim De Winter (Belgio), Perry M. Elliott (UK), Marcus Flather (UK), Pablo Garcia-Pavia (Spagna), Kristina H. Haugaa (Svezia), Jodie Ingles (Australia), Ruxandra Oana Jurcut (Romania), Sabine Klaassen (Germania), Giuseppe Limongelli (Italia), Bart Loeys² (Belgio), Jens Mogensen (Danimarca), Iacopo Olivetto (Italia), Antonis Pantazis (UK), Sanjay Sharma (UK), J. Peter Van Tintelen (Olanda), James S. Ware (UK), Juan Pablo Kaski (Chairperson) (UK), ESC Scientific Document Group

¹Rappresentante della Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)

²Rappresentante della European Society of Human Genetics (ESHG)

Revisori del Documento

Philippe Charron (Coordinatore CPG) (Francia), Massimo Imazio (Coordinatore CPG) (Italia), Magdy Abdelhamid (Egitto), Victor Aboyans (Francia), Michael Arad (Israele), Folkert W. Asselbergs (Olanda), Riccardo Asteggiano (Italia), Zofia Bilinska (Polonia), Damien Bonnet (Francia), Henning Bundgaard (Danimarca), Nuno Miguel Cardim (Portogallo), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croazia), Gaetano Maria De Ferrari (Italia), Veronica Dusi (Italia), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Francia), Estelle Gandjbakhch (Francia), Tiina Heliö (Finlandia), Konstantinos Koskinas (Svizzera), Dipak Kotecha (UK), Ulf Landmesser (Germania), George Lazaros (Grecia), Basil S. Lewis (Israele), Ales Linhart (Repubblica Ceca), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Benjamin Meder (Germania), Richard Mindham (UK), James Moon (UK), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Steffen Petersen (UK), Eva Prescott (Danimarca), Mary N. Sheppard (UK), Gianfranco Sinagra (Italia), Marta Sitges (Spagna), Jacob Tfelt-Hansen (Danimarca), Rhian Touyz (Canada), Rogier Veltrop (Olanda), Josef Veselka (Repubblica Ceca), Karim Wahbi (Francia), Arthur Wilde (Olanda), Katja Zeppenfeld (Olanda)

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council on Cardiovascular Genomics.

Gruppi di Lavoro: Development Anatomy and Pathology, Myocardial and Pericardial Diseases.

Forum dei Pazienti

Disclaimer: Le Linee Guida ESC esprimono l'opinione dell'ESC e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC non ha alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ESC e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ESC nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate e corrette in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, esse non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione.

© 2023 Società Europea di Cardiologia – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

Tradotto da: 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies (*Eur Heart J* 2023 – doi: 10.1093/eurheartj/ehad194). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta.

G Ital Cardiol 2023;24(11 Suppl 1):e1-e127

Parole chiave. Aritmia; Cardiomiopatie; Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; Cardiomiopatia dilatativa; Cardiomiopatia ipertrofica; Cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; Cardiomiopatia restrittiva; Counseling genetico; Defibrillatore cardiaco impiantabile; Diagnosi; Genetica; Gravidanza; Imaging multimodale; Linee guida; Morte cardiaca improvvisa; Screening; Sport; Stratificazione del rischio; Test genetico; Trattamento.

SOMMARIO

1. Prefazione.....	5
2. Introduzione.....	6
3. Approccio fenotipico alle cardiomiopatie.....	7
3.1. Definizioni.....	10
3.2. Fenotipi di cardiomiopatia.....	10
3.2.1. Cardiomiopatia ipertrofica.....	10
3.2.2. Cardiomiopatia dilatativa.....	10
3.2.3. Cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro.....	10
3.2.4. Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro.....	10
3.2.5. Cardiomiopatia restrittiva.....	11
3.3. Altri caratteri distintivi e sindromi associati a fenotipi di cardiomiopatia.....	12
3.3.1. Ipertrabecolatura del ventricolo sinistro (non compattazione del ventricolo sinistro).....	12
3.3.2. Sindrome takotsubo.....	13
4. Epidemiologia.....	13
4.1. Popolazioni particolari.....	13
5. Gestione integrata del paziente.....	14
5.1. Team multidisciplinari per le cardiomiopatie.....	14
5.2. Coordinamento tra i diversi livelli di assistenza.....	15
6. Il percorso del paziente.....	15
6.1. Presentazione clinica.....	15
6.2. Work-up iniziale.....	16
6.3. Approccio sistematico alla diagnosi di cardiomiopatia.....	16
6.4. Anamnesi ed esame obiettivo.....	16
6.5. Elettrocardiogramma a riposo e ambulatoriale.....	18
6.6. Test di laboratorio.....	20
6.7. Imaging multimodale.....	20
6.7.1. Considerazioni generali.....	20
6.7.2. Ecocardiografia.....	20
6.7.3. Risonanza magnetica cardiaca.....	22
6.7.3.1. Considerazioni particolari.....	22
6.7.4. Tomografia computerizzata e tecniche di medicina nucleare.....	24
6.7.5. Biopsia endomiocardica.....	25
6.8. Test e counseling genetico.....	25
6.8.1. Architettura genetica.....	25
6.8.2. Test genetico.....	28
6.8.2.1. Cardiomiopatie non mendeliane e implicazioni per il test genetico.....	30
6.8.2.2. Report del test genetico e interpretazione delle varianti.....	30
6.8.3. Counseling genetico.....	31
6.8.3.1. Counseling genetico nei bambini.....	31
6.8.3.2. Counseling genetico pre- e post-test (probando).....	31
6.8.3.3. Counseling genetico per il test a cascata.....	31
6.8.3.4. Diagnosi genetica prenatale o preimpianto.....	33
6.9. Approccio diagnostico nei pazienti pediatrici.....	34
6.9.1. Cardiomiopatia infantile e ad esordio nella prima infanzia.....	34
6.10. Principi generali di trattamento dei pazienti con cardiomiopatia.....	36
6.10.1. Valutazione dei sintomi.....	36
6.10.2. Trattamento dello scompenso cardiaco.....	36
6.10.2.1. Terapia farmacologica preventiva per lo scompenso cardiaco nei portatori asintomatici o con espressione precoce della malattia.....	37
6.10.2.2. Trapianto cardiaco.....	37
6.10.2.3. Dispositivi di assistenza ventricolare sinistra.....	37
6.10.3. Trattamento delle aritmie atriali.....	38
6.10.3.1. Terapia anticoagulante.....	38
6.10.3.2. Controllo della frequenza.....	40
6.10.3.3. Controllo del ritmo.....	40
6.10.3.4. Comorbidità e trattamento dei fattori di rischio.....	42
6.10.4. Trattamento delle aritmie ventricolari.....	42
6.10.5. Terapia con dispositivi: defibrillatore cardiaco impiantabile.....	42
6.10.6. Follow-up di routine nei pazienti con cardiomiopatia.....	43
6.11. Screening familiare e follow-up dei parenti.....	44
6.11.1. Considerazioni particolari sullo screening familiare.....	45
6.12. Supporto psicologico nei pazienti con cardiomiopatia e nei loro familiari.....	45
6.13. Il percorso del paziente.....	47
7. Specifici fenotipi di cardiomiopatia.....	47
7.1. Cardiomiopatia ipertrofica.....	47
7.1.1. Diagnosi.....	47
7.1.1.1. Criteri diagnostici.....	47
7.1.1.2. Work-up diagnostico.....	47
7.1.1.3. Ecocardiografia.....	47
7.1.1.4. Risonanza magnetica cardiaca.....	48
7.1.1.5. Imaging nucleare.....	49
7.1.2. Test genetico e screening familiare.....	49
7.1.3. Valutazione dei sintomi.....	50
7.1.4. Trattamento dei sintomi e delle complicanze.....	50
7.1.4.1. Trattamento dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.....	50
7.1.4.1.1. Misure generali.....	50
7.1.4.1.2. Terapia farmacologica.....	51
7.1.4.1.3. Trattamento invasivo del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (terapia di riduzione settale).....	53
7.1.4.2. Trattamento dei sintomi nei pazienti senza ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.....	56
7.1.4.2.1. Scompenso cardiaco e dolore toracico.....	56
7.1.4.2.2. Terapia di resincronizzazione cardiaca.....	56
7.1.5. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica.....	57
7.1.5.1. Aneurismi apicali del ventricolo sinistro.....	57
7.1.5.2. Disfunzione sistolica ventricolare sinistra.....	57
7.1.5.3. Late gadolinium enhancement alla risonanza magnetica cardiaca.....	57
7.1.5.4. Risposta anormale della pressione arteriosa all'esercizio.....	59
7.1.5.5. Varianti sarcomeriche.....	59
7.1.5.6. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa.....	59
7.2. Cardiomiopatia dilatativa.....	62
7.2.1. Diagnosi.....	62
7.2.1.1. Caso indice.....	62
7.2.1.2. Parenti.....	62
7.2.1.3. Work-up diagnostico.....	62
7.2.1.4. Ecocardiografia.....	62
7.2.1.5. Risonanza magnetica cardiaca.....	62
7.2.1.6. Medicina nucleare.....	62
7.2.2. Test genetico e screening familiare.....	62
7.2.2.1. Test genetico.....	63
7.2.3. Valutazione dei sintomi.....	63
7.2.4. Trattamento.....	63
7.2.5. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nella cardiomiopatia dilatativa.....	64
7.2.5.1. Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa.....	64
7.2.5.2. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa.....	64
7.3. Cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro.....	66
7.3.1. Diagnosi.....	66
7.3.1.1. Caso indice.....	66
7.3.1.2. Parenti.....	66
7.3.1.3. Work-up diagnostico.....	67
7.3.1.4. Caratteristiche elettrocardiografiche.....	67
7.3.1.5. Ecocardiografia.....	67
7.3.1.6. Risonanza magnetica cardiaca.....	67
7.3.1.7. Medicina nucleare.....	67
7.3.1.8. Biopsia endomiocardica.....	67
7.3.2. Test genetico.....	67
7.3.3. Valutazione dei sintomi.....	68
7.3.4. Trattamento.....	68
7.3.5. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nella cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro.....	68
7.3.5.1. Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa.....	68
7.3.5.2. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa.....	68
7.4. Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro.....	69
7.4.1. Diagnosi.....	69
7.4.1.1. Caso indice.....	69
7.4.1.2. Parenti.....	69
7.4.1.3. Work-up diagnostico.....	69
7.4.1.4. Elettrocardiogramma e monitoraggio Holter.....	69
7.4.1.5. Ecocardiografia e risonanza magnetica cardiaca.....	70
7.4.1.6. Biopsia endomiocardica.....	70
7.4.1.7. Medicina nucleare.....	70
7.4.1.8. Fenocopie di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro.....	70
7.4.2. Test genetico e screening familiare.....	70
7.4.3. Valutazione dei sintomi.....	70
7.4.4. Trattamento.....	70
7.4.4.1. Terapia antiaritmica.....	71
7.4.5. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro.....	71
7.4.5.1. Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa.....	71

7.4.5.2. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa 71

7.5. Cardiomiopatia restrittiva 73

7.5.1. Diagnosi 73

7.5.2. Test genetico 73

7.5.3. Valutazione dei sintomi 74

7.5.4. Trattamento 74

7.6. Cardiomiopatie sindromiche e metaboliche 74

7.6.1. Malattia di Anderson-Fabry 75

7.6.1.1. Definizione 75

7.6.1.2. Diagnosi, work-up clinico e diagnosi differenziale 78

7.6.1.3. Decorso clinico, outcome e stratificazione del rischio 78

7.6.1.4. Trattamento 78

7.6.2. RASopatie 78

7.6.2.1. Definizione 78

7.6.2.2. Diagnosi, work-up clinico e diagnosi differenziale 78

7.6.2.3. Decorso clinico, gestione e stratificazione del rischio di morte improvvisa 78

7.6.2.4. Trattamento 79

7.6.3. Atassia di Friedreich 79

7.6.3.1. Definizione 79

7.6.3.2. Diagnosi, work-up clinico e diagnosi differenziale 79

7.6.3.3. Decorso clinico, gestione e stratificazione del rischio 79

7.6.3.4. Trattamento 79

7.6.4. Disturbi da accumulo di glicogeno 79

7.6.4.1. Definizione 79

7.6.4.2. Diagnosi, work-up clinico e diagnosi differenziale 79

7.6.4.3. Decorso clinico, gestione e stratificazione del rischio 80

7.6.4.4. Trattamento 81

7.7. Amiloidosi 81

7.7.1. Definizione 82

7.7.2. Diagnosi, work-up clinico e diagnosi differenziale 82

7.7.3. Decorso clinico e stratificazione del rischio 83

7.7.4. Trattamento 83

7.7.4.1. Terapie specifiche 83

8. Altre raccomandazioni 83

8.1. Attività sportiva 83

8.1.1. Benefici cardiovascolari dell'esercizio fisico 83

8.1.2. Morte cardiaca improvvisa correlata all'esercizio fisico e raccomandazioni storiche per l'esercizio fisico nei pazienti con cardiomiopatia 83

8.1.3. Raccomandazioni per l'esercizio fisico nella cardiomiopatia ipertrofica 84

8.1.4. Raccomandazioni per l'esercizio fisico nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro 84

8.1.5. Raccomandazioni per l'esercizio fisico nella cardiomiopatia dilatativa e nella cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro 84

8.2. Questioni riproduttive 85

8.2.1. Contraccezione, fecondazione in vitro e trattamento ormonale 85

8.2.2. Gestione della gravidanza 85

8.2.2.1. Pre-gravidanza 85

8.2.2.2. Gravidanza 85

8.2.2.3. Tempi e modalità del parto 86

8.2.2.4. Post-partum 86

8.2.2.5. Trattamento farmacologico: aspetti generali 86

8.2.2.6. Specifiche cardiomiopatie 86

8.2.2.7. Cardiomiopatia peripartum 87

8.3. Raccomandazioni per la chirurgia non cardiaca 87

9. Requisiti per le strutture specialistiche dedicate alle cardiomiopatie 88

10. Vivere con una cardiomiopatia: consigli per il paziente 89

11. Differenze di genere nelle cardiomiopatie 90

12. Comorbidità e fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con cardiomiopatia 90

12.1. Fattori di rischio cardiovascolare 90

12.2. Cardiomiopatia dilatativa 90

12.3. Cardiomiopatia ipertrofica 90

12.4. Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro 91

13. Malattia da coronavirus (COVID-19) e cardiomiopatie 91

14. Messaggi chiave 91

15. Le lacune nelle evidenze 92

16. "Cosa fare" e "cosa non fare": i messaggi delle linee guida 94

17. Materiale supplementare 99

Bibliografia 99

TABELLE DELLE RACCOMANDAZIONI

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'erogazione del servizio di team multidisciplinari per le cardiomiopatie 15

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il work-up diagnostico nelle cardiomiopatie 16

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test di laboratorio nella diagnosi delle cardiomiopatie 20

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la valutazione ecocardiografica dei pazienti con cardiomiopatia 22

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'indicazione alla risonanza magnetica cardiaca nei pazienti con cardiomiopatia 24

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la tomografia computerizzata e le tecniche di medicina nucleare 25

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la biopsia endomiocardica nei pazienti con cardiomiopatia 25

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il test e il counseling genetico nelle cardiomiopatie 33

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il trapianto cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia 37

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con dispositivi di assistenza ventricolare sinistra nei pazienti con cardiomiopatia 38

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale e del flutter atriale nei pazienti con cardiomiopatia 41

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia 43

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up di routine nei pazienti con cardiomiopatia 44

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening familiare e la valutazione di follow-up dei parenti 44

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il supporto psicologico nei pazienti con cardiomiopatia e nei loro familiari 47

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro 47

Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazione aggiuntiva per la valutazione con risonanza magnetica cardiaca nella cardiomiopatia ipertrofica 49

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (misure generali) 51

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento farmacologico dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro 53

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia di riduzione settale 54

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le indicazioni alla stimolazione cardiaca nei pazienti ostruttivi 56

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti senza ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro con dolore toracico indotto dallo sforzo 56

Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni aggiuntive per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica 61

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa 66

Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il monitoraggio elettrocardiografico a riposo e ambulatoriale nei pazienti con cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro 67

Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro 69

Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il monitoraggio elettrocardiografico a riposo e ambulatoriale nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro 70

Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antiaritmica nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro 71

Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro 72

Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con cardiomiopatia restrittiva 74

Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'esercizio fisico nei pazienti con cardiomiopatia 84

Tabella 32 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le questioni riproduttive nelle pazienti con cardiomiopatia 87

Tabella 33 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la chirurgia non cardiaca nei pazienti con cardiomiopatia 88

Tabella 34 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con cardiomiopatia 91

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni6
 Tabella 2. Livelli di evidenza6
 Tabella 3. Tratti distintivi morfologici e funzionali utilizzati per descrivere i fenotipi di cardiomiopatia10
 Tabella 4. Metriche epidemiologiche negli adulti e nei bambini per i differenti fenotipi di cardiomiopatia.....13
 Tabella 5. Esempi di pattern ereditari che devono indurre a sospettare una specifica eziologia genetica, raggruppati secondo il fenotipo di cardiomiopatia.....17
 Tabella 6. Esempi di segni e sintomi che devono indurre a sospettare una specifica eziologia, raggruppati secondo il fenotipo di cardiomiopatia18
 Tabella 7. Esempi di caratteristiche elettrocardiografiche che devono indurre a sospettare una specifica eziologia, raggruppate secondo il fenotipo di cardiomiopatia.....19
 Tabella 8. Test di laboratorio di primo (da eseguire in tutti i pazienti) e secondo livello (da eseguire in pazienti selezionati dopo la valutazione specialistica per identificare specifiche eziologie), raggruppati secondo il fenotipo di cardiomiopatia.....21
 Tabella 9. Risultati azionabili di frequente riscontro all'imaging multimodale.....24
 Tabella 10. Panoramica dei geni associati a cardiomiopatie monogeniche e non sindromiche ed il loro contributo ai differenti fenotipi di cardiomiopatia26
 Tabella 11. Utilità del test genetico nelle cardiomiopatie30
 Tabella 12. Aspetti particolari da prendere in considerazione nel counseling rivolto ai bambini31
 Tabella 13. Principali aspetti da discutere durante il counseling genetico pre- e post-test31
 Tabella 14. Opzioni e implicazioni prenatali e preimpianto33
 Tabella 15. Burden e trattamento della fibrillazione atriale nelle cardiomiopatie.....39
 Tabella 16. Considerazioni psicologiche.....46
 Tabella 17. Valutazione all'imaging della cardiomiopatia ipertrofica48
 Tabella 18. Caratteristiche ecocardiografiche suggestive di specifiche eziologie nella cardiomiopatia ipertrofica49
 Tabella 19. Principali caratteristiche cliniche associate ad un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa.....58
 Tabella 20. Cause non genetiche di cardiomiopatia dilatativa63
 Tabella 21. Genotipi ad alto rischio e relativi fattori predittivi di morte cardiaca improvvisa66
 Tabella 22. Caratteristiche cliniche e trattamento delle cardiomiopatie sindromiche e metaboliche.....76
 Tabella 23. "Red flags" di malattia di Anderson-Fabry79
 Tabella 24. Indicazioni generali per le attività quotidiane nei pazienti con cardiomiopatia.....89
 Tabella 25. Modulatore dell'espressione fenotipica delle cardiomiopatie.....91

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1. Illustrazione centrale8
 Figura 2. Procedimento clinico-diagnostico delle cardiomiopatie9
 Figura 3. Esempi di fenotipi di cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro con i relativi correlati eziologici11
 Figura 4. Esempio pratico del fenotipo di cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro12
 Figura 5. Assistenza multidisciplinare per i pazienti con cardiomiopatie ...14
 Figura 6. Processo di imaging multimodale nelle cardiomiopatie.....22
 Figura 7. Esempi di particolari aspetti della caratterizzazione tissutale alla risonanza magnetica cardiaca suggestivi di eziologie specifiche, raggruppati in base al fenotipo di cardiomiopatia.....23
 Figura 8. Architettura genetica delle cardiomiopatie29
 Figura 9. Approccio al test genetico a cascata nei bambini incentrato sul paziente.....32
 Figura 10. Approccio clinico alle cardiomiopatie in età infantile e pediatrica35
 Figura 11. Algoritmo per l'approccio allo screening familiare e al follow-up dei familiari.....45
 Figura 12. Protocollo per la valutazione e il trattamento dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro50
 Figura 13. Algoritmo per il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica51
 Figura 14. Flow-chart per il trattamento dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.....52
 Figura 15. Checklist per la valutazione pre-intervento nei pazienti candidati a procedura invasiva di riduzione settale55
 Figura 16. Flow-chart per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica60
 Figura 17. Impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa o cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro65

Figura 18. Algoritmo decisionale per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro73
 Figura 19. Spettro delle malattie cardiache restrittive75
 Figura 20. Algoritmo diagnostico per la malattia di Anderson-Fabry80
 Figura 21. Screening per l'amiloidosi cardiaca81
 Figura 22. Diagnosi di amiloidosi cardiaca82

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-fluorodesossiglucosio
2D	bidimensionale
3D	tridimensionale
^{99m} Tc	tecnezio-99m
AAD	farmaco antiaritmico
ABC	Atrial Fibrillation Better Care
ACE-I	inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina
ACM	cardiomiopatia aritmogena
AF	fibrillazione atriale
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
AL	amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline monoclonali
ALCAPA	origine anomala dell'arteria coronaria sinistra dall'arteria polmonare
ALVC	cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro
APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina
ARNI	inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina
ARVC	cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
ASA	alcolizzazione settale
ATPasi	adenosina trifosfato
ATTR	amiloidosi da transtiretina
ATTR-CA	amiloidosi cardiaca da transtiretina
ATTR-CM	ardiomiopatia amiloide da transtiretina
ATTRv	amiloidosi da transtiretina ereditaria
ATTRwt	amiloidosi da transtiretina <i>wild-type</i>
AV	atrioventricolare
EMB	biopsia endomiocardica
BNP	peptide natriuretico di tipo B
CAD	malattia coronarica
CHA ₂ DS ₂ -VASc	scompenso cardiaco congestizio o disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti)-malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile (score)
CHD	cardiopatologia congenita
CI	intervallo di confidenza
CK	creatinchinasi
CMR	risonanza magnetica cardiaca
CPET	test da sforzo cardiopolmonare
CPG	Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica
CrCl	clearance della creatinina
CRT	terapia di resincronizzazione cardiaca
CT	tomografia computerizzata
DCM	cardiomiopatia dilatativa
DOAC	anticoagulante orale diretto
DPD	3,3-difosfono-1,2-acido propan-dicarbossilico
EAST-AFNET 4	Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial
ECG	elettrocardiogramma
ECV	volume extracellulare
EF	frazione di eiezione
EHRA	European Heart Rhythm Association
EORP	EURObservational Research Programme
ERN	European Reference Network
ERT	terapia enzimatica sostitutiva
ESC	Società Europea di Cardiologia
EXPLORER-HCM	Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy
FDA	Food and Drug Administration
FTX	fratassina
Gb3	globotriaosilceramide
GDMT	terapia medica diretta dalle linee guida
GSD	disturbo da accumulo di glicogeno
HbA1c	emoglobina glicata
HBP	stimolazione del fascio di His
HCM	cardiomiopatia ipertrofica
HCMR	Hypertrophic Cardiomyopathy Registry
HfmrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta
Hfpef	scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata
HrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta
HMDP	idrossimetilene difosfonato

HR	hazard ratio
HRS	Heart Rhythm Society
hs-cTnT	troponina cardiaca T ad alta sensibilità
ICD	defibrillatore cardiaco impiantabile
INR	international normalized ratio
ITFC	International Task Force Consensus statement
LAHRS	Latin American Heart Rhythm Society
LBBB	blocco di branca sinistra
LGE	late gadolinium enhancement
LMWH	eparina a basso peso molecolare
LV	ventricolo sinistro/ventricolare sinistro/a
LVAD	dispositivo di assistenza ventricolare sinistra
LVEDV	volume telediastolico ventricolare sinistro
LVEF	frazione di eiezione ventricolare sinistra
LVH	ipertrofia ventricolare sinistra
LVNC	non compattazione del ventricolo sinistro
LVOT	tratto di efflusso del ventricolo sinistro
LVOTO	ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro
LVSD	disfunzione sistolica ventricolare sinistra
MCS	supporto meccanico al circolo
MICONOS	Mitochondrial Protection with Idebenone in Cardiac or Neurological Outcome (gruppo di studio)
MRA	antagonista del recettore dei mineralcorticoidi
mWHO	classificazione modificata dell'Organizzazione Mondiale della Sanità
NCS	chirurgia non cardiaca
NDLVC	cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro
NSVT	tachicardia ventricolare non sostenuta
NT-proBNP	frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B
NYHA	New York Heart Association
PES	stimolazione elettrica programmata
PET	tomografia ad emissione di positroni
P/LP	patogena/probabilmente patogena
PPCM	cardiomiopatia peripartum
PRS	score di rischio poligenico
PVR	resistenze vascolari polmonari
PYP	pirofosfato
QoL	qualità di vita
RAS-HCM	cardiomiopatia ipertrofica associata a RASopatia
RCM	cardiomiopatia restrittiva
RCT	studio randomizzato controllato
REDWOOD-HCM	Randomized Evaluation of Dosing With CK-3773274 in Obstructive Outflow Disease in HCM
RV	ventricolo destro/ventricolare destro/a
RVEF	frazione di eiezione ventricolare destra
RWMA	alterazione della cinetica parietale regionale
SAECG	ECG signal-averaged
SARS-CoV-2	sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2
SCD	morte cardiaca improvvisa
SGLT2i	inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2
SMVT	tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa
SPECT	tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo
SRT	terapia di riduzione settale
TIA	attacco ischemico transitorio
TRED-HF	Therapy withdrawal in REcovered Dilated cardiomyopathy-Heart Failure
TTE	ecocardiografia transtoracica
TTNtv	varianti troncanti del gene della titina
TWI	inversione dell'onda T
UFH	eparina non frazionata
VALOR-HCM	A Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy
VE	extrasistolia ventricolare
VF	fibrillazione ventricolare
VKA	antagonisti della vitamina K
VT	tachicardia ventricolare
WHO	Organizzazione Mondiale della Sanità

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia diagnostico-terapeutica per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC).

Le linee guida ESC non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, se necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, rispettando laddove opportuno le norme etiche che disciplinano la loro professione.

Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici. Le politiche e le modalità adottate per la stesura e la pubblicazione delle linee guida sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. La procedura di selezione è stata condotta con l'obiettivo di garantire il coinvolgimento dei membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche dell'ESC, secondo criteri di diversità e inclusione, in particolar modo per quanto riguarda il genere e il paese di origine. È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. La forza delle raccomandazioni ed i relativi livelli di evidenza sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti. La Task Force si è attenuta alle procedure di voto dell'ESC e tutte le raccomandazioni sottoposte a votazione hanno raggiunto il consenso di almeno il 75% dei membri votanti.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del Comitato CPG e di esperti, inclusi diversi membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche, nonché dalle Società Cardiologiche Nazionali. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura e comprendono tabelle di evidenza nelle quali sono riassunti i risultati degli studi che hanno indotto all'elaborazione di queste linee guida. In considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC declina ogni responsabilità al riguardo.

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

		Definizione	Espressione consigliata
Classi delle raccomandazioni	Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
	Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
	Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Dovrebbe essere preso in considerazione
	Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
	Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

In queste linee guida viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni.

Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

- alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci dovrebbe limitarsi a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;
- alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

2. INTRODUZIONE

Queste linee guida ESC si prefiggono di coadiuvare i professionisti sanitari nella gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti affetti da cardiomiopatie secondo quanto derivato dalle migliori evidenze disponibili. Nel contesto delle malattie cardiovascolari relativamente comuni, gli studi clinici randomizzati controllati condotti in pazienti con cardiomiopatia sono estremamente limitati e, pertanto, la maggior parte delle raccomandazioni fornite in queste linee guida si basano su studi osservazionali di coorte e sull'opinione di esperti. Lo scopo è quello di fornire ai professionisti sanitari un quadro di riferimento di utilità pratica per le procedure diagnostico-terapeu-

tiche da eseguire nei pazienti di qualsiasi età. Inoltre, in ragione del numero crescente di pazienti con un'origine genetica accertata della loro patologia, vengono contemplate anche le implicazioni diagnostiche nei familiari, fornendo consigli sulla riproduzione e sulle misure contraccettive. Tenuto conto che le cardiomiopatie possono insorgere a qualsiasi età e colpire un individuo ed i suoi familiari in qualsiasi momento della vita, queste linee guida si fondano sul principio di considerare le cardiomiopatie in tutte le fasce di età come entità patologiche singole, fornendo raccomandazioni applicabili ai bambini e agli adulti affetti da cardiomiopatia, fermo restando che le evidenze a supporto di numerose raccomandazioni per i bambini sono notevolmente più limitate. Vengono rimarcate in particolare le differenze correlate all'età.

Trattasi di nuove linee guida e non di un aggiornamento di quelle esistenti, ad eccezione della sezione dedicata alla cardiomiopatia ipertrofica (HCM) che costituisce un aggiornamento mirato delle linee guida ESC 2014 per la diagnosi e il trattamento della HCM¹; pertanto, la maggior parte delle raccomandazioni sono nuove. Una descrizione dettagliata e le raccomandazioni per ciascun fenotipo di cardiomiopatia esulano dallo scopo di questo documento, che si prefigge invece di fornire una guida per l'approccio diagnostico alle cardiomiopatie, dare risalto alle questioni generali di valutazione e trattamento e segnalare al lettore le relative evidenze a supporto delle raccomandazioni.

L'adozione di definizioni morfologiche e funzionali della malattia sta ad indicare che esistono diverse eziologie, soprattutto nei bambini più piccoli. Tenuto conto che sarebbe impossibile fornire un compendio esaustivo di tutte le possibili cause che sottendono una cardiomiopatia, queste linee guida sono incentrate sulle manifestazioni fenotipiche di più

frequente riscontro, con un accenno anche ai disturbi meno comuni. Analogamente, le raccomandazioni per il trattamento sono focalizzate in gran parte su questioni gestionali generiche, facendo comunque riferimento a specifiche patologie rare quando appropriato. Nell'illustrazione centrale (Figura 1) sono delineati i principali aspetti della valutazione e del trattamento delle cardiomiopatie, oggetto di queste linee guida.

Queste costituiscono le prime linee guida internazionali importanti dedicate alle cardiomiopatie in generale e non specificatamente solo alla HCM. Ulteriori elementi di novità comprendono:

- Una nuova descrizione fenotipica delle cardiomiopatie, come la descrizione aggiornata dei fenotipi di cardiomiopatia dilatativa (DCM) e cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro (NDLVC), sottolineando il ruolo fondamentale della valutazione dell'area cicatriziale miocardica mediante risonanza magnetica cardiaca (CMR).
- Un focus sul percorso del paziente, dal momento della presentazione alla valutazione iniziale, alla diagnosi e al trattamento, sottolineando l'importanza di prendere in considerazione la cardiomiopatia fra le cause delle comuni presentazioni cliniche (es. scompenso cardiaco, aritmia) e di adottare un approccio multiparametrico a seguito dell'identificazione del fenotipo di presentazione per giungere ad una diagnosi eziologica.
- Raccomandazioni aggiornate per lo screening clinico e genetico a cascata nei parenti dei soggetti affetti da cardiomiopatia.
- Un focus sulle cardiomiopatie lungo l'intero arco della vita, dall'età pediatrica a quella adulta (incluso il periodo di transizione), tenendo conto delle diverse fasi cliniche (es. forma nascosta, conclamata, terminale).
- Nuove raccomandazioni sulla stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa (SCD) nei differenti fenotipi di cardiomiopatia, anche in età pediatrica, sottolineando l'importanza del genotipo nella valutazione del rischio di morte improvvisa.
- Raccomandazioni aggiornate per il trattamento dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOTO) nella HCM.
- Un approccio multidisciplinare alle cardiomiopatie incentrato sul paziente e sui suoi familiari.

3. APPROCCIO FENOTIPICO ALLE CARDIOMIOPATIE

I sistemi di classificazione vengono utilizzati in medicina per standardizzare la nomenclatura delle malattie raggruppando i disturbi in base a caratteristiche comuni.

Nel 2008 l'ESC ha promosso un sistema pragmatico per la descrizione clinica delle cardiomiopatie in cui da un lato era stato mantenuto lo storico focus sulla morfologia e sulla funzione ventricolare e dall'altro era stata riconosciuta la diversità eziologica mediante la suddivisione in sottotipi di origine genetica e non genetica². Da allora, grazie all'applicazione di nuove tecnologie di imaging e molecolari, è stato possibile acquisire maggiori conoscenze sulle cardiomiopatie.

In queste linee guida, la Task Force ha tenuto conto di diversi aspetti nel decidere l'approccio alla descrizione della patologia, tra cui: a) un retaggio storico che, per quanto ancora utile, ha portato a una terminologia contraddittoria e confusa

in molte situazioni; b) la natura evolutiva delle cardiomiopatie nel corso della vita; c) la complessità eziologica dove plurimi processi patologici contribuiscono ai fenotipi della malattia; d) la differente espressione della malattia nei familiari; ed e) le terapie emergenti incentrate sull'eziologia.

La Task Force è giunta alla conclusione che ambire ad un unico sistema di classificazione che racchiuda tutte le potenziali cause della patologia e tutti gli scenari clinici esuli dallo scopo di queste linee guida di pratica clinica ed ha ritenuto opportuno aggiornare la classificazione clinica esistente con l'obiettivo di includere le nuove descrizioni fenotipiche e di semplificare la terminologia, fornendo al contempo un inquadramento concettuale per la diagnosi e il trattamento. Tale nomenclatura fa sì che il medico sia portato a considerare la cardiomiopatia quale causa di alcune presentazioni cliniche (es. aritmie, scompenso cardiaco) focalizzandosi sulle caratteristiche morfologiche e funzionali del miocardio (Figura 2). È importante riconoscere che in una stessa famiglia possono coesistere diversi fenotipi di cardiomiopatia e che la progressione della malattia in un determinato paziente può anche comportare l'evoluzione da un fenotipo di cardiomiopatia a un altro. Tuttavia, la Task Force raccomanda un approccio alla nomenclatura della malattia e alla diagnosi basato sul fenotipo cardiaco predominante al momento della presentazione.

Pur riconoscendo il fatto che in alcuni pazienti affetti da DCM, disturbi della conduzione e aritmie possono essere implicati i geni che codificano i canali ionici cardiaci, la Task Force ha ritenuto che non vi siano evidenze sufficienti per considerare le canalopatie cardiache come cardiomiopatie, in linea con l'approccio adottato in altre recenti linee guida ESC³.

Le modifiche più rilevanti di queste linee guida riguardano il gruppo di condizioni indistintamente incluse sotto la denominazione di "cardiomiopatie aritmogene", cioè quelle condizioni caratterizzate da alterazioni strutturali e funzionali del miocardio (identificate mediante imaging cardiaco e/o indagini anatomo-patologiche macroscopiche e microscopiche) e da aritmie ventricolari. Questa nosologia si è evoluta in seguito al riconoscimento della sovrapposizione clinica e genetica tra le cardiomiopatie del ventricolo sinistro (LV) e del ventricolo destro (RV), ma la mancanza di una definizione generalmente accettata ha fatto sì che il termine racchiuda un'ampia gamma di patologie diverse e abbia introdotto una serie di incongruenze e contraddizioni quando applicato in ambito clinico⁴. Il termine "cardiomiopatia (displasia) aritmogena del ventricolo destro" (ARVC) è stato originariamente utilizzato dai medici che per primi hanno scoperto questa patologia, in era pre-genetica e pre-CMR, per descrivere una nuova malattia del muscolo cardiaco con interessamento prevalentemente del RV, caratterizzata dalla comparsa di aritmie ventricolari maligne quale principale manifestazione clinica. Successivamente, le indagini autoptiche, gli studi di correlazione tra genotipo e fenotipo e il crescente utilizzo della CMR con mezzo di contrasto hanno portato all'identificazione della sostituzione fibro-adiposa del miocardio quale caratteristica fenotipica primaria della malattia, che colpisce il miocardio di entrambi i ventricoli, con un coinvolgimento del LV che può addirittura superare la gravità dell'interessamento del RV. Ciò ha portato a coniare il termine generico di cardiomiopatia aritmogena (ACM), che rappresenta l'evoluzione del termine originario di ARVC⁵. In linea con l'approccio generale, la Task Force ha ritenuto opportuno sottolineare l'importanza vitale dell'aritmia come "red flag" diagnostico

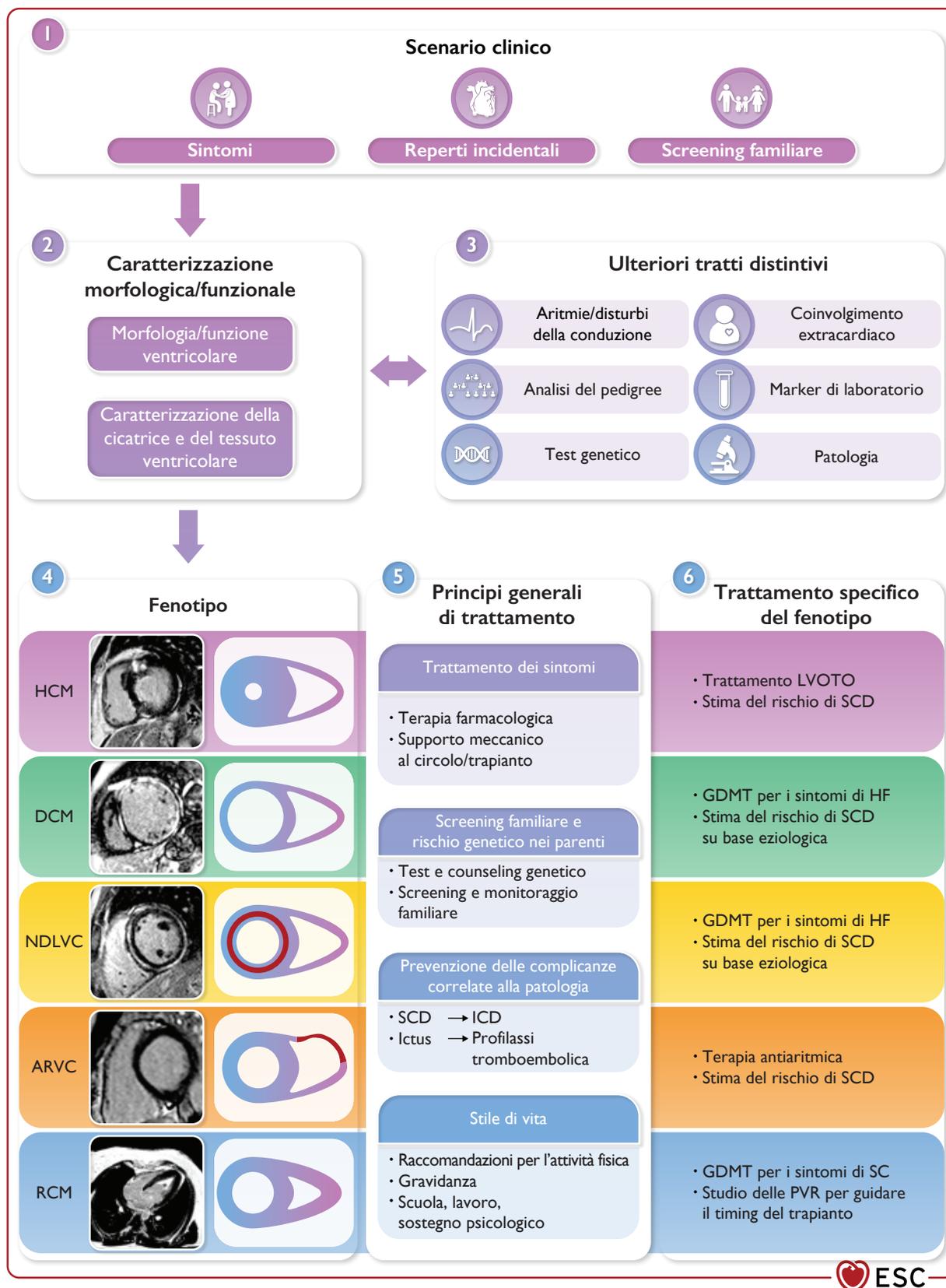


Figura 1. Illustrazione centrale. Principali aspetti della valutazione e del trattamento delle cardiomiopatie. ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; DCM, cardiomiopatia dilatativa; GDMT, terapia medica diretta dalle linee guida; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; HF, scompenso cardiaco; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; PVR, resistenze vascolari polmonari; RCM, cardiomiopatia restrittiva; SCD, morte cardiaca improvvisa.

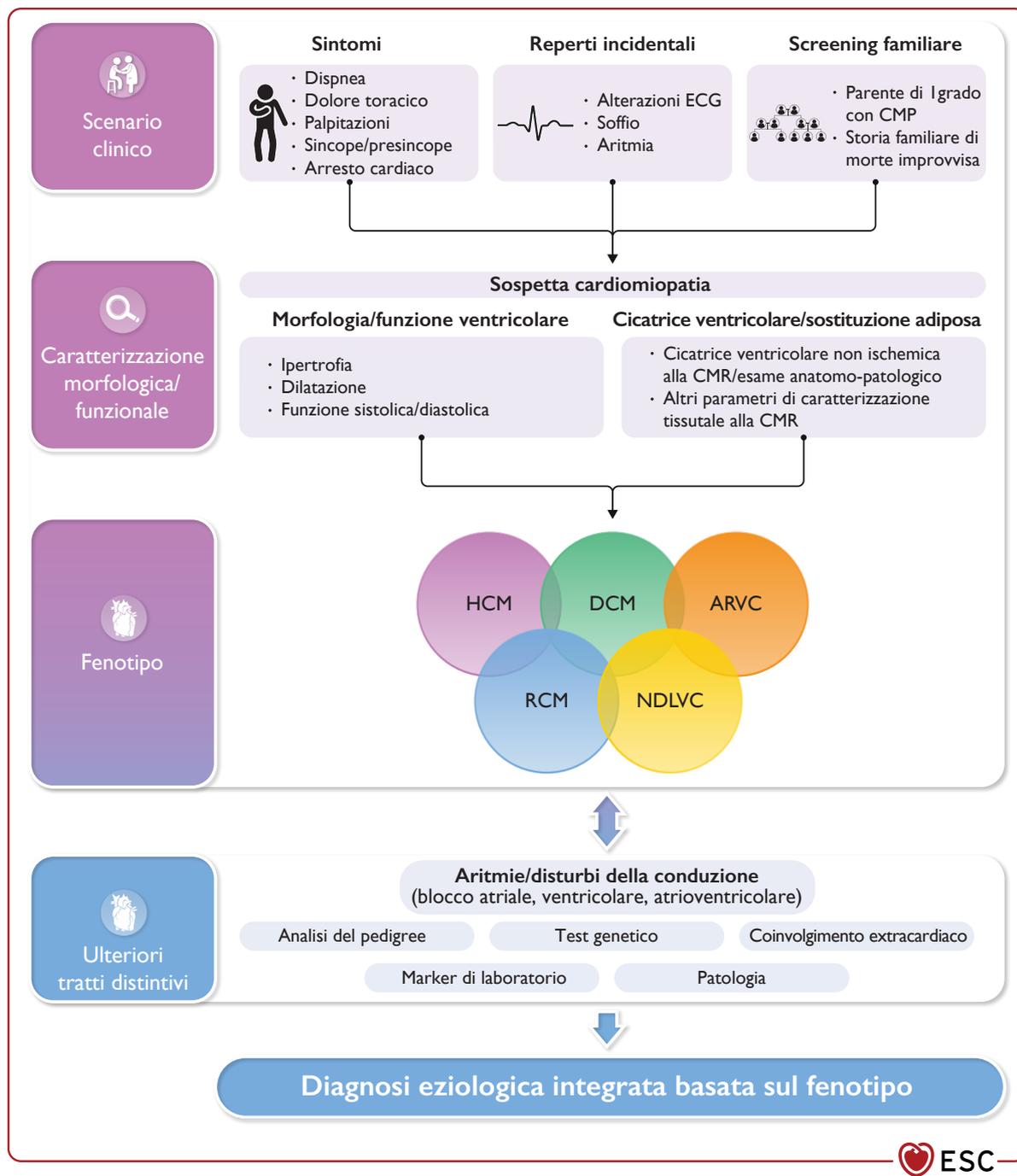


Figura 2. Procedimento clinico-diagnostico delle cardiomiopatie.

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; CMP, cardiomiopatia; CMR, risonanza magnetica cardiaca; DCM, cardiomiopatia dilatativa; ECG, elettrocardiogramma; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; NDLCV, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; RCM, cardiomiopatia restrittiva.

e marker prognostico in una serie di fenotipi clinici, ma non raccomanda l'uso del termine ACM come sottotipo *distinto* di cardiomiopatia, in quanto non include una definizione morfologica o funzionale coerente con lo schema di classificazione esistente. Per quanto il termine "ACM" sotto al quale vengono raggruppati diversi fenotipi clinici sia stato già utilizzato in precedenza, si auspica che tale decisione possa contribuire a risolvere molte delle argomentazioni circolari

che attualmente affliggono questo ambito. Il principio fondamentale che ispira queste linee guida risiede nel fatto che l'eziologia è determinante ai fini del trattamento dei pazienti affetti da malattie del miocardio e che una descrizione accurata e congruente del fenotipo morfologico e funzionale costituisce uno step iniziale cruciale nel percorso diagnostico, laddove la diagnosi finale descriverà eventualmente l'eziologia insieme al fenotipo^{6,7}.

3.1. Definizioni

Per cardiomiopatia si intende “una malattia miocardica caratterizzata da alterazioni strutturali e funzionali del muscolo cardiaco in assenza di malattie coronariche (CAD), valvulopatie o cardiopatie congenite (CHD) tali da giustificare l’anomalia del miocardio rilevata”². Tale definizione si applica sia ai bambini che agli adulti e prescinde dall’eziologia (che può essere familiare/genetica o acquisita) e dalla patologia del miocardio. Queste linee guida sono focalizzate sulle cardiomiopatie genetiche, ma l’approccio sistematico alla diagnosi a partire dal fenotipo alla presentazione descritto in questo documento consente ai medici di formulare diagnosi precise che possono anche essere ascrivibili ad una causa di natura non genetica (es. patologia infiammatoria, da sostanze tossiche o multisistemica). Da sottolineare che le cardiomiopatie possono coesistere con malattie ischemiche, valvolari e ipertensive e che la presenza di una di esse non esclude la possibilità di una delle altre.

Nella Tabella 3 sono riportati i tratti distintivi morfologici e funzionali utilizzati per descrivere i fenotipi di cardiomiopatia. La principale novità risiede nella specifica inclusione delle alterazioni caratteristiche del tessuto miocardico, compresa la cicatrice ventricolare non ischemica e la sostituzione fibro-adiposa, che possono verificarsi in associazione o meno a dilatazione ventricolare, alterazioni della cinetica parietale o disfunzione sistolica o diastolica globale. È importante riconoscere questo fenotipo, in quanto può costituire l’unico indizio per la diagnosi di cardiomiopatia con un significato prognostico che varia a seconda dell’eziologia sottostante.

La dilatazione atriale (sinistra e/o destra) rappresenta un ulteriore reperto di rilevanza clinica ai fini della descrizione fenotipica delle cardiomiopatie. Sono stati riportati casi estremamente rari di cardiomiopatia atriale dilatativa pura, di solito di natura autosomica recessiva⁸, ma questi esulano dalla trattazione di queste linee guida.

Tabella 3. Tratti distintivi morfologici e funzionali utilizzati per descrivere i fenotipi di cardiomiopatia.

Tratti distintivi morfologici
Ipertrofia ventricolare: sinistra e/o destra
Dilatazione ventricolare: sinistra e/o destra
Cicatrice ventricolare non ischemica e altri tratti di caratterizzazione del tessuto miocardico alla risonanza magnetica cardiaca
Tratti distintivi funzionali
Disfunzione ventricolare sistolica (globale, regionale)
Disfunzione ventricolare diastolica (fisiologia restrittiva)

3.2. Fenotipi di cardiomiopatia

3.2.1. Cardiomiopatia ipertrofica

La HCM è caratterizzata da un aumento dello spessore parietale del LV (associato o meno a ipertrofia RV) o della massa LV non imputabile esclusivamente ad alterate condizioni di carico².

3.2.2. Cardiomiopatia dilatativa

La DCM è caratterizzata da dilatazione LV e da disfunzione sistolica regionale o globale non imputabile esclusivamente

ad alterate condizioni di carico (es. nel caso di ipertensione, valvulopatie, CHD) o alla presenza di CAD². Più raramente la dilatazione LV può verificarsi in soggetti con normale frazione di eiezione (EF), in assenza di rimodellamento dovuto ad allenamento fisico o di altri fattori ambientali; questa condizione non costituisce di per sé una cardiomiopatia, ma può rappresentare una manifestazione precoce di DCM. Il termine preferito è *dilatazione ventricolare sinistra isolata*.

Possono essere presenti dilatazione e disfunzione RV, il cui riscontro non è tuttavia necessario ai fini diagnostici. In caso di dilatazione o alterazioni della cinetica parietale circoscritte al RV o con coinvolgimento prevalente del RV, dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di ARVC (vedi Sezione 3.2.4).

3.2.3. Cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro

Finora la definizione di DCM presentava una serie di importanti limitazioni, in particolare erano esclusi i disturbi genetici o acquisiti che si manifestano come fenotipi intermedi che non soddisfano le definizioni standard di malattia, nonostante la presenza di patologia del miocardio all’imaging cardiaco o all’analisi tissutale. In un precedente statement dell’ESC, questo fenomeno ha ispirato la creazione di una nuova categoria di malattia, la cosiddetta cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa⁹. In queste linee guida viene proposto di sostituire tale dicitura con quella di cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro (NDLVC), che può essere ulteriormente caratterizzata dalla presenza o meno di disfunzione sistolica (regionale o globale). In questa categoria diagnostica rientra anche la disfunzione LV isolata (regionale o globale) in assenza di tessuto cicatriziale. Il fenotipo di NDLVC è caratterizzato da una cicatrice non ischemica del LV o da sostituzione fibro-adiposa indipendentemente dalla presenza di alterazioni della cinetica parietale regionale (RWMA) o globale o di ipocinesia globale isolata del LV in assenza di tessuto cicatriziale.

Nel fenotipo di NDLVC rientreranno quei soggetti che fino ad oggi sono stati classificati come affetti da DCM (ma che non presentano dilatazione LV), cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (ALVC), ARVC a dominanza sinistra o DCM aritmogena (ma che spesso non rispondono ai criteri diagnostici per ARVC) (Figura 3). L’esempio pratico illustrato in Figura 4 mostra come l’identificazione di un fenotipo di NDLVC debba indurre ad adottare un approccio multiparametrico per giungere ad una specifica diagnosi eziologica, con conseguenti implicazioni per il trattamento clinico.

3.2.4. Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

La ARVC è caratterizzata da dilatazione e/o disfunzione prevalentemente del RV in presenza di coinvolgimento istologico e/o alterazioni elettrocardiografiche che rispondono ai criteri stabiliti¹⁰.

Per decenni, la ARVC è stata considerata uno dei principali sottotipi di cardiomiopatia, sulla base di definiti criteri di consenso che comprendono il riscontro di disfunzione RV (globale o regionale), anomalie istologiche sotto forma di sostituzione fibro-adiposa dei cardiomiociti, caratteristiche elettrocardiografiche, aritmie ventricolari ad origine dal RV e la presenza di una malattia familiare e/o di varianti patogene dei geni di proteine desmosomiali.

Nel corso del tempo, il paradigma clinico della ARVC si è spostato dall’essere incentrato sulla presenza di malattia RV

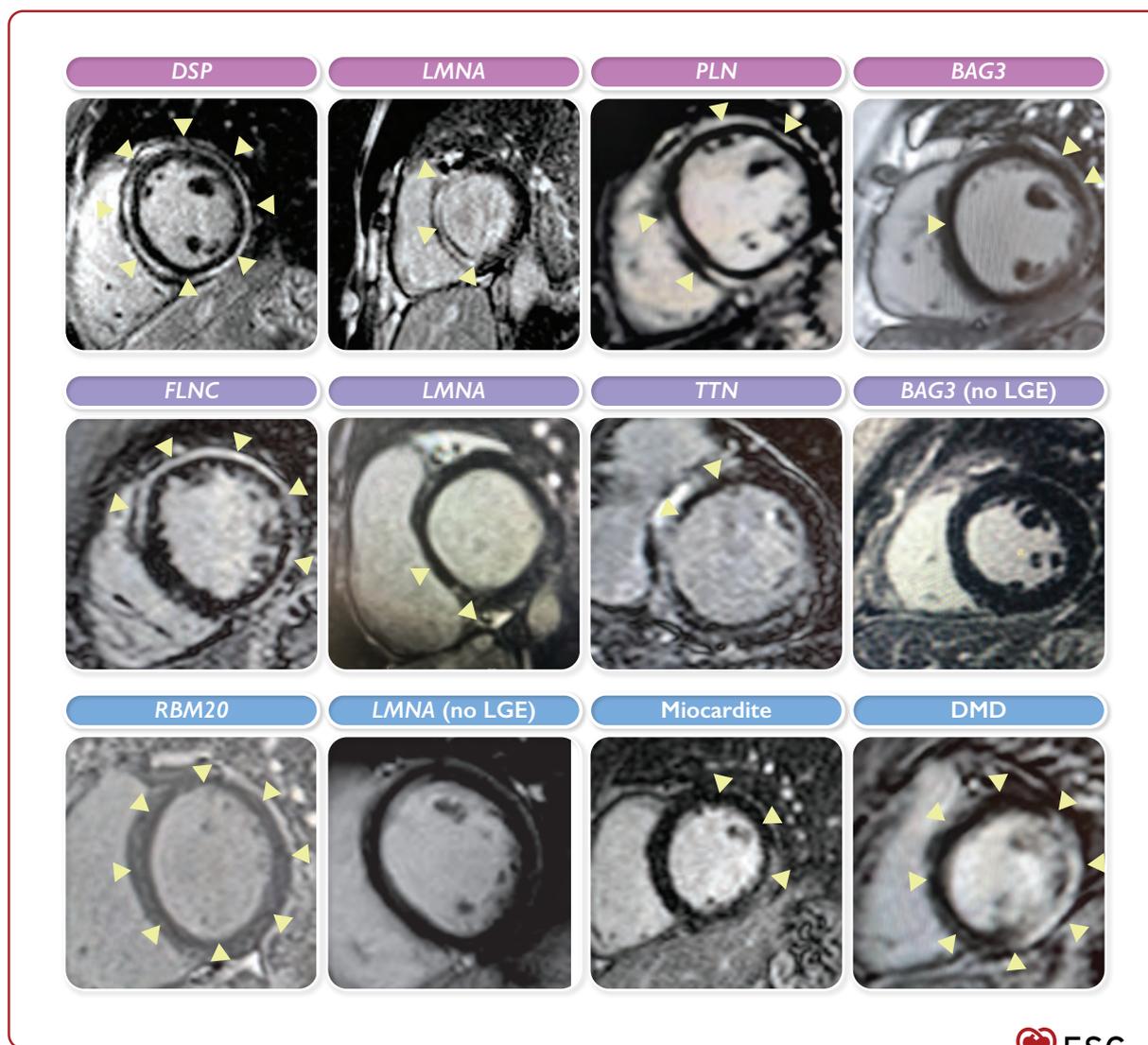


Figura 3. Esempi di fenotipi di cardiomiopia non dilatativa del ventricolo sinistro con i relativi correlati eziologici. BAG3, BAG cochaperone-3; DMD, distrofia muscolare di Duchenne; DSP, desmoplachina; FLNC, filamina C; LGE, late gadolinium enhancement; LMNA, lamina A/C; NDLVC, cardiomiopia non dilatativa del ventricolo sinistro; PLN, fosfolambano; RBM20, RNA binding motif protein 20; TTN, titina. Distribuzione dell’LGE (punte di freccia) nella NDLVC e correlati eziologici. I genotipi della desmoplachina (*DSP*), filamina C (*FLNC*) e fosfolambano (*PLN*) mostrano un tipico pattern di LGE subepicardico ad anello, mentre quelli della titina (*TTN*), BAG3 (*BAG3*), lamina A/C (*LMNA*), *DMD* e *RBM20* e la miocardite sono più eterogenei ma complessivamente caratterizzati da un’area cicatriziale meno estesa (in alcuni casi persino assente) e una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta.

severa e di aritmia ventricolare maligna a un concetto più ampio che prevede fenotipi nascosti o subclinici e la presenza di patologia biventricolare o di patologia persino a dominanza sinistra. Ciò ha portato a una pletera di nuovi termini, quali “cardiomiopia aritmogena del ventricolo sinistro” (ALVC), “cardiomiopia a dominanza destra e sinistra”, “cardiomiopia dilatativa aritmogena” e, più recentemente, al termine generico di “cardiomiopia aritmogena”. Il termine ARVC può essere utilizzato per descrivere la variante originale in cui la dilatazione ventricolare o le alterazioni della cinetica parietale sono prevalentemente confinate al RV, con o senza coinvolgimento del LV, e possono essere applicati i criteri modificati della Task Force 2010 per la diagnosi di ARVC¹⁰. La malattia

a dominanza sinistra può anche verificarsi nell’ambito della stessa famiglia⁵; per le raccomandazioni sulla valutazione e il trattamento di questo fenotipo si rimanda alla Sezione 7.3.

3.2.5. Cardiomiopia restrittiva

La cardiomiopia restrittiva (RCM) è caratterizzata da una fisiopatologia restrittiva del LV e/o RV in presenza di volume diastolico normale o ridotto (di uno o entrambi i ventricoli), volume sistolico normale o ridotto e normale spessore parietale ventricolare².

La RCM è contraddistinta generalmente da dilatazione biatriale, con funzione sistolica LV spesso conservata, ma con contrattilità raramente del tutto normale. La fisiopatologia re-

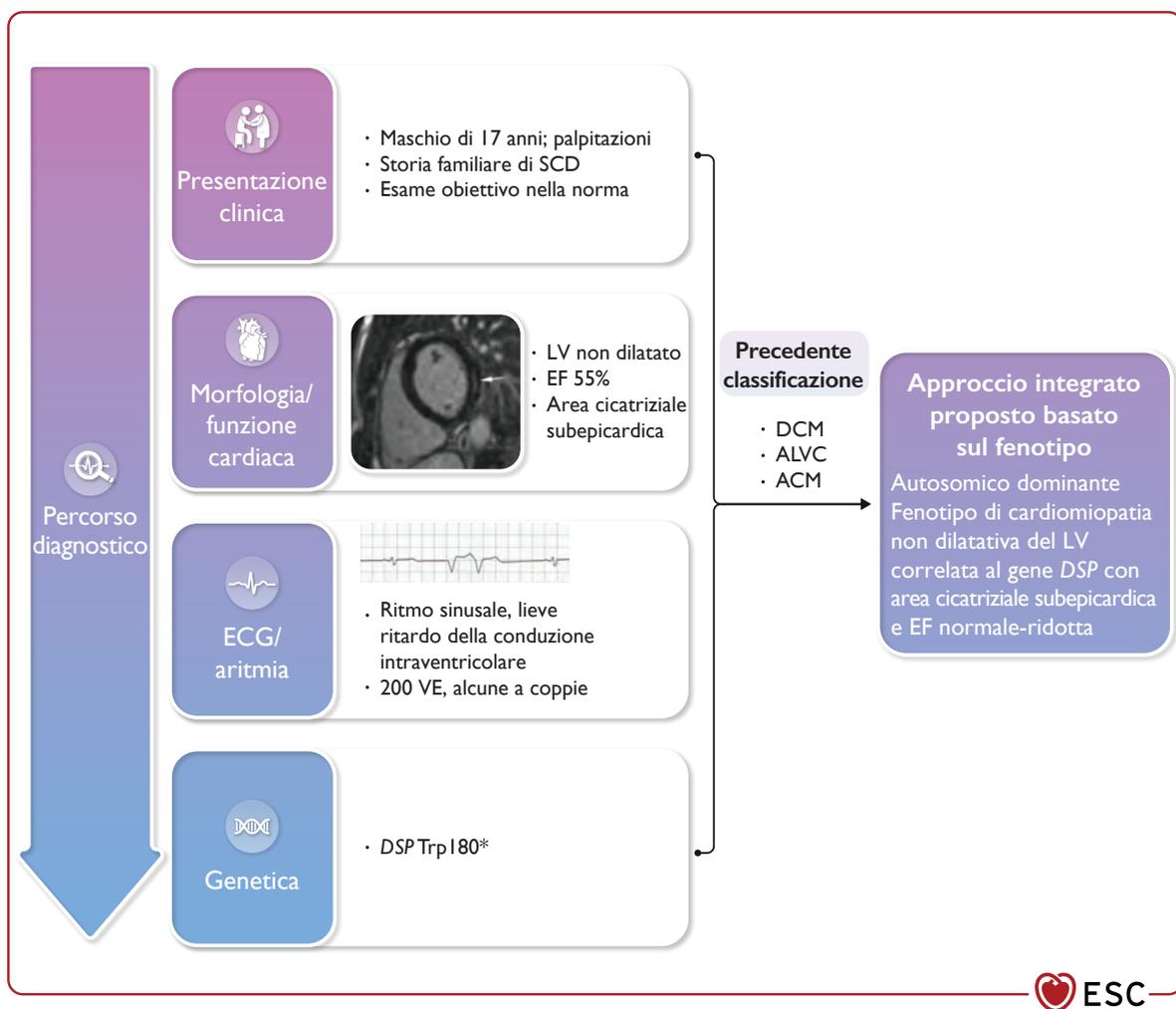


Figura 4. Esempio pratico del fenotipo di cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro.

ACM, cardiomiopatia aritmogena; ALVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro; DCM, cardiomiopatia dilatativa; DSP, desmoplachina; ECG, elettrocardiogramma; EF, frazione di eiezione; LV, ventricolo sinistro; NDLVLC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; SCD, morte cardiaca improvvisa; VE, extrasistolia ventricolare.

Esempio pratico del fenotipo di NDLVLC che mostra come un approccio multiparametrico sistematico alla fenotipizzazione clinica, con iniziale identificazione del fenotipo clinico integrata da ulteriori informazioni sul fenotipo e da indagini diagnostiche mirate, come il test genetico, possa essere utilizzato per acquisire una descrizione fenotipica altamente specifica consentendo di personalizzare la pianificazione terapeutica. In questo esempio pratico, la diagnosi evolve da una categorizzazione semplicistica ad un disordine genetico complesso caratterizzato da tessuto cicatriziale miocardico e una predisposizione allo sviluppo di aritmie ventricolari.

strittiva può non essere evidente nel corso dell'intera storia naturale, ma solo nella fase iniziale (con un'evoluzione verso una fase ipocinetica-dilatativa)¹¹. La fisiologia restrittiva può verificarsi anche in pazienti con HCM o DCM in fase terminale; i termini da preferire sono "cardiomiopatia ipertrofica o cardiomiopatia dilatativa con fisiologia restrittiva". La fisiologia ventricolare restrittiva può anche essere secondaria ad una patologia endocardica (fibrosi, fibroelastosi e trombosi) che compromette la funzione diastolica.

3.3. Altri caratteri distintivi e sindromi associati a fenotipi di cardiomiopatia

3.3.1. Ipertrabecolatura del ventricolo sinistro (non compattazione del ventricolo sinistro)

Il termine "non compattazione del ventricolo sinistro" (LVNC) è stato utilizzato per descrivere un fenotipo ventricolare carat-

terizzato da trabecole prominenti del LV e da profondi recessi intertrabecolari. Spesso si verifica un ispessimento della parete miocardica, con uno strato epicardico sottile e compatto e uno strato endocardico più spesso. In alcuni pazienti, questa alterata architettura trabecolare si associa a dilatazione e disfunzione sistolica LV. La non compattazione del LV è spesso un tratto familiare e si associa a varianti di diversi geni, tra cui quelli che codificano le proteine del sarcomero, del disco Z, del citoscheletro e dell'involucro nucleare¹²⁻¹⁶.

La non compattazione del LV è stata utilizzata anche per descrivere un fenomeno acquisito e talvolta transitorio di eccessiva trabecolatura del LV (es. negli atleti, durante la gravidanza o in seguito ad attività fisica vigorosa)¹⁷⁻¹⁹, stando ad indicare un'eccessiva prominente di un'architettura miocardica che viceversa sarebbe normale, dal momento che i cardio-

miociti sono terminalmente differenziati e non è possibile che si verifichi la formazione di nuove strutture cardiache²⁰.

La Task Force non ritiene che la LVNC sia una cardiomiopatia in senso generale, ma è considerata piuttosto un tratto fenotipico che può verificarsi sia in maniera isolata sia in associazione ad altre anomalie dello sviluppo, ad ipertrofia ventricolare e a dilatazione e/o disfunzione sistolica. Tenuto conto che non esistono evidenze morfometriche di compattazione ventricolare nell'uomo^{21,22}, si raccomanda il termine "ipertrabecolatura", piuttosto che LVNC, specie quando il fenomeno è transitorio o ad insorgenza prettamente in età adulta.

3.3.2. Sindrome takotsubo

La sindrome da "ballooning" apicale transitorio del LV, o sindrome takotsubo, è caratterizzata nella sua variante più tipica da disfunzione sistolica regionale transitoria, dilatazione ed edema apicale e/o medio-ventricolare del LV in assenza di coronaropatia ostruttiva all'angiografia coronarica²³. I pazienti presentano un'improvvisa insorgenza di dolore toracico simil-anginoso ed inversione dell'onda T (TWI) diffusa, talvolta preceduta da soprasslivellamento del tratto ST e da un lieve innalzamento degli enzimi cardiaci. La maggior parte dei casi riportati si verifica in donne in post-menopausa. I sintomi sono spesso preceduti da stress emotivo o fisico. La maggior parte dei pazienti presenta elevate concentrazioni di noradrenalina ed in alcuni casi è stata riportata la comparsa di un gradiente pressorio dinamico e transitorio al tratto di efflusso. Generalmente la funzione LV si normalizza nell'arco di qualche giorno o settimana e le recidive sono rare. Lo stesso tipo di disfunzione miocardica reversibile si riscontra occasionalmente nei pazienti con emorragia intracranica o con altri incidenti cerebrali acuti (stunning miocardico neurogeno).

La sindrome takotsubo viene talvolta definita come cardiomiopatia takotsubo o da stress, ma data la natura transitoria del fenomeno, la Task Force non ne raccomanda la classificazione come cardiomiopatia.

4. EPIDEMIOLOGIA

L'espressione delle cardiomiopatie è variabile nell'arco della vita²⁴. La distribuzione geografica delle varianti genetiche influisce sulla stima della prevalenza nelle diverse popolazioni, etnie, regioni e paesi. Per alcune condizioni, come la ARVC, la complessità dei criteri diagnostici impedisce di valutare la reale prevalenza della malattia nella popolazione generale. Inoltre, i dati epidemiologici spesso non sono raccolti sistematicamente a livello di popolazione. Ad esempio, recentemente la prevalenza di DCM idiopatica è stata stimata essere quasi 10 volte più elevata sulla base di alcune stime effettuate a livello di popolazione e di assunzioni indirette della prevalenza di varianti genetiche associate alla malattia nelle popolazioni generali²⁵, nonché utilizzando criteri diagnostici meno rigorosi⁹.

Non esistono dati specifici sull'epidemiologia del fenotipo di NDLCV, ma i soggetti affetti da tale cardiomiopatia sono stati precedentemente inclusi in coorti di pazienti con DCM o ARVC, dalle quali è possibile estrapolare alcuni dati. Nella Tabella 4 sono riportate le metriche epidemiologiche contemporanee per le principali cardiomiopatie. Ulteriori dettagli sull'epidemiologia delle cardiomiopatie sono disponibili nella Sezione 1 del materiale supplementare online.

Tabella 4. Metriche epidemiologiche negli adulti e nei bambini per i differenti fenotipi di cardiomiopatia

Fenotipo di cardiomiopatia	Adulti	Bambini
HCM	Prevalenza: 0.2% ²⁶⁻³³	Incidenza in età pediatrica: 0.002-0.005% ³⁴⁻³⁶ Prevalenza in età pediatrica: 0.029% ³⁶
DCM	Prevalenza: 0.036-0.400% ^{25,37}	Incidenza in età pediatrica: 0.003-0.006% Prevalenza in età pediatrica: 0.026% ³⁶ Incidenza in età infantile: 0.038-0.046% ^{34-36,38}
NDLVC	Da stabilire	Da stabilire
ARVC	Prevalenza: 0.078% ³⁹⁻⁴¹	Molto rara in età infantile e nella prima infanzia; da stabilire nei bambini più grandi e negli adolescenti
RCM	Rara	Incidenza in età pediatrica: 0.0003% ³⁴

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; DCM, cardiomiopatia dilatativa; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; NDLCV, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; RCM, cardiomiopatia restrittiva.

4.1. Popolazioni particolari

In alcune forme di cardiomiopatia precedentemente ritenute secondarie a fattori esterni è stata recentemente dimostrata una componente genetica, portando alla "teoria dei due colpi" (*second hit theory*), e pertanto nel raccogliere l'anamnesi familiare e nell'eseguire il test genetico dovrebbe essere tenuta a mente una possibile eziologia genetica.

- Le varianti troncanti del gene della titina (*TTNtv*) rappresentano una predisposizione genetica prevalente per la cardiomiopatia alcolica (presente nel 13.5% dei pazienti vs il 2.9% nei controlli), in quanto sono associate a una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) nei pazienti con DCM che consumano alcool al di sopra dei livelli raccomandati⁴².
- Varianti rare non riconosciute nei geni associati alla cardiomiopatia, in particolare *TTNtv* (nel 7.5% dei casi), sembrano essere associate ad un aumentato rischio di cardiomiopatia indotta dalla terapia antitumorale nei bambini e negli adulti⁴³.
- Rare varianti troncanti in otto geni si riscontrano nel 15% delle donne con cardiomiopatia peripartum (PPCM) e due terzi sono costituite da *TTNtv* (10% dei pazienti vs 1.4% della popolazione di riferimento)^{44,45}. Inoltre, altre varianti troncanti sono state identificate nei geni *DSP* (1%), *FLNC* (1%) e *BAG3* (0.2%)⁴⁵.
- La malattia di Anderson-Fabry è stata riscontrata nello 0.94% dei soggetti di sesso maschile e nello 0.90% di quelli di sesso femminile nei programmi di screening cardiaco per ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) in popolazioni selezionate e per HCM⁴⁶.
- Lo screening con scintigrafia ossea ha evidenziato un'elevata prevalenza di amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CA) in particolari popolazioni: 8% nella stenosi aor-

tica severa, 12% nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF) associato a LVH, 7% nella LVH/HCM a seconda dell'età e 7% nella sindrome del tunnel carpale trattata chirurgicamente (con una prevalenza maggiore se bilaterale), principalmente per la forma *wild-type*^{47,48}.

- Varianti causative nei geni implicati nella DCM, NDLVC e ARVC sono state identificate nell'8-22% degli adulti e dei bambini che presentavano miocardite acuta⁴⁹⁻⁵¹. Nei soggetti con miocardite acuta alla presentazione e varianti nei geni che codificano per le proteine desmosomiali è stata documentata un'incidenza più elevata di miocardite recidivante e aritmie ventricolari rispetto ai pazienti con miocardite senza varianti desmosomiali identificate⁵².

5. GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE

La diagnosi, la valutazione e il trattamento dei pazienti affetti da cardiomiopatia richiede un percorso coordinato, sistematico e personalizzato che offra un'assistenza ottimizzata da parte di

un team esperto e multidisciplinare. Al centro di tale approccio non c'è solamente il singolo paziente, ma anche la famiglia nel suo complesso; i reperti clinici ottenuti nei parenti sono essenziali per comprendere cosa accade al paziente e viceversa^{53,54}.

5.1. Team multidisciplinari per le cardiomiopatie

Gli operatori sanitari si trovano a dover gestire malattie che colpiscono il miocardio in numerosi e diversi contesti clinici. Alcune possono manifestarsi per la prima volta con un evento acuto, come la morte improvvisa inspiegata, mentre altre sono caratterizzate da sintomi progressivi o vengono rilevate incidentalmente. I pazienti affetti da cardiomiopatia possono anche presentare manifestazioni extracardiache (es. neurologiche, neuromuscolari, oftalmologiche, nefrologiche). L'assistenza al paziente richiede la collaborazione fra diverse specialità⁵⁵. La composizione del team multidisciplinare dipenderà dalle esigenze del paziente e dei suoi familiari e dalla disponibilità locale dei servizi (Figura 5). I pazienti con esigenze complesse possono trarre beneficio da un team multidisciplinare che comprenda le specialità pertinenti, nonché un cardiologo generale,

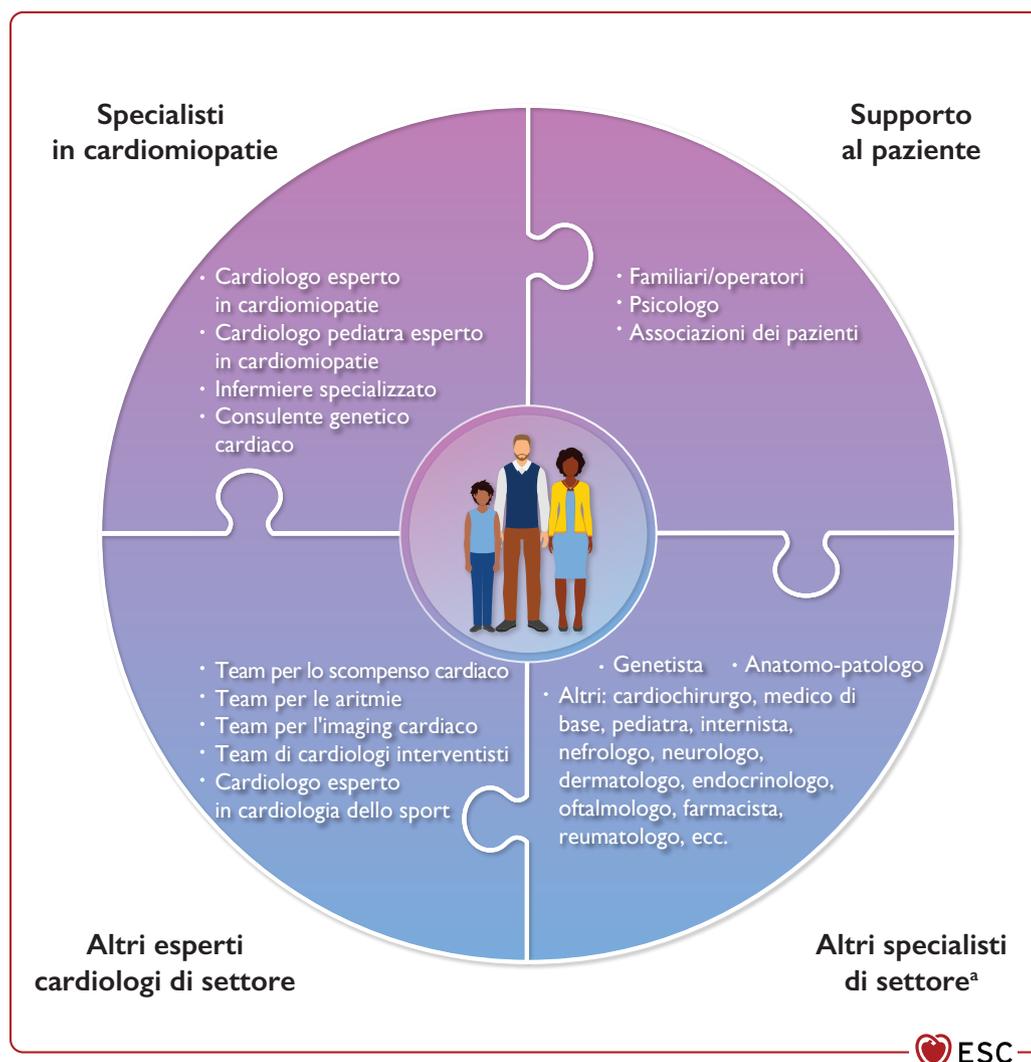


Figura 5. Assistenza multidisciplinare per i pazienti con cardiomiopatie.

^aL'elenco non è completo ma comprende solo alcuni degli specialisti che spesso interagiscono nell'assistenza ai pazienti affetti da cardiomiopatie.

un medico di medicina generale e la famiglia/caregiver. Inoltre, l'integrazione della genetica nei servizi di cardiologia tradizionale richiede competenze di diverse specialità:

- Cardiologi dell'adulto e pediatrici con sottospecializzazione in patologie cardiache genetiche.
- Specialisti di imaging cardiaco (tecnici, cardiologi, radiologi), compresi gli esperti in CMR.
- Infermieri specializzati e/o consulenti genetici con competenze nella raccolta dell'anamnesi familiare, nel disegno dei pedigree e nella gestione del paziente e della famiglia, specie quando la cura del paziente o dei familiari sia complessa e comporti il coinvolgimento di più discipline.
- Psicologi clinici per il supporto dei pazienti e dei loro familiari.
- Genetisti e bioinformatici per l'interpretazione dei risultati delle indagini genetiche.
- Anatomico-patologi esperti nell'interpretazione dei risultati acquisiti mediante biopsia endomiocardica (EMB) o autopsia di individui deceduti a causa di una sospetta condizione cardiaca ereditaria. I centri specializzati in patologie cardiovascolari svolgono un ruolo cruciale nella diagnosi autoptica delle cardiomiopatie quando non sono disponibili competenze locali^{56,57}.

Infine, dovrebbero essere incentivate le associazioni di pazienti da coinvolgere nel processo sanitario per le malattie cardiache rare e molto rare.

Un aspetto particolarmente importante dell'approccio multidisciplinare all'assistenza del paziente con cardiomiopatia è costituito dalla necessità di un'adeguata transizione delle cure dai servizi pediatrici a quelli per adulti. I bambini con cardiomiopatia genetica devono essere sottoposti generalmente a follow-up cardiaco per tutta la vita. Il passaggio all'età adulta, compreso il trasferimento delle cure ai servizi dedicati alle cardiomiopatie degli adulti, può rivelarsi complesso tanto per il bambino quanto per i genitori. Il processo di transizione dovrebbe prevedere una preparazione adeguata e tempestiva con consultazioni congiunte, tenendo conto dei desideri del bambino e del livello di comprensione e autonomia nelle varie fasi della vita. Le evidenze nel contesto delle CHD sottolineano l'importanza di interventi specifici che possano agevolare il processo di transizione dell'assistenza clinica, compresa una preparazione adeguata e tempestiva per la transizione e le consultazioni congiunte^{58,59}.

5.2. Coordinamento tra i diversi livelli di assistenza

Si raccomanda fortemente di adottare un approccio assistenziale condiviso tra specialisti in cardiomiopatie e centri di cardiologia pediatrica e generale per adulti. L'avvio ai servizi di riferimento per le cardiomiopatie è essenziale per i casi complessi che presentano difficoltà diagnostiche e/o terapeutiche e che richiedono competenze disponibili solo in centri ad alto volume, ma i cardiologi generali per pazienti adulti e pediatrici svolgono un ruolo chiave nella diagnosi, gestione e follow-up dei pazienti con cardiomiopatia (vedi Sezione 9). Si raccomanda fortemente di adottare un approccio condiviso tra i servizi per le cardiomiopatie ed i cardiologi generali per pazienti adulti e pediatrici. Questo approccio può essere facilitato mediante l'implementazione del contatto di telemedicina tra le unità e l'utilizzo del monitoraggio remoto con i pazienti⁶⁰. La creazione di reti locali/regionali/nazionali/internazionali, come

lo European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart) (<https://guardheart.ern-net.eu>) consente ai medici e agli operatori sanitari di condividere le informazioni su queste patologie, a beneficio dei pazienti affetti da cardiomiopatia⁶¹.

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'erogazione del servizio di team multidisciplinari per le cardiomiopatie

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che tutti i pazienti con cardiomiopatia ed i loro familiari abbiano accesso ad un team multidisciplinare esperto nella diagnosi e trattamento delle cardiomiopatie.	I	C
In tutti gli adolescenti con cardiomiopatia si raccomanda una preparazione tempestiva e adeguata per la transizione delle cure dai servizi pediatrici a quelli per adulti, compresa una consultazione congiunta ^{58,59} .	I	C

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6. IL PERCORSO DEL PAZIENTE

La diagnosi di cardiomiopatia si basa sull'identificazione di anomalie miocardiche strutturali e/o funzionali, come la fibrosi miocardica, che non sono imputabili esclusivamente ad alterate condizioni di carico o alla presenza di CAD. Tuttavia, i fenotipi della malattia possono anche comprendere manifestazioni aritmiche ed elettrocardiografiche, alterazioni morfologiche delle valvole cardiache e disfunzione microcircolatoria coronarica. Quale concetto primario che pervade queste linee guida, la Task Force sottolinea l'importanza di adottare un approccio sistematico per l'identificazione e la valutazione dei pazienti con sospetta cardiomiopatia e, in quest'ottica, è fondamentale che ogni medico prenda in considerazione una diagnosi di cardiomiopatia in quanto può essere la causa di diverse presentazioni cliniche comuni nei soggetti adulti e pediatrici. L'identificazione del fenotipo di cardiomiopatia costituisce solamente il punto di partenza del processo diagnostico e deve indurre alla ricerca sistematica dell'eziologia sottostante, che può essere sia genetica che acquisita.

6.1. Presentazione clinica

I pazienti affetti da cardiomiopatia possono accedere ai servizi sanitari attraverso diversi percorsi. L'invio da parte delle cure primarie (es. medico di medicina generale o pediatra generale) può essere motivato dalla sintomatologia (nella maggior parte dei casi dispnea, dolore toracico, palpitazioni e sincope) o da reperti incidentali (es. alterazioni all'elettrocardiogramma [ECG] nel contesto di check-up della comunità, scolastici, correlati all'attività lavorativa o di screening di pre-partecipazione all'attività sportiva; rilievo accidentale di un soffio; o, sempre più frequentemente, identificazione iniziale del genotipo a seguito di reperti secondari durante indagini o sequenziamento clinico per altre indicazioni). Nell'assistenza secondaria e terziaria (cardiologia generale e cardiologia pediatrica), i pazienti con cardiomiopatia possono presentarsi al centro per l'insufficienza cardiaca con sintomi di scompenso cardiaco

con frazione di eiezione ridotta (HF_rEF), lievemente ridotta (HF_{mr}EF) o preservata (HF_pEF); al centro per le aritmie con disturbi della conduzione ad esordio precoce, aritmia atriale o ventricolare; o al Pronto Soccorso con sospetta miocardite. Spesso i pazienti entrano nel percorso per le cardiomiopatie nelle cure primarie, secondarie o terziarie a seguito dello screening familiare eseguito dopo la diagnosi di cardiomiopia o di un evento di morte improvvisa verificatosi in un parente, ma possono anche essere identificati nell'ambito del work-up per le patologie multiorgano che notoriamente sono associate a coinvolgimento cardiovascolare. In tutti questi contesti i medici devono quindi prendere in considerazione la possibilità della presenza di una cardiomiopia quale causa sottostante e utilizzare un approccio sistematico e orientato alle cardiomiopatie per la valutazione clinica.

6.2. Work-up iniziale

L'approccio orientato alle cardiomiopatie è incentrato sull'interpretazione dei reperti clinico-strumentali per porre dapprima il sospetto diagnostico e formulare in ultimo una diagnosi eziologica basata sul fenotipo per guidare il trattamento specifico della malattia⁶². Questo approccio richiede un'analisi apposita delle indagini multiparametriche in ciascun soggetto e nei suoi parenti e un'analisi probabilistica integrata delle indagini cliniche. È necessario procedere ad una nuova disamina dei dati clinici non appena emergono nuove informazioni e le informazioni sulla famiglia possono fornire importanti indizi per la diagnosi, data l'espressione variabile e la penetranza incompleta della maggior parte delle cardiomiopatie, e possono comportare differenze nei criteri diagnostici tra probandi e parenti. In questo contesto, i parenti dei soggetti affetti da cardiomiopia possono presentare alterazioni morfologiche ed elettrocardiografiche non diagnostiche e indicative di un'espressione fenotipica lieve e precoce della patologia, che possono incrementare l'accuratezza diagnostica nel predire la malattia nelle popolazioni genotizzate. L'identificazione di indizi diagnostici o di "red flags" rappresenta un aspetto fondamentale del work-up iniziale.

6.3. Approccio sistematico alla diagnosi di cardiomiopia

Nella valutazione dei pazienti con sospetta cardiomiopia si raccomanda di adottare un approccio multiparametrico con l'obiettivo di: a) stabilire e caratterizzare la presenza di un fenotipo di cardiomiopia e b) identificare la diagnosi eziologica sottostante⁶². I medici dovrebbero approcciarsi al paziente con sospetta cardiomiopia usando una "mentalità orientata alle cardiomiopatie" (Figura 2):

- Utilizzare l'imaging multimodale per caratterizzare il fenotipo e identificare le alterazioni della morfologia (es. ipertrofia, dilatazione) e della funzione ventricolare (sistolica/diastolica, globale/regionale), nonché per rilevare anomalie della caratterizzazione tissutale (es. cicatrice miocardica non ischemica e sostituzione adiposa).
- Utilizzare una combinazione di anamnesi personale e familiare, esame clinico, ECG e test di laboratorio per ottenere una diagnosi eziologica, ricercando segni e sintomi specifici e marker di laboratorio suggestivi di una diagnosi specifica, la presenza di aritmie ventricolari o atriali e di disturbi della conduzione per facilitare la diagnosi, suggerire cause specifiche e monitorare la progressione della malattia e la stratificazione del rischio; e indizi derivati dal

pedigree per suggerire specifici pattern di ereditarietà e identificare i parenti a rischio. Questo approccio permetterebbe di giungere ad una diagnosi tempestiva e accurata, così da trattare precocemente i sintomi e prevenire le complicanze correlate alla malattia.

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il work-up diagnostico nelle cardiomiopatie

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che tutti i pazienti con cardiomiopia sospetta o accertata siano sottoposti a valutazione sistematica mediante approccio multiparametrico che preveda la valutazione clinica, l'analisi del pedigree, l'ECG, il monitoraggio Holter, test di laboratorio e l'imaging multimodale ⁶³ .	I	C
Si raccomanda che tutti i pazienti con sospetta cardiomiopia siano sottoposti a valutazione della storia familiare con ricostruzione dell'albero genealogico di tre-quattro generazioni in maniera da facilitare la diagnosi, acquisire indizi sull'eziologia sottostante, determinare il pattern di ereditarietà e identificare i parenti a rischio ⁶⁴⁻⁶⁶ .	I	C

ECG, elettrocardiogramma.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.4. Anamnesi ed esame obiettivo

L'età rappresenta uno dei fattori più importanti da tenere in considerazione quando si valutano le possibili cause di cardiomiopia. Ad esempio, i disturbi metabolici ereditari e le sindromi dismorfiche congenite sono più frequenti nei neonati e nei lattanti (vedi Sezione 6.9.1) che nei bambini più grandi o negli adulti, mentre l'amiloidosi da transtiretina *wild-type* (ATTRwt) colpisce nella maggior parte dei casi soggetti adulti di età >65 anni (vedi Sezione 7.6).

La ricostruzione del pedigree familiare di tre-quattro generazioni facilita l'identificazione delle forme mendeliane di ereditarietà e consente di individuare altri membri della famiglia potenzialmente a rischio di sviluppare la malattia⁶². Nell'anamnesi familiare le caratteristiche specifiche da tenere in considerazione comprendono gli eventi di morte prematura (tenendo conto del fatto che le SCD possono talvolta essere riportate come morti accidentali, ad esempio annegamento, incidente stradale inspiegabile e, raramente, nati morti o sindrome della morte improvvisa del lattante), lo scompenso cardiaco inspiegato, il trapianto cardiaco, l'impianto di pacemaker o defibrillatore e la presenza di malattie sistemiche (es. ictus in giovane età, debolezza della muscolatura scheletrica, disfunzione renale, diabete, sordità). La maggior parte delle forme mendeliane di cardiomiopia sono di tipo autosomico dominante, con trasmissione attraverso diverse generazioni da genitori di entrambi i sessi (compreso da padre a figlio maschio) e un rischio del 50% di trasmissione allelica alla prole (anche se, a causa della penetranza incompleta, la percentuale di soggetti affetti in un pedigree individuale sarà inferiore). Quando i soggetti più gravemente colpiti sono di sesso maschile e non vi è trasmissione tra padre e figli maschi dovrebbe essere sospettata la trasmissione legata al cromosoma X (*X-linked*). La

trasmissione autosomica recessiva, il pattern meno comune, è probabile quando entrambi i genitori del probando non risultano affetti dalla patologia e sono consanguinei, sebbene gravi cardiomiopatie autosomiche recessive possano verificarsi anche in assenza di consanguineità familiare^{67,68}. Quando le donne – ma *non* gli uomini – trasmettono la malattia ai figli di entrambi i sessi, dovrebbero essere prese in considerazione le varianti del DNA mitocondriale (Tabella 5). Da sottolineare che l'assenza di malattie familiari non esclude un'origine genetica (vedi Sezione 6.8).

I pazienti con cardiomiopatia possono manifestare dispnea, dolore toracico, palpitazioni, sincope e/o pre-sincope, anche se molti soggetti sviluppano pochi sintomi, se non addirittura nessuno (per la valutazione dei sintomi in specifici sottotipi di cardiomiopatia si rimanda alla Sezione 6.4). Alcuni sintomi non cardiaci sono suggestivi di diagnosi specifiche (Tabella 6). Allo stesso modo, l'esame obiettivo generale può fornire indizi diagnostici in pazienti con cause sindromiche o metaboliche di cardiomiopatia⁶².

Tabella 5. Esempi di pattern ereditari che devono indurre a sospettare una specifica eziologia genetica, raggruppati secondo il fenotipo di cardiomiopatia.

Fenotipo di cardiomiopatia		AD	AR	X-linked	Matrilineare
HCM	Sarcomerica	X			
	Anderson-Fabry			X	
	Danon			X	
	Amiloidosi da TTR	X			
	RASopatia	X	(X)		
	Atassia di Friedreich		X		
	Mitocondriale				
	DNA mitocondriale				X
	DNA nucleare	X	X	X	
DCM	<i>LMNA</i>	X			
	<i>RBM20</i>	X			
	Sarcomerica	X			
	Distrofina			X	
	Emerina			X	
	Sindrome di Barth			X	
	Mitocondriale				
	DNA mitocondriale				X
	DNA nucleare	X	X	X	
NDLVC	<i>LMNA</i>	X			
	<i>DES</i>	X	X		
	<i>FLNC</i>	X			
	<i>PLN</i>	X			
	<i>TMEM43</i>	X			
	<i>RBM20</i>	X			
ARVC	<i>PLN</i>	X			
	Desmosomiale	X	X		
	<i>TMEM43</i>	X			
RCM	Sarcomerica	X			
	<i>DES</i>	X	X		
	<i>FLNC</i>	X			
	<i>BAG3</i>	X			
	RASopatia	X	(X)		

AD, autosomico dominante; AR, autosomico recessivo; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; DCM, cardiomiopatia dilatativa; DNA, acido desossiribonucleico; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; RASopatie, disregolazione della via Ras/proteinchinasi attivata da mitogeni; RCM, cardiomiopatia restrittiva; TTR, transtiretina. (X) indica la presenza di una correlazione tra cardiomiopatia e pattern ereditario.

6.5. Elettrocardiogramma a riposo e ambulatoriale

L'ECG a 12 derivazioni a riposo è spesso il primo test ad indurre il sospetto di una cardiomiopatia. In una limitata percentuale di soggetti con cardiomiopatia l'ECG può essere normale, ma in tutti i sottotipi di cardiomiopatia le alterazioni elettrocardiografiche standard sono di frequente riscontro e possono precedere di molti anni lo sviluppo di un fenotipo morfologico o funzionale evidente, come nel caso di sogget-

ti genotipo-positivi identificati durante uno screening familiare. Quando tali alterazioni vengono interpretate in combinazione con i reperti ecocardiografici e di imaging con CMR, gli elementi distintivi che solitamente sarebbero indicativi di altre condizioni, come l'ischemia o l'infarto miocardico, possono suggerire o fornire indizi per la diagnosi sottostante – unitamente all'età alla diagnosi, al pattern di ereditarietà e alle caratteristiche cliniche associate. Per tale motivo in tutti

Tabella 6. Esempi di segni e sintomi che devono indurre a sospettare una specifica eziologia, raggruppati secondo il fenotipo di cardiomiopatia.

Reperto	Fenotipo di cardiomiopatia				
	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM
Difficoltà di apprendimento, ritardo nello sviluppo	Malattie mitocondriali	Distrofinopatie			Sindrome di Noonan
	Sindrome di Noonan	Malattie mitocondriali			
	Malattia di Danon	Distrofia miotonica			
Sordità neurosensoriale	Malattie mitocondriali	Varianti dell'epicardina			
	NSML	Malattie mitocondriali			
Ridotta acuità visiva	Malattie mitocondriali	<i>CRYAB</i>			
	ATTRv	Distrofia miotonica di tipo 2			
	Malattia di Danon				
	Malattia di Anderson-Fabry ^a				
Disturbi dell'andatura	Atassia di Friedreich	Distrofinopatie	Miopatie miofibrillari		
		Sarcoglicanopatie			
		Miopatie miofibrillari			
Miotonia		Distrofia miotonica			
Parestesia/alterazioni sensoriali/dolore neuropatico	Amiloidosi				Amiloidosi
	Malattia di Anderson-Fabry				
Sindrome del tunnel carpale	ATTR				
Debolezza muscolare	Malattie mitocondriali	Distrofinopatie	Laminopatie		Desminopatie
	Glicogenosi	Sarcoglicanopatie	Desminopatie		
	Varianti di <i>FHL1</i>	Laminopatie			
		Distrofia miotonica			
		Desminopatie			
Ptosi palpebrale	Malattie mitocondriali	Malattie mitocondriali			
		Distrofia miotonica			
Lentiggini	NSML				
Angiocheratoma	Malattia di Anderson-Fabry				
Pigmentazione cutanea e cicatrici		Emocromatosi			
Cheratoderma palmo-plantare e capelli lanosi		Sindrome di Carvajal		Sindromi di Carvajal e Naxos	
		Varianti di <i>DSP</i>	Varianti di <i>DSP</i>	Varianti di <i>DSP</i>	

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ATTR, amiloidosi da transtiretina; ATTRv, amiloidosi ereditaria da transtiretina; DCM, cardiomiopatia dilatativa; DSP, desmoplachina; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; NSML, sindrome di Noonan con lentiggini multiple; RCM, cardiomiopatia restrittiva; TTR, transtiretina.

^aLa cornea verticillata, tipica della malattia di Anderson-Fabry, non provoca di per sé una ridotta acuità visiva.

i soggetti con cardiomiopatia nota o sospetta si raccomanda di eseguire l'ECG alla valutazione clinica iniziale e di ripetere l'esame nei pazienti con diagnosi accertata ogni qualvolta si verifichi una variazione dei sintomi. Spesso l'ECG è aspecifico ma alcune peculiari caratteristiche possono essere

suggestive di una determinata eziologia o diagnosi morfologica, come la presenza di blocco atrioventricolare (AV), il pattern di preeccitazione ventricolare, la distribuzione delle alterazioni della ripolarizzazione o il riscontro di bassi o alti voltaggi del QRS (Tabella 7).

Tabella 7. Esempi di caratteristiche elettrocardiografiche che devono indurre a sospettare una specifica eziologia, raggruppate secondo il fenotipo di cardiomiopatia.

Fenotipo di cardiomiopatia	Reperto	Malattie specifiche da prendere in considerazione
HCM	Intervallo PR breve/preeccitazione	Glicogenosi Malattia di Danon Cardiomiopatia da variante di <i>PRKAG2</i> Malattia di Anderson-Fabry Malattia mitocondriale
	Blocco AV	Amiloidosi Malattia di Anderson-Fabry (fase tardiva) Malattia di Danon Sarcoidosi Cardiomiopatia da variante di <i>PRKAG2</i>
	LVH massiva	Malattia di Danon Glicogenosi (es. Malattia di Pompe) Cardiomiopatia da variante di <i>PRKAG2</i>
	Bassi voltaggi del QRS ^a	Amiloidosi Atassia di Friedreich
	Deviazione assiale superiore del QRS ("asse a nord-ovest")	Sindrome di Noonan
	Onde Q/pattern di pseudoinfarto	Amiloidosi
DCM	Blocco AV	Laminopatia Emery-Dreifuss di tipo 1 Miocardite (in particolare malattia di Chagas, malattia di Lyme, difterite) Sarcoidosi Desminopatia Distrofia miotonica
	Ridotta ampiezza dell'onda P	Emery-Dreifuss di tipo 1 e 2
	Paralisi atriale	Emery-Dreifuss di tipo 1 e 2
	Pattern di infarto posterolaterale	Distrofinopatie Distrofia muscolare dei cingoli Sarcoidosi
	Ampiezza estremamente ridotta del QRS	Variante di <i>PLN</i>
NDLVC	Blocco AV	Laminopatia Desminopatia
	Ampiezza estremamente ridotta del QRS	Variante di <i>PLN</i>
	Bassi voltaggi del QRS + RBBB atipico	Varianti desmosomiali
ARVC	Inversione dell'onda T in V1-V3 + ritardo terminale del QRS +/- bassi voltaggi del QRS in ventricolo destro +/- RBBB atipico	
RCM	Blocco AV	Desminopatia Amiloidosi

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; AV, atrioventricolare; DCM, cardiomiopatia dilatativa; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; *PLN*, fosfolambano; *PRKAG2*, subunità non catalitica gamma-2 della proteinchinasi attivata dall'AMP; QRS, onde Q, R e S all'ECG; RBBB, blocco di branca destro; RCM, cardiomiopatia restrittiva.
^aIn assenza di obesità, versamento pericardico, broncopneumopatia cronica ostruttiva, anomalie toraciche o altre potenziali cause che possono determinare bassi voltaggi.
 Adattata da Rapezzi et al.⁶²

I pazienti con cardiomiopatia possono richiedere una valutazione cardiologica a causa di sintomi correlati ad alterazioni del ritmo cardiaco o ad un'aritmia accertata, come nel caso di bradi- e tachiaritmie, che vanno da battiti prematuri atriali/ventricolari sintomatici ad aritmie ventricolari potenzialmente fatali. La frequenza delle aritmie rilevate durante il monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale è correlata all'età e varia a seconda del sottotipo di cardiomiopatia. Alcune aritmie sono relativamente comuni nel contesto delle cardiomiopatie (es. fibrillazione atriale [AF] o battiti prematuri ventricolari), mentre altre possono essere indicative di una diagnosi specifica. Il monitoraggio elettrocardiografico è quindi utile per la valutazione clinica iniziale e la sua esecuzione ad intervalli regolari consente di valutare il rischio di SCD e ictus.

6.6. Test di laboratorio

I test di laboratorio routinari contribuiscono a rilevare le condizioni extracardiache che possono causare o aggravare la disfunzione ventricolare (es. patologie tiroidee, disfunzione renale e diabete mellito) e la disfunzione d'organo secondaria nei pazienti con scompenso cardiaco severo. Elevate concentrazioni di peptide natriuretico di tipo B (BNP), di frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) e di troponina cardiaca T ad alta sensibilità (hs-cTnT) si associano al rischio di eventi cardiovascolari, scompenso cardiaco e morte e possono essere utili per il monitoraggio diagnostico, prognostico e terapeutico⁶⁹. In tutti i pazienti con sintomi di scompenso cardiaco si raccomanda di eseguire gli esami del sangue routinari per individuare eventuali comorbidità, vale a dire emocromo completo, misurazione dei parametri di funzionalità renale ed epatica, elettroliti, valutazione della funzione tiroidea, glicemia a digiuno e determinazione dell'emoglobina glicata (HbA1c)⁶⁹. Livelli sierici persistentemente elevati di creatinichinasi (CK) possono essere indicativi di miopatie o disturbi neuromuscolari come le distrofinopatie (es. distrofia muscolare di Becker o DCM X-linked), le laminopatie, le desminopatie o, più raramente, la miopatia miofibrillare⁶². I pazienti con ARVC e NDLVC possono presentare elevati livelli di proteina

C-reattiva, specie nel contesto di episodi ricorrenti simil-miocarditici⁷⁰. Elevati livelli sierici di ferro e ferritina e un'elevata saturazione della transferrina possono essere suggestivi di una diagnosi di emocromatosi e devono indurre ad un approfondimento dell'eziologia (primaria vs secondaria) sulla base del test genetico. L'acidosi lattica, la mioglobinuria e la leucocitopenia possono essere indicative di una malattia mitocondriale. Nella Tabella 8 è riportato un elenco dei test di laboratorio raccomandati negli adulti e nei bambini. Dopo valutazione specialistica, nei bambini si rende spesso necessario eseguire ulteriori test per identificare cause metaboliche rare, come la misurazione di lattato, piruvato, pH, acido urico, ammoniaca, chetoni, acidi grassi liberi, profilo della carnitina, acidi organici nelle urine e aminoacidi (vedi Sezione 6.9).

6.7. Imaging multimodale

6.7.1. Considerazioni generali

Le modalità di imaging non invasivo rappresentano la colonna portante della diagnosi e del follow-up dei pazienti affetti da cardiomiopatia e comprendono le tecniche ultrasonografiche, la CMR, la tomografia computerizzata (CT) e le tecniche di medicina nucleare come la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la scintigrafia (Figura 6)^{1,71,72}. I medici dovrebbero sempre soppesare la resa di risultati azionabili rispetto ai costi, vantaggi e limiti di ciascuna metodica, nonché la sicurezza del paziente e l'esposizione del paziente alle radiazioni ionizzanti e al mezzo di contrasto. Devono essere disponibili algoritmi standardizzati per passare in ordine gerarchico dai test più semplici ed economici ai test più complessi e costosi. Per ottimizzare l'appropriatezza è fondamentale garantire un flusso bidirezionale delle informazioni tra il clinico e il tecnico di imaging (*imager*): sulla base delle informazioni disponibili i medici devono elaborare e condividere chiare ipotesi pre-test nell'ottica di agevolare l'interpretazione di nuovi reperti. L'imager deve rispondere in modo altrettanto mirato, valutando la probabilità di diagnosi alternative e astenendosi dal formulare diagnosi che non siano compatibili/plausibili con il contesto clinico generale.

6.7.2. Ecocardiografia

La natura non invasiva e l'ampia disponibilità dell'ecocardiografia rendono questa metodica il principale strumento di imaging, dalla diagnosi iniziale al follow-up. L'ecocardiografia transtoracica (TTE) fornisce importanti informazioni sull'anatomia e sulla funzione globale e regionale RV e LV, nonché sulla funzione valvolare e sulla presenza di ostruzione dinamica, ipertensione polmonare o versamento pericardico⁷¹⁻⁷³. L'imaging della deformazione miocardica (mediante ecocardiografia *speckle tracking* o Doppler tissutale) con analisi dello strain longitudinale globale è un marker più sensibile della EF nel rilevare lieve disfunzione ventricolare (es. in membri familiari con HCM genotipo-positiva, DCM e ARVC^{72,74,75}) e può contribuire a differenziare le diverse eziologie dell'ipertrofia⁷⁶ (es. amiloidosi, HCM e cuore d'atleta). La dispersione meccanica è un indice di contrazione disomogenea ed evidenzia minime alterazioni strutturali che non sarebbe possibile rilevare con altre modalità⁷⁷⁻⁸⁰. L'ecocardiografia tridimensionale fornisce una valutazione affidabile dei volumi delle camere cardiache ma necessita di un'adeguata finestra acustica. Per una migliore defini-

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test di laboratorio nella diagnosi delle cardiomiopatie

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
I test di laboratorio routinari (di primo livello) ^c sono raccomandati in tutti i pazienti con cardiomiopatia sospetta o accertata per valutare l'eziologia, determinare la gravità della malattia e facilitare l'identificazione di manifestazioni extracardiache e la valutazione della disfunzione d'organo secondaria.	I	C
Ulteriori test (di secondo livello) ^c dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con cardiomiopatia che presentano caratteristiche extracardiache per facilitare l'identificazione di cause metaboliche e sindromiche dopo la valutazione specialistica.	IIa	C

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cVedi Tabella 8.

Tabella 8. Test di laboratorio di primo (da eseguire in tutti i pazienti) e secondo livello (da eseguire in pazienti selezionati dopo la valutazione specialistica per identificare specifiche eziologie), raggruppati secondo il fenotipo di cardiomiopia.

Livello	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM
Primo	<ul style="list-style-type: none"> • CK • Funzione epatica • NT-proBNP^a • Proteinuria • Funzione renale • Troponina 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcio • CK • Ferritina • Emocromo completo • Funzione epatica • NT-proBNP^a • Fosfato • Proteinuria • Funzione renale • Ferro sierico • Funzione tiroidea • Troponina • Vitamina D (nei bambini) 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcio • CK • Proteina C-reattiva • Emocromo completo • Funzione epatica • NT-proBNP^a • Fosfato • Proteinuria • Funzione renale • Troponina 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteina C-reattiva • Funzione epatica • NT-proBNP^a • Funzione renale • Troponina 	<ul style="list-style-type: none"> • CK • Ferritina • Emocromo completo • Funzione epatica • NT-proBNP^a • Proteinuria • Funzione renale • Enzima di conversione dell'angiotensina sierico • Ferro sierico • Troponina • Immunofissazione di proteine sieriche e urinarie, ricerca di catene leggere libere
Secondo	<ul style="list-style-type: none"> • Livelli di β-galattosidasi A (nei maschi) e lyso-Gb3 • Profilo della carnitina • Acidi grassi liberi • Immunofissazione delle catene leggere libere • Acido lattico • Mioglobulinuria • Piruvato • PTH • Proteine plasmatiche e urinarie • Acidi organici urinari e aminoacidi plasmatici 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilo della carnitina • Acidi grassi liberi • Acido lattico • Autoanticorpi sierici organo e non organo-specifici • Enzima di conversione dell'angiotensina sierico • Tiamina • Sierologia virale • Acidi organici urinari e aminoacidi plasmatici 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpi sierici organo e non organo-specifici • Sierologia virale 		<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpi organo e non organo-specifici • Enzima di conversione dell'angiotensina sierico

ARVC, cardiomiopia aritmogena del ventricolo destro; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CK, creatinasi; DCM, cardiomiopia dilatativa; HCM, cardiomiopia ipertrofica; Gb3, globotriaosilceramide; NDLVC, cardiomiopia non dilatativa del ventricolo sinistro; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PTH, ormone paratiroideo; RCM, cardiomiopia restrittiva.

^aIn alternativa può essere preso in considerazione il BNP a seconda della disponibilità locale.

zione dell'endocardio in maniera da individuare l'eventuale presenza di ipertrabecolazione, HCM apicale o aneurisma apicale ed escludere la presenza di trombi può essere preso in considerazione l'uso del mezzo di contrasto. L'ecocardiografia da stress può essere utile in pazienti selezionati per valutare l'ischemia miocardica mentre l'ecocardiografia da sforzo è utile nei pazienti sintomatici con HCM per identificare la presenza di LVOTO inducibile (vedi Sezione 7.1.1.3). L'ecocardiografia transesofagea trova indicazione in casi selezionati, ad esempio per escludere la presenza di trombi atriali correlati alla AF, per chiarire il meccanismo di rigurgito mitralico o per programmare un intervento invasivo (es. miectomia settale nella HCM).

Nei bambini è importante che la misurazione delle dimensioni cardiache e dello spessore parietale sia aggiustata secondo le dimensioni corporee utilizzando lo z-score (inteso come il numero di deviazioni standard rispetto alla media della popolazione). Da sottolineare che l'utilizzo dello z-score nella diagnosi delle cardiomiopatie ha delle limitazioni intrinseche, a partire dal fatto che sono stati pubblicati numerosi dati normativi diversi che comportano variazioni significative dello z-score in uno stesso paziente⁸¹. Inoltre, non esistono dati normativi sullo spessore parietale ad eccezione della sua determinazione a livello del setto interventricolare basale o della parete posteriore. La Task Force raccomanda di fare riferimento alle indicazioni fornite dal consorzio Paediatric Heart Network⁸².

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la valutazione ecocardiografica dei pazienti con cardiomiopatia

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Alla valutazione iniziale e durante il follow-up, in tutti i pazienti con cardiomiopatia si raccomanda una disamina completa delle dimensioni cardiache, della funzione sistolica LV e RV (regionale e globale) e della funzione diastolica LV per monitorare la progressione della malattia e facilitare la stratificazione del rischio e il trattamento.	I	B

LV, ventricolare sinistra; RV, ventricolare destra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.7.3. Risonanza magnetica cardiaca

La CMR, oltre ad essere una metodica non invasiva e indipendente dalla finestra acustica, ha il vantaggio di consentire la caratterizzazione tissutale del miocardio. Quest'ultimo aspetto è particolarmente importante nella diagnosi di NDLVC, ARVC, miocardite, amiloidosi, sarcoidosi e altre forme di malattia infiammatoria, e in caso di sovraccarico di ferro/emocromatosi. La CMR è particolarmente utile quando la qualità delle immagini ecocardiografiche è scarsa. La valutazione iniziale dovrebbe includere di routine sequenze cine, T2-pesate, con mappaggio T1 pre e post-mezzo di contrasto e late gadolinium enhance-

ment (LGE). In caso di sospetta emocromatosi, dovrebbe essere utilizzato il mappaggio T2*. I reperti di CMR possono fornire importanti indizi eziologici (Figura 7), con potenziali implicazioni terapeutiche (Tabella 9) e dovrebbero essere valutati, congiuntamente ai risultati dell'analisi genetica e alle altre caratteristiche cliniche, da operatori esperti in imaging cardiaco e nella valutazione delle malattie del miocardio. L'esecuzione seriata della CMR durante il follow-up, ogni 2-5 anni a seconda della gravità iniziale e del decorso clinico, può contribuire a valutare la progressione della malattia ed i benefici della terapia (es. determinazione del volume extracellulare [ECV] nell'amiloidosi o dell'accumulo di ferro nell'emocromatosi) e dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti con cardiomiopatia.

6.7.3.1. Considerazioni particolari

- Le recenti tecniche più avanzate di CMR consentono di eseguire scansioni in tempi più rapidi senza dover ricorrere all'anestesia generale anche nei bambini molto piccoli¹⁰³. Nei bambini (e negli adulti) che devono necessariamente essere sottoposti a CMR in anestesia generale, occorre tenere conto dei rischi e dei benefici correlati alla procedura.
- Gli artefatti di imaging causati da dispositivi elettronici impiantabili cardiaci che in passato comportavano diverse limitazioni all'esecuzione della CMR¹⁰⁴⁻¹¹⁰, possono oggi essere ridotti ricorrendo ad una serie di accorgimenti, ad esempio riducendo la disomogeneità, avvalendosi di aggiustamenti tecnici e di sequenze speciali, che consentono

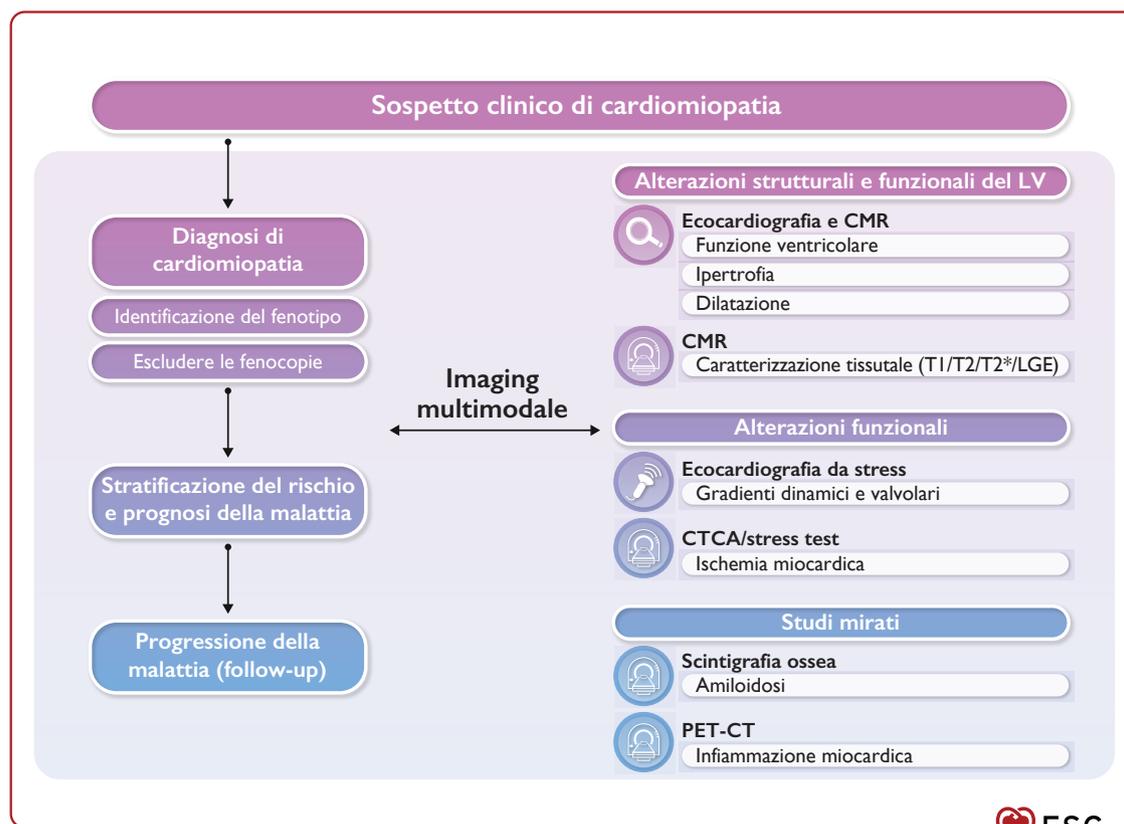


Figura 6. Processo di imaging multimodale nelle cardiomiopatie.

CMR, risonanza magnetica cardiaca; CT, tomografia computerizzata; CTCA, angio-tomografia computerizzata coronarica; LGE, late gadolinium enhancement; LV, ventricolo sinistro; PET, tomografia ad emissione di positroni.

Fenotipo di cardiomiopatia	Reperto	Esempi di CMR	Specifiche patologie da considerare
HCM	LGE posterolaterale e LVH concentrica bassi valori di T1 nativo		Malattia di Anderson-Fabry
	LGE subendocardico diffuso, elevati valori di T1 nativo		Amiloidosi
	Distribuzione medio-parietale a chiazze nelle aree ipertrofiche		HCM sarcomerica
DCM	T2* breve		Emocromatosi
	LGE subepicardico		Post-miocardite
	LGE epicardico a livello della parete laterale		Distrofinopatia
	LGE subepicardico e medio-laterale a livello del setto basale +/- estensione alla parete inferolaterale e ai punti di inserzione del RV		Sarcoidosi
	LGE trasmurale apicale		Malattia di Chagas
NDLVC	Pattern di LGE subepicardico e/o con distribuzione ad anello		Varianti di DSP Varianti di FLNC Varianti di DES
	LGE medio-parietale settale		Laminopatia
ARVC	Infiltrazione fibro-adiposa e LGE (a livello trasmurale del RV + medio-parietale - subepicardico a livello della parete libera del LV)		Varianti desmosomiali
RCM	Obliterazione parziale del LV o apicale del RV + LGE a livello endocardico		EMF/ipereosinofilia



Figura 7. Esempi di particolari aspetti della caratterizzazione tissutale alla risonanza magnetica cardiaca suggestivi di eziologie specifiche, raggruppati in base al fenotipo di cardiomiopatia.

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; CMR, risonanza magnetica cardiaca; DCM, cardiomiopatia dilatativa; DES, desmina; DSP, desmoplachina; EMF, fibrosi endomiocardica; FLNC, filamina C; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LGE, late gadolinium enhancement; LV, ventricolo sinistro; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; RCM, cardiomiopatia restrittiva; RV, ventricolo destro.

Esempi di particolari aspetti della caratterizzazione tissutale alla CMR suggestivi di eziologie specifiche (quarta colonna), raggruppati in base al fenotipo di cardiomiopatia (prima colonna). Gli aspetti particolari alle immagini di CMR (terza colonna) corrispondono ai reperti indicati (seconda colonna).

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

di limitare il tasso di studi non interpretabili a uno su cinque^{111,112}. La CMR può quindi essere presa in considerazione nei pazienti con dispositivi compatibili o con la maggior parte dei dispositivi non compatibili purché vengano messi in atto appropriati protocolli¹¹³.

- La fibrosi sistemica nefrogenica è una complicanza rara osservata in pazienti con chelati lineari instabili di gadolinio di prima generazione e grave malattia renale¹¹⁴. Tuttavia, i mezzi di contrasto a base di gadolinio possono essere somministrati in modo sicuro nei pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata >30 ml/min/1.73 m² e con l'utilizzo dei nuovi mezzi di contrasto lineari o macrociclici a base di gadolinio non sono stati praticamente documentati casi di fibrosi sistemica nefrogenica. Le nuove modalità di CMR e le procedure di mappaggio, che permettono di acquisire numerose informazioni e non richiedono l'uso del mezzo di contrasto, sono particolarmente preziose per la valutazione dei pazienti con grave compromissione renale affetti da malattia di Anderson-Fabry o amiloidosi cardiaca¹¹⁵⁻¹¹⁷.
- L'utilizzo del mezzo di contrasto a base di gadolinio non è generalmente consigliato in gravidanza a causa del rischio di outcome avversi per il feto e il neonato¹¹⁸.

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'indicazione alla risonanza magnetica cardiaca nei pazienti con cardiomiopatia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La CMR con mezzo di contrasto è raccomandata alla valutazione iniziale nei pazienti con cardiomiopatia ^{10,90,116,119-143} .	I	B
La CMR con mezzo di contrasto dovrebbe essere presa in considerazione durante il follow-up nei pazienti con cardiomiopatia per monitorare la progressione della malattia e facilitare la stratificazione del rischio e il trattamento ^{89,90,120-122,127,129,136-147} .	IIa	C
La CMR con mezzo di contrasto dovrebbe essere presa in considerazione per il follow-up seriato e la valutazione della risposta al trattamento nei pazienti con amiloidosi cardiaca, malattia di Anderson-Fabry, sarcoidosi, cardiomiopatie infiammatorie ed emocromatosi con coinvolgimento cardiaco ¹⁴⁸⁻¹⁵² .	IIa	C
Nei familiari con cardiomiopatia nei quali sia stata identificata una variante responsabile della patologia, la CMR con mezzo di contrasto dovrebbe essere presa in considerazione nei familiari genotipo-positivi/fenotipo-negativi per facilitare la diagnosi e individuare tempestivamente la malattia ^{10,122,126,128,129,135-143,145,153-159} .	IIa	B
Nei casi di cardiomiopatia familiare senza diagnosi genetica, la CMR con mezzo di contrasto può essere presa in considerazione nei familiari fenotipo-negativi per facilitare la diagnosi e individuare tempestivamente la malattia ^{10,128} .	IIb	C

CMR, risonanza magnetica cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 9. Risultati azionabili di frequente riscontro all'imaging multimodale.

Parametro/reperto	Azione
RWMA all'ecocardiografia o alla CMR	Induce il sospetto di concomitante CAD, miocardite, ARVC, NDLVC o sarcoidosi
Disfunzione sistolica all'ecocardiografia o alla CMR	Valutazione del rischio nella DCM, NDLVC e ARVC; valutazione dell'efficacia del trattamento
Misurazione dello spessore parietale all'ecocardiografia o alla CMR	Diagnosi di HCM (se l'ecocardiografia non è dirimente); stratificazione del rischio nella HCM
Disfunzione diastolica all'ecocardiografia	Giustifica i sintomi; valutazione dell'efficacia del trattamento
Dimensioni dell'atrio sinistro all'ecocardiografia	Stima del rischio di SCD nella HCM; screening sistematico per AF in caso di dilatazione dell'atrio sinistro
LVOTO nella HCM all'ecocardiografia a riposo/da sforzo	Giustifica i sintomi; orienta il trattamento
Valutazione non invasiva delle pressioni polmonari	Giustifica i sintomi; orienta il trattamento
Caratterizzazione tissutale alla CMR	Diagnosi; valutazione del rischio
Infiammazione alla CMR o alla ¹⁸ F-FDG-PET	Diagnosi; valutazione dell'efficacia del trattamento nelle cardiomiopatie infiammatorie

¹⁸F-FDG-PET, tomografia ad emissione di positroni con ¹⁸F-fluorodesossiglucosio; AF, fibrillazione atriale; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; CAD, malattia coronarica; CMR, risonanza magnetica cardiaca; DCM, cardiomiopatia dilatativa; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; RWMA, alterazione della cinetica parietale regionale; SCD, morte cardiaca improvvisa.

6.7.4. Tomografia computerizzata e tecniche di medicina nucleare

In alcuni sottogruppi selezionati di pazienti con cardiomiopatia possono essere utilizzate altre modalità di imaging, come le tecniche basate sulla medicina nucleare e la CT^{160,161}. Le indicazioni e il rapporto rischio-beneficio devono essere valutati su base individuale, tenendo sempre conto delle questioni relative alla radioprotezione, soprattutto nei soggetti più giovani. Le tecniche di medicina nucleare sono particolarmente utili nella diagnosi eziologica dell'amiloidosi cardiaca (vedi Sezione 7.7). La ¹⁸F-FDG-PET è utile nell'identificazione dell'infiammazione miocardica associata a sarcoidosi attiva e in linea di massima anche in altre forme atipiche di miocardite¹⁶²⁻¹⁶⁴. Tuttavia, una scansione negativa non esclude la presenza di sarcoidosi nella sua forma inattiva. Nei pazienti con HCM, DCM e malattia di Anderson-Fabry, la PET con H₂¹⁵O o ¹³NH₃ dipiridamolo o regadenoson è stata utilizzata per valutare la disfunzione microvascolare, un importante fattore predittivo di outcome avverso¹⁶⁵. Tuttavia, questo test non ha attualmente un ruolo nella diagnosi eziologica (es. nella differenziazione delle fenocopie) ed è in gran parte limitato a scopi di ricerca.

L'imaging con CT viene utilizzato prevalentemente nei pazienti con sospetta cardiomiopia per escludere la presenza di CAD, sia ai fini di una diagnosi alternativa (es. in soggetti con fenotipi di DCM, NDLVC o ARVC) sia per la valutazione di comorbidità che possono influenzare le manifestazioni cliniche e il decorso. Nei bambini e negli adolescenti, l'angio-CT può essere utile per escludere malformazioni vascolari congenite (es. origine anomala dell'arteria coronaria sinistra dall'arteria polmonare [ALCAPA] o ritorno venoso anomalo polmonare). L'imaging standard con CT fornisce ulteriori informazioni riguardo a concomitanti patologie polmonari (es. sarcoidosi), alle malattie del pericardio e alle deformità della parete toracica che si ripercuotono sul cuore.

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la tomografia computerizzata e le tecniche di medicina nucleare

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La scintigrafia con tracciante osseo (DPD/PYP/HMDP) è raccomandata nei pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca ATTR-relata per facilitare la diagnosi ¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ .	I	B
La CT cardiaca con mezzo di contrasto dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con sospetta cardiomiopia che presentano un inadeguato imaging ecocardiografico o controindicazioni alla CMR ^{169,170} .	IIa	C
Nei pazienti con sospetta cardiomiopia dovrebbe essere preso in considerazione l'imaging mediante CT per escludere la presenza di cardiopatia congenita o acquisita quale causa dell'anomalia miocardica rilevata ¹⁷¹ .	IIa	C
La ¹⁸ F-FDG-PET dovrebbe essere presa in considerazione per il work-up diagnostico nei pazienti con cardiomiopia nei quali si sospetti la presenza di sarcoidosi cardiaca ^{164,172,173} .	IIa	C

¹⁸F-FDG-PET, tomografia ad emissione di positroni con ¹⁸F-fluorodesossiglucosio; ATTR, amiloidosi da transtiretina; CMR, risonanza magnetica cardiaca; CT, tomografia computerizzata; DPD, 3,3-difosfono-1,2-acido propan-dicarbossilico; HMDP, idrossimetilene difosfonato; PYP, pirofosfato.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.7.5. Biopsia endomiocardica

La EMB con quantificazione immunoistochimica delle cellule infiammatorie e per l'identificazione dei genomi virali costituisce il "gold standard" per rilevare uno stato infiammatorio del muscolo cardiaco. Può confermare la diagnosi di malattia autoimmune in pazienti con scompenso cardiaco inspiegato e sospetta miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, vasculite e sarcoidosi. In caso di sospetta cardiomiopia da accumulo o mitocondriale dovrebbe essere impiegata la microscopia elettronica. La EMB dovrebbe essere riservata a situazioni specifiche dove i risultati possono influire sulla gestione terapeutica dopo accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio. È importante sottolineare che la EMB non è del tutto esente da rischi e deve essere eseguita da team esperti. Analogamente, il work-up diagnostico di una biopsia dovrebbe essere eseguito da anatomo-patologi esperti di cardiomiopatie.

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la biopsia endomiocardica nei pazienti con cardiomiopia

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con sospetta cardiomiopia dovrebbe essere presa in considerazione la EMB per facilitare la diagnosi e il trattamento quando i risultati delle altre indagini cliniche siano suggestivi di infiammazione del miocardio, infiltrazione miocardica o malattia da accumulo che non possono essere rilevati mediante altre metodiche ¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ .	IIa	C

EMB, biopsia endomiocardica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.8. Test e counseling genetico

6.8.1. Architettura genetica

Le forme familiari di cardiomiopia mostrano diverse modalità di ereditarietà. Negli ultimi 30 anni, la valutazione dei geni si è concentrata prevalentemente sull'identificazione di quei geni responsabili di patologie mendeliane (monogeniche) che più frequentemente mostrano una trasmissione autosomica dominante, sebbene siano stati osservati anche altri modelli di ereditarietà come quella autosomica recessiva, X-linked e mitocondriale (matrilineare) (Tabella 5). Nella Tabella 10 sono elencati i principali geni attualmente associati a diversi tipi di cardiomiopia. Le cardiomiopatie sono caratterizzate da una marcata eterogeneità genetica e allelica, cioè molte varianti diverse in molti geni diversi possono causare lo stesso fenotipo. Alcune rare varianti patogene associate alle cardiomiopatie spesso mostrano fenomeni di penetranza incompleta e correlata all'età e un'espressività variabile^{178,179}. Tutto ciò sta ad indicare che non tutti i soggetti portatori di una variante causativa manifestano la malattia e, tra coloro che invece la sviluppano, vi è un'ampia variabilità nell'età di insorgenza e nella severità della malattia. Pertanto, mentre alcuni soggetti possono presentare una malattia grave che richiede il trapianto cardiaco in giovane età, altri possono non manifestare la malattia nell'arco dell'intera vita o esserne affetti solo in maniera lieve. Questa variabilità può essere imputabile all'eterogeneità delle varianti causative, al contributo aggiuntivo di fattori non genetici (clinici, ambientali) (es. l'ipertensione nella HCM¹⁸⁰, l'esercizio fisico nella ARVC¹⁸¹) e alla co-ereditarietà di ulteriori fattori genetici, che agiscono esacerbando o attenuando l'effetto della principale variante genetica mendeliana sul fenotipo. Questa è un'area attiva di ricerca e recenti studi di associazione sull'intero genoma condotti in pazienti con HCM hanno fornito forti evidenze sul ruolo modulatore di varianti genetiche comuni che singolarmente hanno un effetto limitato ma collettivamente modulano gli effetti delle varianti mendeliane (Figura 8)^{182,183}.

Tra le varie cardiomiopatie, la percentuale di casi con una diagnosi genetica attendibile (in cui sia stata identificata una probabile variante genetica mendeliana causativa) è relativamente bassa (es. ~40% nella HCM¹²⁴ e ~30% nella DCM¹⁸⁴⁻¹⁸⁶). Studi di associazione sull'intero genoma di varianti comuni nella HCM e nella DCM hanno fornito evidenze empiriche di una sostanziale ereditarietà poligenica in queste cardiomiopatie^{182,183,187}. Contrariamente all'ereditarietà mendeliana, dove una singola variante ad ampio effetto determina sostanzialmente la suscettibilità al disturbo, l'ereditarietà complessa si basa sulla co-ereditarietà di più varianti di suscettibilità. Sebbene non ancora studiate in maniera sistematica, oltre alle varianti

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

Tabella 10. Panoramica dei geni associati a cardiomiopatie monogeniche e non sindromiche ed il loro contributo ai differenti fenotipi di cardiomiopatia.

Gene	Fenotipo di cardiomiopatia					Fenotipo associato
	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM	
ABCC9	● ^a	○				^a Sindrome di Cantu
ACTA1	○					
ACTC1	●	●	●	○	●	
ACTN2 ^b	●	●				
ALPK3	●					
ANKRD1	○	○				
BAG3	● ^a	●●			●	^a Miopatia miofibrillare
CACNA1C	● ^c					^c Sindrome di Timothy
CACNB2						
CALR3						
CASQ2						
CAV3	● ^a					^a Caveolinopatia
CDH2				○		
COX15	● ^a					^a Sindrome di Leigh
CRYAB	● ^a					^a Alfa-B cristallinopatia
CSRP3	●	○				
CTF1		○				
CTNNA3				○		
DES	● ^c	●	●	●	●	^c Desminopatia
DMD		● ^c	●			^c MD progressiva X-linked
DMPK			●			
DSC2				●●		
DSG2		○		●●		
DSP	○	●●	●	●		
DTNA		○	●			
EYA4		○				
FHL1	● ^c					^c MD di Emery-Dreifuss
FLNC	● ^c	●●	●	●	●	^c Miopatia miofibrillare
FHOD3						
FXN	● ^a					^a Atassia di Friedreich
GAA	● ^a					^a Malattia di Pompe
GATA4			●			
GATAD1		○				
GLA	● ^c					^c Malattia di Anderson-Fabry
HCN4			●			
ILK		○	●			
JH2	●	●				
JUP				● ^a		Malattia di Naxos (sindrome cardio-cutanea)
KCNQ1	○					
KLF10	○					
LAMA4		○				
LAMP2	● ^c					^c Malattia di Danon
LDB3	● ^a	○	●	○		^a Miopatia miofibrillare

(continua)

Tabella 10. (segue)

Gene	Fenotipo di cardiomiopatia					Fenotipo associato
	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM	
LMNA		●●	○	○		
LRRC10		○				
IB1		○	○			
MYBPC3	●●●	○	○	○	○	
MYH6	○	○				
MYH7	●●●	●●	○	○	○	
MYL2	●●	○	○	○	○	
MYL3	●●	○	○	○	○	
MYLK2	○					
MYOM1	○					
MYOZ2	○					
MYPN	○	○			○	
NEBL		○				
NEXN	○	●				
NKK2-5		○	○			
NNT			○			
NONO			○			
NPPA		○				
OBSCN	○	○	○			
PDLIM3	○	○				
PKP2		○		●●●		
PLEKHM2		○				
PLN ^b	●	●	○	●		
PRDM16		○	○			
PRKAG2	● ^c					^c Cardiomiopatia da variante di PRKAG2
PSEN1		○				
PSEN2		○				
PTPN11	● ^c					^c Sindrome di Noonan
RAF1	● ^c					^c Sindrome di Noonan
RBM20		●●	○			
RIT1	● ^c					^c Sindrome di Noonan
RYR2			○	○		
SCN5A		●	○	○		
SGCD		○				
SLC25A4	● ^a					^a Malattia mitocondriale
TAZ			○			
TBX5			○			
TBX20		○	○			
TCAP	○	○				
TGFB3				○		
TJP1				○		
TMEM43		○	○	● ^a		
TMEM70			○			
TMPO	○	○				

(continua)

Tabella 10. (segue)

Gene	Fenotipo di cardiomiopatia					Fenotipo associato
	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM	
<i>NNC1</i>	○	●		○		
<i>TNNI3</i>	●●	○		○	○	
<i>TNNI3K</i>		○				
<i>TNNT2</i>	●●●	●●	○	○	○	
<i>TPM1</i>	●	○	○	○	○	
<i>TRIM63</i>	○					
<i>TTN</i>	○	●●●	○	○	○	
<i>TTR</i>	●					Amiloidosi da transtiretina
<i>VCL</i>	○	○				

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; DCM, cardiomiopatia dilatativa; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; MD, distrofia muscolare; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; RCM, cardiomiopatia restrittiva.

Basata sui tentativi di validazione dei geni di ClinGen^{189-191a}; OOO: molto comune (>10% dei casi testati); OO: comune (1-10% dei casi testati); O: meno comune (<1% dei casi testati); cerchio blu scuro: evidenze forti/definitive; cerchio blu chiaro: evidenze moderate; cerchio bianco: evidenze limitate, assenti o confutate/controverse; celle vuote: non classificati; cerchio grigio: descrizione disponibile (generalmente raro, casi sporadici) ma non ancora classificato/valutato da ClinGen. La resa può essere superiore in sottogruppi con fenotipi più specifici, ad esempio la resa del test per *LMNA* è maggiore nei soggetti con DCM e disturbi della conduzione. Essendo la NDLVC una nuova descrizione fenotipica, non sono stati ancora formalmente refertati i geni associati a questo fenotipo. I valori riportati si basano sulla refertazione delle cardiomiopatie dove lo spettro fenotipico si presuppone comprenda la NDLVC.

^aGeni associati a presentazioni sindromiche che possono comprendere la cardiomiopatia come tratto distintivo ma in cui non si prevede che la cardiomiopatia sia l'unica caratteristica o la caratteristica di presentazione della sindrome.

^b*ACTN2* e *PLN* possono presentare un quadro fenotipico misto che può non rientrare nelle descrizioni classiche di cardiomiopatia.

^cGeni associati a presentazioni sindromiche che possono comprendere la cardiomiopatia come tratto distintivo e in cui la cardiomiopatia può essere l'unica caratteristica o la caratteristica di presentazione della sindrome. Questi vengono talvolta definiti genocopie. Ad esempio, *GLA* è stato dimostrato essere un gene causativo della HCM, in quanto responsabile della malattia di Anderson-Fabry che può manifestarsi con LVH soddisfacendo i criteri diagnostici per HCM.

comuni di limitato effetto, anche le varianti ad effetto intermedio con entità e frequenza dell'effetto a metà tra le varianti comuni e quelle mendeliane possono verosimilmente contribuire a tale complessa ereditarietà¹⁸⁸. È plausibile che le cardiomiopatie si collochino lungo un continuum di complessità genetica, con forme mendeliane da una parte, determinate fondamentalmente dall'ereditarietà di una variante genetica ultrarara ad ampio effetto, e forme altamente poligeniche dall'altra (vedi Figura 8). Le varianti che contribuiscono alla suscettibilità alla malattia nel contesto di un'ereditarietà complessa probabilmente si sovrappongono a quelle che modulano la penetranza e l'espressività nella forma mendeliana della malattia^{182,183}.

6.8.2. Test genetico

L'esecuzione del test genetico dei geni mendeliani è divenuta una procedura standard nella gestione clinica delle famiglie affette³. I test di prima linea devono essere focalizzati sui geni fortemente associati al fenotipo di presentazione. Qualora il test iniziale non identifichi uno specifico gene causativo ma permane il forte sospetto di malattia monogenica, può essere indicato un sequenziamento o un'analisi più estesa, a seconda della struttura familiare e di altri fattori. Nel caso in cui sia stata accertata una causa genetica in un membro della famiglia, gli altri familiari possono sottoporsi al test alla ricerca della sola variante causativa.

Il test genetico in un soggetto affetto da cardiomiopatia (noto come *test di conferma* o test diagnostico) è raccomandato quando possa: a) confermare la diagnosi; b) fornire informazioni sulla prognosi; c) orientare la strategia di trattamento; o d) fornire informazioni in merito alla gestione riproduttiva. Il test genetico in un soggetto affetto, anche se difficilmente determinerà una modifica del trattamento, può essere indicato

quando vi siano parenti che ne possono derivare un beneficio, in particolare quando non sia stata determinata una specifica eziologia genetica e vi siano parenti destinati ad essere arruolati in un programma di sorveglianza longitudinale che potrebbero evitare qualora venisse formulata una diagnosi genetica nella famiglia (Tabella 11). Il test può rivelarsi utile anche in contesti più ampi, persino quando non consenta di orientare con certezza la gestione immediata ma, ad esempio, una diagnosi genetica può avere favorevoli ripercussioni psicologiche su un paziente che tenta di capire il motivo della propria malattia.

Qualora in un soggetto con cardiomiopatia sia stata formulata una diagnosi genetica attendibile, può essere indicato eseguire il test genetico nei parenti clinicamente non affetti a prescindere dall'età, anche nei bambini molto piccoli (cosiddetto *test a cascata*, test predittivo o test pre-sintomatico). Nel caso in cui le indagini sui geni della malattia associati allo specifico fenotipo portino ad identificare una variante patogena/probabilmente patogena (P/LP) in un paziente indice, può essere proposto il test genetico a cascata nei parenti di primo grado a rischio, con counseling genetico pre-test (vedi Sezione 6.8.3). In uno scenario in cui un parente di primo grado è deceduto, dovrebbe essere presa in considerazione anche la valutazione dei parenti stretti (cioè i parenti di secondo grado del paziente indice).

I soggetti che risultano non essere portatori della variante familiare possono generalmente essere esentati dal sottoporsi a follow-up clinico, mentre in coloro che risultano portatori della variante familiare si raccomanda che siano sottoposti a valutazione clinica e solitamente a sorveglianza continua. Il test a cascata non è indicato quando sia stata identificata una variante di significato incerto nel probando.

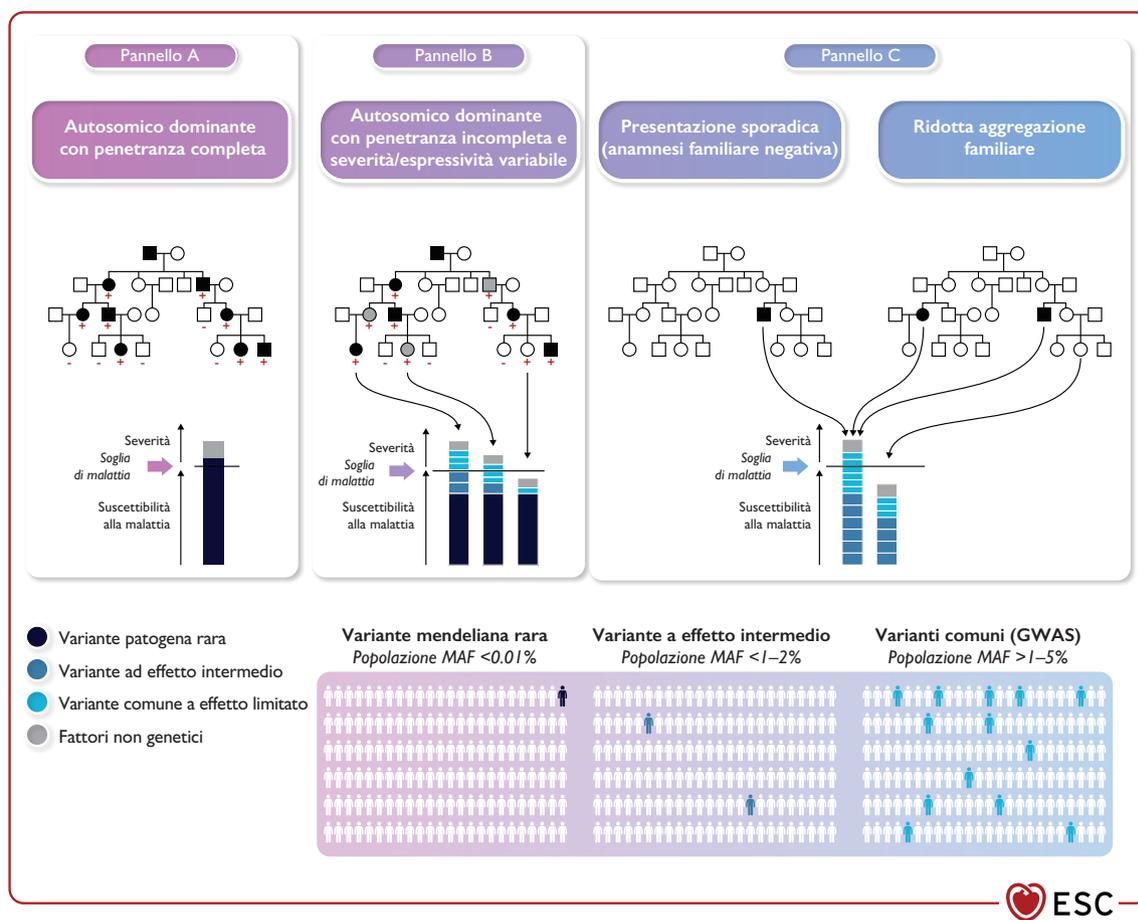


Figura 8. Architettura genetica delle cardiomiopatie.

GWAS, studio di associazione sull'intero genoma; MAF, minore frequenza allelica.

Le cardiomiopatie possono essere mendeliane, causate da varianti genetiche estremamente rare nella popolazione generale con un effetto rilevante. Tali varianti possono avere una penetranza completa, vale a dire che tutti i soggetti del nucleo familiare portatori della variante sono affetti dalla patologia (pannello A). Tuttavia, una singola variante non è di per sé sufficiente a produrre il fenotipo della malattia ed il suo effetto è determinato dalla co-ereditarietà di fattori genetici modulatori e da fattori non genetici (pannello B). Oltre ad una maggiore penetranza della malattia, queste varianti modulatrici influiscono anche sulla gravità della malattia (pannello B). Si ritiene che i fattori genetici modulatrici comprendano varianti comuni a effetto ridotto a livello individuale e varianti a effetto intermedio che hanno una frequenza nella popolazione a metà tra quella delle varianti comuni e delle varianti rare. Alcuni pazienti presentano un'etiologia più complessa (ereditarietà poligenica/non mendeliana) nei quali per raggiungere la soglia della malattia occorre che vi sia un considerevole numero di fattori genetici non mendeliani e fattori non genetici (pannello C). Questi pazienti mostrano generalmente una presentazione sporadica o un clustering familiare della malattia meno pronunciato. Gli alberi genealogici mostrano i membri familiari di sesso maschile (quadrati) e di sesso femminile (cerchi) affetti dalla malattia (cerchi e quadrati neri), con fenotipo incompleto (cerchi e quadrati grigi) o non affetti (cerchi e quadrati bianchi). La presenza o l'assenza della variante di interesse è contrassegnata rispettivamente da "+" e da "-".

Il sequenziamento può essere indicato anche per l'analisi di segregazione (piuttosto che come test diagnostico) per orientare l'interpretazione di una variante di significato incerto riscontrata in un soggetto affetto. Tale opzione è generalmente da considerarsi percorribile limitatamente ai soggetti chiaramente affetti o ai fini dell'esecuzione del test nei genitori per identificare una variante *de novo*. In queste circostanze, il counseling genetico deve essere mirato a comunicare in maniera esplicita ai familiari che non si tratta di un test diagnostico, ma piuttosto che il test contribuirebbe a delucidare la patogenicità della variante di significato incerto.

Infine, la valutazione dei geni cardiaci al fine di acquisire risultati secondari nel caso di dati generati nel contesto di test genetici effettuati per un'altra indicazione clinica (nota anche come screening opportunistico) può essere ragionevole quando sia noto il bilancio rischi-benefici e il costo sia accettabile.

Se il bilancio rischi-benefici è favorevole, può essere ragionevole anche uno screening di popolazione più ampio. Allo stato attuale non esistono dati sufficienti per valutare il bilancio rischi-benefici in entrambi i contesti e, pertanto, ciò deve essere effettuato solo nell'ambito della ricerca nell'ottica di ottenere tali informazioni. In questo contesto è fondamentale un accurato counseling genetico per spiegare appieno i benefici ed i rischi. Al momento, i dati disponibili per valutare questo bilancio sono estremamente limitati e costituiscono un'importante lacuna nelle evidenze. Negli Stati Uniti, l'American College of Medical Genetics and Genomics ha raccomandato che i geni associati alla cardiomiopatia siano valutati per ricerche secondarie ogniqualvolta venga intrapreso un ampio sequenziamento clinico, indipendentemente dall'indicazione iniziale per il test^{192,193}, ma ad oggi non esiste un consenso internazionale su tale raccomandazione.

Tabella 11. Utilità del test genetico nelle cardiomiopatie.

Per il paziente
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi: Nel soggetto affetto, la diagnosi di cardiomiopia è formulata fundamentalmente sulla base della definizione fenotipica della malattia, a prescindere dall'eziologia genetica. Tuttavia, mediante appropriato counseling genetico e fermo restando che solo il riscontro di una variante P/LP innescherà l'azione clinica, il test genetico può rivelarsi utile nel chiarire i casi borderline (es. quando si rilevi la presenza di LVH nel contesto di ipertensione lieve o controllata ma il medico non è in grado di differenziare con certezza una HCM sarcomerica precoce da una fenocopia di ipertensione arteriosa). Il test genetico consente anche di identificare le genocopie, cioè quelle condizioni genetiche distinte che simulano una particolare cardiomiopia. • Prognosi: La diagnosi genetica consente di acquisire informazioni prognostiche in un numero sempre maggiore di condizioni. Ad esempio, la DCM imputabile a varianti del gene <i>LMNA</i> è gravata da una prognosi infausta che richiede una sorveglianza più intensiva, nonché una modifica delle soglie decisionali terapeutiche che prevede una soglia inferiore per l'impianto di ICD in prevenzione primaria. • Terapia: Una diagnosi genetica può di per sé stratificare la scelta della terapia. Oltre alle decisioni relative all'impianto di ICD in prevenzione primaria, sono stati definiti o sono in corso di valutazione sempre più trattamenti per uno specifico sottotipo molecolare di cardiomiopia. Parimenti, la disponibilità di toolbox sempre più sofisticati per la manipolazione del genoma apre la possibilità di ulteriori terapie mirate a sostituire, modificare o rimuovere i geni e i trascritti alterati responsabili delle cardiomiopatie non appena viene identificata nel paziente una specifica eziologia molecolare. • Consulenza riproduttiva: Una diagnosi genetica indirizza la consulenza riproduttiva e il trattamento di un adulto affetto e/o dei genitori di un bambino affetto, consentendo di fornire consigli personalizzati sul pattern di ereditarietà e sul rischio di trasmissione alla prole futura e contribuendo così alla gestione del rischio, ad esempio mediante la diagnostica prenatale o la diagnosi genetica pre-impianto.
Per i parenti
<ul style="list-style-type: none"> • Le cardiomiopatie sono caratterizzate da una penetranza incompleta e correlata all'età estremamente variabile, pertanto è molto difficile identificare clinicamente quei parenti che non sono a rischio di sviluppare la malattia. Una valutazione sporadica normale è di scarsa utilità e i parenti che non risultano affetti da cardiomiopia alla valutazione iniziale potrebbero necessitare di una sorveglianza longitudinale a lungo termine. Il test genetico consente di eliminare tale incertezza: un soggetto non portatore della variante genetica responsabile della malattia nei suoi familiari può essere ampiamente rassicurato e dimesso senza ricorrere alla sorveglianza, mentre un soggetto portatore della variante causativa può essere sottoposto a stretto follow-up e verosimilmente a trattamento tempestivo.

DCM, cardiomiopia dilatativa; HCM, cardiomiopia ipertrofica; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; LMNA, lamina A/C; P/LP, patogena/probabilmente patogena.

6.8.2.1. Cardiomiopatie non mendeliane e implicazioni per il test genetico

Le sezioni precedenti trattavano dell'esecuzione del test genetico allo scopo di identificare le forme monogeniche di cardiomiopia, ma il fatto che un numero considerevole di cardiomiopatie ha un'architettura genetica più complessa comporta importanti implicazioni nell'utilizzo di questo test.

L'assenza di una variante monogenica al test genetico convenzionale (cioè al sequenziamento di varianti rare ad ampio effetto) apre tre possibilità: a) vi è una causa monogenica che non è stata identificata (cioè che non è stata rilevata o riconosciuta come causativa ai test attuali); b) la cardiomiopia non ha un'eziologia genetica; o c) la cardiomiopia è dovuta al concorso di più varianti ad effetto ridotto a livello individuale (Figura 8). Dati recenti suggeriscono che per molte cardiomiopatie, in assenza di una variante causativa rara al test genetico completo, è improbabile che l'eziologia sia monogenica^{182,183,194}, il che implica un diverso modello di ereditarietà, con un rischio minore nei parenti di primo grado, al punto che se la valutazione clinica iniziale è rassicurante può anche non essere indicata la sorveglianza continua. L'utilizzo del test genetico allo scopo di identificare i familiari che verosimilmente non hanno una malattia monogenica potrà rappresentare in futuro una possibile applicazione dei test convenzionali, ma al momento le evidenze che stanno emergendo non sono ancora definitive.

Gli score di rischio poligenico (PRS) (talvolta denominati score di rischio genomico) rappresentano un'altra forma di test genetico che potrebbe rivelarsi utile in futuro nella gestio-

ne delle cardiomiopatie. Anziché cercare di identificare una singola variante genetica responsabile della malattia, vengono valutate molte varianti nell'intero genoma, ciascuna associata ad un effetto ridotto sul rischio di malattia, e viene calcolato uno score che stima il rischio aggregato^{182,183,195-197}. Ad oggi, non è stato ancora dimostrato il valore di un PRS nella gestione clinica delle cardiomiopatie e l'accesso al counseling genetico sarà sempre più importante per comunicare i rischi e le incertezze ai pazienti e ai loro familiari.

6.8.2.2. Report del test genetico e interpretazione delle varianti

Molti laboratori di diagnostica genetica utilizzano un framework standardizzato per interpretare e riportare i risultati dei test genetici diagnostici^{3,198-200}. Un test negativo in un probando sta ad indicare che non sono state identificate varianti causative in un gene noto per essere associato alla malattia. Ciò non significa necessariamente che il paziente non sia affetto da una malattia genetica, ma riflette piuttosto le nostre attuali limitate conoscenze dell'architettura genetica delle cardiomiopatie ereditarie. Per un'analisi più dettagliata degli aspetti che riguardano l'approccio al test genetico, i metodi di test genetico e l'interpretazione delle varianti si rimanda alla Sezione 2 del materiale supplementare online e al documento di consenso degli esperti della European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) sullo stato dei test genetici nelle malattie cardiache³.

6.8.3. Counseling genetico

Il counseling genetico, che deve essere effettuato da operatori sanitari con una formazione specifica, come consulenti genetici, infermieri specializzati in genetica o genetisti medici/clinici a prescindere che venga preso in considerazione il test genetico, è un processo mirato a supportare i pazienti ed i loro familiari nel percorso di comprensione e adattamento alle conseguenze mediche, psicosociali e familiari delle malattie genetiche^{201,202}. Il counseling genetico costituisce l'opportunità per discutere dei rischi di ereditarietà, educare il paziente sulla necessità di una valutazione clinica, offrire la consulenza pre- e post-test genetico, rivedere le classificazioni delle varianti, acquisire l'anamnesi familiare di tre generazioni e fornire un supporto psicosociale²⁰³⁻²⁰⁵. I pazienti con una nuova diagnosi di cardiomiopatia possono avere delle difficoltà ad adattarsi alla vita sapendo di essere affetti da una patologia a carattere ereditario, così come può essere problematico essere portatori di un defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) e coloro che presentano una storia familiare di SCD giovanile possono manifestare stati traumatici e di sofferenza. È quindi fondamentale prestare attenzione alle esigenze di supporto psicologico di ciascun paziente (vedi Sezione 6.12) tenuto conto che, in linea generale, il counseling genetico può migliorare le conoscenze, l'impegno e l'empowerment del paziente, aumentare la soddisfazione nel processo decisionale e ridurre lo stato d'ansia²⁰⁶⁻²⁰⁹.

6.8.3.1. Counseling genetico nei bambini

Per il counseling rivolto ai bambini e ai loro familiari, così come per lo screening clinico e il test genetico a cascata, devono essere tenuti in considerazione alcuni aspetti particolari^{75,210,211} (Tabella 12) ed è necessario adottare un approccio incentrato sul paziente che tenga conto delle esperienze e dei valori della famiglia (Figura 9). Il principio di fondo è che qualsiasi test, sia esso clinico o genetico, deve essere orientato al migliore interesse del bambino e deve risultare informativo per la gestione, lo stile di vita e/o i test clinici in corso⁷⁵. Quando nel contesto pediatrico viene fornito un adeguato supporto multidisciplinare, gli outcome psicosociali dei bambini sottoposti a screening clinico e a test genetico a cascata non differiscono da quelli della popolazione generale²¹².

Tabella 12. Aspetti particolari da prendere in considerazione nel counseling rivolto ai bambini.

Aspetto	Implicazioni
Autonomia	Spetta al bambino decidere se eseguire il test
Consenso informato	Deve essere comprensibile per il bambino
Diritto di conoscere o non conoscere il risultato del test	Considerare i desideri del bambino e dei suoi familiari
Riservatezza	Contesto della storia familiare
Penetranza incompleta e correlata all'età	I sintomi o le caratteristiche della malattia possono non manifestarsi per anni
Stile di vita	Scuola, sport, attività lavorativa
Stadi della vita e transizione	Passaggio dall'educazione primaria a quella secondaria; transizione ai servizi medici per l'adulto

6.8.3.2. Counseling genetico pre- e post-test (probando)

Un aspetto cruciale del counseling genetico risiede nel fatto che dovrebbe essere effettuato in concomitanza del test genetico (vedi Sezione 6.8.2)³ offrendo la possibilità di una discussione con il paziente sia prima di decidere di eseguire il test genetico (pre-test) sia dopo aver ottenuto i risultati del test (post-test). I principali aspetti da discutere durante il counseling pre- e post-test sono riassunti nella Tabella 13.

6.8.3.3. Counseling genetico per il test a cascata

Nel caso in cui le indagini sui geni della malattia associati allo specifico fenotipo portino ad identificare una variante patogena/probabilmente patogena (P/LP) in un paziente indice, può essere proposto il test genetico a cascata nei parenti di primo grado a rischio, con counseling genetico pre-test (vedi Sezione 6.8). In uno scenario in cui un parente di primo grado è deceduto, dovrebbe essere presa in considerazione anche la valutazione dei parenti stretti (cioè i parenti di secondo grado del paziente indice).

La corretta attribuzione del livello di patogenicità di una variante è cruciale ai fini del test genetico a cascata, poiché un utilizzo inappropriato del test genetico in una famiglia può far insorgere preoccupazioni e paure inutili, oltre a poter nuocere in seguito all'errata interpretazione delle varianti genetiche. Le varianti devono quindi essere classificate da un team multidisciplinare specializzato in malattie genetiche

Tabella 13. Principali aspetti da discutere durante il counseling genetico pre- e post-test.

Counseling genetico pre-test	Anamnesi familiare dettagliata
	Educazione genetica
	Processo e logistica del test genetico e della consegna dei risultati
	Spiegazione dei possibili outcome
	Implicazioni per l'assistenza clinica
	Implicazioni per lo stile di vita, come sport, attività fisica e lavorativa
	Implicazioni per la famiglia
	Rischio di riclassificazione
	Reperti genetici secondari
	Potenziali implicazioni assicurative (a seconda del paese)
Counseling genetico post-test	Esplorazione dei sentimenti e della comprensione
	Supporto psicosociale
	Riepilogo delle principali argomentazioni della sessione pre-test
	Comunicazione dei risultati
	Implicazioni specifiche per l'assistenza clinica
	Implicazioni specifiche per i familiari e su come approcciare i parenti
	Rischio di riclassificazione e, se necessario, piano per risolvere lo stato di varianti incerte
Esplorazione dei sentimenti e della comprensione	
	Rilascio di informazioni su come i familiari possono accedere al counseling genetico
	Informazioni sulle opzioni riproduttive nei pazienti con diagnosi genetica
	Supporto psicosociale

Modificata da Ingles et al.²¹³

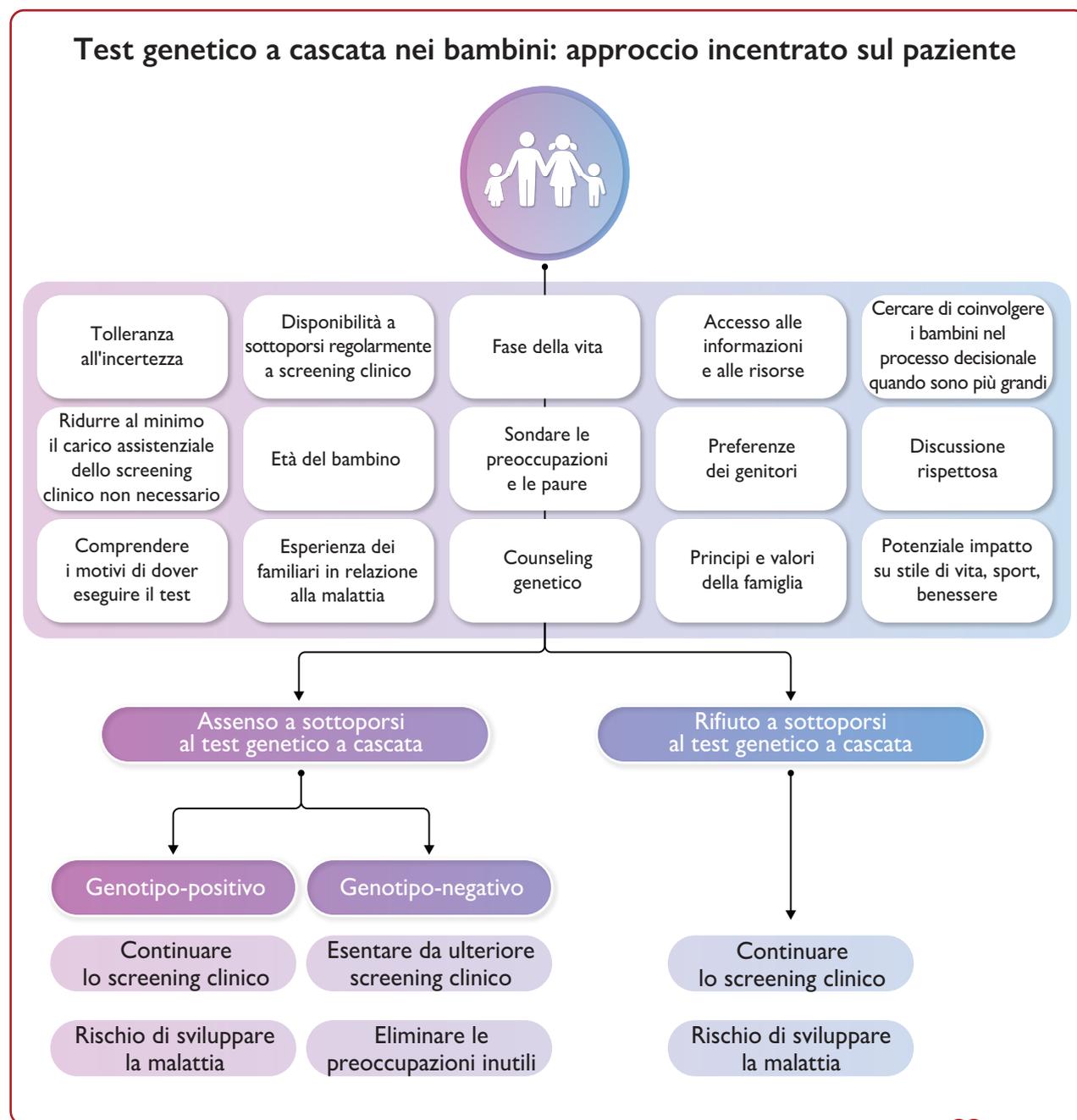


Figura 9. Approccio al test genetico a cascata nei bambini incentrato sul paziente. Sono riportati i fattori da tenere in considerazione nel supportare le famiglie quando devono decidere se sottoporre i loro bambini a test genetico a cascata.

cardiache e adeguatamente competente. La riclassificazione sistematica delle varianti identificate e la comunicazione alle famiglie è fondamentale. La trasmissione di informazioni sull'importanza di eseguire un test clinico e genetico nei parenti a rischio dipende in genere dal fatto che il probando della famiglia recepisca le informazioni e le trasmetta ai parenti appropriati. Le barriere comuni alla comunicazione possono includere scarse relazioni familiari, senso di colpa per aver trasmesso una variante causativa ai figli, fattori psi-

cosociali come il distress e la comprensione dei risultati^{214,215}. Un paziente tende spesso ad una comunicazione selettiva delle informazioni genetiche ai parenti, valutando la loro capacità di comprensione e di affrontare le informazioni, la loro fase di vita e il loro livello di rischio²¹⁶. La scarsa alfabetizzazione sanitaria rappresenta un ostacolo rilevante ad una comunicazione efficace del rischio genetico ai parenti, deponendo per la necessità di risorse e meccanismi mirati a supporto²¹⁷.

Tabella 14. Opzioni e implicazioni prenatali e preimpianto.

Argomento	Implicazioni
Prelievo dei villi coriali	<ul style="list-style-type: none"> • Prelievo dalla placenta per via transcervicale o transaddominale a 10-14 settimane di gestazione. L'incidenza di perdita fetale correlata alla procedura è ~0.2%²²⁰. • Da eseguire in età gestazionale precoce; test da eseguire in tempi brevi.
Amniocentesi	<ul style="list-style-type: none"> • Il prelievo diretto del liquido amniotico viene eseguito dopo 15 settimane di gestazione. L'incidenza di perdita fetale è ~0.1%²²⁰.
Test prenatale non invasivo	<ul style="list-style-type: none"> • Da eseguire per i disturbi di un singolo gene. • DNA fetale libero circolante isolato da un campione di sangue materno. • Offerto all'inizio della gravidanza (alla nona settimana circa); non comporta un aumentato rischio di aborto. • Non ampiamente disponibile (il metodo è ancora in gran parte in fase di sviluppo e quindi non immediatamente disponibile).
Diagnosi genetica preimpianto	<ul style="list-style-type: none"> • Procedura di IVF con un tasso di successo del 25-30% per il trasferimento di embrioni, a seconda dell'età e dalla fertilità della madre, seguita da biopsia e test genetico su singola cellula dell'embrione. • I rischi della IVF per la madre e la prole includono parto multiplo, travaglio prematuro e basso peso corporeo alla nascita, nonché effetti sulla salute emotiva per chi si sottopone alla procedura. • La disponibilità ed i metodi variano da un paese all'altro.

IVF, fecondazione *in vitro*.

6.8.3.4. Diagnosi genetica prenatale o preimpianto

Il test genetico prenatale o preimpianto può essere offerto ai genitori di bambini affetti da cardiomiopia ereditaria dovuta ad una o più varianti patologiche, o alle coppie in cui uno o entrambi i partner sono portatori di una variante patogena (familiare) nota. La decisione di eseguire un test genetico prenatale o preimpianto deve tenere in considerazione una serie di aspetti correlati alla malattia e ai genitori, come le questioni culturali, religiose, legali e di disponibilità²¹⁸. Le opzioni per la diagnosi genetica prenatale o preimpianto dovrebbero essere discusse tempestivamente come parte del processo di counseling genetico. In caso di esami diagnostici prenatali, questi dovrebbero essere eseguiti precocemente nel corso della gravidanza per consentire al paziente la possibilità di valutare se proseguire o meno la gravidanza o per coordinare la gravidanza, il parto e le cure neonatali²¹⁹.

Nella Tabella 14 sono riassunte le opzioni per la diagnosi genetica prenatale e preimpianto. La maggior parte dei test diagnostici prenatali ai fini delle opzioni riproduttive riguardano le gravidanze accertate, ad eccezione della diagnosi genetica preimpianto che consente l'impianto selettivo di embrioni non affetti.

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il test e il counseling genetico nelle cardiomiopatie

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Counseling genetico		
Il counseling genetico ad opera di professionisti sanitari adeguatamente formati, che comprenda l'educazione genetica atta ad indirizzare il processo decisionale e il supporto psicosociale, è raccomandato per le famiglie con cardiomiopia ereditaria accertata o sospetta, a prescindere se sia stato preso in considerazione di eseguire il test genetico ^{204,206,208,209,221-224} .	I	B
Si raccomanda che il test genetico per le cardiomiopatie sia eseguito avendo accesso ad un team multidisciplinare, esperto nelle modalità del test genetico, nell'interpretazione delle varianti di sequenza e nell'applicazione clinica del test genetico, generalmente presso un centro specializzato per le cardiomiopatie o nel contesto di un network che offra competenze analoghe ^{222,224-226} .	I	B
Il counseling genetico pre- e post-test è raccomandato in tutti i soggetti sottoposti a test genetico per cardiomiopia ^{204,208,227-236} .	I	B
Quando la famiglia intende sottoporsi a test diagnostico prenatale, si raccomanda che questo venga eseguito tempestivamente per consentire di prendere le decisioni relative alla prosecuzione o al coordinamento della gravidanza.	I	C
Nelle famiglie con una diagnosi genetica dovrebbe essere preso in considerazione di discutere con un professionista sanitario adeguatamente formato delle opzioni di test genetico per la procreazione.	Ila	C
Pazienti indice		
Il test genetico è raccomandato nei pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per cardiomiopia laddove possa rivelarsi utile per formulare la diagnosi, predire la prognosi, stratificare il trattamento o per la gestione riproduttiva del paziente o quando consenta lo screening genetico a cascata dei parenti che altrimenti dovrebbero essere arruolati in un programma di sorveglianza a lungo termine ^{227-231,237,238} .	I	B
Il test genetico è raccomandato nei soggetti deceduti con riscontro post-mortem di cardiomiopia quando una diagnosi genetica potrebbe facilitare la gestione dei parenti in vita ²³⁹⁻²⁴³ .	I	C
Il test genetico può essere preso in considerazione nei pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per cardiomiopia laddove comporti un beneficio netto per il paziente, tenendo conto dell'impatto psicologico e delle sue preferenze, anche quando non consenta di formulare una diagnosi, predire la prognosi o stratificare il trattamento, né lo screening genetico a cascata dei parenti.	Iib	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Pazienti indice		
Il test genetico nei pazienti con fenotipo borderline che non soddisfano i criteri diagnostici per cardiomiopatia può essere preso in considerazione unicamente dopo accurata valutazione da parte di un team specialistico.	IIb	C
Familiari		
Il test genetico a cascata, con counseling pre- e post-test, è raccomandato nei parenti adulti a rischio quando sia stata formulata una diagnosi genetica certa (riscontro di una variante P/LP) in un familiare con cardiomiopatia (cominciando da un parente di primo grado se disponibile e proseguendo poi a cascata) ^{204,227-232} .	I	B
Il test genetico a cascata con counseling pre- e post-test dovrebbe essere preso in considerazione nei bambini a rischio che sono parenti di un familiare con cardiomiopatia nel quale sia stata formulata una diagnosi genetica certa (riscontro di una variante P/LP) (cominciando da un parente di primo grado se disponibile e proseguendo poi a cascata), tenendo conto della cardiomiopatia sottostante, dell'età di insorgenza, della presentazione all'interno della famiglia e delle conseguenze cliniche/legali ^{233-236,244} .	IIa	B
Il test per la ricerca di una variante di significato sconosciuto nei familiari, generalmente nei genitori e/o nei parenti affetti, per verificare la co-segregazione con il fenotipo di cardiomiopatia dovrebbe essere preso in considerazione quando ciò possa consentire di identificare con certezza la specifica variante.	IIa	C
Il test diagnostico genetico non è raccomandato nei parenti fenotipo-negativi di un paziente con cardiomiopatia in assenza di una diagnosi genetica certa (riscontro di una variante P/LP) in un familiare.	III	C

P/LP, patogena/probabilmente patogena.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.9. Approccio diagnostico nei pazienti pediatrici

Le cardiomiopatie nei bambini sono state da sempre considerate entità distinte rispetto alle cardiomiopatie dell'età adolescenziale ed adulta, dalle quali differiscono anche per eziologia, storia naturale e trattamento. Anche se praticamente si verificano molto raramente nei bambini in confronto ai soggetti adulti, dati contemporanei hanno dimostrato che, oltre il primo anno di vita, nella maggior parte dei casi le cardiomiopatie pediatriche costituiscono parte dello spettro delle stesse patologie osservate negli adolescenti e negli adulti²⁴⁵. In ragione della loro rarità, i dati sulla gestione clinica e sugli outcome sono molto più limitati rispetto a quelli degli adulti, ma i dati derivanti da ampi studi di popolazione e da consorzi internazionali hanno fornito importanti informazioni sulla pre-

sentazione clinica, la storia naturale e l'outcome delle cardiomiopatie nei bambini²⁴⁵. Le cardiomiopatie ad esordio pediatrico rappresentano spesso due estremità opposte dello spettro delle malattie del miocardio: da una parte sono caratterizzate da malattia severa, ad esordio precoce, con rapida progressione e prognosi infausta, in linea con le manifestazioni più gravi negli adulti, dall'altra sono contraddistinte da un'espressione fenotipica precoce dei fenotipi di cardiomiopatia dell'età adulta, sempre più frequentemente identificati dopo screening familiare. Per tale motivo, la Task Force sottolinea il concetto di considerare le cardiomiopatie in qualsiasi fascia di età come entità patologiche singole, fornendo raccomandazioni applicabili alla popolazione pediatrica e adulta, fermo restando che le evidenze a supporto di numerose raccomandazioni per i bambini sono notevolmente più limitate. Vengono inoltre rimarcate eventuali differenze correlate all'età.

L'approccio generale alle cardiomiopatie nei pazienti pediatrici e adulti si basa sull'età di esordio, sulla presentazione clinica e sul fenotipo cardiaco e sistemico²⁴⁶. In caso di sospetta malattia sindromica o metabolica, si raccomanda un approccio graduale che prenda in considerazione l'età di esordio, la consanguineità e la storia familiare, il coinvolgimento cardiaco e sistemico, l'ECG e l'imaging e il work-up laboratoristico nell'ottica di definire il fenotipo, l'eziologia e il trattamento mirato²⁴⁷. Come negli adulti, la presentazione clinica è variabile, dall'assenza di sintomi alla SCD come prima e unica manifestazione^{35,81,248,249}.

6.9.1. Cardiomiopatia infantile e ad esordio nella prima infanzia

Le cardiomiopatie ad insorgenza in età infantile (<1 anno) si differenziano in maniera sostanziale per eziologia, storia naturale ed outcome da quelle che si sviluppano in età pediatrica, adolescenziale e adulta. Nelle cardiomiopatie infantili e ad esordio nella prima infanzia, i principali fattori che influenzano la modalità di trattamento sono costituiti dalla presentazione clinica, dal fenotipo cardiaco e dall'eziologia². I casi di cardiomiopatia infantile ad insorgenza clinica severa sono generalmente gestiti in unità di terapia intensiva o subintensiva da neonatologi e cardiologi pediatrici per la presenza di distress respiratorio e/o acidosi metabolica e/o ipoglicemia e/o ipotonia^{247,250-252}. In presenza di patologie specifiche o reversibili, per orientare il trattamento è fondamentale adottare un approccio clinico completo, che comprenda sia il fenotipo cardiaco che quello sistemico (consanguineità; dismorfismi o anomalie scheletriche; ritardo mentale; ipotonia e debolezza muscolare; ipoglicemia associata o meno ad acidosi metabolica; elevati livelli di CK e transaminasi; presenza di chetoni urinari, aciduria organica, acilcarnitina e profilo di acidi grassi liberi; metabolismo del calcio e della vitamina D) e che preveda il coinvolgimento di un team multidisciplinare (genetista ed esperti in malattie del metabolismo e neurologiche) (Figura 10).

Nei neonati con HCM, dopo aver escluso eventuali cause reversibili (diabete materno²⁵³, sindrome da trasfusione fetto-fetale, utilizzo di corticosteroidi^{254,255}), oltre al pattern di ipertrofia (asimmetrica, concentrica, biventricolare) è importante definire la presenza di LVOTO, disfunzione diastolica e/o sistolica^{1,256} e il coinvolgimento RV. La malattia sarcomerica ad esordio precoce (comprese le varianti doppie/composte) dovrebbe essere esclusa anche in assenza di una storia familiare per HCM e SCD; questi neonati presentano gravi sintomi di insufficienza cardiaca e raramente sopravvivono oltre il primo

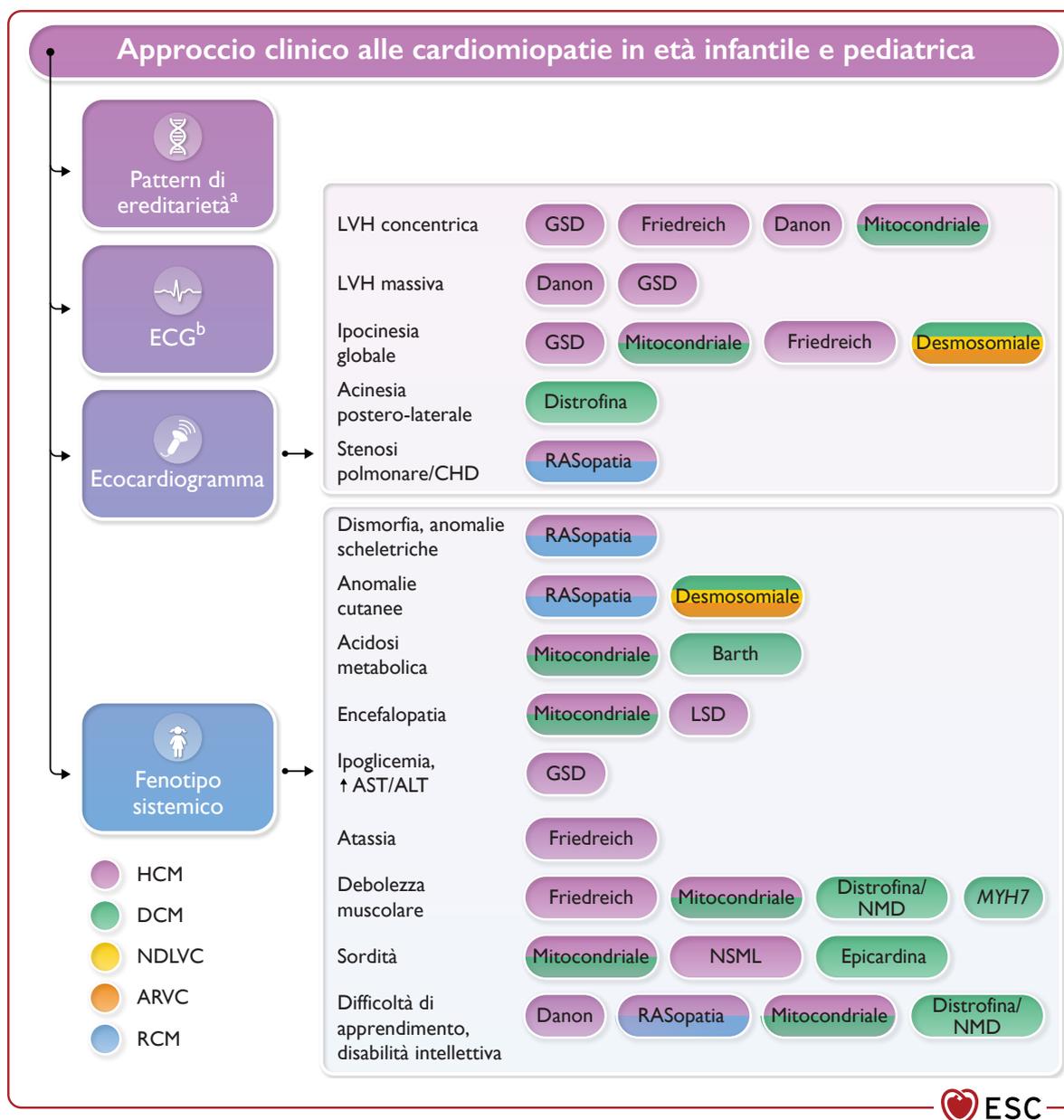


Figura 10. Approccio clinico alle cardiomiopatie in età infantile e pediatrica.

ALT, alanina aminotransferasi; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; AST, aspartato aminotransferasi; CHD, cardiopatia congenita; DCM, cardiomiopatia dilatativa; ECG, elettrocardiogramma; GSD, malattia da accumulo di glicogeno; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LSD, malattia da accumulo lisosomiale; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; MYH7, catena pesante della beta-miosina; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; NSML, sindrome di Noonan con lentiggini multiple; RCM, cardiomiopatia restrittiva.

^aVedi Tabella 5.

^bVedi Tabella 7.

anno di vita²⁵⁷. Al contrario, rispetto alle sindromi malformative o ai disturbi metabolici, la presentazione clinica con insufficienza cardiaca è rara nei neonati con malattia sarcomerica eterozigote, nei quali i tassi di sopravvivenza sono rispettivamente del <90% e del <70% a 1 anno^{248,258,259}. Nei neonati con HCM che presentano ostruzione al tratto di efflusso biventricolare e una o più "red flags" per sindrome neuro-cardio-facio-cutanea (dismorfismi, anomalie cutanee, alterazioni scheletriche, ecc.), dovrebbe essere fortemente sospettata una diagnosi di RASopatia²⁶⁰⁻²⁶³. Negli infanti con HCM corre-

lata a RASopatia, il riscontro di grave LVOTO richiede spesso un trattamento con beta-bloccanti ad alte dosi e in alcuni casi deve essere presa in considerazione la miectomia settale²⁶⁴⁻²⁶⁷. Nei neonati con HCM e ipertrofia biventricolare, che manifestano spesso segni di insufficienza cardiaca, disfunzione sistolica e una o più "red flags" per malattia metabolica (ipotonia muscolare, elevati livelli di CK e transaminasi, consanguineità o pattern matrilineare di ereditarietà), è fondamentale escludere la presenza di malattia ereditaria del metabolismo, come la glicogenosi di tipo II (malattia di Pompe), difetti di ossida-

zione degli acidi grassi e disturbi mitocondriali²⁶⁸⁻²⁷². Nei neonati con malattia di Pompe, la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) si è dimostrata efficace nel ridurre la LVH^{269,273-275}.

Nei neonati con DCM dovrebbe essere esclusa la presenza di cause reversibili (rachitismo ipocalcémico dipendente dalla vitamina D) e di CHD (coartazione dell'aorta e ALCAPA, con necessità di chirurgia immediata)^{249,276,277}, così come dovrebbe essere esclusa la presenza di miocardite virale mediante indagini non invasive (test di laboratorio) e, in casi selezionati, invasive (EMB)^{278,279}. Nei pazienti che presentano ipotonia muscolare ed elevati valori di CK dovrebbe essere esclusa una cardiomiopia neuromuscolare (correlata alla distrofina o ai sarcoglicani) e deve essere adottato un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento di un neurologo e di esperti in malattie metaboliche²⁸⁰⁻²⁸². In caso di fenotipo di DCM associato ad ipertrofeizzazione del LV, dovrebbero essere prese in considerazione altre malattie mitocondriali/metaboliche, come la sindrome di Barth²⁸³⁻²⁸⁵.

Nei neonati è raro il riscontro di RCM isolata, mentre è più frequente un fenotipo misto di RCM/HCM. I casi familiari sono frequenti, in particolare nei pazienti con fenotipo di RCM/HCM²⁸⁶⁻²⁸⁹. Indipendentemente dal fenotipo, la RCM si associa generalmente a prognosi infausta, anche se il fenotipo misto di RCM/HCM ha una sopravvivenza libera da trapianto significativamente superiore rispetto alla RCM isolata²⁸⁶.

I fenotipi di ARVC e NDLC sono molto rari nei neonati e presentano più frequentemente una forma autosomica recessiva associata a manifestazioni cutanee (es. malattia di Naxos e sindrome di Carvajal)²⁹⁰⁻²⁹², anche se tale osservazione può essere data dalla mancanza di uno screening clinico sistematico per queste condizioni nella prima infanzia. Dati recenti indicano che circa il 15% dei pazienti con ARVC presentano un esordio della malattia in età pediatrica e i pazienti pediatrici con ARVC presentano il più delle volte un fenotipo grave e un rischio più elevato di SCD²⁹³. Sempre più spesso vengono identificati bambini con fenotipi di ARVC e NDLC con una presentazione miocarditica acuta²⁹⁴⁻²⁹⁷.

6.10. Principi generali di trattamento dei pazienti con cardiomiopia

6.10.1. Valutazione dei sintomi

Alcuni soggetti affetti da cardiomiopia che presentano minime alterazioni strutturali sono asintomatici e conducono una vita normale, mentre altri possono sviluppare sintomi, spesso molti anni dopo il riscontro di malattia all'ECG o all'imaging. Nei neonati, i sintomi e i segni di scompenso cardiaco includono tachipnea, scarsa nutrizione, sudorazione eccessiva e ritardo della crescita. I bambini più grandi, gli adolescenti e gli adulti manifestano affaticamento e dispnea, nonché dolore toracico, palpitazioni e sincope. In considerazione del fatto che la classificazione della New York Heart Association (NYHA) per categorizzare lo scompenso cardiaco non è applicabile ai bambini di età <5 anni, per questa specifica popolazione è stata adottata la classificazione di Ross anche se non è stata validata ai fini della valutazione dell'outcome²⁹⁸. L'esecuzione sistematica dell'ecocardiografia bidimensionale (2D) e Doppler, il monitoraggio ECG a riposo e ambulatoriale e il test da sforzo sono di solito sufficienti per determinare la causa più probabile dei sintomi. Ulteriori indagini (es. la CT coronarica o l'angiografia coronarica, il test da sforzo cardiopolmonare [CPET], lo studio elettrofisiologico, l'impianto di loop recorder) dovrebbero essere prese in considerazione per valutare

sintomi specifici di dolore toracico, sincope e palpitazioni, in accordo con la pratica clinica e le linee guida^{1,4,69,299-301}. Il cateeterismo cardiaco ai fini della valutazione della funzione RV/LV e delle resistenze vascolari polmonari e il CPET con contestuale misurazione dei gas respiratori non costituiscono parte integrante standard del work-up, ma sono comunque raccomandati nei pazienti con sintomi severi e disfunzione sistolica e/o diastolica LV quando esiste incertezza sulle pressioni di riempimento, o nei pazienti candidati a trapianto cardiaco o a supporto meccanico al circolo (MCS)⁶⁹.

6.10.2. Trattamento dello scompenso cardiaco

La gestione clinica dello scompenso cardiaco è descritta nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico⁶⁹. In tale documento, in linea generale le raccomandazioni prescindono dall'eziologia dello scompenso cardiaco e si riferiscono all'attuale terapia farmacologica, al trattamento con dispositivi e ai dispositivi di assistenza LV (LVAD)/trapianto. Pertanto, le raccomandazioni terapeutiche devono essere considerate generiche e non specifiche per le diverse forme di cardiomiopia. Le terapie farmacologiche per il trattamento dell'HFREF basate sugli studi randomizzati controllati (RCT) di ampie coorti, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I)/inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilina (ARNI), beta-bloccanti, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), sembrerebbero applicabili in particolar modo alle DCM di natura genetica, alla NDLC e ad altri fenotipi associati a disfunzione LV (es. HCM allo stadio terminale, RCM e ARVC). In linea generale potrebbero essere applicabili anche le indicazioni per l'impianto di dispositivo per terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) e per il trapianto cardiaco. Le raccomandazioni per il trattamento dell'HFpEF sarebbero applicabili principalmente alla HCM non ostruttiva, alla RCM e all'amiloidosi cardiaca. Un "focused update" sarà pubblicato nel 2023^{69a}.

Come dimostrato in alcuni studi osservazionali, la risposta individuale alle terapie per lo scompenso cardiaco può verosimilmente differire in base alla specifica causa genetica della cardiomiopia^{302,303}. Stanno rapidamente emergendo ulteriori considerazioni sul trattamento applicabili a specifici sottotipi di cardiomiopia negli adulti e nei bambini, così come in contesti particolari, come la gravidanza e le genocopie metaboliche rare³⁰⁴, per le quali si rimanda alle sezioni specifiche (vedi Sezioni 7.6 e 8.2.2).

L'amiloidosi cardiaca e alcune forme di RCM meritano una particolare attenzione per quanto riguarda il trattamento dello scompenso cardiaco. Il controllo dei liquidi e il mantenimento dell'euvolemia sono fondamentali. In presenza di sintomi di scompenso cardiaco, dovrebbero essere somministrati i diuretici dell'ansa, anche se possono verificarsi condizioni di intolleranza per ipotensione ortostatica, e un'eccessiva perdita di liquidi può aggravare la sintomatologia in conseguenza del ridotto apporto idrico (es. nella HCM o nell'amiloidosi). In questi pazienti deve essere ancora definito il ruolo dei beta-bloccanti, degli ACE-I, degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) o degli ARNI, ma tali terapie potrebbero non essere ben tollerate a causa dell'ipotensione³⁰⁵. Inoltre, la sospensione di questi farmaci porta frequentemente a un miglioramento dei sintomi e dovrebbe pertanto essere presa in considerazione.

Lo scompenso cardiaco con recupero della LVEF a valori >40-50% (LVEF migliorata³⁰⁶) nei soggetti con HFrEF o HFmrEF non è stato considerato come una specifica condizione nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico, ma riveste un ruolo importante nella DCM di natura genetica, in quanto in una buona percentuale di pazienti con HFrEF o HFmrEF trattati con terapia medica diretta dalle linee guida (GDMT) si osserva un miglioramento della LVEF⁶⁹. I pazienti e i medici si trovano di fronte al dilemma se proseguire indefinitamente la farmacoterapia o invece interromperla. Lo studio TRED-HF (Therapy withdrawal in REcovered Dilated cardiomyopathy-Heart Failure), l'unico RCT che abbia valutato la sicurezza dello svezzamento dalla GDMT, ha dimostrato che un'ampia percentuale di pazienti presenta disfunzione LV o scompenso cardiaco ricorrente e, pertanto, le attuali raccomandazioni suggeriscono particolare cautela nel decidere di sospendere il trattamento³⁰⁷.

6.10.2.1. Terapia farmacologica preventiva per lo scompenso cardiaco nei portatori asintomatici o con espressione precoce della malattia

Nei pazienti con cardiomiopatia e sintomi di scompenso cardiaco, la terapia dovrebbe attenersi alle indicazioni riportate nelle linee guida ESC 2021 per HFrEF, HFmrEF e HFpEF^{69,69a}. Esistono evidenze limitate sulle raccomandazioni terapeutiche nei pazienti con disfunzione LV asintomatica, il che costituisce un problema nel caso delle cardiomiopatie a trasmissione genetica, dove una percentuale considerevole di pazienti è di giovane età e non presenta sintomi o è solamente lievemente sintomatico e dove i pazienti asintomatici sono frequentemente identificati in seguito ad uno screening a cascata. Tenuto conto che i farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco hanno dimostrato effetti favorevoli sul rimodellamento LV nei pazienti sintomatici con disfunzione LV, nei pazienti con forme precoci di DCM/NDLVC può essere presa in considerazione la terapia di prima linea per lo scompenso cardiaco allo scopo di prevenire la progressione della dilatazione e della disfunzione LV (es. ACE-I, ARB, beta-bloccanti e MRA, Classe IIb Livello C). I biomarcatori possono essere di aiuto nell'identificare i pazienti pre-sintomatici che potrebbero trarre beneficio dal blocco neuro-ormonale precoce³⁰⁸. Non è ancora chiaro quale sia l'effetto dei farmaci per lo scompenso cardiaco nel prevenire la progressione verso la malattia conclamata nei portatori di varianti genetiche responsabili della DCM/NDLVC. È attualmente in corso uno studio controllato con placebo (EARLY-Gene, EudraCT: 2021-004577-30) volto a testare l'utilità del candesartan nel prevenire la disfunzione/dilatazione LV in questo contesto.

Il trattamento di altri pazienti asintomatici con diagnosi di HCM, ARVC e RCM deve essere deciso su base individuale, in quanto resta da dimostrare se la terapia farmacologica possa influire sull'espressione della malattia.

Non ci sono evidenze a supporto dell'impiego degli attuali agenti farmacologici per la prevenzione della malattia nei portatori sani e sono necessari RCT che valutino il valore dei nuovi agenti farmacologici in questo contesto³⁰⁹.

Le terapie per lo scompenso cardiaco nei bambini affetti da cardiomiopatia vengono somministrate applicando le evidenze derivate dagli studi sugli adulti o basandosi sui risultati di un numero limitato di studi clinici³¹⁰. Le terapie per lo scompenso cardiaco che vengono utilizzate di routine nei

bambini con disfunzione LV comprendono ACE-I, beta-bloccanti, diuretici e antialdosteronici. In alternativa agli ACE-I possono essere somministrati gli ARB. I primi risultati dell'RCT multicentrico PANORAMA-HF e la successiva approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) degli ARNI nei bambini hanno aperto la strada per l'impiego di questa nuova classe di farmaci nei pazienti pediatrici con scompenso cardiaco sintomatico e disfunzione sistolica LV sistemica di età ≥ 1 anno. Le raccomandazioni per la posologia nei bambini più piccoli sono tuttora da definirsi³¹¹, ma per quelli di peso <40 kg è stata suggerita una dose iniziale di 1.6 mg/kg da titolare fino a un massimo di 3.1 mg/kg³¹². Attualmente non sono disponibili studi clinici o dati di efficacia per l'utilizzo degli SGLT2i nei bambini.

6.10.2.2. Trapianto cardiaco

Il trapianto cardiaco ortotopico dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con sintomi moderato-severi (classe funzionale NYHA III-IV) refrattari alla terapia che soddisfano i criteri standard di eleggibilità (vedi Linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico)⁶⁹. Fra questi pazienti possono rientrare quelli affetti da RCM e HCM con LVEF normale ma che presentano sintomi severi refrattari alla terapia (classe funzionale NYHA III-IV) dovuti a disfunzione diastolica³¹³⁻³¹⁶. Nei pazienti con aritmie ventricolari refrattarie non imputabili esclusivamente a riacutizzazione dell'insufficienza cardiaca nel contesto di scompenso cardiaco allo stadio terminale, prima di raccomandare il trapianto cardiaco deve essere effettuata una valutazione completa di tutte le potenziali opzioni terapeutiche (es. terapia farmacologica; ablazione della tachicardia ventricolare [VT] con accesso epicardico se indicato e fattibile; denervazione simpatica cardiaca nei pazienti con storm aritmico e/o VT polimorfa refrattaria o VT monomorfa rapida) (vedi Sezione 6. 10.4).

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il trapianto cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
In assenza di controindicazioni assolute, il trapianto cardiaco ortotopico è raccomandato nei pazienti eleggibili con cardiomiopatia che presentano scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV) o aritmia ventricolare non trattabile refrattaria alla terapia medica/invasiva/con dispositivi ³¹⁷⁻³¹⁹ .	I	C

NYHA, New York Heart Association.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.10.2.3. Dispositivi di assistenza ventricolare sinistra

In considerazione della popolazione sempre più numerosa di pazienti con scompenso cardiaco allo stadio terminale e della carenza di donatori d'organo, vengono sempre più frequentemente utilizzati come ponte al trapianto i sistemi di MCS con LVAD o con dispositivi di assistenza biventricolare. L'MCS a lungo termine dovrebbe essere preso in considerazione anche come terapia di destinazione nei pazienti affetti da cardiomiopatia con scompenso cardiaco avanzato nonostante terapia medica ottimale che non sono eleggibili al trapianto⁶⁹.

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con dispositivi di assistenza ventricolare sinistra nei pazienti con cardiomiopatia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
I sistemi di supporto meccanico al circolo dovrebbero essere presi in considerazione in pazienti selezionati con cardiomiopatia e scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV) nonostante terapia medica ottimale o con dispositivi, che sono ritenuti idonei al trapianto cardiaco, al fine di migliorare i sintomi e ridurre il rischio di ospedalizzazione per aggravamento dello scompenso cardiaco e di morte prematura in attesa del trapianto ³²⁰⁻³²⁴ .	Ila	B
I sistemi di supporto meccanico al circolo dovrebbero essere presi in considerazione in pazienti selezionati con cardiomiopatia e scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV) nonostante terapia medica ottimale o con dispositivi, non candidabili a trapianto cardiaco o ad altre opzioni chirurgiche e che non presentano disfunzione ventricolare destra severa, al fine di ridurre il rischio di morte e migliorare i sintomi ^{321,325-330} .	Ila	B

NYHA, New York Heart Association.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.10.3. Trattamento delle aritmie atriali

In tutte le forme di cardiomiopatia la AF rappresenta l'aritmia più frequente e comporta un rischio più elevato di eventi cardioembolici, scompenso cardiaco e morte³³¹⁻³³³. I dati derivati dallo EURObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy Registry su 3208 pazienti adulti consecutivi hanno documentato una prevalenza di AF del 28.2% al basale e del 31.1% durante il follow-up³³¹⁻³³³, con valori percentuali diversi fra i vari tipi di cardiomiopatia (Tabella 15) e, complessivamente, con un'incidenza annuale del 3.0%^{332,333}. Nei pazienti con cardiomiopatie, la presenza di AF si associa a sintomi più severi, ad una maggiore prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare e di comorbidità e ad una incidenza più elevata di ictus e morte (da ogni causa e per scompenso cardiaco)^{332,334-336}.

Sia nelle linee guida ESC 2020 per la diagnosi e la gestione della AF che nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico viene raccomandato di adottare un approccio integrato e strutturato per facilitare il trattamento indicato dalle linee guida. L'approccio ABC (Atrial Fibrillation Better Care) si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di ictus, embolia sistemica e infarto miocardico e la mortalità nella popolazione generale³³⁷⁻³⁶¹. Per quanto tale approccio non sia stato specificamente valutato nei pazienti con cardiomiopatia, circa il 20% dei soggetti di questi studi presentava scompenso cardiaco e, laddove specificato, circa il 5.5-6.5% dei soggetti era affetto da cardiomiopatia. In particolare, i dati derivati da due RCT depongono a favore dell'assistenza integrata^{347,361}. Nello studio RACE 3 condotto in 245 pazienti con AF persistente precoce e scompenso cardiaco stabile (119 randomizzati a terapia mirata e 126 assegnati a terapia convenzionale), la combinazione delle componenti del percorso ABC con l'assistenza strutturata

ha determinato una riduzione del burden di AF e un miglior controllo del ritmo³⁴⁷. Nel mobile Atrial Fibrillation App Trial (mAFA-II), che ha incluso 714 pazienti con scompenso cardiaco (21.5%), 54 pazienti con HCM (1.6%) e 105 pazienti con DCM (3.2%), è stata dimostrata la superiorità dell'assistenza integrata supportata dalla tecnologia mobile sia in riferimento all'outcome composito di "ictus ischemico/tromboembolia sistemica, morte e riospedalizzazione" (1.9% vs 6.0%; hazard ratio [HR] 0.39; intervallo di confidenza al 95% [95% CI] 95% 0.22-0.67; p<0.001) che ai tassi di riospedalizzazione (1.2% vs 4.5%; HR 0.32; 95% CI 0.17-0.60; p<0.001)³⁶¹. A distanza di oltre 1 anno, l'aderenza alla tecnologia mobile è stata buona ed è risultata associata a una riduzione degli outcome clinici avversi³⁶².

6.10.3.1. Terapia anticoagulante

Il rischio di eventi tromboembolici è variabile nei diversi fenotipi di cardiomiopatia (vedi Sezione 7)^{332,363-367}. L'amiloidosi cardiaca, la HCM e la RCM³⁶⁸ sono associate ad un rischio particolarmente elevato di ictus^{332,365,369,370}. Il registro EORP ha riportato una prognosi peggiore per la popolazione affetta da cardiomiopatia che presentava concomitante AF, con un'incidenza annuale di ictus/attacco ischemico transitorio (TIA) circa 3 volte superiore nel gruppo di pazienti con cardiomiopatia e AF^{332,334}. Nei pazienti con qualsiasi tipo di AF o flutter atriale è quindi fondamentale prendere in considerazione la terapia anticoagulante.

Da sottolineare che i pazienti con cardiomiopatia e AF presentano un maggior numero di fattori di rischio cardioembolico, come età più avanzata, classe NYHA più elevata e storia più frequente di ictus/TIA, ipertensione e diabete mellito^{332,333}. Il CHA₂DS₂-VASc score (scompenso cardiaco congestizio o disfunzione LV, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni [2 punti], diabete, ictus [2 punti]-malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile) non è stato specificamente testato nei pazienti con cardiomiopatia³⁶⁹ e dati derivati da studi retrospettivi indicano una resa subottimale in termini di stima del rischio di ictus nella HCM e nell'amiloidosi da transtiretina (ATTR)^{334,365,371-374}. Per questo motivo, anche se non esistono RCT che abbiano valutato il ruolo della terapia anticoagulante nei pazienti con HCM, tenuto conto dell'elevata incidenza di ictus, in tutti i pazienti con HCM e AF è raccomandata la terapia anticoagulante profilattica^{334,371,372,374}. Un'analoga raccomandazione è da intendersi per i pazienti con AF e RCM o amiloidosi cardiaca³⁷⁵. Nei pazienti con DCM, NDLVC o ARVC e AF dovrebbe essere presa in considerazione la terapia anticoagulante orale cronica su base individuale, tenendo conto del CHA₂DS₂-VASc score, come proposto dalle linee guida ESC 2020 per la diagnosi e la gestione della AF³³⁶. I bambini con cardiomiopatia di natura genetica sviluppano raramente AF e non sono disponibili dati sulla performance del CHA₂DS₂-VASc o di qualsiasi altro score per la stratificazione del rischio, né sui rischi/benefici della prescrizione di anticoagulanti orali. Non esistono dati sulla terapia anticoagulante profilattica a lungo termine nei bambini con DCM in ritmo sinusale.

Nella popolazione generale, gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono da preferirsi per la prevenzione di eventi tromboembolici nei pazienti con AF e senza stenosi mitralica severa e/o protesi valvolare meccanica, in quanto hanno un'efficacia simile agli antagonisti della vitamina K (VKA) ma sono associati ad un minor rischio di emorragia intracranica³⁷⁶. Non esistono dati derivati da studi randomizzati che abbiano con-

Tabella 15. Burden e trattamento della fibrillazione atriale nelle cardiomiopatie.

Condizione	Epidemiologia della AF		Trattamento della AF			
	Prevalenza	Incidenza annuale	Terapia anticoagulante	Controllo della frequenza a lungo termine	Controllo del ritmo a lungo termine	
HCM	17-39% ^{331-334,365,413,421-428}	2.8-4.8% ^{332,333,365}	Sempre (in assenza di controindicazioni) ^{371,429}	Beta-bloccanti (da preferire) Verapamil o diltiazem (solo in caso di LVEF preservata) Digossina Ablazione del nodo AV + CRT o stimolazione fisiologica ³⁸⁸⁻³⁹⁰	Controllo del ritmo da preferire Amiodarone, dofetilide, disopiramide, sotalolo ^a , dronedarone ^b	Ablazione ^{397,412,415,416,418,430-435}
DCM	25-49% ^{331-333,436,436,437} Correlata a LMNA ⁴³⁸⁻⁴⁴¹	3.8-5.5% ^{332,333}	In base al rischio cardioembolico (sempre in presenza di HF o LVEF ridotta) ^c	Beta-bloccanti (da preferire) Digossina Ablazione del nodo AV + CRT o stimolazione fisiologica ³⁸⁸⁻³⁹⁰	Controllo del ritmo da preferire in caso di disfunzione LV Amiodarone, sotalolo ^a	Ablazione
NDLVC	39.2-43.1% ⁴⁴²⁻⁴⁴⁴	4.4-12% ^{442,444,445}	In base al rischio cardioembolico (sempre in presenza di HF o LVEF ridotta)	Beta-bloccanti (da preferire) Digossina Verapamil o diltiazem (solo in caso di LVEF ≥40%) Ablazione del nodo AV + CRT o stimolazione fisiologica ³⁸⁸⁻³⁹⁰	Controllo del ritmo da preferire in caso di disfunzione LV Flecainide ^e , amiodarone, sotalolo ^a	Ablazione ⁴⁴⁶
ARVC	9-30% ^{331-333,437,447-451}	2.1-2.8% ^{332,333}	In base al rischio cardioembolico (sempre in presenza di HF o LVEF ridotta)	Beta-bloccanti (da preferire) Verapamil o diltiazem (solo in caso di LVEF ≥40%) Ablazione del nodo AV + CRT o stimolazione fisiologica ³⁸⁸⁻³⁹⁰	Controllo del ritmo da preferire in caso di disfunzione LV Flecainide ^e (in associazione a beta-bloccanti) Amiodarone, sotalolo ^a	Ablazione
RCM	45-51% ³³¹⁻³³³	4.5-10.3% ^{332,333}	Sempre (in assenza di controindicazioni)	Beta-bloccanti ⁱ (da preferire) Digossina ^f Verapamil o diltiazem (solo in caso di LVEF ≥40%) Ablazione del nodo AV + CRT o stimolazione fisiologica ³⁸⁸⁻³⁹⁰	Controllo del ritmo da preferire Amiodarone	Nessun dato

AF, fibrillazione atriale; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; AV, atrioventricolare; CRT, clearance della creatinina; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; DCM, cardiomiopatia dilatativa; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; HF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; LMNA, lamina A/C; LV, ventricolare sinistra; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; QRS, onde Q, R e S all'ECG; RCM, cardiomiopatia restrittiva.

^aDa utilizzare con cautela in quanto le evidenze indicano che può aumentare il rischio di mortalità da ogni causa⁴⁵².

^bIl dronedarone non è controindicato nell'ipertrofia LV ma non esistono studi significativi nella HCM.

^cDCM correlata a LMNA: aumentato rischio di ictus (8-22%)^{368,440}

^dDati estrapolati da studi sulla prevalenza e incidenza di AF nell'HFpEF.

^eControindicata nei pazienti con cardiopatia ischemica o LVEF ridotta. Da non utilizzare nei pazienti con CrCl <35 ml/min/1.73 m² e malattia epatica significativa. Da sospendere in caso di durata del QRS >25% rispetto al basale e nei pazienti con blocco di branca sinistra o altro blocco della conduzione seno-atriale/AV.

^fNell'amiloidosi cardiaca utilizzare con cautela i beta-bloccanti a basse dosi e la digossina^{453,454}. I calcio-antagonisti non diidropiridinici possono peggiorare la funzione sistolica LV e aggravare l'HF⁴⁵⁵.

frontato i DOAC con gli VKA in pazienti con cardiomiopatia, anche se le evidenze disponibili sembrano indicare che possano essere utilizzati in modo analogo a quello della popolazione generale^{373,374,377-380}.

6.10.3.2. Controllo della frequenza

In tutti i pazienti con cardiomiopatia che presentano AF dovrebbe essere preso in considerazione il controllo della frequenza³³⁶. Nello studio RACE II³⁸¹ e in un'analisi di dati aggregati degli studi RACE II e AFFIRM³⁸², uno stretto controllo della frequenza (frequenza cardiaca a riposo <80 b/min e durante esercizio di moderata intensità <110 b/min) non ha mostrato alcun beneficio rispetto ad un controllo della frequenza meno restrittivo (frequenza cardiaca a riposo <110 b/min). Tuttavia, nel RACE II solo l'8-12% dei pazienti aveva una storia di cardiomiopatia (di tipo non specificato) e solo il 10% una storia di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, mentre nell'analisi dei dati aggregati solo il 17% era in classe NYHA II o III^{381,382}. Sebbene non siano disponibili dati per i diversi sottotipi di cardiomiopatia, alcuni studi osservazionali indicano che una frequenza cardiaca più elevata nei pazienti con scompenso cardiaco si associa ad un outcome sfavorevole^{383,384}. Di conseguenza, le linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico ritengono accettabile come approccio iniziale un controllo della frequenza meno restrittivo, mirando tuttavia a conseguire valori di frequenza cardiaca più bassi in caso di sintomi persistenti o sospetta disfunzione cardiaca indotta dalla tachicardia⁶⁹.

Sono disponibili dati estremamente limitati sulla scelta del trattamento farmacologico per il controllo della frequenza nei pazienti con cardiomiopatia. In questa popolazione di pazienti sono da prediligere i beta-bloccanti in considerazione della loro comprovata sicurezza in presenza di disfunzione LV^{385,386}. In alternativa può essere utilizzata la digossina, in particolare nei pazienti con controindicazioni o intolleranti ai beta-bloccanti e in quelli con AF e scompenso cardiaco sintomatico (studio RATE-AF), non essendo state documentate differenze nella qualità di vita (QoL) a 6 mesi rispetto al bisoprololo³⁸⁷. Nel somministrare la digossina, è necessario uno stretto monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco, in quanto dati osservazionali indicano una mortalità più elevata nei pazienti con AF, indipendentemente dalla presenza di scompenso cardiaco; il rischio di morte è risultato correlato alle concentrazioni sieriche di digossina e più elevato nei pazienti con concentrazioni ≥ 1.2 ng/ml. Viceversa, nei pazienti con AF e concomitante scompenso cardiaco è stata osservata una minore mortalità con la terapia beta-bloccante. I calcio-antagonisti non diidropiridinici (verapamil o diltiazem) possono eventualmente essere utilizzati unicamente nei pazienti con LVEF $\geq 40\%$ ³³⁶.

L'ablazione del nodo AV rappresenta un'alternativa per i pazienti con scarso controllo della frequenza ventricolare nonostante terapia medica che non sono candidabili ad ablazione transcateretere per il controllo del ritmo o per i pazienti con stimolazione biventricolare³³⁶. Nei pazienti con AF persistente sintomatica (>6 mesi) non candidabili ad ablazione della AF o nei quali l'ablazione della AF non abbia avuto successo, che presentano QRS stretto e con pregressa ospedalizzazione per scompenso cardiaco, l'ablazione del nodo AV in associazione alla CRT si è dimostrata superiore al controllo della frequenza mediante terapia farmacologica, riducendo l'outcome com-

posito di morte o ospedalizzazione per scompenso cardiaco o aggravamento dello scompenso cardiaco³⁸⁸, e morte per tutte le cause³⁸⁹, indipendentemente dai valori basali di EF (studio APAF-CRT). Sono necessari ulteriori studi per valutare se la stimolazione del sistema di conduzione possa rappresentare una (migliore) alternativa alla CRT, essendo attualmente disponibile un solo studio crossover (ALTERNATIVE-AF) di piccole dimensioni che abbia confrontato la stimolazione del fascio di His (HBP) vs la stimolazione biventricolare in 50 pazienti con LVEF $\leq 40\%$ e AF persistente sottoposti ad ablazione del nodo AV³⁹⁰. In questo studio, in entrambi i bracci di trattamento è stato osservato un miglioramento significativo della LVEF a 9 mesi, con una lieve, ma statisticamente significativa, superiorità dell'HBP^{69,336}.

6.10.3.3. Controllo del ritmo

La AF può indurre un peggioramento del compenso emodinamico e clinico a causa della riduzione del tempo di riempimento diastolico con battiti cardiaci rapidi e dipendenza dalla contrazione atriale per il riempimento del LV. Pertanto, è altamente auspicabile il mantenimento del ritmo sinusale ed è da preferire una strategia di controllo del ritmo, in particolare in presenza di sintomi.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico a lungo termine³³⁶, i farmaci antiaritmici (AAD) hanno dimostrato un'efficacia limitata nel mantenere il ritmo sinusale nel tempo sia nella popolazione generale che nei pazienti con cardiomiopatia³⁹¹⁻³⁹³, oltre ad essere associati ad elevati tassi di interruzione della terapia per intolleranza³⁹⁴ ma, soprattutto, a significativi effetti collaterali, come quelli proaritmici ed extracardiaci e, in alcuni casi (sotalolo e farmaci di classe IA come chinidina e disopiramide), ad un aumento della mortalità³⁹⁴. Di conseguenza, si raccomanda una certa cautela nell'utilizzare gli AAD in questa popolazione. Esistono solamente pochi dati sulla terapia antiaritmica per il trattamento specifico della AF nel contesto di cardiomiopatie genetiche diverse dalla HCM. Da sottolineare che gli AAD di classe I possono avere effetti proaritmici, specialmente in presenza di cardiopatia strutturale significativa e, pertanto, dovrebbero essere impiegati con cautela. La terapia antiaritmica farmacologica è limitata per lo più all'amiodarone o al sotalolo, in quanto non vi sono dati disponibili sugli altri antiaritmici come dofetilide o dronedarone. È importante sottolineare che il sotalolo non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con HFrEF, LVH significativa, prolungamento del QT, asma, ipokaliemia o clearance della creatinina (CrCl) <30 ml/min. Analogamente, il dronedarone dovrebbe essere evitato nei pazienti con recente riacutizzazione dello scompenso cardiaco o AF permanente in quanto comporta un aumento della mortalità^{395,396}.

L'ablazione transcateretere della AF rappresenta un'alternativa sicura e superiore alla terapia con AAD per il mantenimento del ritmo sinusale e per migliorare i sintomi correlati alla AF e la QoL, e può essere presa in considerazione in alternativa alla terapia antiaritmica praticamente in qualsiasi tipo e contesto di AF^{336,397}. Nei pazienti con AF e normale LVEF, l'ablazione transcateretere non si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità totale o l'incidenza di ictus³⁹⁸. In pazienti selezionati con HFrEF³⁹⁹⁻⁴⁰¹, la procedura ablativa ha determinato una riduzione della mortalità per tutte le cause e delle ospedalizzazioni e dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima linea. Nella popolazione generale dei pazienti affetti da AF, lo studio EAST-AFNET 4

(Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial) ha randomizzato 2789 pazienti con AF precoce e concomitanti comorbidità cardiovascolari ad una strategia di controllo precoce del ritmo o alle cure standard (il 28.6% con scompenso cardiaco)⁴⁰². Lo studio è stato interrotto precocemente dopo un follow-up mediano di 5.1 anni per una minore incidenza dell'outcome primario di morte, ictus o ospedalizzazione per aggravamento dello scompenso cardiaco o sindrome coronarica acuta nei pazienti randomizzati a controllo precoce del ritmo rispetto a quelli assegnati alle cure standard. In un'analisi pre-specificata che ha valutato gli effetti nei pazienti con scompenso cardiaco, è stato evidenziato un beneficio del controllo precoce del ritmo in questo sottogruppo di pazienti⁴⁰³, risultati che hanno corroborato quelli dello studio CABANA⁴⁰⁰. Nei pazienti con AF e scompenso cardiaco, alcuni RCT hanno dimostrato un miglioramento dell'outcome con l'ablazione transcateretere rispetto alla terapia medica^{399-401,404-409}. Alcuni studi osservazionali in pazienti con HFpEF hanno anche riportato risultati migliori in termini di libertà dalla AF e mortalità per tutte le cause⁴¹⁰, ma sono necessari ulteriori RCT adeguati.

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale e del flutter atriale nei pazienti con cardiomiopatia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Terapia anticoagulante		
La terapia anticoagulante orale è raccomandata in tutti i pazienti con HCM o amiloidosi cardiaca e AF o flutter atriale (in assenza di controindicazioni) per ridurre il rischio di ictus e di eventi tromboembolici ^{332,365,369,371,373,378,427,428,456-464} .	I	B
La terapia anticoagulante orale è raccomandata nei pazienti con DCM, NDLVC o ARVC e AF o flutter atriale che presentano un CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 se uomini e ≥3 se donne per ridurre il rischio di ictus e di eventi tromboembolici ⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁹ .	I	B
La terapia anticoagulante orale dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con RCM e AF o flutter atriale (in assenza di controindicazioni) per ridurre il rischio di ictus e di eventi tromboembolici.	Ila	C
La terapia anticoagulante orale dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con DCM, NDLVC o ARVC e AF o flutter atriale che presentano un CHA ₂ DS ₂ -VASc score =1 se uomini e =2 se donne per ridurre il rischio di ictus e di eventi tromboembolici ⁴⁷⁰⁻⁴⁷² .	Ila	B
Controllo dei sintomi e scompenso cardiaco		
L'ablazione transcateretere della AF è raccomandata per il controllo del ritmo in caso di insuccesso o intolleranza ai farmaci antiaritmici di classe I o III per migliorare i sintomi delle recidive aritmiche nei pazienti con AF parossistica o persistente e cardiomiopatia ^{335,397-399,412,415-420,430-435,447,451,473-498} .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Controllo dei sintomi e scompenso cardiaco		
L'ablazione transcateretere della AF è raccomandata per la risoluzione della disfunzione LV nei pazienti con AF e cardiomiopatia quando sia altamente probabile la componente tachicardia-indotta, indipendentemente dalla sintomatologia ^{405,407,408,499-501} .	I	B
Nei pazienti con cardiomiopatia e AF senza fattori di rischio maggiori dovrebbe essere preso in considerazione tempestivamente il mantenimento del ritmo sinusale piuttosto che il controllo della frequenza, indipendentemente dalla sintomatologia ⁴⁰² .	Ila	C
L'ablazione transcateretere della AF dovrebbe essere presa in considerazione quale terapia di prima linea per il controllo del ritmo per migliorare i sintomi in pazienti selezionati con cardiomiopatia e AF parossistica o persistente senza fattori di rischio maggiori per recidive aritmiche in alternativa alla terapia antiaritmica con farmaci di classe I o III, tenendo conto delle preferenze del paziente, dei benefici e dei rischi ^{392,393,480,502-506} .	Ila	C
L'ablazione transcateretere della AF dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti selezionati con cardiomiopatia, AF e scompenso cardiaco e/o ridotta LVEF per prevenire le recidive aritmiche e migliorare la qualità di vita, la LVEF e la sopravvivenza e ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ^{399-401,403-408,499-501,507} .	Ila	B
Comorbidità e gestione dei fattori di rischio associati		
Nei pazienti con cardiomiopatia si raccomandano le modifiche dello stile di vita e l'instaurazione di una terapia mirata delle condizioni concomitanti per ridurre il carico della AF e la severità dei sintomi ^{347,508-513} .	I	B

AF, fibrillazione atriale; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco congestizio o disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti)-malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; DCM, cardiomiopatia dilatativa; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LV, ventricolare sinistra; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; RCM, cardiomiopatia restrittiva.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Il ruolo dell'ablazione transcateretere nei pazienti con cardiomiopatia è stato riportato in diversi registri, principalmente nei pazienti con HCM^{397,411-420}. Nel complesso, il mantenimento del ritmo viene conseguito in due terzi dei pazienti, anche se spesso si rende necessario ripetere la procedura o continuare la terapia con AAD^{397,411,415-419}. I pazienti con cardiomiopatia possono avere un rischio più elevato di AF recidivante, in particolare in presenza di rimodellamento/dilatazione atriale³⁹⁷.

6.10.3.4. Comorbilità e trattamento dei fattori di rischio

Anche i fattori di rischio cardiovascolare e le comorbilità, come fumo, consumo di alcool, ipertensione, diabete mellito di tipo 2, iperlipidemia, insufficienza renale, broncopneumopatia cronica ostruttiva, cardiopatia valvolare e ischemica e anemia, sono più frequenti nei pazienti con cardiomiopatia e AF^{332,334}. Inoltre, questi pazienti presentano un indice di massa corporea più elevato e praticano meno attività fisica rispetto a quelli senza AF^{332,334}. Questi fattori di rischio e le comorbilità sono associati al rischio di AF e alle sue complicanze e dovrebbero pertanto essere adeguatamente identificati e trattati per prevenire la progressione della AF e l'occorrenza di outcome avversi³³⁶.

6.10.4. Trattamento delle aritmie ventricolari

Le aritmie ventricolari, in particolare sotto forma di storm aritmico e/o ripetuti interventi appropriati dell'ICD, comportano un rischio significativamente più elevato di morbilità e mortalità nei pazienti con cardiomiopatia²⁹⁹.

Le linee guida ESC 2022 per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della SCD forniscono raccomandazioni dettagliate sul trattamento in acuto e a lungo termine delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiomiopatia²⁹⁹. Anche se esistono solamente pochi dati sul trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti affetti da specifiche cardiomiopatie genetiche, possono essere delineati alcuni concetti generali:

- Laddove possibile dovrebbe essere identificata e corretta qualsiasi causa reversibile e/o fattore precipitante, come squilibri elettrolitici, ischemia, ipossiemia o farmaci.
- Si dovrebbe assolutamente cercare di identificare l'eziologia (cioè il meccanismo e il substrato sottostante ed il loro rapporto con la cardiomiopatia sottostante) in quanto influisce sulla scelta del trattamento.
- L'interruzione in acuto delle aritmie ventricolari sostenute può essere conseguita mediante cardioversione elettrica, AAD o elettrostimolazione. La scelta iniziale del trattamento dipenderà dalla tolleranza emodinamica, dall'eziologia sottostante e dal profilo del paziente.
- Nei pazienti che presentano storm aritmico, si raccomanda una sedazione lieve-moderata per alleviare il distress psicologico e ridurre il grado di attivazione simpatica. In caso di storm aritmico intrattabile refrattario alla terapia antiaritmica, dovrebbe essere presa in considerazione la sedazione profonda/intubazione.
- In caso di aritmie ventricolari incessanti e storm aritmico nonostante terapia farmacologica antiaritmica, si raccomanda l'ablazione transcateretere. Nei casi refrattari nei quali l'ablazione della VT non sia indicata o non sia immediatamente disponibile, possono essere presi in considerazione la modulazione autonoma (vale a dire il blocco del ganglio stellato o la denervazione simpatica cardiaca, a seconda del contesto) e/o i sistemi di MCS.
- Nei pazienti con cardiomiopatie e aritmie ventricolari correlate all'area cicatriziale, l'arsenale terapeutico per la prevenzione a lungo termine delle aritmie ventricolari ricorrenti è costituito dai farmaci antiaritmici (per lo più beta-bloccanti, sotalolo e amiodarone) e dall'ablazione transcateretere (in particolare nel caso di VT monomorfa sostenuta o di VT polimorfa innescata da complessi ventricolari prematuri di analoga morfologia). A seconda delle caratteristiche del paziente e dell'aritmia ventricolare possono essere prese in considerazione ulteriori opzioni, presso centri esperti,

come le strategie di neuromodulazione in acuto (blocco del ganglio stellato e anestesia epidurale toracica), di neuromodulazione cronica (denervazione simpatica cardiaca) e di ablazione stereotassica non invasiva della VT⁵¹⁴⁻⁵²⁰. Allo stato attuale esistono solamente pochi dati sulla sicurezza cardiaca ed extracardiaca a lungo termine dell'ablazione stereotassica non invasiva della VT e sul rapporto dose-risposta, pertanto il suo utilizzo dovrebbe essere circoscritto ai casi compassionevoli o nell'ambito di studi clinici prospettici.

- Il trattamento in acuto e cronico dei pazienti con cardiomiopatia e aritmie ventricolari refrattarie, in particolare in caso di concomitante disfunzione ventricolare moderato-severa, dovrebbe prevedere una valutazione integrata da parte di un "heart team" con il coinvolgimento di uno specialista in cardiomiopatie, un elettrofisiologo con esperienza specifica nelle procedure di ablazione transcateretere delle aritmie ventricolari e di neuromodulazione, un anestesista e un cardiocirurgo.

6.10.5. Terapia con dispositivi: defibrillatore cardiaco impiantabile

La terapia con ICD è efficace nel correggere le aritmie ventricolari potenzialmente fatali e nel prevenire la SCD, ma è anche associata al rischio di complicanze, soprattutto nei pazienti più giovani che necessiteranno inevitabilmente di ripetute sostituzioni del dispositivo nel corso della loro vita. L'impianto di ICD riduce la mortalità nei sopravvissuti ad arresto cardiaco e nei pazienti che sono stati colpiti da aritmie ventricolari sostenute con compromissione emodinamica⁵²¹⁻⁵²³ ed è raccomandato in questi casi per migliorare la sopravvivenza; la decisione di procedere all'impianto dovrebbe tenere conto dell'opinione del paziente e della sua QoL, verificando che non sussistano altre patologie che potrebbero causare la morte entro l'anno successivo.

Gli strumenti per il calcolo del rischio aritmico possono rivelarsi utili per stimare il rischio di SCD e, laddove disponibili, possono fornire un beneficio clinico rispetto a un approccio basato sui fattori di rischio⁵²⁴⁻⁵²⁶. La questione inerente ai valori soglia decisionali per l'impianto di ICD può ragionevolmente essere fonte di preoccupazione in quanto ogni cut-off comporta un compromesso tra terapia con ICD non necessaria e le relative potenziali complicanze vs il rischio di SCD derivante dalla mancata protezione. Il peso relativo di questi eventi indesiderati opposti varia significativamente da un soggetto all'altro e dovrebbe essere valutato quale parte integrante del processo decisionale individualizzato. Le strategie di stratificazione del rischio in ciascuna cardiomiopatia e il ruolo dell'ICD in prevenzione primaria sono discussi nella Sezione 7.

Le linee guida ESC 2022 per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della SCD forniscono raccomandazioni dettagliate sulla programmazione ottimale del dispositivo e sulla prevenzione/trattamento di terapie inappropriate. L'impianto di dispositivi compatibili con la CMR è ragionevole in previsione della necessità di questi pazienti di essere sottoposti a tale esame durante il follow-up. Nei bambini devono dovrebbero essere presi in considerazione dispositivi ICD meno complessi (es. monocamerale/a singolo coil o sottocutanei), tenendo a mente le questioni specifiche inerenti le dimensioni/struttura corporea e la crescita. Il defibrillatore cardiaco indossabile si è dimostrato efficace nel rilevare e trattare con successo le aritmie ventricolari⁵²⁷ ma i dati sul suo beneficio in prevenzione primaria in situazioni diverse dalla fase precoce di un

infarto miocardico (es. nella miocardite, nella PPCM, ecc.) sono scarsi e al momento non possono essere formulate raccomandazioni a riguardo.

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l’impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni generali		
L’impianto di ICD è raccomandato unicamente nei pazienti con un’aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale.	I	C
Si raccomanda che l’impianto di ICD sia guidato da un processo decisionale condiviso che: <ul style="list-style-type: none"> • sia basato sull’evidenza; • tenga conto delle preferenze, dei principi, delle circostanze e dei valori di ciascun paziente; e • si assicuri che il paziente abbia compreso i benefici, gli effetti avversi e le possibili conseguenze delle varie opzioni terapeutiche^c. 	I	C
Si raccomanda che prima di essere sottoposti ad impianto di ICD i pazienti vengano informati del rischio di shock inappropriati, delle complicanze correlate alla procedura e delle implicazioni della terapia in termini di impatto psico-sociale, attività lavorativa e capacità di guidare.	I	C
L’impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti con aritmie ventricolari incessanti fino a quando non sia stato conseguito il controllo dell’aritmia.	III	C
Prevenzione secondaria		
L’impianto di ICD è raccomandato ^d :		
• nei pazienti con HCM, DCM e ARVC sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a VT/VF o con aritmia ventricolare sostenuta spontanea con conseguenti episodi sincopali o compromissione emodinamica in assenza di cause reversibili ⁵²⁸⁻⁵³⁴ .	I	B
• nei pazienti con NDLVC e RCM sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a VT/VF o con aritmia ventricolare sostenuta spontanea con conseguenti episodi sincopali o compromissione emodinamica in assenza di cause reversibili.	I	C
L’impianto di ICD dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con cardiomiopatia che presentano VT emodinamicamente tollerata in assenza di cause reversibili.	IIa	C
In tutti i pazienti con cardiomiopatia senza storia pregressa di arresto cardiaco/aritmia ventricolare sostenuta si raccomanda di eseguire un’accurata stratificazione del rischio di SCD alla valutazione iniziale e successivamente ogni 1-2 anni o quando si verifici un cambiamento delle condizioni cliniche.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prevenzione primaria		
L’utilizzo, se disponibili, di algoritmi/score validati per la stratificazione del rischio di SCD per facilitare il processo decisionale relativo all’impianto di ICD ^e :		
• è raccomandato nei pazienti con HCM ^{81,525,535} .	I	B
• dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con DCM, NDLVC e ARVC ^{185,186,524,526,536-542} .	IIa	B
Nei pazienti con cardiomiopatia che necessitano di impianto di pacemaker dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire un’accurata stratificazione del rischio per SCD nell’ottica di valutare la necessità di impianto di ICD.	IIa	C
Sceita dell’ICD		
In caso di indicazione all’impianto di ICD si raccomanda di valutare se il paziente possa trarre beneficio dalla CRT ⁵³³ .	I	A
Il defibrillatore sottocutaneo dovrebbe essere preso in considerazione in alternativa al defibrillatore transvenoso nei pazienti con indicazione all’impianto di ICD quando non sia necessaria la terapia di stimolazione anti-bradicardica, la resincronizzazione cardiaca o la stimolazione anti-tachicardica ⁵⁴³ .	IIa	B
Il defibrillatore cardiaco indossabile dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti adulti con indicazione a terapia con ICD in prevenzione secondaria che non sono al momento candidabili ad impianto di ICD.	IIa	C

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; DCM, cardiomiopatia dilatativa; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; RCM, cardiomiopatia restrittiva; SCD, morte cardiaca improvvisa; VF, fibrillazione ventricolare; VT, tachicardia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^dIl processo decisionale condiviso trae un enorme vantaggio dagli ausili decisionali per i pazienti specificatamente elaborati per i destinatari delle cure, nonché dagli strumenti tradizionali di supporto decisionale per gli operatori sanitari.

^eI diversi livelli di evidenza sono dovuti ai differenti livelli di evidenza disponibili per i vari fenotipi di cardiomiopatia.

^fLe diverse classi di raccomandazione sono dovute alla differente performance dei modelli disponibili per i vari fenotipi di cardiomiopatia.

6.10.6. Follow-up di routine nei pazienti con cardiomiopatia

In linea generale, i pazienti affetti da cardiomiopatia devono essere sottoposti a regolare follow-up nel corso dell’intera vita al fine di identificare eventuali cambiamenti nei sintomi, nel rischio di eventi avversi, nella funzione ventricolare e nel ritmo cardiaco.

La frequenza del monitoraggio è in funzione della severità della patologia, dell’età e della sintomatologia. La valutazione clinica, comprensiva di ECG a 12 derivazioni e TTE, dovrebbe essere eseguita ogni 1-2 anni o prima qualora il paziente sviluppi nuovi sintomi. L’ECG ambulatoriale, raccomandato nella maggior parte dei pazienti e da eseguire ogni 1-2 anni allo

scopo di rilevare aritmie atriali e ventricolari asintomatiche, è indicato anche qualora il paziente manifesti sincope o palpazioni. La valutazione mediante CMR dovrebbe essere presa in considerazione ogni 2-5 anni o più frequentemente nei pazienti con progressione della patologia (vedi Sezione 6.7.3). Il CPET può fornire evidenze oggettive dell'aggravamento della malattia, ma deve essere eseguito solamente ogni 2-3 anni a meno che non si verifichi una variazione dei sintomi. Anche il test da sforzo al cicloergometro o al treadmill può verosimilmente fornire preziose informazioni sulla funzione cardiaca nei pazienti che non sono in grado di eseguire il CPET.

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up di routine nei pazienti con cardiomiopatia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che tutti i pazienti clinicamente stabili affetti da cardiomiopatia siano sottoposti a follow-up routinario adottando un approccio multiparametrico che preveda l'esecuzione di un ECG e dell'esame ecocardiografico ogni 1-2 anni.	I	C
La valutazione clinica con ECG e imaging multimodale è raccomandata nei pazienti con cardiomiopatia ogniqualvolta si verifichi una variazione sostanziale o inattesa dei sintomi.	I	C

ECG, elettrocardiogramma.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.11. Screening familiare e follow-up dei parenti

A tutti i parenti di primo grado di pazienti con cardiomiopatia dovrebbe essere offerto uno screening clinico con ECG ed imaging cardiaco (ecocardiogramma e/o CMR). Nelle famiglie in cui è stata identificata una variante genetica patogena, dovrebbe essere proposto il test genetico a cascata (vedi Sezione 6.8.3). I soggetti che sono risultati portatori della variante familiare e che non presentano un fenotipo clinico possono generalmente essere esentati da ulteriori visite di follow-up, consigliando loro di richiedere una nuova valutazione qualora sviluppino sintomi o emergano nuovi dati clinicamente rilevanti nei familiari. I parenti portatori di varianti genetiche familiari dovrebbero essere sottoposti periodicamente a valutazione clinica con ECG, imaging cardiaco multimodale ed eventuali ulteriori indagini (es. monitoraggio Holter) a seconda dell'età, del fenotipo familiare e del genotipo (Figura 11). Analogamente, qualora non sia stata identificata una causa genetica della malattia, sia perché non sono state rilevate varianti P/LP nel probando sia perché non è stato eseguito il test genetico, si raccomanda di sottoporre a follow-up clinico tutti i parenti di primo grado; nelle famiglie senza una variante patogena nota, in ragione della penetranza correlata all'età dovrebbe essere offerta ai bambini una sorveglianza clinica continua, così come la sorveglianza continua dovrebbe essere proposta anche ai parenti adulti sulla base dell'anamnesi familiare e di altri fattori. Nelle famiglie con un unico soggetto affetto nelle quali non siano state identificate varianti genetiche si può prevedere di ridurre la frequenza e la durata del follow-up clinico (Figura 11).

In linea generale, la frequenza della valutazione cardiaca clinica nei parenti dipenderà dal modello di ereditarietà, dal rischio di eventi nei soggetti affetti e dagli anni di vita aggiu-

stati per la qualità, nonché dall'età, dal tipo di cardiomiopatia e dalla storia familiare (penetranza, espressione fenotipica e rischio di complicanze nei parenti affetti).

Nelle famiglie con cardiomiopatia genetica accertata, alcuni studi sulla penetranza della malattia hanno dimostrato un analogo pattern a forma sigmoide dell'espressione fenotipica nel corso dell'intera vita. La penetranza in età infantile è di circa il 5% nella prima decade di vita, aumentando del 10-20% ogni 10 anni dalla seconda alla settima decade, con successivo appiattimento della curva al 5-10% nelle ultime decadi, sebbene in alcune popolazioni la diagnosi viene posta nel 25% dei soggetti di età >65 anni⁵⁴⁴. La curva è più ripida nell'infanzia e nei primi anni dell'età adulta (20% per decade di vita) e simile a quella dei soggetti di mezza età affetti per quanto riguarda la HCM, dove il sesso maschile, minime alterazioni ECG e particolari geni sono fattori predittivi dell'espressione della malattia durante il follow-up¹⁷⁸.

La maggior parte delle cardiomiopatie hanno una penetranza incompleta, raggiungendo il 70-90% all'età di 70 anni nelle famiglie affette¹⁷⁸. A parte alcune eccezioni basate sugli attuali criteri diagnostici, le donne mostrano una penetranza della malattia più tardiva (spostata) di 10 anni rispetto agli uomini^{178,545-548}.

Lo screening cardiaco dovrebbe essere offerto dall'infanzia fino all'età avanzata a) nei portatori di varianti genetiche P/LP associate a cardiomiopatie, e b) in quelli con malattia familiare accertata. Si suggerisce di eseguire lo screening ogni 1-3 anni con ECG ed ecocardiografia (ed altri test laddove appropriato) prima dei 60 anni di età, e ogni 3-5 anni successivamente.

Queste raccomandazioni sono applicabili alle famiglie affette da cardiomiopatia. La penetranza di varianti simili identificate al di fuori di tale contesto è probabilmente molto più bassa e i benefici ed i rischi dello screening e della sorveglianza sono tuttora in fase di valutazione⁵⁴⁹⁻⁵⁵¹.

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening familiare e la valutazione di follow-up dei parenti

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Dopo il test genetico a cascata, nei parenti di primo grado portatori della stessa variante causativa del probando è raccomandata una valutazione clinica con approccio multiparametrico che preveda l'esecuzione di un ECG e l'imaging cardiaco con follow-up a lungo termine ^{178,544,547} .	I	B
Dopo il test genetico a cascata, si raccomanda che i parenti di primo grado senza fenotipo che non sono portatori della stessa variante causativa del probando siano esentati dal proseguire il follow-up ma siano esortati a richiedere una nuova valutazione nel caso di insorgenza di sintomi o qualora emergano nuovi dati clinicamente rilevanti nei familiari.	I	C
Qualora non sia stata identificata una variante P/LP nel probando o non sia stato eseguito il test genetico, si raccomanda di sottoporre i parenti di primo grado a valutazione clinica iniziale con approccio multiparametrico che preveda l'esecuzione di un ECG e l'imaging cardiaco.	I	C

(continua)

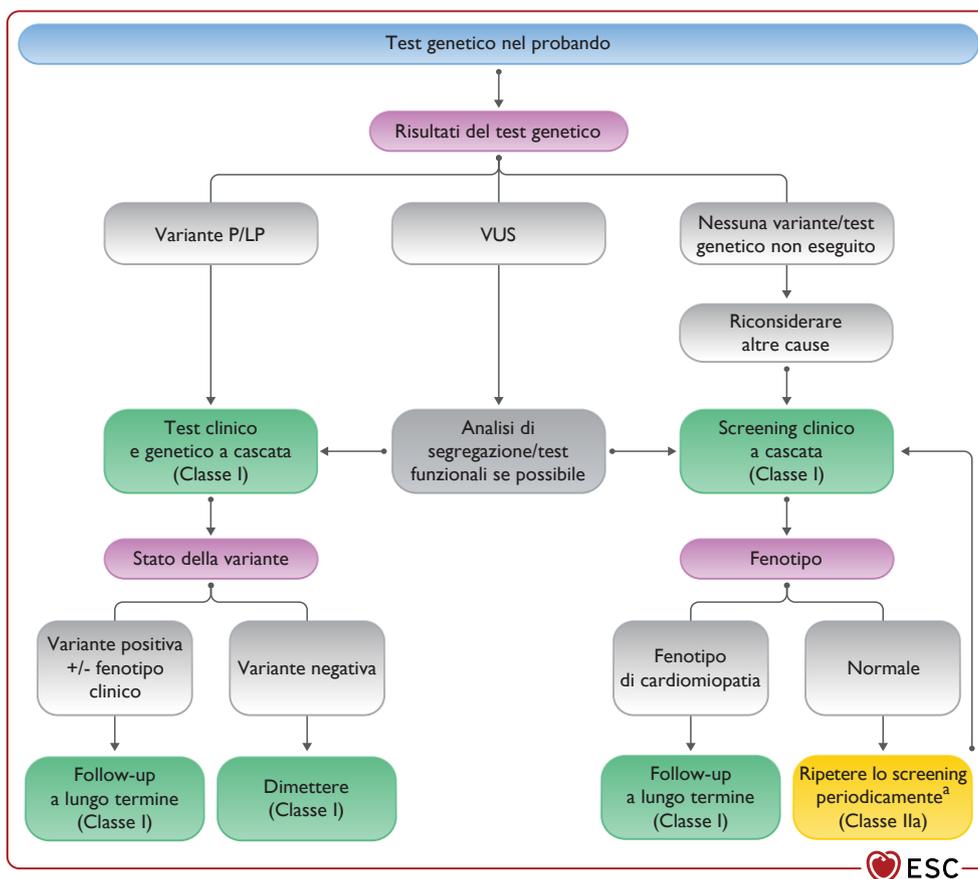


Figura 11. Algoritmo per l’approccio allo screening familiare e al follow-up dei familiari.

P/LP, patogena/probabilmente patogena; VUS, variante di significato sconosciuto.

^aQuando non vi siano altri familiari affetti e non siano state identificate varianti al test genetico, prendere in considerazione di interrompere anticipatamente lo screening clinico.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Qualora non sia stata identificata una variante P/LP nel probando o non sia stato eseguito il test genetico, dovrebbe essere preso in considerazione di sottoporre i parenti di primo grado a valutazione clinica periodica e a lungo termine con approccio multiparametrico che preveda l’esecuzione di un ECG e l’imaging cardiaco.	IIa	C
Qualora durante lo screening a cascata un parente di primo grado risulti deceduto, dovrebbe essere preso in considerazione di sottoporre a valutazione clinica i parenti stretti del soggetto deceduto (cioè i parenti di secondo grado del paziente indice).	IIa	C

ECG, elettrocardiogramma; P/LP, patogena/probabilmente patogena.
^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.11.1. Considerazioni particolari sullo screening familiare

Quando lo studio completo del paziente indice con cardiomiopia (comprensivo di test genetico negativo) e dei parenti di primo grado nei quali siano state raccolte informazioni

esaurive (vale a dire un albero genealogico sufficientemente esteso) depone per la presenza di cardiomiopia isolata (cioè il paziente indice è l’unico individuo interessato), nei parenti di primo grado di età ≥ 50 anni può essere presa in considerazione l’interruzione della sorveglianza periodica, optando per l’esecuzione di indagini cardiache standard.

Quando si presume o sia stato accertato che il pattern di ereditarietà non sia di tipo autosomico dominante, dovrebbe essere presa in considerazione una valutazione periodica personalizzata dei parenti, ad esempio a) i portatori eterozigoti di evidenti forme recessive di cardiomiopia possono essere esentati da ulteriori controlli; b) nei portatori eterozigoti della malattia X-linked può essere posticipata la valutazione cardiaca, in quanto il fenotipo può presentare un’espressione più tardiva; e c) il follow-up delle famiglie con più di una variante probabilmente o definitivamente patogena (oligo-poligenicità) dovrebbe essere discusso nell’ambito di un team per le cardiomiopatie.

6.12. Supporto psicologico nei pazienti con cardiomiopia e nei loro familiari

Adattarsi ad una diagnosi di cardiomiopia ereditaria può avere delle ripercussioni psicologiche, in termini sia di accettazione della nuova diagnosi sia di astensione dall’attività sportiva agonistica, oltre a dover convivere con il rischio, sep-

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

pur minimo, di SCD²⁰⁵. È stato dimostrato che i pazienti con cardiomiopatie ereditarie si adattano bene dopo l'impianto di ICD, al contrario alcuni di essi necessitano di ulteriore supporto⁵⁵²⁻⁵⁵⁶. La decisione di diventare un portatore di ICD e la convivenza con il dispositivo possono rivelarsi problematici dal punto di vista psicologico, specialmente nei soggetti più giovani o che ricevono ripetuti shock e/o presentano uno scarso benessere psicosociale di base^{553,554,557}. La SCD in un parente di giovane età non solo comporta una profonda sofferenza, ma un parente su due riferisce stress post-traumatico o dolore prolungato a distanza mediamente di 6 anni dal decesso⁵⁵⁸. Il supporto psicologico clinico ai pazienti e alle famiglie colpite

da cardiomiopatie ereditarie rappresenta un aspetto importante dell'approccio assistenziale del team multidisciplinare e dovrebbe essere disponibile quando viene richiesto⁵⁵⁹. I medici devono essere consapevoli dei potenziali outcome psicologici negativi e non dovrebbero essere restrittivi ad avviare i pazienti al supporto psicologico.

Le problematiche psicologiche per i pazienti ed i loro familiari sono riassunte nella Tabella 16. Sebbene molti pazienti e familiari possono trarre beneficio dalla consulenza psicosociale fornita da qualsiasi operatore sanitario, è importante sottolineare che per alcuni è necessario l'intervento di professionisti qualificati come uno psicologo clinico.

Tabella 16. Considerazioni psicologiche.

Gruppo di pazienti	Considerazioni psicologiche
Nuova diagnosi	<ul style="list-style-type: none"> • Stigma associato alle malattie cardiovascolari ed errata convinzione che colpiscano solo le persone di età avanzata. • La paura di una SCD può minare la fiducia in se stessi e creare uno stato d'ansia per l'esercizio fisico. • Paura del rischio di ereditarietà per gli altri familiari, in particolare per i bambini. • Fiducia e autoefficacia nel gestire la malattia. • L'esperienza diretta con la malattia influisce sulla percezione della prognosi²¹¹.
ICD	<ul style="list-style-type: none"> • La maggior parte dei pazienti si adatta bene all'impianto di ICD, anche se può verificarsi un iniziale decadimento della qualità di vita correlata alla salute e del benessere psicologico, che spesso ritorna alla normalità^{552,560,561}. • Il 30% dei pazienti sviluppa ansia e/o sintomi di stress post-traumatico e necessita di ulteriore supporto⁵⁶². • I pazienti più giovani che ricevono ripetuti shock dell'ICD e/o hanno uno scarso funzionamento psicologico di base sono a maggior rischio di outcome psicologici negativi^{553-555,561,563}. • Nei pazienti più giovani, soprattutto di sesso femminile, le preoccupazioni relative all'immagine del proprio corpo possono essere particolarmente rilevanti⁵⁵⁴. • Il processo decisionale per i soggetti con indicazione ad impianto di ICD dovrebbe essere incentrato sul paziente e comprendere una discussione equilibrata sui relativi rischi e benefici, prestando particolare attenzione alle domande e alle incertezze⁵⁶⁴.
Restrizioni all'attività fisica	<ul style="list-style-type: none"> • L'inattività fisica è uno dei principali fattori che determinano outcome sfavorevoli per la salute. • In coloro che diventano timorosi di praticare qualsiasi attività fisica anche di bassa intensità si può verificare un peggioramento della qualità di vita correlata alla salute. • Gli atleti a cui viene raccomandato di ridurre i livelli di attività fisica possono provare una profonda sofferenza e difficoltà ad adattarsi a tale indicazione⁵⁶⁵. • La discussione incentrata sul paziente e l'attenzione rivolta alle preoccupazioni sono fondamentali per aiutare le persone a modificare drasticamente il loro stile di vita⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁸.
Storia familiare di SCD giovanile	<ul style="list-style-type: none"> • I familiari che sono stati colpiti da un evento di SCD in un giovane parente presentano un rischio significativo di scarso equilibrio psicologico, come stress post-traumatico e sofferenza prolungata⁵⁵⁸. • Uno stato di sofferenza è normale in seguito alla perdita di un familiare. La sofferenza prolungata si verifica quando si blocca il processo di elaborazione del lutto⁵⁶⁹. • Coloro che assistono ad una morte o scoprono il corpo del defunto sono a rischio più elevato di difficoltà psicologiche⁵⁵⁸. • Le madri dei pazienti deceduti hanno un livello d'ansia superiore⁵⁵⁸. • Il supporto psicologico per i familiari è una necessità importante e spesso insoddisfatta dopo un evento di SCD giovanile^{570,571}.
Bambini e adolescenti	<ul style="list-style-type: none"> • Una diagnosi posta durante l'infanzia può creare uno stato d'ansia soprattutto nei genitori. È importante poter accedere alle risorse di supporto per le questioni pratiche, come le informazioni sulla scuola. • La transizione dalle cure pediatriche a quelle per l'adulto può essere problematica per i bambini e le loro famiglie. • Il processo decisionale relativo al test genetico nei bambini asintomatici può spesso trarre beneficio dal coinvolgimento di uno psicologo clinico per sostenere l'adattamento al risultato.
Malattia sintomatica	<ul style="list-style-type: none"> • I pazienti che sviluppano sintomi percepiranno probabilmente un maggiore impatto sulla qualità di vita correlata alla salute. I fattori che influenzano l'autoefficacia influiranno sulla capacità del paziente di gestire la propria malattia, compresa l'aderenza alla terapia medica⁵⁷². • La necessità di un intervento maggiore, come il trapianto cardiaco, può sollevare problematiche psicologiche significative e il supporto psicologico clinico è molto importante⁵⁷³.
Test genetico	<ul style="list-style-type: none"> • Nonostante le potenziali questioni di adattamento, la maggior parte dei pazienti sottoposti a test genetico non riferisce distress⁵⁷⁴. • Il counseling genetico deve trattare di qualsiasi preoccupazione o necessità psicosociale²⁰⁴. • Se necessario, si dovrebbe fornire ai pazienti un ulteriore supporto per trasmettere le informazioni sul rischio genetico ai familiari a rischio⁵⁷⁵.

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; SCD, morte cardiaca improvvisa.

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il supporto psicologico nei pazienti con cardiomiopatia e nei loro familiari

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che a tutti i soggetti con un familiare affetto da cardiomiopatia deceduto per morte cardiaca improvvisa prematura venga offerto un supporto psicologico da parte di professionisti sanitari adeguatamente formati ^{558,570,571,576,577} .	I	B
Si raccomanda che a tutti i soggetti affetti da cardiomiopatia ereditaria sottoposti ad impianto di defibrillatore cardiaco venga offerto un supporto psicologico da parte di professionisti sanitari adeguatamente formati ^{552-556,561,563} .	I	B
In tutti i pazienti ed i familiari affetti da cardiomiopatia ereditaria dovrebbe essere preso in considerazione un supporto psicologico da parte di professionisti sanitari adeguatamente formati, in particolare relativamente alle questioni descritte nel testo ^c .	Ila	C

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza

^cVedi Tabella 16.

6.13. Il percorso del paziente

L'approccio sistematico e multiparametrico alla diagnosi e alla valutazione dei pazienti con sospetta cardiomiopatia descritto in questa sezione aiuta il medico a stabilire la presenza di una cardiomiopatia e ad identificarne l'eziologia e fornisce una guida per la gestione dei sintomi e la prevenzione delle complicanze correlate alla patologia. Molti degli aspetti dell'assistenza clinica e le relative raccomandazioni sono applicabili a tutti i fenotipi di cardiomiopatia, ma riuscire ad ottenere una diagnosi eziologica è fondamentale per definire un trattamento specifico della malattia e questo aspetto viene discusso in dettaglio nelle sezioni che seguono di questa linee guida (vedi Sezione 7).

7. SPECIFICI FENOTIPI DI CARDIOMIOPATIA

7.1. Cardiomiopatia ipertrofica

Le linee guida ESC 2014 sulla diagnosi e il trattamento della HCM forniscono raccomandazioni dettagliate sulla valutazione e la gestione dei pazienti con HCM¹. Queste linee guida forniscono un aggiornamento mirato del documento del 2014, evidenziando aspetti nuovi e indirizzando il lettore alla valutazione e al trattamento della HCM negli adulti e nei bambini. Ulteriori dettagli a supporto delle raccomandazioni sono disponibili nella Tabella S1 del materiale supplementare online.

7.1.1. Diagnosi

7.1.1.1. Criteri diagnostici

Adulti: nell'adulto, la HCM è definita dal riscontro di uno spessore parietale ≥ 15 mm in uno o più segmenti miocardici del LV non imputabile esclusivamente alle alterate condizioni di carico. In caso di un ispessimento parietale di minore entità (13-14 mm) devono essere valutate altre caratteristiche quali l'anamnesi familiare, i risultati del test genetico e le alterazioni ECG.

Bambini: la diagnosi di HCM si basa sul riscontro di un spessore parietale del LV di oltre 2 deviazioni standard al di sopra della media prevista (z-score >2)⁵⁷⁸.

Parenti: la diagnosi clinica di HCM in un parente adulto di primo grado di un paziente nel quale sia stata accertata inequivocabilmente la malattia si basa sul riscontro in un ispessimento parietale del LV ≥ 13 mm. Nei parenti di primo grado con z-score dello spessore parietale del LV <2 , la presenza concomitante di anomalie morfologiche o ECG deve indurre a sospettare una HCM, anche se non è di per sé diagnostica per HCM.

7.1.1.2. Work-up diagnostico

Il work-up iniziale per HCM comprende l'anamnesi personale e familiare, l'esame obiettivo, l'ECG, l'imaging cardiaco e i test di laboratorio di prima linea, come descritto nella Sezione 6.

7.1.1.3. Ecocardiografia

Poiché l'aumento dello spessore parietale ventricolare può essere riscontrato in qualsiasi sede (incluso il RV), la presenza, la distribuzione e la gravità dell'ipertrofia devono essere documentate avvalendosi di un protocollo standardizzato per l'imaging trasversale utilizzando diverse proiezioni⁵⁷⁹.

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti con HCM si raccomanda di eseguire alla valutazione iniziale un'ecocardiografia transtoracica 2D e Doppler, sia a riposo sia durante manovra di Valsalva in posizione seduta e semi-supina – e successivamente in posizione eretta quando non sia stato possibile determinare un gradiente – al fine di identificare l'LVOTO ^{84,86,365,525,584,587,589-594} .	I	B
Nei pazienti sintomatici con HCM e un gradiente di picco istantaneo a riposo o dopo stimolo ^c <50 mmHg nel tratto di efflusso del LV, si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico 2D e Doppler da sforzo in posizione eretta (se possibile) o semi-supina – al fine di identificare l'LVOTO e l'insufficienza mitralica indotte dallo sforzo ^{588,595-598} .	I	B
L'ecocardiografia transesofagea dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con HCM e dinamica	Ila	C
Nei pazienti sintomatici con HCM sottoposti a test non invasivi di imaging cardiaco non dirimenti può essere preso in considerazione il cateterismo cardiaco destro e sinistro al fine di valutare la severità dell'LVOTO e misurare le pressioni di riempimento del VS ⁶⁰³ .	Ilb	C

2D, bidimensionale; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LV, ventricolo sinistro; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza

^cStimolazione mediante manovra di Valsalva, stazione eretta o nitrati per via orale.

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

Nella Tabella 17 sono riassunte le principali caratteristiche di imaging da valutare nei pazienti con HCM sospetta o accertata. Alcune caratteristiche di imaging possono essere indicative di una diagnosi specifica (Tabella 18 e Sezione 6)⁶².

L'identificazione dell'LVOTO è importante ai fini del trattamento dei sintomi e della valutazione del rischio di SCD (vedi Sezione 7.1.5). In tutti i pazienti si raccomanda di eseguire l'eco-Doppler e bidimensionale durante manovra di Valsalva in posizione seduta e semi-supina – e successivamente in posizione eretta quando non sia stato possibile determinare un gradiente (Figura 12)^{587,588}. Qualora alle manovre al letto del paziente non sia stato riscontrato un LVOTO inducibile ≥ 50 mmHg, nei pazienti *sintomatici* si raccomanda di eseguire l'ecocardiografia da sforzo. Non è consigliabile l'eco-stress farmacologico con dobutamina, in quanto non induce uno stimolo fisiologico e può essere scarsamente tollerato.

7.1.1.4. Risonanza magnetica cardiaca

Nei pazienti con HCM si raccomanda di eseguire la CMR alla valutazione basale (le raccomandazioni generali sono riportate nella Sezione 6.7.3 e nella Tabella 5 delle raccomandazioni). L'imaging con CMR è particolarmente utile nei pazienti con sospetta ipertrofia in sede apicale e laterale o sospetto

aneurisma del LV in sede apicale. Nella Tabella 17 sono riassunti i principali aspetti da valutare.

Il 65% dei pazienti (range 33-84%) mostra LGE, con distribuzione tipicamente a chiazze a livello medio-parietale nelle aree ipertrofiche e localizzato all'inserzione anteriore e posteriore del RV⁶⁰⁴. Solitamente i segmenti non ipertrofici non presentano LGE, fatta eccezione per gli stadi avanzati della malattia, in cui si osserva frequentemente LGE diffuso associato ad assottigliamento parietale⁶⁰⁴. L'LGE può associarsi ad un aumento della rigidità miocardica e al rimodellamento avverso del LV e l'entità dell'LGE è correlata all'incidenza di RWMA. L'LGE varia considerevolmente in funzione del metodo di quantificazione utilizzato, ma la tecnica delle 2 deviazioni standard è la sola ad essere stata validata rispetto all'esame autoptico⁶⁰⁵.

La CMR raramente consente di identificare la causa della HCM solo sulla base delle proprietà magnetiche, ma la distribuzione e l'entità dell'espansione interstiziale, analizzate nel relativo contesto, possono essere indicative di una diagnosi specifica (vedi Sezione 6). L'assenza di fibrosi può essere utile per differenziare la HCM dall'adattamento fisiologico negli atleti, ma i soggetti con HCM possono anche non presentare LGE, soprattutto se di giovane età e con forme lievi della malattia.

Tabella 17. Valutazione all'imaging della cardiomiopatia ipertrofica.

Fattore da valutare	Modalità di imaging primaria	Commenti
Spessore parietale del LV	ECHO/CMR	<ul style="list-style-type: none"> Tutti i segmenti del LV dalla base all'apice devono essere esaminati in telediastole, preferibilmente in proiezione asse corto 2D, assicurandosi che lo spessore parietale venga registrato a livello mitralico, medio-ventricolare e apicale. La CMR è superiore nell'identificare la presenza di ipertrofia del LV in sede apicale e anterolaterale, aneurismi⁵⁸⁰ e trombi⁵⁸¹ ed ha una maggiore sensibilità nel rilevare marker di malattia meno specifici (es. cripte miocardiche, anomalie dei muscoli papillari) nei pazienti con varianti nei geni che codificano per le proteine sarcomeriche^{159,582,583}.
Funzione sistolica (regionale e globale)	ECHO/CMR	<ul style="list-style-type: none"> In presenza di ipertrofia la EF è una misura subottimale della performance sistolica del LV. Le velocità miocardiche e le misure di deformazione miocardica (strain e strain rate) al Doppler sono spesso ridotte nell'area ipertrofica, nonostante normali valori di EF, e possono risultare alterate nei pazienti geneticamente affetti prima ancora che si sviluppi un ispessimento parietale.
Funzione diastolica	ECHO	<ul style="list-style-type: none"> L'esame di routine deve prevedere la valutazione dell'afflusso mitralico, l'imaging con Doppler tissutale, la misurazione delle velocità di flusso venoso polmonare, della pressione sistolica polmonare e delle dimensioni/volume del LA.
Valvola mitrale	ECHO	<ul style="list-style-type: none"> Valutare la presenza e l'entità del SAM e dell'insufficienza mitralica. La presenza di un getto di rigurgito mitralico centrale o diretto anteriormente deve indurre a sospettare un'anomalia intrinseca/primaria della valvola mitrale e richiede ulteriori valutazioni.
LVOT	ECHO	<ul style="list-style-type: none"> Vedi Figura 12.
Dimensioni LA	ECHO/CMR	<ul style="list-style-type: none"> Fornisce importanti informazioni prognostiche^{365,525,584}. I meccanismi più comuni responsabili di una dilatazione del LA sono dovuti all'insufficienza mitralica correlata al SAM e ad un aumento delle pressioni di riempimento del LV.
Fibrosi miocardica/ LGE	CMR	<ul style="list-style-type: none"> La distribuzione e l'entità dell'espansione interstiziale possono suggerire una diagnosi specifica. La malattia di Anderson-Fabry è caratterizzata da una riduzione dell'intensità del segnale in T1 pre-contrasto e dalla presenza di LGE in sede postero-laterale^{134,155}. Nell'amiloidosi cardiaca si riscontra frequentemente una distribuzione del LGE segmentaria, subendocardica o globale e un pattern altamente specifico della cinetica ventricolare e della captazione di gadolinio dovuto ad una simile intensità del segnale in T1 nel miocardio e nel sangue^{585,586}.

2D, bidimensionale; CMR, risonanza magnetica cardiaca; ECHO, ecocardiogramma; EF, frazione di eiezione; LA, atrio sinistro; LGE, late gadolinium enhancement; LV, ventricolo sinistro; LVOT, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; SAM, movimento sistolico anteriore.

Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazione aggiuntiva per la valutazione con risonanza magnetica cardiaca nella cardiomiopatia ipertrofica

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
La CMR con mezzo di contrasto può essere presa in considerazione prima dell'alcolizzazione settale o della miectomia per valutare l'estensione e la distribuzione dell'ipertrofia e della fibrosi miocardica ^{606,607} .	IIb	C

CMR, risonanza magnetica cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza

7.1.1.5. Imaging nucleare

Il principale contributo clinico dell'imaging nucleare nella HCM è rappresentato dall'identificazione dell'ATTR (vedi Sezione 7.7). Le raccomandazioni sull'utilità della scintigrafia ossea e della CT cardiaca sono riportate nella Sezione 6.7.4.

7.1.2. Test genetico e screening familiare

In circa la metà dei casi, la HCM è trasmessa con modalità mendeliana prevalentemente autosomica dominante, con un rischio di trasmissione ai figli del 50%⁶⁰⁸. Casi apparentemente sporadici possono presentare una causa monogenica dovuta a penetranza incompleta di una variante trasmessa da un genitore, a varianti *de novo* di cui non erano portatori i genitori o, più di rado, a trasmissione autosomica recessiva. Fra coloro che si sottopongono a test genetico, in circa il 40-60%, a seconda delle coorti esaminate, viene identificata una singola variante responsabile della malattia¹²⁴. La probabilità di identificare una variante causativa è maggiore nei pazienti più giovani con malattia familiare mentre è minore nei pazienti di età avanzata e in quelli che non presentano le classiche caratteristiche. Per dare priorità al test genetico laddove le risorse sono limitate, sono stati elaborati alcuni score basati sul

fenotipo per predire il valore genetico nella HCM^{609,610}. I geni risultati con certezza associati alla HCM sono riportati nella Tabella 10. In un numero non trascurabile di pazienti, l'assenza di una variante monogenica identificabile, una storia familiare di malattia e un'età spesso più avanzata, la prevalenza di sesso maschile e una storia di ipertensione ma un rischio inferiore di eventi cardiovascolari maggiori, verosimilmente sottendono un'etiologia più complessa^{238,611,612}.

Meno del 5% dei pazienti adulti, ma fino al 25% dei bambini affetti da HCM è portatore di una variante causativa in un gene noto per simulare il fenotipo di HCM. Tali genotipi possono presentare differenze clinicamente importanti dal punto di vista del rischio di alterazioni nei geni trasmessi, della gestione e delle opzioni terapeutiche. L'etiologia della HCM nell'infanzia è più eterogenea rispetto a quella osservata nella popolazione adulta e comprende errori congeniti del metabolismo, sindromi malformative e disturbi neuromuscolari⁶¹³⁻⁶¹⁵. La maggior parte dei casi di HCM nell'infanzia, tuttavia, sono causati da varianti nei geni delle proteine sarcomeriche, trasmessi con modalità autosomica dominante^{616,617}. La prevalenza relativa delle diverse eziologie della HCM varia in funzione dell'età: la HCM correlata a errori congeniti del metabolismo e sindromi malformative è più comunemente diagnosticata nei primi 2 anni di vita, mentre la HCM dovuta a disturbi neuromuscolari (es. atassia di Friedreich) si sviluppa più comunemente nell'adolescenza⁶¹³⁻⁶¹⁵. Al di fuori della prima infanzia, le varianti genetiche delle proteine sarcomeriche rappresentano il 55-75% dei casi di HCM ad esordio infantile⁶¹⁶⁻⁶¹⁹, ma anche negli infanti le malattie sarcomeriche si riscontrano nel 40% dei casi^{616,620}. Sebbene più raramente, gli errori congeniti del metabolismo e le sindromi malformative possono manifestarsi per la prima volta anche nei bambini più grandi e negli adolescenti (vedi Sezione 7.6)⁶¹⁴.

Un work-up diagnostico completo è essenziale nella valutazione della HCM ad esordio infantile al fine di confermare

Tabella 18. Caratteristiche ecocardiografiche suggestive di specifiche eziologie nella cardiomiopatia ipertrofica.

Reperto	Specifiche patologie da prendere in considerazione
Ispezzimento del setto interatriale	Amiloidosi
Ispezzimento delle valvole AV	Amiloidosi, malattia di Anderson-Fabry
Ispezzimento della parete libera del RV	Amiloidosi, miocardite, malattia di Anderson-Fabry, sindrome di Noonan e disturbi correlati
Versamento pericardico lieve-moderato	Amiloidosi, miocardite/miopericardite
Aspetto "a vetro smerigliato" del miocardio ventricolare all'ecocardiografia 2D	Amiloidosi
LVH concentrica	Malattia da accumulo di glicogeno, malattia di Anderson-Fabry, varianti di <i>PRKAG2</i> , atassia di Friedreich
LVH concentrica massiva (spessore parietale ≥30 mm)	Malattia di Danon, malattia di Pompe
Ipocinesia globale del LV (con o senza dilatazione LV)	Malattie mitocondriali, amiloidosi da TTR, varianti di <i>PRKAG2</i> , malattia di Danon, miocardite, HCM sarcomerica avanzata, malattia di Anderson-Fabry, atassia di Friedreich
RVOTO	Sindrome di Noonan e disturbi correlati
Pattern di "apical sparing" all'imaging dello strain longitudinale	Amiloidosi

2D, bidimensionale; AV, atrioventricolare; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LV, ventricolo sinistro; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; *PRKAG2*, subunità non catalitica gamma-2 della proteinchinasi attivata dall'AMP; RV, ventricolo destro; RVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo destro; TTR, transtiretina.

Modificata da Rapezzi et al.⁶²

la diagnosi, identificare l'eziologia sottostante e orientare il trattamento (vedi Sezione 6). Le raccomandazioni per lo screening clinico, il test e il counseling genetico sono riportate rispettivamente nelle Sezioni 6.8.3 e 6.11.

7.1.3. Valutazione dei sintomi

La maggior parte dei pazienti con HCM sono asintomatici e hanno una normale longevità, mentre alcuni sviluppano sintomi, spesso a distanza di molti anni dal riscontro di LVH all'ECG o all'ecocardiogramma. La valutazione dei sintomi nei pazienti con cardiomiopatia è descritta nella Sezione 6.4. In tutti i pazienti sintomatici, la valutazione dell'LVOTO, come illustrato nella Figura 12, deve essere parte integrante della valutazione di routine.

7.1.4. Trattamento dei sintomi e delle complicanze

In ragione dei pochi studi randomizzati disponibili⁶²¹⁻⁶²³, la terapia farmacologica viene somministrata principalmente su base empirica allo scopo di migliorare la capacità funzionale e la sintomatologia. Nei pazienti sintomatici con LVOTO, l'obiettivo è quello di migliorare i sintomi con il trattamento farmacologico o chirurgico o mediante alcolizzazione settale (ASA). La terapia nei pazienti sintomatici senza LVOTO è incentrata sulla gestione delle aritmie, sulla riduzione delle pressioni di riempimento del LV e sul trattamento dell'angina. I pazienti con progressiva disfunzione sistolica o diastolica LV refrattaria alla terapia medica possono verosimilmente essere candidabili a trapianto cardiaco (Figura 13).

7.1.4.1. Trattamento dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro

Tradizionalmente la presenza di LVOTO è definita dal riscontro all'eco-Doppler di un gradiente di picco istantaneo nel tratto di efflusso LV ≥ 30 mmHg, ma la soglia per il trattamento invasivo viene generalmente considerata ≥ 50 mmHg (la soglia alla quale si ritiene che sia emodinamicamente significativo sulla base dei modelli teorici sviluppati per valutare il rapporto tra gradiente e gittata sistolica)^{587,624,625}. La maggior parte dei pazienti con un gradiente massimo nel tratto di efflusso LV < 50 mmHg a riposo o dopo stimolo dovrebbe essere trattata attenendosi alle raccomandazioni per la HCM non ostruttiva, anche se in un numero estremamente limitato di casi selezionati con gradiente nel tratto di efflusso LV compreso tra 30 e 50 mmHg e in assenza di altre cause evidenti che giustifichino la sintomatologia, possono essere prese in considerazione terapie invasive per la riduzione del gradiente, sebbene non esistano dati su questo sottogruppo di pazienti. La maggior parte dei pazienti asintomatici con LVOTO non necessitano di trattamento ma, in alcuni rari casi selezionati, può essere presa in considerazione la terapia farmacologica nell'ottica di ridurre la pressione LV^{626,627}.

7.1.4.1.1. Misure generali. Tutti i pazienti con LVOTO devono evitare la disidratazione e l'eccessivo consumo di bevande alcoliche e devono essere incoraggiati a perdere peso. I farmaci vasodilatatori, compresi i nitrati e gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, possono esacerbare l'LVOTO e devono possi-

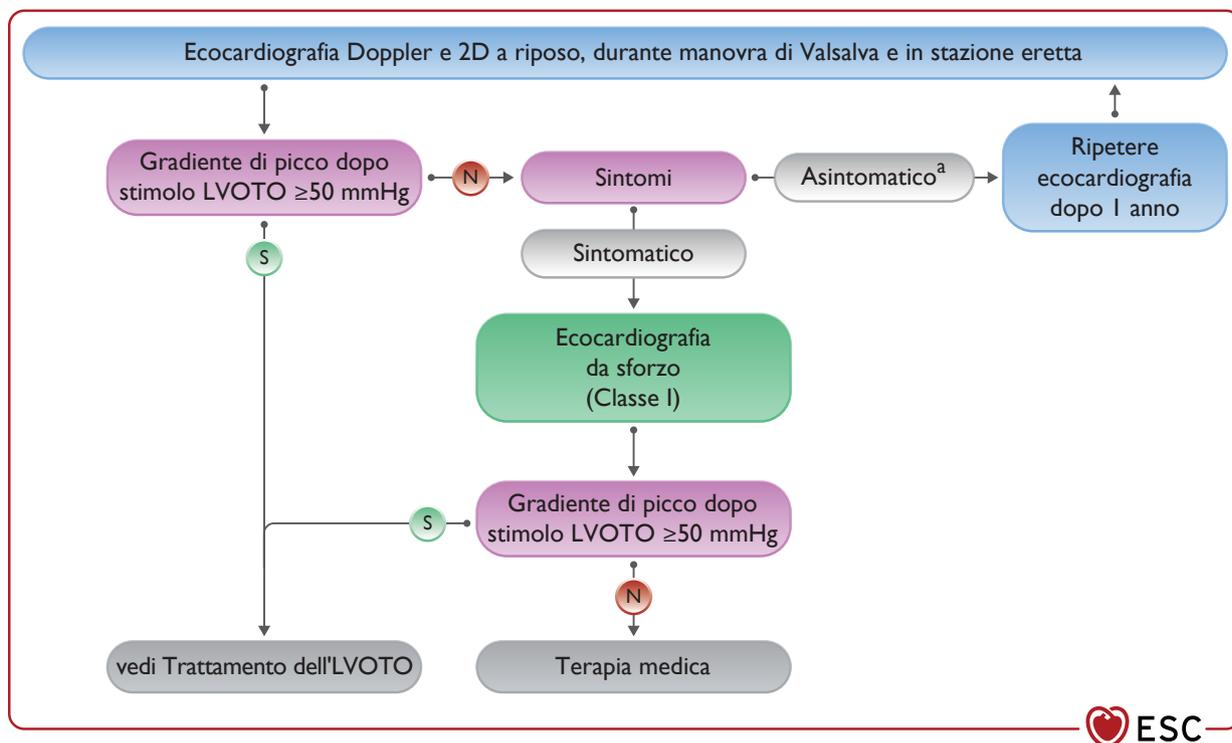


Figura 12. Protocollo per la valutazione e il trattamento dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro. 2D, bidimensionale; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

^aL'ecocardiografia da sforzo può essere presa in considerazione su base individuale quando la presenza di un gradiente al tratto di efflusso del ventricolo sinistro è rilevante ai fini dei consigli sullo stile di vita e delle decisioni sulla terapia farmacologica.

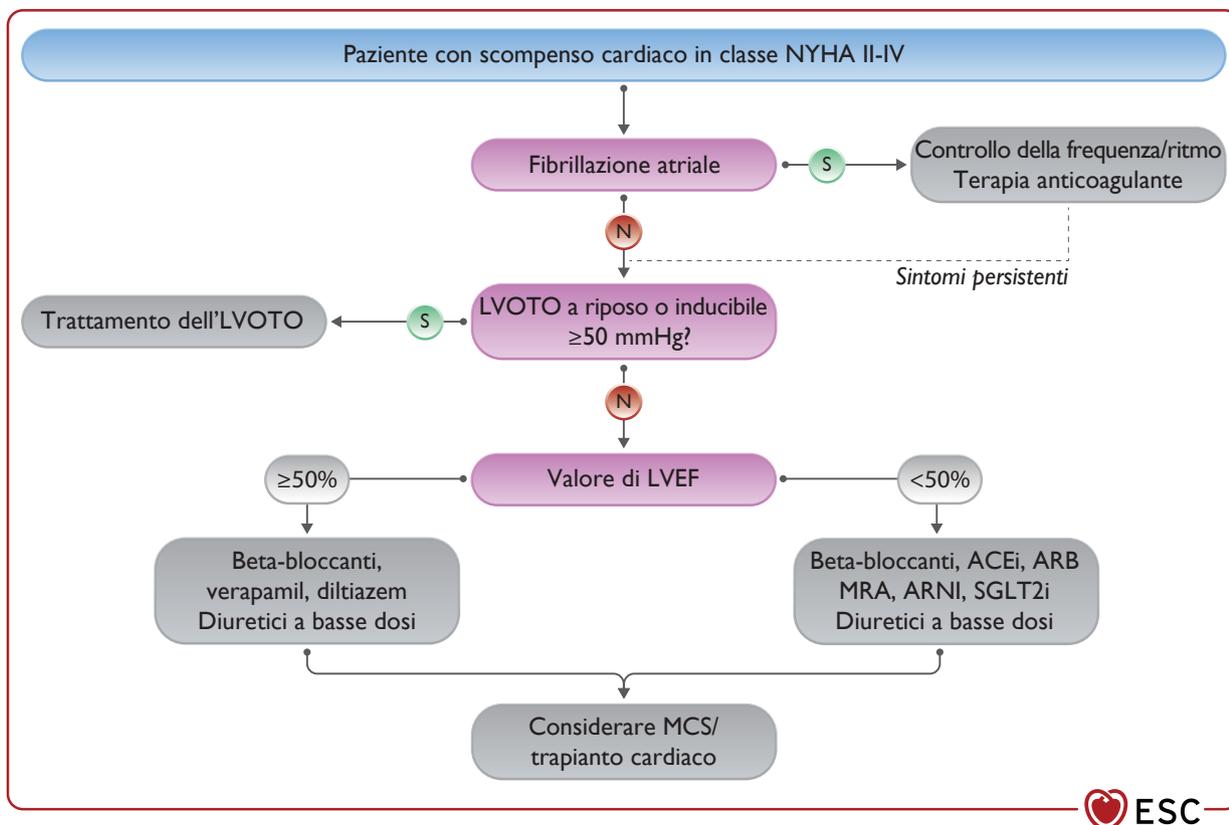


Figura 13. Algoritmo per il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica.

ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro; MCS, supporto meccanico al circolo; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; SGLT2i, inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

bilmente essere evitati (vedi Sezione 12.2)⁶²⁶. Nei pazienti con AF di nuova insorgenza o scarsamente controllata, che può aggravare i sintomi correlati all'LVOTO, dovrebbe essere preso in considerazione il ripristino tempestivo del ritmo sinusale o il controllo della frequenza ventricolare⁶²⁸.

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (misure generali)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con LVOTO a riposo o inducibile dovrebbe essere possibilmente evitato l'uso della digossina e di farmaci vasodilatatori, compresi i nitrati e gli inibitori della fosfodiesterasi ^{626,627} .	IIa	C
Nei pazienti con AF di nuova insorgenza o scarsamente controllata, prima di optare per il trattamento invasivo dell'LVOTO, dovrebbe essere preso in considerazione il ripristino del ritmo sinusale o un'adeguata terapia di controllo della frequenza ^{29,630} .	IIa	C

AF, fibrillazione atriale; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza

7.1.4.1.2. Terapia farmacologica. Il trattamento dell'LVOTO nei pazienti con HCM è indicato nella Figura 14. Vi è consenso generale che i pazienti con LVOTO sintomatico debbano essere trattati in prima istanza con beta-bloccanti non vasodilatatori titolati alle dosi massime tollerate, ma di fatto esistono solamente pochi studi di confronto fra i singoli beta-bloccanti. Un recente studio randomizzato controllato vs placebo di piccole dimensioni ha mostrato una riduzione dell'LVOTO a riposo e dopo stimolo e un miglioramento dei sintomi e della QoL nei pazienti trattati con metoprololo⁶³¹.

Qualora la monoterapia con beta-bloccanti non sia efficace, può essere aggiunta la disopiramide, titolata alle dosi massime tollerate (generalmente 400-600 mg/die)⁶³²⁻⁶³⁴. Questo AAD di classe IA è in grado di annullare il gradiente pressorio basale al tratto di efflusso LV migliorando la tolleranza all'esercizio e la capacità funzionale con un basso rischio di effetti proaritmici e senza comportare un aumentato rischio di SCD^{632,633}. Gli effetti collaterali anticolinergici che ne limitano il dosaggio includono secchezza degli occhi e della bocca, disuria o ritenzione urinaria e costipazione^{632,633,635}. Durante la titolazione è opportuno monitorare l'intervallo QTc, riducendo il dosaggio qualora superiori i 500 ms. La disopiramide deve essere evitata nei pazienti con glaucoma, negli uomini con prostatismo e nei pazienti che assumono altri farmaci che inducono un prolungamento dell'intervallo QT, come amiodarone e sotalolo. La disopiramide può essere usata in associazione con il verapamil⁶³³.

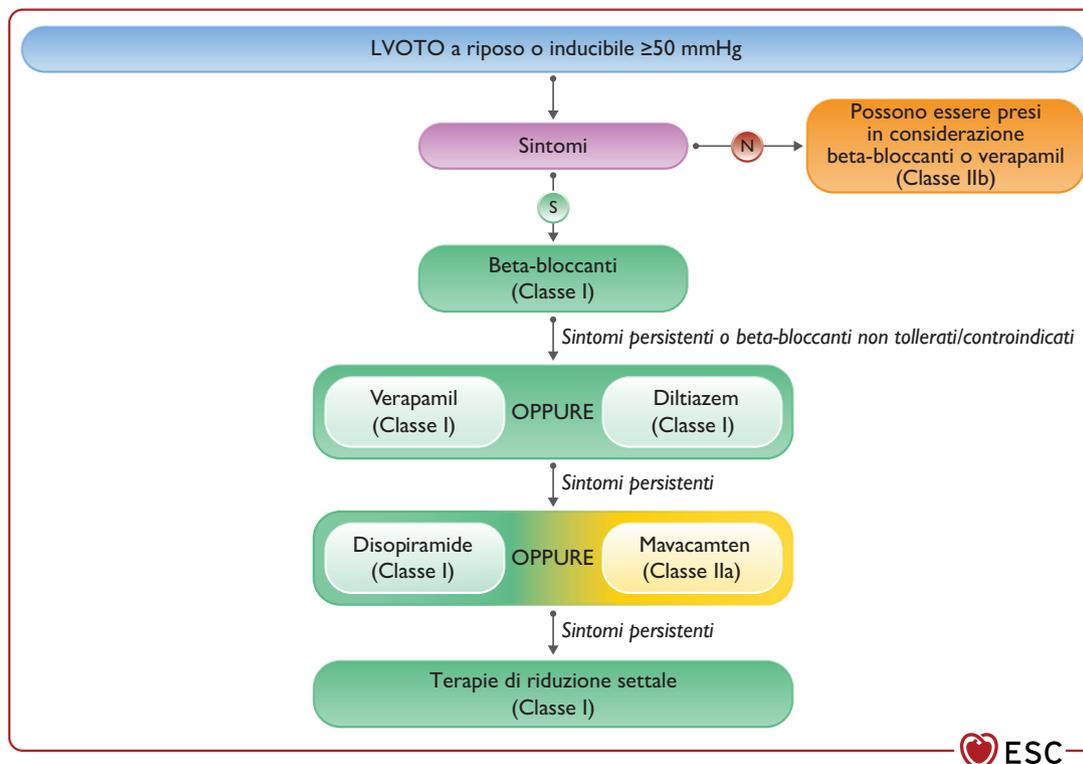


Figura 14. Flow-chart per il trattamento dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro. LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

Il verapamil (dose iniziale di 40 mg 3 volte al giorno fino a un massimo di 480 mg/die) può essere usato in caso di controindicazioni o inefficacia dei beta-bloccanti ma, in considerazione dei pochi dati disponibili, deve essere somministrato con cautela nei pazienti con ostruzione severa (≥ 100 mmHg) o elevata pressione arteriosa sistolica polmonare, in quanto può causare edema polmonare⁶³⁶. La somministrazione orale a breve termine può aumentare la capacità di esercizio, migliorare i sintomi e normalizzare o migliorare il riempimento diastolico LV senza indurre alterazioni della funzione sistolica⁶³⁷⁻⁶⁴⁰. Risultati simili sono stati dimostrati per il diltiazem (dose iniziale di 60 mg 3 volte al giorno fino a un massimo di 360 mg/die)⁶⁴¹, che deve essere preso in considerazione nei pazienti intolleranti o con controindicazioni ai beta-bloccanti e al verapamil.

I diuretici dell'ansa o tiazidici a basse dosi possono essere utilizzati con cautela per migliorare la dispnea associata all'LVOTO, ma è importante evitare stati di ipovolemia.

Inibitori della miosina ATPasi cardiaca. Mavacamten è il primo e unico inibitore della miosina adenosina trifosfato cardiaca (ATPasi) che agisce contrastando la formazione di ponti trasversali actina-miosina, riducendo così la contrattilità e migliorando l'energetica miocardica. Nello studio clinico EXPLO-RER-HCM (Clinical Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy) recentemente pubblicato, mavacamten è risultato efficace nel ridurre il gradiente nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) e nel migliorare la capacità di esercizio rispetto al placebo nei pazienti con HCM e LVOTO sintomatico (classe NYHA II-III e EF >55%). Il 27% dei pazienti trattati con ma-

vacamten ha mostrato una riduzione del gradiente in LVOT a valori <30 mmHg e un miglioramento dei sintomi con passaggio alla classe NYHA I⁶²². Il farmaco è stato ben tollerato e ha dimostrato un buon profilo di sicurezza; solamente un numero limitato di pazienti ha sviluppato disfunzione sistolica LV transitoria, che si è risolta dopo la sospensione temporanea del farmaco. In un secondo studio (VALOR-HCM [A Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy]) condotto in pazienti adulti con HCM ostruttiva candidati a terapia di riduzione settale (SRT) per sintomi intrattabili, mavacamten ha determinato una significativa riduzione del numero di pazienti che soddisfacevano i criteri per SRT a 16 e 32 settimane^{642,643}. Studi secondari di piccole dimensioni in pazienti sottoposti a CMR ed esame ecocardiografico indicano che mavacamten può verosimilmente portare anche ad un rimodellamento miocardico positivo, riducendo la massa miocardica, lo spessore parietale LV e il volume atriale sinistro⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁶. Recentemente, in uno studio randomizzato controllato vs placebo di fase II (REDWOOD-HCM [Randomized Evaluation of Dosing With CK-3773274 in Obstructive Outflow Disease in HCM]), aficamten, un inibitore della miosina cardiaca in via di sviluppo, si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente i gradienti in LVOT e i livelli di NT-proBNP in pazienti adulti con HCM ostruttiva sintomatica⁶⁴⁷.

In assenza di un confronto diretto, la Task Force non ha potuto raccomandare l'impiego degli inibitori della miosina ATPasi cardiaca come terapia medica di prima linea, ma ritiene che le evidenze siano sufficientemente solide da indicare che il loro utilizzo come terapia di seconda linea dovrebbe

essere preso in considerazione quando la terapia medica ottimale con beta-bloccanti, calcio-antagonisti e/o disopiramide è inefficace o scarsamente tollerata. In assenza di evidenze contrarie, gli inibitori della miosina ATPasi cardiaca non devono essere impiegati in associazione alla disopiramide, ma possono essere somministrati in combinazione con beta-bloccanti e calcio-antagonisti. La titolazione del farmaco fino a una dose massima di 15 mg deve essere monitorata in accordo con le autorizzazioni regolatorie utilizzando l'ecocardiografia. Nei pazienti con controindicazioni o sensibilità nota ai beta-bloccanti, ai calcio-antagonisti e alla disopiramide, può essere presa in considerazione la monoterapia con inibitori della miosina ATPasi cardiaca.

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento farmacologico dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
I beta-bloccanti non vasodilatatori alle dosi massime tollerate sono raccomandati come terapia di prima scelta per migliorare i sintomi nei pazienti con LVOTO a riposo o inducibile ^{c 631-633,648-650} .	I	B
Il verapamil e il diltiazem alle dosi massime tollerate sono raccomandati per migliorare i sintomi nei pazienti sintomatici con LVOTO a riposo o inducibile ^c che sono intolleranti o hanno controindicazioni all'uso dei beta-bloccanti ^{633,637-641} .	I	B
La disopiramide ^d alle dosi massime tollerate è raccomandata in aggiunta ad un beta-bloccante (o, se non fattibile, in aggiunta a verapamil o diltiazem) per migliorare i sintomi nei pazienti con LVOTO a riposo o inducibile ^{c 632-634} .	I	B
L'inibitore della miosina ATPasi cardiaca (mavacamten) alle dosi massime tollerate sotto sorveglianza ecocardiografica della LVEF dovrebbe essere preso in considerazione in aggiunta ad un beta-bloccante (o, se non fattibile, in aggiunta a verapamil o diltiazem) per migliorare i sintomi nei pazienti adulti con LVOTO a riposo o inducibile ^{c 622,642-646} .	Ila	A
L'inibitore della miosina ATPasi cardiaca (mavacamten) alle dosi massime tollerate sotto sorveglianza ecocardiografica della LVEF dovrebbe essere preso in considerazione come monoterapia nei pazienti adulti sintomatici con LVOTO a riposo o inducibile ^c (durante esercizio fisico o manovra di Valsalva) che sono intolleranti o hanno controindicazioni ai beta-bloccanti, al verapamil/diltiazem o alla disopiramide ^{622,644-646} .	Ila	B
I betabloccanti per via orale o i.v. e i vasocostrittori dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con LVOTO severa inducibile ^c che presentano ipotensione ed edema polmonare acuto e non sono responsivi alla somministrazione di liquidi ⁶²⁷ .	Ila	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La disopiramide alle dosi massime tollerate può essere presa in considerazione come monoterapia nei pazienti che sono intolleranti o hanno controindicazioni ai beta-bloccanti e al verapamil/diltiazem per migliorare i sintomi nei pazienti con LVOTO a riposo o inducibile ^{c 632} .	Iib	C
I beta-bloccanti e il verapamil possono essere presi in considerazione in pazienti asintomatici selezionati con LVOTO a riposo o inducibile ^c per ridurre le pressioni nel LV ^{623,639} .	Iib	C
I diuretici a basse dosi possono essere utilizzati con cautela nei pazienti sintomatici con LVOTO per migliorare la dispnea da sforzo.	Iib	C

ATPasi, adenosina trifosfato; i.v., per via endovenosa; LV, ventricolo sinistro; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cStimolazione mediante manovra di Valsalva, esercizio in posizione eretta o nitrati per via orale nei pazienti inabili all'esercizio.

^dDurante titolazione della dose di disopiramide dovrebbe essere monitorato l'intervallo QTc, riducendo il dosaggio quando supera i 500 ms.

7.1.4.1.3. Trattamento invasivo del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (terapia di riduzione settale). Non esistono dati a supporto dell'uso di procedure invasive per ridurre l'LVOTO nei pazienti asintomatici, indipendentemente dalla sua severità. Tuttavia, alcuni dati retrospettivi suggeriscono che i soggetti con elevati gradienti in LVOT, anche se solo lievemente sintomatici, hanno una mortalità più elevata rispetto a quelli senza gradienti marcatamente elevati⁶⁵¹. Differire l'intervento di SRT può avere un impatto sull'outcome a lungo termine, in particolare se eseguita dopo oltre 5 anni dalla prima rilevazione del gradiente, anche quando sia stato ottenuto un miglioramento dei sintomi e del gradiente. Qualora l'intervento venga eseguito precocemente, può determinare una minore incidenza di complicanze e una prognosi migliore⁶⁵².

Il trattamento invasivo (SRT) per ridurre l'LVOTO dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con un gradiente in LVOTO ≥ 50 mmHg, sintomatologia severa (classe funzionale NYHA III-IV) e/o sincope da sforzo o inspiegata ricorrente nonostante terapia farmacologica alle dosi massime tollerate. La terapia invasiva, da effettuare presso centri specializzati in cui sia stata documentata una bassa incidenza di complicanze procedurali, può anche essere presa in considerazione nei pazienti con sintomi lievi (classe NYHA II) refrattari alla terapia medica che mostrano un gradiente di picco ≥ 50 mmHg a riposo o dopo stimolo (durante esercizio fisico o manovra di Valsalva) e insufficienza mitralica moderato-severa correlata al movimento sistolico anteriore, AF o dilatazione atriale sinistra moderato-severa⁶⁵³.

Chirurgia. La miectomia settale è la tecnica chirurgica più comunemente utilizzata per trattare l'LVOTO, che consiste nel creare un'asportazione di tessuto rettangolare nel setto basale sotto la valvola aortica, che si estende distalmente oltre il punto di contatto tra il lembo mitralico e il setto⁶⁵⁴, ottenendo l'abolizione e una riduzione significativa del gradiente in LVOT in oltre il 90% dei casi e riducendo altresì l'insufficienza mitralica correlata al movimento sistolico anteriore e migliorando la capacità di esercizio e i sintomi. I benefici a lungo termine sui sintomi si riscontrano in oltre l'80% dei pazienti con una sopravvivenza a lungo termine paragonabile a quella della

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

popolazione generale⁶⁵⁵⁻⁶⁶⁵. I fattori preoperatori associati ad un outcome favorevole a lungo termine sono rappresentati da un'età <50 anni, dimensioni dell'atrio sinistro <46 mm, l'assenza di AF e il sesso maschile⁶⁶³.

Le principali complicanze procedurali comprendono il blocco del nodo AV, il blocco di branca sinistra (LBBB), i difetti del setto interventricolare e l'insufficienza aortica, che tuttavia si verificano raramente (fatta eccezione per il LBBB) quando l'intervento viene eseguito presso centri specializzati sotto guida ecocardiografica transesofagea^{662,666,667}. In caso di coesistente ostruzione medio-cavitaria, la miectomia standard può essere estesa distalmente a livello medio-ventricolare vicino alla base dei muscoli papillari, ma esistono solamente pochi dati sull'efficacia e sull'outcome a lungo termine di tale approccio⁶⁶⁸.

Nei pazienti con valvulopatia mitralica intrinseca/primaria o marcato allungamento dei lembi mitralici e/o insufficienza mitralica moderato-severa, la miectomia settale può essere combinata con la riparazione o sostituzione della valvola mitrale⁶⁶⁹⁻⁶⁷⁵. Nei pazienti con AF può essere eseguita contestualmente anche l'ablazione mediante procedura di Cox-Maze⁶⁷⁶. Nei neonati e nei bambini molto piccoli, la procedura di Konno modificata può rappresentare un'alternativa alla miectomia quando l'anulus aortico è troppo piccolo⁶⁷⁷.

Alcolizzazione settale. Nei centri specializzati, l'infusione selettiva di alcool all'interno dei rami perforanti del setto allo scopo di creare una cicatrice settale localizzata ha risultati simili alla chirurgia in termini di riduzione del gradiente, miglioramento dei sintomi e capacità di esercizio, anche nei giovani adulti⁶⁷⁸⁻⁶⁸⁵. In molti centri, l'ASA è diventata la modalità primaria di SRT. La principale complicanza consiste nel blocco AV che si verifica nel 7-20% dei pazienti e la mortalità procedurale è inferiore rispetto alla miectomia isolata^{679-683,686,687}.

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia di riduzione settale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che la SRT sia eseguita da operatori esperti facenti parte di un team multidisciplinare esperto nel trattamento della HCM ^{664,665,687,695,696,708-710} .	I	C
La SRT è raccomandata per migliorare la sintomatologia nei pazienti con gradiente massimo in LVOT ≥50 mmHg a riposo o dopo stimolo, che sono in classe funzionale NYHA/Ross III-IV nonostante terapia alle dosi massime tollerate ⁶⁹⁷⁻⁷⁰² .	I	B
La miectomia settale, piuttosto che l'ASA, è raccomandata sia nei bambini con indicazione a SRT sia nei pazienti adulti con indicazione a SRT e con altre lesioni che richiedono il trattamento chirurgico (es. anomalie della valvola mitrale) ⁶⁷³ .	I	C
La SRT dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con sincope da sforzo ricorrente causata da un gradiente massimo in LVOT ≥50 mmHg a riposo o dopo stimolo nonostante terapia medica ottimale ^{686,711-713} .	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La riparazione o sostituzione della valvola mitrale dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con un gradiente massimo in LVOT ≥50 mmHg a riposo o dopo stimolo che presentano insufficienza mitralica moderato-severa non correggibile con la sola SRT ^{661,669-672,714} .	IIa	C
La riparazione della valvola mitrale dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con un gradiente massimo in LVOT ≥50 mmHg a riposo o dopo stimolo che presentano insufficienza mitralica moderato-severa dopo miectomia isolata.	IIa	C
La SRT, da eseguirsi presso centri esperti che abbiano bassi tassi di complicanze procedurali, può essere presa in considerazione nei pazienti con sintomi lievi (classe NYHA II) refrattari alla terapia medica che presentano un gradiente massimo in LVOT ≥50 mmHg a riposo o dopo stimolo (durante esercizio o manovra di Valsalva) e: – insufficienza mitralica moderato-severa dovuta a SAM; o – AF; o – dilatazione moderato-severa dell'atrio sinistro ^{653,715} .	IIb	C
La sostituzione della valvola mitrale può essere presa in considerazione nei pazienti con un gradiente massimo in LVOT ≥50 mmHg a riposo o dopo stimolo che presentano insufficienza mitralica moderato-severa dopo miectomia isolata ^{661,674,714,716} .	IIb	C
La procedura di ablazione chirurgica della AF e/o di occlusione dell'auricola sinistra durante miectomia settale può essere presa in considerazione nei pazienti con HCM e AF sintomatica ^{717,718} .	IIb	C

AF, fibrillazione atriale; ASA, alcolizzazione settale; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LVOT, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro; NYHA, New York Heart Association; SAM, movimento sistolico anteriore; SRT, terapia di riduzione settale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

In considerazione della variabilità dell'irrorazione sanguigna del setto, è fondamentale eseguire un'ecocardiografia con mezzo di contrasto prima dell'iniezione di alcool. L'iniezione di grandi volumi di alcool in più rami settali – allo scopo di ridurre il gradiente – nel laboratorio di emodinamica non è generalmente raccomandata, in quanto può associarsi ad un elevato rischio di complicanze ed eventi aritmici⁶⁸⁸.

In un limitato numero di pazienti sono stati riportati metodi alternativi, come le tecniche diverse dall'ASA (coil^{689,690}, particelle di alcool polivinilico⁶⁹¹, cianoacrilato⁶⁹²) e l'ablazione endocavitaria e intramuscolare diretta (radiofrequenza, crioterapia)^{693,694}. Per questi metodi alternativi non sono stati effettuati studi di confronto diretto con le altre terapie di riduzione settale e non sono disponibili dati di outcome/sicurezza a lungo termine. L'ASA così come le tecniche alternative non

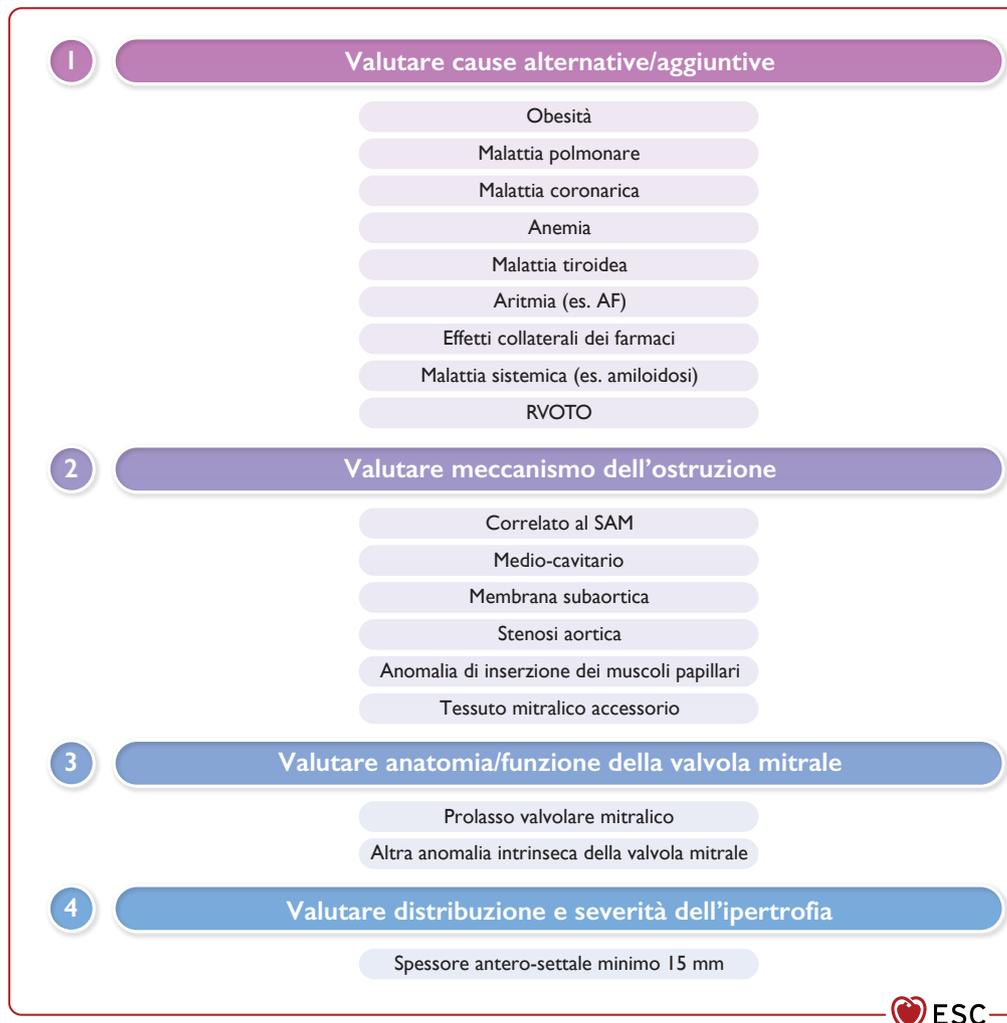


Figura 15. Checklist per la valutazione pre-intervento nei pazienti candidati a procedura invasiva di riduzione settale. AF, fibrillazione atriale; RVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo destro; SAM, movimento sistolico anteriore.

dovrebbero essere utilizzati nei bambini con HCM al di fuori dei contesti sperimentali, in quanto non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia a medio-lungo termine.

Chirurgia vs alcolizzazione settale. In ragione delle particolari caratteristiche anatomiche dell'LVOT e della valvola mitrale, alcuni pazienti con HCM sono maggiormente idonei all'intervento di miectomia settale piuttosto che di ASA. Prima della procedura i pazienti dovrebbero essere valutati da un team multidisciplinare esperto, in quanto la morbilità e la mortalità sono estremamente correlate al livello di esperienza degli operatori (vedi Sezione 9)^{687,695,696}. Nella Figura 15 è riportato uno schema riassuntivo dei principali aspetti della valutazione pre-intervento.

Sebbene non esistano studi randomizzati di confronto tra chirurgia e ASA, diverse metanalisi hanno dimostrato che entrambe le procedure migliorano lo stato funzionale con una mortalità procedurale simile⁶⁹⁷⁻⁷⁰³. L'ASA è associata a un rischio più elevato di blocco AV, con necessità di impianto di pacemaker permanente, nonché a frequenti gradienti residui in LVOT⁶⁹⁷⁻⁷⁰². Il rischio di blocco AV dopo l'intervento chirurgico e post-ASA è più elevato nei pazienti con preesistenti disturbi della conduzione ed è stata suggerita la

stimolazione permanente profilattica pre-intervento⁷⁰⁴, ma dati recenti indicano che i pazienti sottoposti ad ASA con o senza impianto di pacemaker permanente mostrano un analogo outcome a lungo termine⁷⁰⁵. Il 7-20% dei pazienti trattati con ASA devono essere sottoposti a reintervento o a miectomia, percentuali che sono superiori rispetto a quelle riportate dopo miectomia chirurgica⁷⁰². L'ablazione settale può rivelarsi meno efficace nei pazienti con ipertrofia molto severa (≥ 30 mm), ma esistono solamente pochi dati sistematici⁷⁰⁶. In linea generale, il rischio di difetti del setto interventricolare dopo miectomia settale è molto limitato ed è più elevato nei pazienti con ipertrofia lieve (≤ 16 mm) al punto di contatto tra il lembo mitralico e il setto. Tale rischio è estremamente raro nel caso della procedura di ASA, ma in questi casi possono anche essere prese in considerazione delle alternative come la stimolazione bicamerale o la riparazione/sostituzione della valvola mitrale⁷⁰⁷.

Stimolazione bicamerale. Tre piccoli studi randomizzati controllati vs placebo sulla stimolazione bicamerale ed alcuni studi osservazionali a lungo termine, incluso uno studio condotto in pazienti pediatrici, hanno riportato una riduzione dei gradienti in LVOT e un miglioramento dei sintomi e della QoL

di varia entità⁷¹⁹⁻⁷²⁴. Una revisione Cochrane è giunta alla conclusione che i dati sui benefici della stimolazione si basano su misure fisiologiche e mancano informazioni sugli endpoint clinicamente rilevanti⁷²⁵.

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le indicazioni alla stimolazione cardiaca nei pazienti ostruttivi

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La stimolazione AV sequenziale, con ottimizzazione dell'intervallo AV allo scopo di ridurre il gradiente nel tratto di efflusso del LV o facilitare il trattamento con beta-bloccanti e/o verapamil, può essere presa in considerazione in pazienti selezionati con LVOTO a riposo o inducibile ≥ 50 mmHg, in ritmo sinusale e con sintomi refrattari, che presentano controindicazioni all'ASA o alla miectomia settale o sono ad alto rischio di sviluppare disturbi di conduzione avanzati post-ASA o miectomia settale ^{633,719-724} .	IIb	C
Nei pazienti con LVOTO a riposo o inducibile ≥ 50 mmHg, in ritmo sinusale e con sintomi refrattari, che hanno un'indicazione all'impianto di ICD, può essere preso in considerazione un ICD bicamerale (invece che monocamerale) allo scopo di ridurre il gradiente nel tratto di efflusso del LV o facilitare il trattamento con beta-bloccanti e/o verapamil ^{633,719-724,726} .	IIb	C

ASA, alcolizzazione settale; AV, atrioventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LV, ventricolo sinistro; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza

Ostruzione medio-cavitaria del ventricolo sinistro e aneurismi apicali. Nel 10% circa dei pazienti con HCM si riscontra un'ostruzione del LV a livello medio-cavitario^{727,728}. I pazienti con ostruzione medio-cavitaria tendono ad essere particolarmente sintomatici e in diversi studi è stato documentato un aumentato rischio di scompenso cardiaco progressivo e di SCD⁷²⁷⁻⁷²⁹. Il 25% circa dei pazienti presenta anche un aneurisma apicale del LV (vedi Sezione 7.1.5)^{580,727,728,730}. I pazienti con ostruzione medio-ventricolare devono essere trattati con beta-bloccanti ad alte dosi, verapamil, o diltiazem, ma la risposta è spesso subottimale. L'esperienza limitata, per lo più monocentrica, suggerisce che l'ostruzione medio-ventricolare può essere alleviata con miectomia transaortica, mediante approccio transapicale o incisioni transaortiche e transapicali combinate, con outcome favorevoli a breve termine ma con una sopravvivenza incerta a lungo termine^{731,732}.

Gli aneurismi apicali del LV di per sé raramente necessitano di trattamento, ma alcuni pazienti sviluppano tachicardia ventricolare monomorfa correlata alla cicatrice apicale adiacente, che può essere trattata mediante procedura di mappaggio e ablazione (vedi Sezione 7.1.5)^{730,733}. La formazione di trombi all'interno dell'aneurisma è rara e dovrebbe essere instaurato il trattamento con anticoagulanti orali a lungo termine^{734,735}. La terapia anticoagulante può essere presa in considerazione anche nei pazienti con HCM e aneurisma apicale nei quali non siano stata riscontrata la presenza di trombi^{736,737}.

7.1.4.2. Trattamento dei sintomi nei pazienti senza ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro

7.1.4.2.1. Scompenso cardiaco e dolore toracico. Il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti senza LVOTO deve attenersi alle raccomandazioni delle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico, riassunte nella Sezione 6.10.2. La terapia farmacologica è mirata a ridurre la pressione diastolica LV e migliorare il riempimento del LV rallentando la frequenza cardiaca con l'impiego di beta-bloccanti, verapamil o diltiazem (possibilmente sotto monitoraggio ECG ambulatoriale) e un cauto utilizzo dei diuretici dell'ansa. I beta-bloccanti e i calcio-antagonisti dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con episodi simil-anginosi da sforzo o prolungati anche in assenza di LVOTO a riposo o inducibile o CAD ostruttiva. In assenza di LVOTO, può essere preso in considerazione l'uso prudente di nitrati orali. Per migliorare i sintomi nei pazienti con dolore toracico simil-anginoso che non presentano LVOTO può essere presa in considerazione anche la ranolazina^{738,739}.

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti senza ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro con dolore toracico indotto dallo sforzo

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con dolore toracico simil-anginoso anche in assenza di LVOTO o CAD ostruttiva dovrebbero essere presi in considerazione i beta-bloccanti ed i calcio-antagonisti (verapamil o diltiazem) al fine di migliorare i sintomi ⁷⁴⁰⁻⁷⁴⁴ .	IIa	C
Nei pazienti con dolore toracico simil-anginoso senza evidenza di LVOTO e anche in assenza di CAD ostruttiva possono essere presi in considerazione i nitrati per via orale al fine di migliorare i sintomi.	IIb	C
Nei pazienti con dolore toracico simil-anginoso anche in assenza di LVOTO o CAD ostruttiva può essere presa in considerazione la ranolazina al fine di migliorare i sintomi ^{738,739} .	IIb	C

CAD, malattia coronarica; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.1.4.2.2. Terapia di resincronizzazione cardiaca. Nei pazienti con HCM si osserva un'eterogeneità del processo di contrazione e rilasciamento regionale del LV e la dissincronia LV può essere un marker di prognosi sfavorevole⁷⁴⁵. I dati sull'impatto della CRT sui sintomi, sulla funzione LV e sulla prognosi dei pazienti con HCM non ostruttiva sono tuttora limitati, ma nuove evidenze sono emerse dalla pubblicazione delle linee guida ESC 2014 sulla diagnosi e il trattamento della HCM^{746,747}. Ad oggi è disponibile solamente uno studio di piccole dimensioni, in cieco e con disegno crossover, sulla stimolazione bivenetricolare e "sham" e un'analisi pre-specificata stratificata sulla base delle variazioni di volume telediastolico LV (LVEDV) al test da sforzo in condizioni basali⁷⁴⁸. La stimolazione bivenetricolare è risultata associata ad un aumento significativo del LVEDV e della gittata sistolica nei pazienti che hanno mostrato

una riduzione del LVEDV durante esercizio fisico pre-stimolazione cardiaca (indicativo della risoluzione dell'interazione ventricolare diastolica). Ciò si è tradotto in un miglioramento del massimo consumo di ossigeno di picco (1.4 ml/kg/min) e degli score sulla QoL⁷⁴⁸. Nell'insieme questi dati indicano che le risposte sintomatiche alla CRT possono verificarsi in singoli pazienti, ma non sono associate ad altrettante variazioni della LVEF o all'evidenza di una riduzione della progressione verso lo scompenso cardiaco allo stadio terminale.

Le linee guida ESC 2021 sulla stimolazione cardiaca e la CRT raccomandano di utilizzare nei pazienti con HCM i criteri standard per la CRT⁷²⁴, anche se la Task Force ritiene che questi siano di scarsa utilità nella HCM, in quanto l'unicità di tale patologia è data dal fatto che i pazienti con compromissione contrattile raramente presentano una LVEF $\leq 35\%$. Pur riconoscendo che si tratta di un'area di ricerca ancora inadeguatamente esplorata, la Task Force suggerisce un approccio più pragmatico in cui la CRT potrebbe essere presa in considerazione in determinati pazienti sintomatici con compromissione LV (LVEF $< 50\%$) che soddisfano gli attuali criteri ECG definiti dall'ESC (LBBB, QRS 130-149 ms). La CRT potrebbe essere presa in considerazione anche nei pazienti affetti da HCM con disfunzione sistolica che necessitano di stimolazione ventricolare permanente⁷⁴⁶. Tenuto conto delle limitate evidenze e in accordo con le linee guida ESC 2021 sulla stimolazione cardiaca e la CRT, la Task Force non ha formulato raccomandazioni specifiche.

7.1.5. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica

La maggior parte delle casistiche contemporanee su pazienti adulti con HCM riporta un'incidenza annuale di mortalità cardiovascolare dell'1-2%, dovuta principalmente a SCD, scompenso cardiaco ed eventi tromboembolici⁷⁴⁹. L'evento aritmico fatale più comunemente registrato è la fibrillazione ventricolare (VF) spontanea, ma sono descritti anche casi di asistolia, blocco AV e attività elettrica senza polso^{532,750-754}. Nei bambini con HCM, sebbene nei primi studi, generalmente costituiti da piccole coorti altamente selezionate, sia stata riportata un'incidenza di SCD del 10%/anno⁷⁵⁵⁻⁷⁵⁷, studi di popolazione più recenti e di più ampie dimensioni hanno mostrato un'incidenza di SCD compresa tra l'1.2-1.5%/anno^{81,535,758}. Per quanto inferiore a quanto ritenuto in precedenza, resta comunque più elevata di oltre il 50% rispetto a quanto riportato nelle popolazioni di soggetti adulti con HCM. La SCD sembra verificarsi molto raramente al di sotto dei 6 anni di età^{81,759}.

La stima del rischio di SCD è parte integrante della gestione clinica. Nella Tabella 19 sono riportate le caratteristiche cliniche associate ad un aumentato rischio di SCD che sono state utilizzate nelle linee guida precedenti per la stima del rischio.

7.1.5.1. Aneurismi apicali del ventricolo sinistro

Per aneurisma apicale del LV si intende una segmento discinetico o acinetico assottigliato della porzione più distale del LV, spesso associato a un gradiente medio-cavitario. La prevalenza degli aneurismi apicali in pazienti non selezionati è incerta, ma nell'Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (HCMR) sono stati riportati nel 3% dei pazienti¹²⁴. Le prime descrizioni di aneurismi apicali del LV nella HCM hanno indicato un'associazione con la tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa (SMVT)⁷³⁰ – relativamente rara nella HCM – e numerosi studi hanno suggerito che costituiscono un utile marker del rischio

di SCD^{580,728,736,737,791,792}. Sulla base di questi dati, gli aneurismi del LV sono stati inclusi nelle linee guida 2020 sulla HCM dell'American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) come fattore di rischio maggiore indipendente per SCD e sono stati considerati quale unica ragionevole indicazione per l'impianto di ICD⁷⁹³. In una revisione effettuata per queste linee guida, sono stati valutati i dati di due studi e di una metanalisi (vedi Tabella S2 del materiale supplementare online). Tutti gli studi erano retrospettivi e il numero assoluto di eventi era troppo limitato per consentire una valutazione del valore predittivo indipendente degli aneurismi apicali. In due casistiche di piccole dimensioni, che hanno descritto un sottogruppo selezionato di pazienti con HCM con ostruzione medio-ventricolare, non è stato osservato un aumento dell'incidenza di SCD. Nell'unica casistica che ha fornito un'analisi dettagliata degli eventi di SCD, la maggior parte erano costituiti da interventi appropriati dell'ICD per VT monomorfa, stando ad indicare un significativo bias di inclusione⁷³⁷. Infine, una considerevole percentuale di pazienti con eventi presentava altri importanti marcatori di rischio, come una precedente aritmia ventricolare sostenuta. Sulla base dei dati attuali, la Task Force raccomanda che la decisione relativa all'impianto di ICD sia presa su base individuale tenendo conto dei fattori di rischio riconosciuti e non esclusivamente della presenza di un aneurisma apicale del LV.

7.1.5.2. Disfunzione sistolica ventricolare sinistra

Un limitato numero di studi retrospettivi e due registri di più ampie dimensioni hanno esaminato in pazienti con HCM la relazione tra prognosi e disfunzione sistolica LV (nella maggior parte dei casi definita da una LVEF $< 50\%$) (vedi Tabella S3 del materiale supplementare online). Tutti gli studi hanno dimostrato in maniera concorde un aumento dell'incidenza di SCD nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (LVSD) compreso tra il 7-20% rispetto ai pazienti con normale funzione sistolica LV, ma nessuno ha indagato il valore indipendente e incrementale della LVSD rispetto agli attuali strumenti di stratificazione del rischio. Solamente un modello multivariato ha analizzato la relazione indipendente tra LVSD e rischio di eventi di SCD, ma le covariabili esaminate erano limitate (età, sesso e durata del follow-up)³¹⁵. Come per altri marcatori di rischio recentemente proposti nella HCM, la Task Force ha ritenuto opportuno mantenere la raccomandazione di stimare inizialmente il rischio di SCD utilizzando gli strumenti HCM-SCD Risk e HCM Risk-Kids e di considerare successivamente la presenza di una LVEF $< 50\%$ nel processo decisionale condiviso sull'impianto profilattico di ICD, informando in maniera esaustiva il paziente della mancanza di dati solidi sull'impatto prognostico.

7.1.5.3. Late gadolinium enhancement alla risonanza magnetica cardiaca

Nelle linee guida ESC 2014 sulla diagnosi e il trattamento della HCM, l'entità dell'LGE alla CMR è stata considerata utile nel predire la mortalità cardiovascolare, ma a quel tempo i dati sono stati ritenuti insufficienti per supportare l'uso dell'LGE nella stima del rischio di SCD. Da allora sono stati pubblicati altri studi (vedi Tabella S1 del materiale supplementare online) che nell'insieme dimostrano che il riscontro di LGE è frequente e che quando diffuso (espresso come percentuale della massa LV) si associa ad un aumento del rischio di SCD e di altri eventi, in particolare in presenza di altri marker di severità

Tabella 19. Principali caratteristiche cliniche associate ad un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa.

Fattore di rischio	Commento
Età	<ul style="list-style-type: none"> Diversi studi^{86,525,584,760-764} hanno valutato l'impatto dell'età sul rischio di SCD e in due di questi è stato evidenziato un rischio di SCD significativamente più elevato nei pazienti di giovane età^{25,584}. Alcuni fattori di rischio sembrano avere un ruolo prominente nei pazienti più giovani, in particolare la presenza di NSVT⁷⁶⁵, LVH severa⁷⁶⁶ e sincope inspiegata⁵⁸⁴. La SCD si verifica molto raramente al di sotto dei 6 anni di età^{535,767} e alcuni dati indicano un picco di SCD nei pazienti con HCM di età compresa fra i 9 e i 15 anni⁷⁵⁷, anche se l'associazione tra l'età alla diagnosi e il rischio di SCD nella HCM pediatrica è tuttora da chiarire.
NSVT	<ul style="list-style-type: none"> La NSVT (definita come ≥ 3 battiti ventricolari consecutivi ad una frequenza ≥ 120 b/min della durata < 30 s) si riscontra nel 20-30% dei pazienti durante monitoraggio ECG ambulatoriale e rappresenta un fattore predittivo indipendente di SCD^{81,525,535,590,764,765,768-773}. Non esistono evidenze che la frequenza, la durata o l'incidenza della NSVT influiscano sul rischio di SCD^{765,774}. La NSVT si manifesta molto raramente durante o immediatamente dopo l'esercizio fisico ma può risultare associata ad un elevato rischio di SCD⁷⁶⁸.
Spessore parietale massimo del LV	<ul style="list-style-type: none"> La severità e l'estensione della LVH alla TTE sono associate al rischio di SCD^{81,535,592,593,763,765,770-772,775-780}. In alcuni studi, uno spessore parietale massimo ≥ 30 mm è risultato associato al rischio più elevato di SCD, ma i dati su pazienti con ipertrofia massiva (≥ 35 mm) sono tuttora limitati^{525,592,763,765,769,781-784}.
Storia familiare di SCD in età giovanile	<ul style="list-style-type: none"> Sebbene non esista una definizione univoca^{525,592,762,782}, una storia familiare di SCD è generalmente ritenuta clinicamente significativa quando uno o più parenti di primo grado, affetti o meno da HCM, siano deceduti per morte improvvisa prima dei 40 anni di età, o quando la SCD si sia verificata in un parente di primo grado di qualsiasi età affetto da HCM. Una storia familiare di SCD non sembra essere un fattore di rischio indipendente per SCD nella HCM pediatrica^{81,535}. Ciò può essere verosimilmente dovuto all'elevata prevalenza di varianti de novo nella HCM pediatrica, all'inclusione delle malattie non sarcomeriche e/o alla mancata raccolta dell'anamnesi familiare in numerose coorti pediatriche.
Sincope	<ul style="list-style-type: none"> Gli episodi sincopali sono frequenti nei pazienti con HCM anche se difficili da valutare in quanto dovuti ad innumerevoli cause⁷⁸⁵. La sincope non neurocardiogenica che resta inspiegata dopo le opportune valutazioni si associa ad un aumentato rischio di SCD^{81,525,535,584,590,755,761,768,769,781,786-788}. Gli episodi sincopali che si verificano entro 6 mesi dalla valutazione possono essere maggiormente predittivi di SCD⁵⁸⁴.
Diametro LA	<ul style="list-style-type: none"> In alcuni studi è stata riportata una positiva associazione tra dimensioni LA e rischio di SCD^{81,525,535,584,772,789}. Non esistono dati sull'associazione tra SCD e area o volume del LA. La misurazione delle dimensioni del LA è importante anche per valutare il rischio di AF (vedi Sezione 6.10.3).
LVOTO	<ul style="list-style-type: none"> In diversi studi la presenza di LVOTO è risultata significativamente associata al rischio di SCD^{86,525,590,762,768,790}. Restano ancora diversi interrogativi da chiarire, come l'importanza prognostica dell'LVOTO inducibile e l'impatto del trattamento (farmacologico o invasivo) sul rischio di SCD. Nella HCM pediatrica esistono dati controversi sull'associazione tra LVOTO e rischio di SCD^{81,535,772,777}.

AF, fibrillazione atriale; ECG, elettrocardiogramma; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LA, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro; NSVT, tachicardia ventricolare non sostenuta; SCD, morte cardiaca improvvisa; TTE, ecocardiografia transtoracica.

della malattia, come la disfunzione sistolica LV. In una meta-analisi di quasi 3000 pazienti di diversi studi, la presenza di LGE è risultata associata ad un aumento di 2.32 volte del rischio di SCD/SCD rianimata/interventi appropriati dell'ICD e ad un aumento di 2.1 volte della mortalità per tutte le cause⁷⁹⁴. È stato suggerito che l'aggiunta dell'LGE all'attuale algoritmo per la stima della morte improvvisa dell'AHA/ACC o al modello di rischio HCM-SCD migliora la stratificazione dei pazienti che viceversa sarebbero considerati a rischio intermedio-basso⁷⁹³.

Come nel 2014, permangono alcune incertezze, come gli inevitabili fattori confondenti negli studi retrospettivi gravati da un bias verso i pazienti ad alto rischio o i pazienti indirizzati specificatamente a miectomia settale. Rimane anche un certo dibattito intorno ai metodi utilizzati per quantificare l'LGE con la tecnica delle 2 deviazioni standard, la sola ad essere stata validata rispetto all'esame autoptico⁶⁰⁵. In casi-

stiche retrospettive condotte con CMR è stata riportata anche un'incidenza di eventi relativamente elevata, stando ad indicare che non sono rappresentativi dell'ampio spettro della malattia. Nell'HCMR, uno studio prospettico con CMR in 2755 pazienti, la presenza di LGE è stata riscontrata nel 50% dei pazienti all'analisi visiva e nel 60% utilizzando i criteri per SCD basati sull'intensità del segnale maggiore di 6 deviazioni standard dalla media, ma solo il 2% dei pazienti mostrava un LGE $> 15\%$ della massa LV¹²⁴. Nel rapporto più recente di questo registro, ad un follow-up medio di 33.5 ± 12.4 mesi (mediana 36 mesi, range 1-64 mesi) sono stati riportati 24 decessi per ogni causa ma non è stata descritta la correlazione con l'LGE⁷⁹⁵. Esistono solamente pochi dati sul ruolo della CMR nei bambini con HCM al di là degli algoritmi di rischio convalidati per la stima del rischio di SCD^{796,797}.

Tutto considerato, la Task Force ha ritenuto opportuno mantenere la raccomandazione di stimare inizialmente il rischio SCD utilizzando il calcolatore del rischio HCM-SCD. Per i pazienti che rientrano nella categoria di rischio intermedio-basso, la presenza di LGE diffuso ($\geq 15\%$) può essere utilizzata nel processo decisionale condiviso sull'impianto profilattico di ICD, riconoscendo la mancanza di dati solidi sull'impatto della quantificazione della cicatrice sulle stime del rischio personalizzate generate dal calcolatore di rischio HCM-SCD.

7.1.5.4. Risposta anormale della pressione arteriosa all'esercizio

Circa un terzo dei pazienti adulti con HCM ha una risposta anormale della pressione arteriosa sistolica all'esercizio, caratterizzata da ipotensione progressiva o dal mancato aumento della pressione sistolica dovuto ad un calo inappropriato delle resistenze vascolari sistemiche e ad una ridotta portata cardiaca^{798,799}. Per i pazienti con HCM sono state riportate diverse definizioni per descrivere una risposta anormale della pressione arteriosa^{590,765,768,782}; ai fini di queste linee guida, viene definita come il mancato aumento della pressione arteriosa sistolica di almeno 20 mmHg dalle condizioni di riposo al picco dell'esercizio o come un calo di oltre 20 mmHg rispetto alla pressione di picco^{590,765,768,782,800}.

Nei pazienti adulti di età ≤ 40 anni, una risposta anormale della pressione arteriosa può associarsi ad un rischio più elevato di SCD, ma possiede una bassa accuratezza predittiva positiva e il suo significato prognostico nei pazienti di età >40 anni è tuttora da stabilire. Recenti dati hanno suggerito che, sebbene possa comportare un aumento della mortalità totale in gran parte correlato alla presenza di scompenso cardiaco, non sempre si associa ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari o SCD^{800,801}. Non esistono evidenze a supporto del fatto che una risposta anormale della pressione arteriosa all'esercizio fisico sia associata a un rischio più elevato di SCD nei bambini con HCM⁸⁰². Pertanto, la Task Force non raccomanda di utilizzare il riscontro di una risposta anormale della pressione arteriosa all'esercizio per porre indicazione all'impianto di ICD in prevenzione primaria nei pazienti che rientrano nella categoria di rischio intermedio-basso.

7.1.5.5. Varianti sarcomeriche

Un limitato numero di studi ha esplorato il valore prognostico delle varianti sarcomeriche nella HCM. Nonostante i tentativi iniziali di classificare le varianti in "maligne" e "benigne"⁸⁰³⁻⁸⁰⁷, nessuno studio ha mostrato un ruolo indipendente per specifiche varianti sarcomeriche nel predire il rischio di SCD. Le varianti inizialmente classificate come "maligne" o "benigne" possono avere un'espressione fenotipica estremamente diversa, anche nei membri di una stessa famiglia⁸⁰⁸⁻⁸¹⁰, e, poiché tali varianti vengono rilevate spesso in una sola famiglia, la valutazione delle loro implicazioni prognostiche è problematica. Allo stesso modo, mentre la presenza di più varianti sarcomeriche in un individuo sembrerebbe comportare una prognosi peggiore^{608,811-813}, tale associazione non è stata univocamente riportata in altre coorti^{807,814-816}. Studi recenti hanno valutato il potenziale ruolo prognostico della presenza di qualsiasi variante sarcomerica. Il più grande di questi, che ha incluso 2763 pazienti, ha mostrato un impatto statisticamente significativo sulla prognosi complessiva in quelli con rispetto a quelli senza una

variante sarcomerica, ma non è stata valutata specificamente la sua associazione con la SCD²³⁸. In uno studio di più piccole dimensioni su 512 probandi e 114 parenti, di cui 327 con una variante sarcomerica responsabile della malattia, la presenza di una variante patogena è risultata indipendentemente associata alla mortalità cardiovascolare, per tutte le cause e per scompenso cardiaco, nonché alla SCD/SCD rianimata (HR 2.88; 95% CI 1.23-6.71)⁸¹⁷. I pazienti con una variante sarcomerica erano più giovani e presentavano più frequentemente NSVT, sincope e LVOTO, ma dopo aggiustamento per ≥ 2 principali fattori di rischio clinico l'associazione con la SCD perdeva di significatività statistica (HR 2.44; 95% CI 0.99-6.01; $p=0.052$). Resta pertanto ancora da dimostrare il ruolo delle varianti sarcomeriche come fattore predittivo di SCD indipendente rispetto ai modelli di stima del rischio di SCD (e. HCM Risk-SCD e HCM Risk-Kids). Sulla base dei dati disponibili, la Task Force non raccomanda di utilizzare la presenza di varianti sarcomeriche per guidare le decisioni sull'impianto di ICD in prevenzione primaria nei pazienti con uno score di rischio SCD intermedio-basso.

7.1.5.6. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa

Non esistono studi randomizzati controllati a supporto dell'utilizzo degli AAD per la prevenzione della SCD nella HCM. In un piccolo studio osservazionale in pazienti con tachicardia ventricolare non sostenuta (NSVT) al monitoraggio Holter, l'amiodarone è risultato associato a una minore incidenza di SCD ma di contro dati osservazionali indicano che l'amiodarone spesso non è efficace nel prevenire la SCD^{818,819}. La disopiramide non sembra esercitare un impatto significativo sul rischio di SCD⁶³². Tuttavia, i beta-bloccanti e/o l'amiodarone sono raccomandati nei pazienti con ICD che continuano a manifestare aritmie ventricolari sintomatiche, AF parossistica o shock ricorrenti nonostante terapia ottimale e riprogrammazione del dispositivo⁸²⁰.

Non sono disponibili studi randomizzati o modelli predittivi prospettici statisticamente validati che possano essere utilizzati per orientare l'impianto di ICD nei pazienti con HCM. Le raccomandazioni si basano quindi su studi di coorte osservazionali retrospettivi che hanno documentato una correlazione tra le caratteristiche cliniche e la prognosi. Le linee guida ESC 2014 sulla diagnosi e il trattamento della HCM raccomandavano l'impiego di un modello predittivo del rischio – HCM Risk-SCD (https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd) – che fornisce una stima del rischio personalizzata e quantificata utilizzando un approccio fenotipico avanzato⁵²⁵. Questo approccio è stato successivamente validato in coorti indipendenti e in una metanalisi dei dati disponibili sulla prevenzione della SCD, rilevante ai fini della performance delle linee guida ESC 2014 sulla diagnosi e il trattamento della HCM, le stime aggregate si sono dimostrate concordi con il rischio di SCD osservato nei pazienti classificati come ad alto o basso rischio⁸²¹⁻⁸²⁴. Nei bambini, la stratificazione del rischio per SCD è stata tradizionalmente basata sui fattori di rischio estrapolati dagli adulti con HCM, ma tale approccio non consente di identificare i bambini a rischio più elevato di SCD. Nel 2019 è stato sviluppato il primo modello validato per la stima del rischio di SCD specificatamente in età pediatrica (HCM Risk-Kids; <https://hcmriskkids.org>), utilizzando un approccio simile a quello dell'HCM Risk-SCD^{81,825}, e da allora è stato validato esternamente su coorti indipendenti^{535,797,826}. È stato inoltre sviluppato un analogo modello per la stima

del rischio nei bambini (lo strumento PRIMaCY Childhood HCM Sudden Cardiac Death Risk Prediction), che include parametri clinici simili ed è dotato di un'accuratezza simile a quella dell'HCM Risk-Kids (<https://primacy.shinyapps.io/calculator/>)⁵³⁵.

In questo aggiornamento, la Task Force conserva il principio della stima del rischio mediante lo strumento validato HCM Risk-SCD come step iniziale nella prevenzione della morte improvvisa nei pazienti di età ≥ 16 anni e raccomanda di utilizzare uno score di rischio validato (es. HCM Risk-Kids) nei bambini e adolescenti di età < 16 anni. Ciò è in contrasto con la linee guida AHA/ACC 2020 per la diagnosi e il tratta-

mento dei pazienti con HCM⁷⁹³, in cui tale strumento è considerato solamente di ausilio nel processo decisionale condiviso relativo all'impianto di ICD nei pazienti con marker di rischio clinico. Tale approccio da parte dell'AHA/ACC rifletteva in parte le preoccupazioni derivanti dalla dipendenza da uno strumento di rischio che non tiene conto della percezione individuale del paziente e non riconosce soglie predeterminate per l'intervento medico, nonché dall'assenza di marcatori di rischio clinico come la compromissione sistolica LV nel modello HCM Risk-SCD.

La Task Force è consapevole delle problematiche associate alla definizione di soglie universali per un rischio ac-

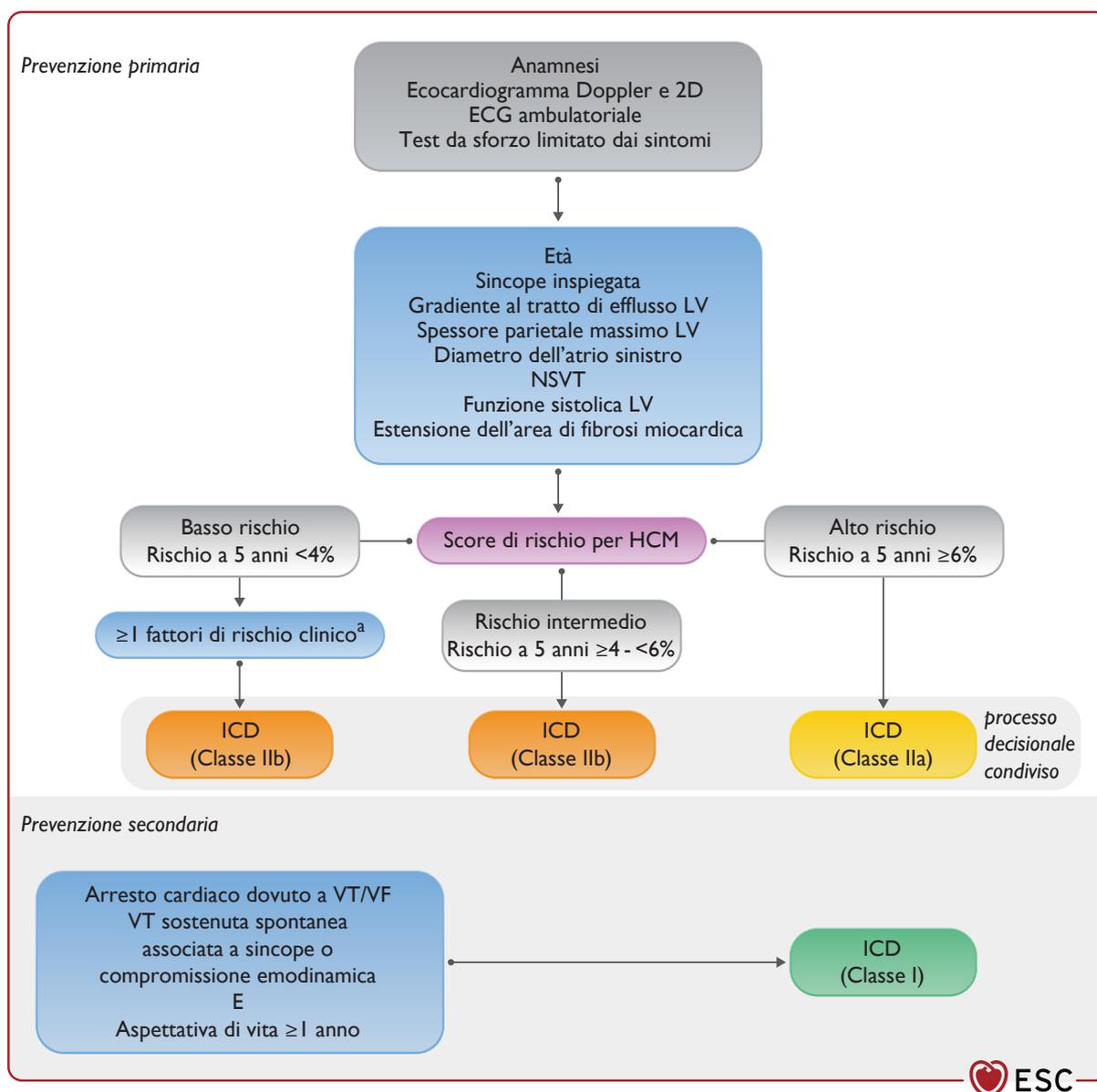


Figura 16. Flow-chart per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. 2D, bidimensionale; CMR, risonanza magnetica cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, late gadolinium enhancement; LV, ventricolo sinistro; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NSVT, tachicardia ventricolare non sostenuta; SCD, morte cardiaca improvvisa; VF, fibrillazione ventricolare; VT, tachicardia ventricolare. ^aFattori di rischio clinico: LGE significativo ($>15\%$) alla CMR; LVEF $<50\%$.

cettabile, ma ritiene che fare affidamento su una stima non quantificata del rischio non sia utile per risolvere questo dilemma. Al contrario, la Task Force raccomanda un processo decisionale condiviso più trasparente basato su dati del mondo reale, nonché su preferenze, credenze, circostanze e valori individuali, riconoscendo le lacune nelle evidenze che dovrebbero essere condivise con il paziente. Ugualmente, dovrebbero essere discussi i rischi concorrenziali correlati alla malattia (scompenso cardiaco, ictus), all'età e alle comorbilità, nonché le complicanze correlate al dispositivo^{726,827,828}. Criticamente, la Task Force invita a sviluppare ausili decisionali specificamente mirati ai destinatari delle cure, nonché strumenti di supporto decisionale più tradizionali per gli operatori sanitari.

Nella Figura 16 sono riassunte le raccomandazioni per l'impianto di ICD in prevenzione primaria nella HCM per ciascuna categoria di rischio, che tengono conto non solo del rischio statistico assoluto, ma anche dell'età e della salute generale del paziente, dei fattori socioeconomici e dell'impatto psicologico della terapia. Le raccomandazioni sono pensate per essere sufficientemente flessibili da tenere conto di scenari che non sono contemplati nei modelli HCM Risk-SCD o HCM Risk-Kids. Questi modelli non devono essere utilizzati in atleti d'élite o in soggetti con malattie metaboliche/infiltrative (es. malattia di Anderson-Fabry) o con specifiche sindromi (es. sindrome di Noonan). I modelli non utilizzano gradienti in LVOT indotti dall'esercizio fisico e non sono stati validati prima e dopo la procedura di miectomia. Il modello HCM Risk-SCD è stato validato in uno studio su pazienti adulti sottoposti ad ASA⁸²⁹, e in un recente studio la presenza di LVH severa e LVOTO residua è risultata associata ad un aumentato rischio di SCD dopo ASA, con un modesto valore di statistica C di 0.68⁸³⁰.

Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni aggiuntive per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a VT/VF o con VT sostenuta spontanea associata a compromissione emodinamica ^{532,534,726,831,832} .	I	B
Prevenzione primaria		
L'uso del calcolatore HCM Risk-SCD è raccomandato per stimare il rischio di morte improvvisa a 5 anni nei pazienti di età ≥16 anni ai fini della prevenzione primaria ^{525,821-824} .	I	B
L'uso di modelli validati per la stima del rischio specificatamente in età pediatrica (es. HCM Risk-Kids) è raccomandato per stimare il rischio di morte improvvisa a 5 anni nei pazienti di età <16 anni ai fini della prevenzione primaria ^{81,833} .	I	B
Si raccomanda di stimare il rischio di SCD a 5 anni alla valutazione iniziale e successivamente ogni 1-2 anni o quando si verifici un cambiamento delle condizioni cliniche ⁵²⁵ .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con un rischio stimato di morte improvvisa a 5 anni ≥6% dopo accurata valutazione clinica che tenga conto: (a) del rischio permanente di complicanze; (b) del rischio concomitante di mortalità correlato alla malattia e alle comorbilità; E (c) dell'impatto dell'ICD sullo stile di vita, le condizioni socio-economiche e lo stato psicologico ^{81,521,525,726,832,833} .	IIa	B
Nei pazienti con aneurisma apicale del LV dovrebbe essere preso in considerazione di basare la decisione in merito all'impianto di ICD in prevenzione primaria sulla valutazione del rischio mediante il modello HCM Risk-SCD o un modello pediatrico validato (es. HCM Risk-Kids) e non unicamente sulla presenza dell'aneurisma ^{580,728,737,791,792} .	IIa	B
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione in determinati pazienti con un rischio stimato di SCD a 5 anni compreso tra ≥4% e <6% dopo accurata valutazione clinica che tenga conto del rischio permanente di complicanze e dell'impatto dell'ICD sullo stile di vita, le condizioni socio-economiche e lo stato psicologico ^{81,521,525,726,832,833} .	IIb	B
Nei pazienti classificati a basso rischio (rischio stimato di SCD a 5 anni <4%), la presenza di LGE significativo (>15%) alla CMR può essere presa in considerazione nel processo decisionale condiviso con il paziente relativamente all'impianto profilattico di ICD, riconoscendo la mancanza di solide evidenze sull'impatto della quantificazione dell'area cicatriziale sulla stima individuale del rischio basata sul modello HCM Risk-SCD o su un modello pediatrico validato (es. HCM Risk-Kids) ^{141,796,797,834-841} .	IIb	B
Nei pazienti classificati a basso rischio (rischio stimato di SCD a 5 anni <4%), la presenza di LVEF <50% può essere presa in considerazione nel processo decisionale condiviso con il paziente relativamente all'impianto profilattico di ICD, riconoscendo la mancanza di solide evidenze sull'impatto della disfunzione sistolica sulla stima individuale del rischio basata sul modello HCM Risk-SCD o su un modello pediatrico validato (es. HCM Risk-Kids) ^{89,315,841-844} .	IIb	B

CMR, risonanza magnetica cardiaca; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, late gadolinium enhancement; LV, ventricolo sinistro; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; SCD, morte cardiaca improvvisa; VF, fibrillazione ventricolare; VT, tachicardia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.2. Cardiomiopatia dilatativa

7.2.1. Diagnosi

7.2.1.1. Caso indice

La DCM è caratterizzata da dilatazione LV e disfunzione sistolica non imputabile esclusivamente ad alterate condizioni di carico o alla presenza di CAD. La dilatazione LV è definita dalle dimensioni o dal volume telediastolico LV con uno z-score >2 al di sopra dei valori medi della popolazione generale corretti per dimensione corporea, sesso e/o età. Per gli adulti ciò si traduce in un diametro telediastolico LV >58 mm nei maschi e >52 nelle femmine e un LVEDV indicizzato all'ecocardiogramma di ≥ 75 ml/m² nei maschi e ≥ 62 ml/m² nelle femmine^{9,845,846}. La disfunzione sistolica globale del LV è definita da una LVEF <50%⁹.

7.2.1.2. Parenti

I test clinici nei parenti spesso rivelano lievi anomalie non diagnostiche che si sovrappongono alle normali variazioni o simulano i cambiamenti osservati in altre patologie più frequenti come l'ipertensione e l'obesità. In questo contesto, il riscontro di dilatazione LV isolata con funzione sistolica preservata o la presenza di una variante causativa familiare sono sufficienti per porre diagnosi di DCM in un parente. Ulteriori alterazioni ECG o all'imaging nel contesto di una storia familiare di DCM sono indicative della malattia e giustificano uno stretto follow-up^{9,75,817}. In assenza di informazioni genetiche definitive in una famiglia, la DCM si definisce familiare se: a) uno o più parenti di primo o secondo grado sono affetti da DCM; o b) quando si sia verificato un evento di SCD altrimenti inspiegabile in un parente di primo grado di qualsiasi età con una diagnosi accertata di DCM.

7.2.1.3. Work-up diagnostico

I principali elementi del work-up diagnostico per tutti i pazienti con DCM sono descritti nella Sezione 6 e comprendono l'anamnesi clinica e familiare, i test di laboratorio, l'ECG, il monitoraggio Holter, l'imaging cardiaco e il test genetico. L'ecocardiografia è fondamentale per la diagnosi e la CMR fornisce informazioni morfologiche e prognostiche più dettagliate. Devono essere presi in considerazione anche ulteriori test di laboratorio, il test da sforzo, l'EMB, la CT coronarica e il cateterismo cardiaco, come specificato nella Sezione 6.

7.2.1.4. Ecocardiografia

In tutti i pazienti con DCM si raccomanda di eseguire un esame TTE completo in quanto fornisce tutte le informazioni rilevanti sull'anatomia, la funzione e l'emodinamica globale e regionale del LV, le valvulopatie, la funzione cardiaca destra, la pressione polmonare, la geometria atriale e le caratteristiche associate⁷¹. Le tecniche ecocardiografiche avanzate (Doppler tissutale e imaging per lo studio della deformazione miocardica con tecnica speckle-tracking) possono consentire di identificare precocemente la presenza di disfunzione miocardica subclinica in situazioni specifiche (es. portatori genetici di DCM, pazienti sottoposti a chemioterapia notoriamente cardiotoxicità)^{71,74}.

I mezzi di contrasto possono essere presi in considerazione per una migliore delineazione dei bordi endocardici, per visualizzare meglio la presenza di ipertrabecolazione o per escludere la presenza di trombo intraventricolare. L'ecocardiografia transesofagea è raramente necessaria, tranne quando sono presenti trombi atriali in pazienti con AF o per valutare la funzione valvolare e guidare la terapia transcateretere in pazienti con concomitante insufficienza mitralica o tricuspide secondaria.

7.2.1.5. Risonanza magnetica cardiaca

Nei pazienti con DCM, la CMR fornisce ulteriori informazioni sulla caratterizzazione tissutale, come la presenza di edema miocardico, che può essere indicativo di una causa miocardica o infiammatoria, e di LGE, per determinare la presenza e l'estensione della fibrosi, nonché la sua distribuzione, consentendo di escludere un infarto miocardico e di orientare verso eziologie specifiche (es. distribuzione subepicardica nelle forme post-miocarditiche, a chiazze nella sarcoidosi, inferolaterale diffusa nelle distrofinopatie, medio-parietale nei portatori di mutazioni nel gene *LMNA* e ad anello nei portatori di varianti di *DSP* e di varianti troncanti di *FLNC*) (vedi Sezione 7.3)^{71,847}. La distribuzione e l'estensione dell'LGE hanno un valore prognostico sia per le aritmie che per la severità dello scompenso cardiaco^{137,848}. Sequenze T2* dedicate descrivono i depositi miocardici di ferro, utili ai fini della diagnosi di emocromatosi⁷¹.

7.2.1.6. Medicina nucleare

L'imaging radionucleare nella DCM ha un ruolo limitato. La misurazione della captazione di ¹⁸F-fluorodesossiglucosio (¹⁸F-FDG) alla PET, a carattere focale o combinato focale e diffuso, specialmente in concomitanza di un'anomala captazione del tracciante nei tessuti extracardiaci, può essere utile nel sospetto di sarcoidosi cardiaca⁸⁴⁹.

7.2.2. Test genetico e screening familiare

L'eziologia della DCM è estremamente eterogenea e comprende cause ereditarie (genetiche/familiari) e acquisite^{9,545,850,851}. Le cause dirette della DCM includono varianti genetiche patogene, sostanze tossiche, malattie autoimmuni, infezioni, malattie da accumulo e tachiaritmie. Le varianti genetiche monogeniche responsabili della DCM sono molto varie, implicando numerosi geni e percorsi diversi. Inoltre, solo il 30-40% dei casi di DCM è imputabile a varianti rare patogene, con un notevole contributo di varianti poligeniche/comuni. Inoltre, anche i modificatori della malattia possono svolgere un ruolo nell'accelerare il fenotipo di DCM^{7,9,850}, come nel caso di alcune condizioni che possono aggravare o innescare la DCM, inclusi i fattori epigenetici ed i modificatori acquisiti come la gravidanza, l'ipertensione, l'abuso di bevande alcoliche e altre sostanze tossiche⁴²⁻⁴⁴. Durante il work-up diagnostico è importante tenere in considerazione l'interazione tra cause genetiche e acquisite. L'identificazione di una causa acquisita non esclude di per sé la presenza di una variante genetica causativa sottostante, mentre la manifestazione di quest'ultima può essere subordinata ad altre cause acquisite e/o modificatori della malattia. Nell'ambito dei geni che possono provocare lo sviluppo di DCM, ce ne sono alcuni per i quali è stata recentemente dimostrata una forte associazione con la classica DCM¹⁸⁹, ed altri che sono classicamente associati alla ARVC ma che più frequentemente si manifestano provocando dilatazione LV e disfunzione prevalentemente a carico del LV. Inoltre, anche i geni descritti nel contesto dell'ipertrabecolazione/LVNC (es. *NKX2.5* e *PRDM16*) o che possono causare DCM con o senza coinvolgimento dei muscoli scheletrici (es. *DMD* o *EMD*) dovrebbero essere presi in considerazione ed esaminati quali geni associati alla DCM, in particolare se producono lo stesso fenotipo. Le cause genetiche e acquisite più comuni di DCM sono riportate nella Tabella 10 e nella Tabella 20. Un elenco dettagliato delle cause di DCM è stato pubblicato in precedenza^{9,852}.

Tabella 20. Cause non genetiche di cardiomiopatia dilatativa.

Infezioni (post-miocardite)	
Virali (enterovirus, adenovirus, echovirus, herpes virus, parvovirus B19, HIV, SARS-CoV-2, ecc.)	
Batteriche (malattia di Lyme)	
Micobatteriche	
Fungine	
Parassitarie (malattia di Chagas)	
Da sostanze tossiche e sovraccarico	
Alcool (etanolo)	
Cocaina, amfetamine, ecstasy	
Cobalto	
Steroidi anabolizzanti/androgeni	
Emocromatosi e altre cause di sovraccarico di ferro	
Cause endocrinologiche	
Ipo- e ipertiroidismo	
Malattia di Cushing/Addison	
Feocromocitoma	
Acromegalia	
Diabete mellito	
Carenze nutrizionali	
Carenza di selenio	
Carenza di tiamina (Beriberi)	
Carenza di zinco e rame	
Carenza di carnitina	
Disordini elettrolitici	
Ipocalcemia	
Ipofosfatemia	
Peripartum	
Malattie autoimmuni	
Miocardite a cellule giganti	
Malattie infiammatorie (confermate con biopsia, miocardite non infettiva)	
Granulomatosi eosinofila con poliangioite	
Lupus eritematoso sistemico	
Sarcoidosi	
Artrite reumatoide	
Celiachia	
Cirrosi biliare primitiva	
Miastenia gravis	
Pemfigo/pemfigoide	
Malattia di Crohn	
Colite ulcerosa	
Polimiosite/dermatomiosite	
Farmaci	
Antineoplastici	Antracicline, antimetaboliti, agenti alchilanti, taxolo, agente ipometilante, anticorpi monoclonali, inibitori della tirosin chinasi, agenti immunomodulanti
Psicofarmaci	Clozapina, olanzapina, clorpromazina, risperidone, litio, metilfenidato, antidepressivi triciclici
Atri	Acido all-trans retinoico, agenti antiretrovirali, fenotiazine

HIV, virus dell'immunodeficienza umana; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2.

7.2.2.1. Test genetico

Nelle coorti contemporanee, varianti genetiche causative sono state riscontrate nel 40% dei pazienti con DCM^{185,186,853,854} e nel 10-15% dei pazienti con DCM indotta da chemioterapici, alcolica o peripartum⁴²⁻⁴⁴. La prevalenza delle varianti genetiche è più elevata nella DCM familiare, ma varianti genetiche causative sono state identificate anche in oltre il 20% dei casi di DCM non familiare^{185,854,855}. L'identificazione di una variante genetica causativa in un paziente affetto da DCM permette di predire più accuratamente l'outcome e la progressione della malattia, può contribuire alle decisioni relative all'impianto di dispositivi, fornisce informazioni ai fini del counseling genetico e consente lo screening familiare dei parenti. Inoltre, nella DCM il test genetico ha implicazioni a lungo termine in termini di costo-efficacia in quanto permette di identificare i familiari a rischio con genotipi positivi, riducendo così il numero dei familiari che necessitano di regolare follow-up clinico²²⁹. Il test genetico può quindi rivelarsi utile in tutti i pazienti con DCM, compresi i bambini^{856,857} e quelli con DCM alcolica/da chemioterapici e peripartum. In caso di risorse limitate, per dare priorità al test genetico possono eventualmente essere utilizzati gli score sviluppati per identificare i pazienti con DCM che presentano un'elevata probabilità di un genotipo positivo (es. il Madrid DCM Genotype Score [<https://madrid-dcmscore.com>])⁸⁵⁸. Da sottolineare che l'età non dovrebbe costituire un fattore limitante nel decidere quali pazienti con DCM debbano essere sottoposti a test genetico^{185,858,859}.

Le raccomandazioni per lo screening clinico, il test e il counseling genetico sono riportate nelle Sezioni 6.8.3 e 6.11. Nel contesto di alcune varianti genetiche (es. *LMNA*, *EMD*, *DES*) dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire una valutazione più dettagliata dei disturbi della conduzione o delle aritmie, che possono rappresentare una manifestazione precoce di alcuni sottotipi genetici di DCM. Nei parenti con normale funzione cardiaca portatori di varianti genetiche causative associate ad aumentato rischio di SCD (es. *FLNC*, *DES*, *DSP*, *PLN*, *LMNA*, *TMEM43*, *RMB20*) dovrebbe essere presa in considerazione anche la CMR. Qualora, oltre al probando, non vi siano altri familiari affetti da DCM, la valutazione periodica dei parenti di primo grado deve essere eseguita negli stessi intervalli di tempo a seconda dell'età (vedi Sezione 6.11), ma qualora nei familiari non sia stata identificata una variante genetica può essere preso in considerazione di interrompere la sorveglianza periodica nei parenti di primo grado di età ≥ 50 anni che non presentano alterazioni all'ECG o ai test di imaging cardiaco.

7.2.3. Valutazione dei sintomi

I pazienti con DCM spesso sviluppano sintomi di scompenso cardiaco, a distanza anche di molti anni dalla comparsa di alterazioni ECG o ecocardiografiche. La valutazione dei sintomi nei pazienti con cardiomiopatia è descritta nella Sezione 6.10.1.

7.2.4. Trattamento

La gestione clinica dello scompenso cardiaco e di altre manifestazioni della DCM è descritta nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico, nelle linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della AF e nelle linee guida ESC 2021 sulla stimolazione cardiaca e la CRT^{69,336,724}. In queste linee guida, le raccomandazioni prescindono generalmente dall'etiologia

dello scompenso cardiaco, della AF e delle altre manifestazioni cliniche e, pertanto, le raccomandazioni per le opzioni terapeutiche devono essere considerate generiche e non specifiche per le diverse forme di DCM genetica, anche se basate su dataset e studi solidi di ampie dimensioni. Tuttavia, dato che esistono solamente pochissime coorti con un numero limitato di pazienti affetti da DCM genetica con caratteristiche genetiche uniformi, gli RCT sulle cardiomiopatie dotati di adeguata potenza statistica sono scarsi. Per il trattamento dei sintomi nei pazienti con DCM, la Task Force raccomanda quindi di attenersi alle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico, che includono le indicazioni per il trattamento dei pazienti con segni e sintomi di scompenso cardiaco⁶⁹. Le raccomandazioni terapeutiche in caso di disfunzione o dilatazione LV asintomatica sono limitate, il che può essere problematico nel caso della DCM genetica, dove una discreta percentuale di pazienti è di giovane età con sintomi lievi o assenti e dove i pazienti asintomatici sono spesso identificati mediante lo screening a cascata. Le raccomandazioni per il trattamento farmacologico dei sintomi di scompenso cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia sono riportate nella Sezione 6.10.2.

7.2.5. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nella cardiomiopatia dilatativa

La stima del rischio di SCD è un aspetto complesso della gestione clinica dei pazienti con DCM. La terapia con ICD è efficace per il trattamento di aritmie ventricolari potenzialmente fatali e per la prevenzione della SCD, ma si associa anche a complicanze, in particolare nei pazienti più giovani nei quali sarà necessario effettuare la sostituzione del dispositivo più volte nel corso della loro vita (vedi Sezione 6.10.5).

7.2.5.1. Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa

L'impianto di ICD è efficace nel ridurre la mortalità nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco e nei pazienti con aritmie ventricolari sintomatiche sostenute associate a compromissione emodinamica⁵³¹. In questa categoria di pazienti, la terapia con ICD è raccomandata nell'intento di migliorare la sopravvivenza e la decisione relativa all'impianto del dispositivo dovrebbe tenere conto del punto di vista del paziente e della sua QoL, dopo aver accertato l'assenza di altre malattie che potrebbero causare la morte entro i successivi 12 mesi.

7.2.5.2. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa

Negli RCT che hanno valutato l'utilità dell'impianto di ICD nel prevenire gli eventi di SCD e nel migliorare la sopravvivenza sono stati arruolati unicamente pazienti con LVEF $\leq 35\%$, ma sono stati riportati risultati contrastanti. In uno studio che ha incluso pazienti con scompenso cardiaco sintomatico ad eziologia sia ischemica che non ischemica è stata documentata una riduzione della mortalità⁸⁶⁰, mentre negli studi condotti esclusivamente in pazienti senza CAD non è stata osservata una riduzione significativa del rischio complessivo di mortalità nonostante una riduzione assoluta della SCD nei portatori di ICD, e all'analisi per sottogruppi è stato evidenziato un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti di età ≤ 70 anni^{861,862}. Tuttavia, in una recente metanalisi di studi che hanno indagato l'effetto della terapia con ICD nella DCM è stato riportato un beneficio in termini di sopravvivenza, seppur di

modesta entità rispetto ai pazienti coronaropatici con LVEF $\leq 35\%$ ⁸⁶³.

Valori di LVEF $\leq 35\%$ sono stati indicati come marker di rischio indipendente per mortalità cardiaca e da ogni causa nella DCM, ma hanno dimostrato una limitata capacità nell'identificare i pazienti con DCM a rischio più elevato di SCD, stando ad indicare che dovrebbero essere presi in considerazione ulteriori fattori nel valutare l'opportunità dell'impianto di ICD in pazienti con una malattia caratterizzata da una significativa eterogeneità eziologica. Recenti studi di storia naturale suggeriscono che il rischio di SCD è influenzato dal fenotipo, con pazienti portatori di varianti causative nei geni *PLN*, *DSP*, *LMNA*, *FLNC*, *TMEM43* e *RBM20* che mostrano un'incidenza sostanzialmente più elevata di eventi aritmici maggiori rispetto ad altre cause di DCM, indipendentemente dai valori di LVEF^{440,542,864-870}. Un recente studio retrospettivo su 1161 pazienti con DCM ha dimostrato che i portatori di varianti causative P/LP presentano un'evoluzione clinica peggiore e un'incidenza più elevata di eventi aritmici maggiori rispetto ai pazienti con DCM genotipo-negativi e, in particolare, rispetto ai pazienti con DCM e LVEF $\leq 35\%$ ¹⁸⁵. In questo stesso studio è stato anche osservato un rischio più elevato di eventi aritmici maggiori nei pazienti con DCM dovuta a varianti causative di determinati genotipi, indipendentemente dai valori di LVEF. I geni risultati associati ad un rischio aritmico più elevato erano quelli che codificano per l'involucro nucleare (*LMNA*, *EMD*, *TMEM43*), per le proteine desmosomiali (*DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *PKP2*) e per alcune proteine del citoscheletro¹⁸⁵. Nell'insieme, questi dati indicano che i pazienti con DCM portatori di varianti causative della DCM in geni ad alto rischio (*LMNA*, *EMD*, *TMEM43*, *DSP*, *RBM20*, *PLN*, varianti troncanti di *FLNC*) dovrebbero essere ritenuti pazienti con un background genetico ad alto rischio per SCD e l'impianto di ICD in prevenzione primaria dovrebbe essere preso in considerazione con valori soglia di LVEF $>35\%$, in particolare quando sussistano ulteriori fattori di rischio (es. NSVT, frequenti battiti ectopici ventricolari, sesso maschile, LGE significativo, specifiche varianti genetiche). Per alcuni genotipi ad alto rischio (es. *LMNA* [<https://lmna-risk-vta.fr>]⁵⁴¹), gene-specifici (o variante-specifici come nel caso della variante p.Arg14del di *PLN* [https://pln-riskcalculator.shinyapps.io/final_shiny/]⁵⁴²) sono stati sviluppati alcuni score per la stima del rischio che includono le caratteristiche del genotipo e le caratteristiche fenotipiche aggiuntive. Tali score, quando disponibili, dovrebbero essere utilizzati per guidare l'impianto di ICD in prevenzione primaria (Figura 17). Come discusso nella Sezione 7.1.5, la Task Force, pur riconoscendo le problematiche inerenti la definizione di soglie universali per il rischio accettabile nei diversi fenotipi di cardiomiopatia, ritiene che sia ragionevole adottare un approccio simile a quello previsto per la stratificazione del rischio nella HCM. Per quanto nelle linee guida ESC 2022 per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della SCD sia stata indicato un valore soglia del rischio più elevato ($>10\%$ a 5 anni) per guidare l'impianto di ICD in prevenzione primaria nei pazienti con DCM e varianti di *LMNA*³, questa Task Force raccomanda di basare il processo decisionale condiviso sui dati del mondo reale, nonché sulle preferenze, principi, circostanze e valori di ciascun paziente. I pazienti dovrebbero venire informati delle attuali lacune nelle evidenze così come dovrebbero essere discussi i rischi concorrenziali correlati alla malattia (scompenso cardiaco, ictus), all'età e alle comorbidità, nonché le complicanze correlate al dispositivo. A

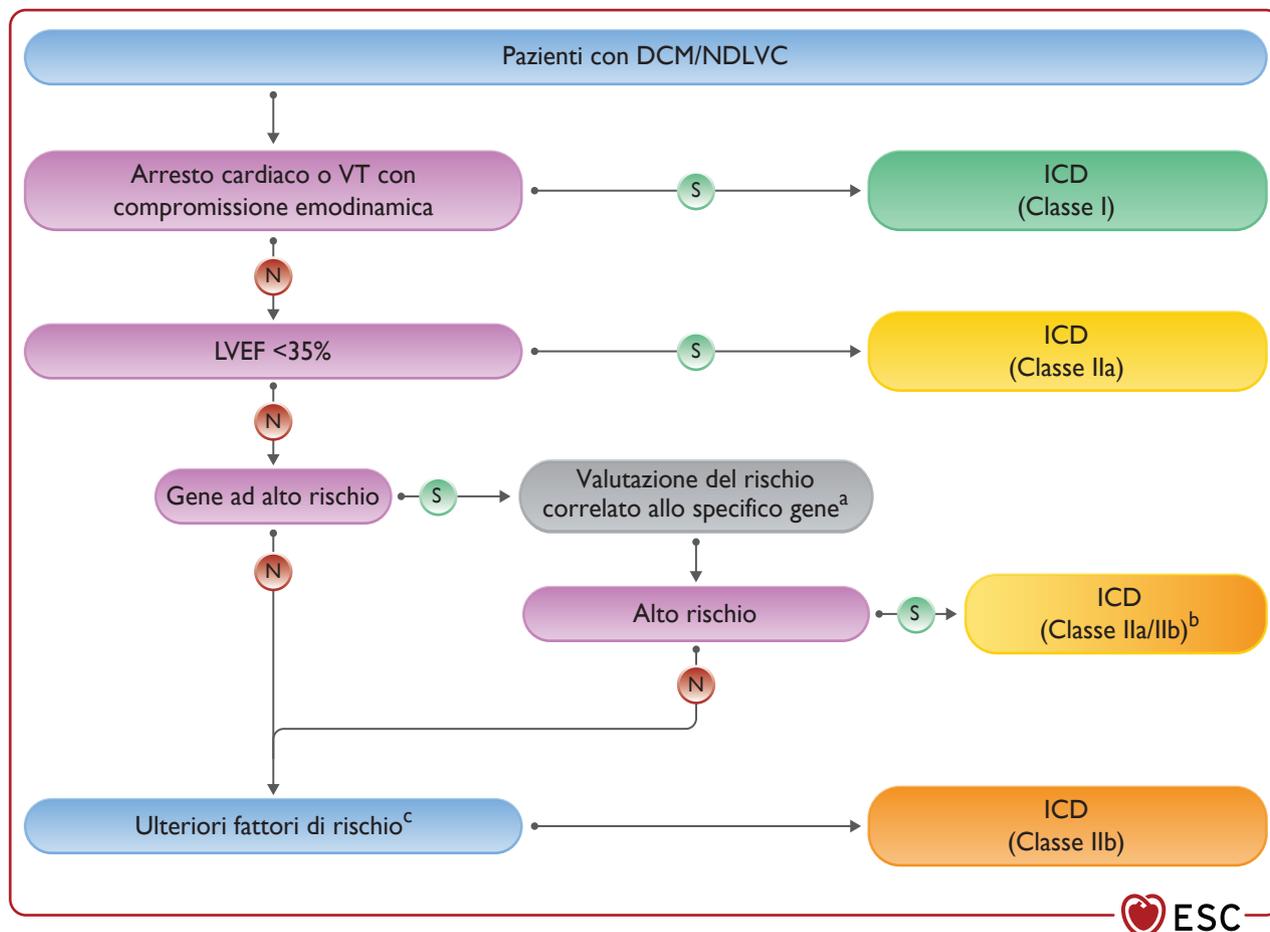


Figura 17. Impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa o cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro. CMR, risonanza magnetica cardiaca; DCM, cardiomiopatia dilatativa; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, late gadolinium enhancement; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; VT, tachicardia ventricolare. ^aVedi Tabella 21.

^bLa forza della raccomandazione dipende dallo specifico gene e contesto.

^cUlteriori fattori di rischio comprendono sincope, evidenza di LGE alla CMR.

supporto di quanto sopra, in un recente studio nel quale è stato validato il calcolatore LMNA-risk VTA, il rischio aritmico è risultato sovrastimato quando veniva utilizzato come valore soglia un rischio $\geq 7\%$ a 5 anni (specificità 26%, statistica C 0.85), nonostante un'elevata sensibilità⁸⁷¹.

Da sottolineare che alcuni dati indicano che anche altri genotipi (es. varianti troncanti di *TTN*) sono associati al recupero della LVEF secondo i criteri standard di scompenso cardiaco derivati dalle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico^{185,867,872}.

Nei pazienti senza un genotipo ad alto rischio e LVEF $>35\%$, la presenza e l'entità della cicatrice miocardica determinate dal riscontro di LGE alla CMR possono essere utili nella stratificazione del rischio nei pazienti con DCM^{873,874}. Il 25-35% dei pazienti con DCM mostra LGE, che rappresenta un forte marker di rischio per morte da ogni causa e aritmie ventricolari, sia in studi retrospettivi che prospettici. In un recente studio prospettico su 1020 pazienti con DCM con un follow-up mediano di 5.2 anni, la presenza di una cicatrice miocardica è risultata avere un valore prognostico forte e incrementale nel predire gli eventi di SCD, mentre una LVEF $\leq 35\%$ non è risul-

tata associata a SCD¹³⁸. In un altro studio è stato sviluppato un calcolatore del rischio, non ancora validato esternamente, nel quale è stata incorporata anche la presenza di LGE alla CMR⁵⁴⁰. Al momento ci sono almeno due studi in corso sulla terapia con ICD guidata dal riscontro di cicatrice miocardica alla CMR in cui sono stati arruolati anche pazienti con DCM (NCT04558723 e NCT03993730), ma la Task Force ritiene che le evidenze attualmente disponibili siano sufficienti a supportare l'uso dell'LGE per valutare l'opportunità dell'impianto di ICD in determinati sottogruppi di pazienti con DCM (Figura 17). Anche altri fattori di rischio, come la sincope o la presenza di NSVT e il burden di extrasistolia ventricolare (VE), possono verosimilmente contribuire ad orientare la decisione circa l'impianto di ICD. Allo stato attuale non esistono dati a supporto di una soglia specifica per il burden di VE, che dipenderà dal genotipo sottostante e da altri fattori clinici^{542,867,872}. Nei pazienti con sincope inspiegata, la stimolazione elettrica programmata (PES) può fornire ulteriori informazioni sulla causa sottostante⁸⁷⁵. Anche se non ci sono dati definitivi a favore dell'utilizzo routinario della PES per la stratificazione del rischio in prevenzione primaria nei pazienti con DCM, questa può comportare dei benefici consentendo

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

di valutare i disturbi della conduzione nei pazienti con DCM e distrofia miotonica con un'indicazione allo studio elettrofisiologico per altre patologie⁸⁷⁶, sebbene il valore clinico di questo approccio non sia stato sufficientemente dimostrato⁸⁷⁷.

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prevenzione secondaria		
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con DCM sopravvissuti ad un arresto cardiaco o con pregressa aritmia ventricolare associata a compromissione emodinamica ^{530,531,884} .	I	B
Prevenzione primaria		
L'impianto di ICD dovrebbe essere preso in considerazione per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con DCM, scompenso cardiaco sintomatico e LVEF ≤35% nonostante OMT per oltre 3 mesi ^{861,885} .	IIa	A
Per la stima del rischio di SCD nella DCM dovrebbe essere preso in considerazione il genotipo del paziente ^{185,186,869,886} .	IIa	B
L'impianto di ICD dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con DCM che hanno un genotipo associato ad alto rischio di SCD e LVEF >35% in presenza di ulteriori fattori di rischio (vedi Tabella 21) ^{541,542,867,873,878,881,886} .	IIa	C
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione in pazienti selezionati con DCM che hanno un genotipo associato ad alto rischio di SCD e LVEF >35% in assenza di ulteriori fattori di rischio (vedi Tabella 21) ^{869,873,881,886} .	IIb	C
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione nei pazienti con DCM che non hanno un genotipo associato ad alto rischio di SCD e LVEF >35% in presenza di ulteriori fattori di rischio ^{c 138,873,874} .	IIb	C

CMR, risonanza magnetica cardiaca; DCM, cardiomiopatia dilatativa; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, late gadolinium enhancement; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; OMT, terapia medica ottimale; SCD, morte cardiaca improvvisa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer ulteriori fattori di rischio si intendono sincope ed evidenza di LGE alla CMR.

7.3. Cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro

7.3.1. Diagnosi

7.3.1.1. Caso indice

Il fenotipo della NDLVC è caratterizzato dalla presenza di una cicatrice non ischemica del LV o da sostituzione fibro-adiposa indipendentemente dalla presenza di alterazioni della cinetica parietale regionale o globale o di ipocinesia globale isolata del LV in assenza di tessuto cicatriziale (come da rilevazione

dell'LGE alla CMR) non imputabile esclusivamente ad alterate condizioni di carico (ipertensione, valvulopatia) o alla presenza di CAD. La disfunzione sistolica LV globale è definita da valori anomali della LVEF (<50%)⁹.

Tabella 21. Genotipi ad alto rischio e relativi fattori predittivi di morte cardiaca improvvisa.

Gene	Incidenza annua di SCD	Fattori predittivi di SCD
<i>LMNA</i> ^{185,186,438,541,865,878,879}	5-10%	Stima del rischio a 5 anni di aritmia potenzialmente fatale utilizzando lo score di rischio per mutazioni del gene <i>LMNA</i> (https://lmna-risk-vta.fr)
Varianti troncanti di <i>FLNC</i> ^{866,867,880}	5-10%	LGE alla CMR LVEF <45%
<i>TMEM43</i> ^{868,881}	5-10%	Sesso maschile Sesso femminile e uno fra i seguenti fattori: LVEF <45%, NSVT, LGE alla CMR, >200 VE all'ECG Holter delle 24 h
<i>PLN</i> ^{542,882,883}	3-5%	Stima del rischio a 5 anni di aritmia potenzialmente fatale utilizzando lo score di rischio per mutazioni del gene <i>PLN</i> (https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny) LVEF <45% LGE alla CMR NSVT
<i>DSP1</i> ^{85,186}	3-5%	LGE alla CMR LVEF <45%
<i>RBM20</i> ⁸⁶⁹	3-5%	LGE alla CMR LVEF <45%

CMR, risonanza magnetica cardiaca; *DSP*, desmoplachina; ECG, elettrocardiogramma; *FLNC*, filamina C; LGE, late gadolinium enhancement; *LMNA*, lamina A/C; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NSVT, tachicardia ventricolare non sostenuta; *PLN*, fosfolambano; *RBM*, RNA binding motif protein; SCD, morte cardiaca improvvisa; VE, extrasistolia ventricolare.

7.3.1.2. Parenti

I test clinici nei parenti possono rivelare anomalie non diagnostiche. In questo contesto, la presenza di disfunzione sistolica regionale o globale del LV o di altre alterazioni ECG (es. alterazioni della ripolarizzazione, bassi voltaggi del QRS, frequenti extrasistoli ventricolari [>500 nelle 24 h] o NSVT) in un parente di primo grado di un soggetto con NDLVC (o un parente di primo grado con riscontro autoptico di NDLVC) è altamente indicativa di NDLVC e necessita di uno stretto follow-up.

In assenza di informazioni genetiche definitive nella famiglia, la NDLVC dovrebbe essere considerata di tipo familiare quando uno o più parenti di primo o secondo grado sono

affetti da NDLVC, o quando un parente di primo grado di qualsiasi età con diagnosi accertata di NDLVC sia deceduto per SCD. La forma familiare della malattia dovrebbe anche essere sospettata quando un parente di primo grado sia deceduto per SCD prima dei 50 anni di età e il reperto autoptico sia indicativo del fenotipo di NDLVC.

7.3.1.3. Work-up diagnostico

I principali elementi del work-up diagnostico per tutti i pazienti con NDLVC sono descritti nella Sezione 6 e comprendono l'anamnesi, i test di laboratorio, il monitoraggio Holter, l'imaging cardiaco e il test genetico. L'ecocardiografia e la CMR sono entrambe fondamentali per la diagnosi. Possono essere presi in considerazione anche ulteriori test di laboratorio, il test da sforzo, l'EMB e il cateterismo cardiaco (vedi Sezione 6).

7.3.1.4. Caratteristiche elettrocardiografiche

L'esecuzione dell'ECG a riposo e ambulatoriale, le cui raccomandazioni sono riportate nella Sezione 6.5, è di particolare importanza nei pazienti con NDLVC, in quanto specifiche caratteristiche possono indicare la causa genetica sottostante. Nella NDLVC dovuta a disturbi neuromuscolari e nella sarcoidosi è frequente il riscontro di un intervallo PR prolungato o di blocco AV. Le laminopatie sono caratterizzate da un prolungamento dell'intervallo PR, AF e battiti ectopici ventricolari (VE), nonché spesso da bassi voltaggi nelle derivazioni precordiali⁸⁸⁷. Le alterazioni della depolarizzazione come bassi voltaggi del QRS sono anche un reperto comune nella NDLVC causata dalle varianti di *DSP* e *PLN*⁵⁴². Il monitoraggio ECG ambulatoriale è utile nei pazienti con NDLVC per rilevare aritmie sopraventricolari e ventricolari o bradicardie dovute ad un blocco della conduzione AV, e si raccomanda che venga eseguito almeno ogni 12 mesi o ogniqualvolta si verifichi un cambiamento delle condizioni cliniche. In alcuni pazienti con NDLVC ad alto rischio di sviluppare disturbi della conduzione e/o aritmie (come laminopatie, malattie neuromuscolari, varianti di *PLN* e varianti troncanti di *FLNC*), può essere valutata l'opportunità di eseguire il monitoraggio Holter ad intervalli più ravvicinati.

Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il monitoraggio elettrocardiografico a riposo e ambulatoriale nei pazienti con cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Il monitoraggio ECG ambulatoriale è raccomandato nei pazienti con NDLVC per facilitare il trattamento e la stratificazione del rischio e deve essere eseguito ogni 12 mesi o quando si verifichi un cambiamento delle condizioni cliniche.	I	C

ECG, elettrocardiogramma; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.3.1.5. Ecocardiografia

In tutti i pazienti con NDLVC si raccomanda di eseguire un esame TTE completo in quanto fornisce tutte le informazioni rilevanti sull'anatomia, la funzione e l'emodinamica globale e regionale del LV, le valvulopatie, la funzione cardiaca destra, la pressione polmonare, la geometria atriale e altre caratteristiche^{71,73}. Le tecniche ecocardiografiche avanzate (Doppler tissutale e imaging per lo studio della deformazione miocardi-

ca con tecnica speckle-tracking) possono consentire di identificare precocemente la presenza di disfunzione miocardica subclinica in situazioni specifiche (es. portatori genetici di NDLVC)^{71,74}.

7.3.1.6. Risonanza magnetica cardiaca

La CMR con LGE è la principale modalità di imaging nella NDLVC in quanto consente di confermare la presenza di fibrosi miocardica non ischemica che, nella maggior parte dei casi, è essenziale ai fini della diagnosi. La CMR può anche essere utile per rilevare la presenza di edema miocardico, indicativo di un'etiologia infiammatoria o miocarditica, e per definire l'estensione e il pattern di distribuzione della fibrosi, fornendo indizi sull'etiologia sottostante (es. distribuzione subepicardica nelle forme post-miocarditiche, a chiazze nella sarcoidosi, inferolaterale diffusa nelle distrofinopatie, medio-parietale nei portatori di mutazioni nel gene *LMNA* e ad anello nei portatori di varianti di *DSP* e di varianti troncanti di *FLNC*)⁷¹ ed avendo talvolta un valore prognostico aggiuntivo in termini di rischio di aritmie e severità dello scompenso cardiaco^{137,848}.

7.3.1.7. Medicina nucleare

L'imaging radionucleare nella NDLVC ha un ruolo limitato. La misurazione della captazione di ¹⁸F-fluorodesossiglucosio (¹⁸F-FDG) alla PET, a carattere focale o combinato focale e diffuso, specialmente in concomitanza di un'anomala captazione del tracciante nei tessuti extracardiaci, può essere utile nel sospetto di sarcoidosi cardiaca⁸⁴⁹. Nei pazienti con NDLVC causata da varianti di *DSP* sono stati descritti anche casi di captazione cardiaca isolata⁸⁸⁸.

7.3.1.8. Biopsia endomiocardica

La EMB con quantificazione immunoistochimica delle cellule infiammatorie rimane il "gold standard" per rilevare uno stato infiammatorio del muscolo cardiaco. Può confermare la diagnosi di malattia autoimmune in pazienti con scompenso cardiaco inspiegato e sospetta miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, vasculite e sarcoidosi. In centri esperti, la EMB guidata dal mappaggio elettroanatomico dei voltaggi può migliorare la resa diagnostica in caso di NDLVC⁸⁸⁹. Devono essere soppesati i rischi e i benefici della EMB, che dovrebbe comunque essere riservata a situazioni specifiche dove i risultati possono influenzare la diagnosi e le opzioni terapeutiche (vedi Sezione 6.7.5).

7.3.2. Test genetico

I geni più frequentemente implicati nella NDLVC sono *DSP*, *FLNC* (varianti troncanti), *DES*, *LMNA* e *PLN*, ma c'è una sostanziale sovrapposizione con il background genetico sia della DCM che della ARVC (Tabella 10). In particolare, le varianti della desmoplachina (*DSP*) causano una forma unica di cardiomiopatia con un'alta prevalenza di fibrosi LV ed episodi infiammatori miocardici⁸⁶⁴.

L'identificazione di una variante genetica P/LP in un paziente con NDLVC permette di predire più accuratamente l'outcome e la progressione della malattia, può contribuire alle decisioni relative all'impianto di dispositivi, fornisce informazioni ai fini del counseling genetico e consente lo screening familiare dei parenti (vedi Sezione 6.8.3). Pertanto, in tutti i pazienti con NDLVC viene raccomandato il test genetico.

Le raccomandazioni per lo screening clinico, il test e il counseling genetico sono riportate nelle Sezioni 6.8.3 e

6.11. La valutazione dei disturbi della conduzione e delle aritmie atriali e ventricolari è di particolare importanza nei pazienti affetti da NDLVC, in quanto spesso possono costituire segni fenotipici precoci. Esistono solamente pochi dati sulla storia naturale dei portatori di varianti fenotipo-negative o sulla resa clinica dello screening familiare a cascata nella NDLVC, ma studi trasversali depongono per una maggiore penetranza correlata all'età⁹. A titolo precauzionale si raccomanda pertanto una valutazione a lungo termine dei parenti di primo grado.

7.3.3. Valutazione dei sintomi

La maggior parte dei pazienti con NDLVC è asintomatica, ma alcuni sviluppano sintomi correlati ad eventi aritmici o a disturbi della conduzione (es. sincope, palpitazioni) o scompenso cardiaco diastolico (es. dispnea). In un certo numero di pazienti la presentazione iniziale è costituita da aritmie ventricolari prolungate, arresto cardiaco o SCD. La valutazione dei sintomi nei pazienti con cardiomiopatia è descritta nella Sezione 6.10.1.

7.3.4. Trattamento

La gestione clinica dello scompenso cardiaco e di altre manifestazioni della NDLVC (tachiaritmia atriale, disturbi della conduzione) è descritta nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico, nelle linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della AF, nelle linee guida ESC 2021 sulla stimolazione cardiaca e la CRT e nelle linee guida ESC 2022 per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della SCD^{69,299,336,724}, ed è discussa nella Sezione 6.10.2.

7.3.5. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nella cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro

La stima del rischio di SCD e la prevenzione della SCD costituiscono la pietra miliare della gestione clinica dei pazienti con NDLVC.

7.3.5.1. Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa

Come per altri sottotipi di cardiomiopatia, nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco e nei pazienti con aritmie ventricolari sintomatiche sostenute associate a compromissione emodinamica è raccomandato l'impianto di ICD⁵³¹. La decisione relativa all'impianto del dispositivo dovrebbe tenere conto del punto di vista del paziente e della sua QoL, dopo aver accertato l'assenza di altre malattie che potrebbero causare la morte entro i successivi 12 mesi.

7.3.5.2. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa

Non esistono RCT che abbiano valutato l'utilità dell'impianto di ICD nel prevenire gli eventi di SCD nei pazienti con disfunzione LV lieve-moderata. Le raccomandazioni per l'impianto di ICD nei pazienti affetti da DCM con LVEF <35%, riportate nella Sezione 6.10.2, sono applicabili anche ai pazienti con NDLVC e LVEF <35%, anche se la maggior parte dei pazienti con NDLVC mostra una funzione sistolica LV normale o solo lievemente compromessa. Gran parte dei dati sulla storia naturale e sulla stima del rischio nella NDLVC derivano da coorti di pazienti con DCM o con ARVC (vedi Sezioni 7.2 e 7.4) ed i dati sui pazienti con

NDLVC sono quindi inevitabilmente molto limitati. Tuttavia, i dati disponibili indicano che il genotipo rappresenta un importante determinante del rischio di SCD, in base al quale i pazienti portatori delle varianti di *PLN*, *TMEM43*, *DES*, *DSP*, *LMNA*, *FLNC* (varianti troncanti) e *RBM20* mostrano un'incidenza sostanzialmente più elevata di eventi aritmici maggiori rispetto ad altre cause di NDLVC, indipendentemente dai valori di LVEF^{440,542,864-869}. Per alcuni genotipi ad alto rischio (es. *LMNA* [<https://lmna-risk-vta.fr>]⁵⁴¹), gene-specifici (o variante-specifici come nel caso della variante p.Arg14del di *PLN* [https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny])⁵⁴² sono stati sviluppati alcuni score per la stima del rischio che includono le caratteristiche del genotipo e le caratteristiche fenotipiche aggiuntive. Tali score, quando disponibili, dovrebbero essere utilizzati per guidare l'impianto di ICD in prevenzione primaria (Figura 12). Come discusso nelle Sezioni 7.1.5 e 7.2.5, la Task Force, pur riconoscendo le problematiche inerenti la definizione di soglie universali per il rischio accettabile nei diversi fenotipi di cardiomiopatia, ritiene che sia ragionevole adottare un approccio simile a quello previsto per la stratificazione del rischio nella HCM. Per quanto nelle linee guida ESC 2022 per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della SCD sia stato indicato un valore soglia del rischio più elevato (>10% a 5 anni) per guidare l'impianto di ICD in prevenzione primaria nei pazienti con NDLVC e varianti di *LMNA*³, questa Task Force raccomanda di basare il processo decisionale condiviso sui dati del mondo reale, nonché sulle preferenze, principi, circostanze e valori di ciascun paziente. I pazienti dovrebbero venire informati delle attuali lacune nelle evidenze così come dovrebbero essere discussi i rischi concorrenziali correlati alla malattia (scompenso cardiaco, ictus), all'età e alle comorbidità, nonché le complicanze correlate al dispositivo.

Esistono pochissimi dati per guidare la stratificazione del rischio nei pazienti con NDLVC senza una variante genetica causativa nota, ma sulla base della letteratura esistente, la Task Force ritiene che potrebbe essere ragionevole prendere in considerazione l'impianto di ICD in prevenzione primaria nei pazienti che presentano NSVT, storia familiare di SCD o LGE significativo. Anche altri fattori di rischio, come il burden di VE, possono verosimilmente contribuire ad orientare la decisione circa l'impianto di ICD. Allo stato attuale non esistono dati a supporto di una soglia specifica per il burden di VE, che dipenderà dal genotipo sottostante e da altri fattori clinici^{542,867,872}. Nei pazienti con sincope inspiegata, la PES può fornire ulteriori informazioni sulla causa sottostante⁸⁷⁵. Anche se non ci sono dati definitivi a favore dell'utilizzo routinario della PES per la stratificazione del rischio in prevenzione primaria nei pazienti con NDLVC, questa può comportare dei benefici consentendo di valutare i disturbi della conduzione nei pazienti con NDLVC e distrofia miotonica con un'indicazione allo studio elettrofisiologico per altre patologie⁸⁷⁶, sebbene il valore clinico di questo approccio non sia stato coerentemente dimostrato⁸⁷⁷. In considerazione della sovrapposizione con la DCM e dei dati disponibili, e in accordo con le linee guida ESC 2022 per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della SCD, la Task Force ha ritenuto di formulare per i pazienti con NDLVC le stesse raccomandazioni per l'impianto di ICD in prevenzione primaria previste per i pazienti con DCM ma con un livello di evidenza inevitabilmente più basso.

Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l’impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prevenzione secondaria		
L’impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con NDLCV sopravvissuti ad un arresto cardiaco o con pregressa aritmia ventricolare associata a compromissione emodinamica.	I	C
Prevenzione primaria		
L’impianto di ICD dovrebbe essere preso in considerazione per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con NDLCV, scompenso cardiaco sintomatico e LVEF ≤35% nonostante OMT per oltre 3 mesi ^{861,885} .	Ila	A
Per la stima del rischio di SCD nella NDLCV dovrebbe essere preso in considerazione il genotipo del paziente.	Ila	C
L’impianto di ICD dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con NDLCV che hanno un genotipo associato ad alto rischio di SCD e LVEF >35% in presenza di ulteriori fattori di rischio (vedi Tabella 21) ^{185, 186, 438, 541, 542, 865-869, 878-883} .	Ila	C
L’impianto di ICD può essere preso in considerazione in pazienti selezionati con NDLCV che hanno un genotipo associato ad alto rischio di SCD e LVEF >35% in assenza di ulteriori fattori di rischio (vedi Tabella 21).	Ilb	C
L’impianto di ICD può essere preso in considerazione nei pazienti con NDLCV che non hanno un genotipo associato ad alto rischio di SCD e LVEF >35% in presenza di ulteriori fattori di rischio ^c .	Ilb	C

CMR, risonanza magnetica cardiaca; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, late gadolinium enhancement; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NDLCV, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; OMT, terapia medica ottimale; SCD, morte cardiaca improvvisa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer ulteriori fattori di rischio si intendono sincope ed evidenza di LGE alla CMR.

7.4. Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

7.4.1. Diagnosi

7.4.1.1. Caso indice

La ARVC è caratterizzata strutturalmente da progressiva atrofia miocardica con sostituzione fibro-adiposa del miocardio RV⁸⁹⁰. Le lesioni possono anche essere presenti nel miocardio LV; la malattia a dominanza sinistra può anche coesistere nell’ambito della stessa famiglia. La ARVC si manifesta generalmente nella seconda-quarta decade di vita⁸⁹¹, colpisce più frequentemente gli uomini rispetto alle donne ed è stata dimostrata una penetranza correlata all’età, con elevata variabilità clinica e genetica.

La diagnosi di ARVC deve essere sospettata negli adolescenti e nei giovani adulti con palpitazioni, sincope o morte

improvvisa rianimata. Le presentazioni cliniche più comuni sono costituite da frequenti VE o VT a morfologia tipo LBBB. La ARVC dovrebbe anche essere sospettata in presenza di TWI nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3) all’ECG di routine^{10,892}. Le alterazioni ECG meno comuni includono bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni periferiche e un ritardo di attivazione della parte terminale del QRS nelle derivazioni precordiali destre⁸⁹³. Anche il riscontro di dilatazione RV all’ecocardiografia 2D è un motivo frequente per il “referral” del paziente. Le presentazioni meno comuni includono scompenso cardiaco RV o biventricolare che possono simulare una DCM o NDLCV⁸⁹⁴. Si ritiene che i pazienti con più varianti sviluppino un fenotipo più grave e che i pazienti con una variante di DSP o DSG2 abbiano una maggiore predisposizione a sviluppare scompenso cardiaco^{895,896}.

Nei bambini e nei giovani adulti, i sintomi usuali alla presentazione comprendono anche sincope, palpitazioni e aritmie ventricolari⁸⁹⁷, così come spesso sono riportati dolore toracico, alterazioni dinamiche del tratto ST e dell’onda T all’ECG basale a 12 derivazioni e il rilascio di enzimi miocardici nel contesto di arterie coronarie indenni, che richiedono una diagnosi differenziale con la miocardite e l’infarto miocardico acuto⁸⁹⁸.

7.4.1.2. Parenti

I test clinici nei parenti spesso rivelano anomalie non diagnostiche. In questo contesto, la presenza di disfunzione sistolica RV globale o regionale o di altre alterazioni ECG (es. alterazioni della ripolarizzazione, un’attivazione terminale prolungata, bassi voltaggi del QRS, frequenti VE [>500 per 24h] o NSVT) in un parente di primo grado di un paziente con ARVC (o un parente di primo grado con ARVC al riscontro autoptico) è altamente suggestiva di ARVC e necessita di uno stretto follow-up.

7.4.1.3. Work-up diagnostico

I principali elementi del work-up diagnostico per tutti i pazienti con ARVC sono definiti dai criteri diagnostici utilizzati per identificare i soggetti affetti. I criteri rivisti della Task Force per la diagnosi di ARVC pubblicati da Marcus et al. nel 2010 sono stati utilizzati per la diagnosi di ARVC per oltre un decennio¹⁰. Più recentemente, i criteri di Padova ne hanno offerto una rivisitazione includendo il coinvolgimento del LV, ma devono ancora essere validati esternamente⁵. I principali elementi del work-up diagnostico comprendono l’ECG, il monitoraggio Holter, l’imaging cardiaco, il test genetico e, in casi particolari, la EMB^{4,10,892}. Devono essere presi in considerazione anche ulteriori test di laboratorio, il test da sforzo e il cateterismo cardiaco, come specificato nella Sezione 6.

7.4.1.4. Elettrocardiogramma e monitoraggio Holter

Le alterazioni della ripolarizzazione e della depolarizzazione così come la presenza di aritmie sono determinanti ai fini della diagnosi di ARVC⁵. Nei pazienti con ARVC è stata messa in discussione l’utilità diagnostica dei potenziali tardivi all’ECG *signal-averaged* (SAECG), in quanto hanno mostrato una scarsa sensibilità e specificità^{5,899}. È stato notato che le onde epsilon sono spesso sovradiagnosticate e che esiste un’ampia variabilità interosservatore nel loro rilevamento anche fra gli esperti⁹⁰⁰. Inoltre, è stato dimostrato che si riscontrano in presenza di gravi malattie strutturali e sono quindi di scarsa utilità ai fini diagnostici^{900,901}. Pertanto, le onde epsilon e il SAECG a scopo diagnostico devono essere utilizzati con cautela.

Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il monitoraggio elettrocardiografico a riposo e ambulatoriale nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Il monitoraggio ECG ambulatoriale è raccomandato nei pazienti con ARVC per facilitare la diagnosi, il trattamento e la stratificazione del rischio e deve essere eseguito ogni 12 mesi ⁹⁰² .	I	C

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ECG, elettrocardiogramma.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.4.1.5. Ecocardiografia e risonanza magnetica cardiaca

In tutti i pazienti con ARVC si raccomanda una valutazione completa all'imaging cardiaco^{71,73}. Le alterazioni strutturali e funzionali valutate mediante ecocardiografia e CMR sono fondamentali ai fini della diagnosi di ARVC¹⁰. La principale caratteristica consiste nella presenza di anomalie della cinetica parietale come acinesia RV, discinesia o "bulging", e il fattore determinante ai fini della prestazione diagnostica è costituito dal livello di dilatazione e disfunzione RV (criteri maggiori e minori). La CMR dovrebbe essere considerata il test di prima linea per la valutazione delle alterazioni strutturali e funzionali RV in quanto è dotata di una sensibilità superiore¹⁰. La CMR con mezzo di contrasto è l'unica metodica che consente di rilevare il coinvolgimento del LV che resterebbe viceversa sottovalutato se venissero applicati i criteri della Task Force del 2010. La caratterizzazione tissutale mediante CMR o indirettamente mediante mappaggio elettroanatomico dei voltaggi può evidenziare segni di sostituzione fibro-adiposa in entrambi i ventricoli^{889,903,904}.

7.4.1.6. Biopsia endomiocardica

La diagnosi differenziale nei pazienti con sospetta ARVC si pone con i processi infiammatori che interessano il RV, come la miocardite e la sarcoidosi. In alcune situazioni, in particolare nel caso di probandi con una forma sporadica, la EMB può essere utile per escludere la presenza di miocardite e sarcoidosi^{72,892,905}. La EMB può anche essere utile in pazienti selezionati in cui la valutazione non invasiva non è dirimente^{4,72}. In casi selezionati può essere presa in considerazione la EMB guidata dal mappaggio elettroanatomico dei voltaggi, in particolare quando la CMR è negativa⁹⁰⁶.

7.4.1.7. Medicina nucleare

La misurazione della captazione di ¹⁸F-FDG alla PET, a carattere focale o combinato focale e diffuso, può essere utile nel sospetto di sarcoidosi cardiaca⁸⁴⁹. Tuttavia, è stato dimostrato che i pazienti con ARVC possono anche mostrare una captazione miocardica del tracciante^{888,907}. Pertanto, vi è un ruolo limitato per l'imaging radionucleare nella ARVC a meno che non si rilevi un'anomala captazione del tracciante nei tessuti extracardiaci o sussistano altre caratteristiche cliniche suggestive di sarcoidosi cardiaca^{904,908}.

7.4.1.8. Fenocopie di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

Nel sospetto di ARVC dovrebbe essere intrapreso un approccio sistematico all'indagine delle fenocopie. La diagnosi differenziale nei pazienti con sospetta ARVC si pone con la miocardite, la sarcoidosi, l'infarto RV, la DCM, la malattia di

Chagas, l'ipertensione polmonare e la CHD con sovraccarico di volume (come l'anomalia di Ebstein, i difetti del setto interatriale, il ritorno venoso polmonare anomalo parziale, lo shunt sinistro-destro e l'agenesia del pericardio)^{909,910}. Le fenocopie della malattia comprendono anche malattie non strutturali; infatti, uno dei principali dilemmi diagnostici è quello di riuscire a differenziare la ARVC dalla VT idiopatica del tratto di efflusso RV, in quanto quest'ultima è generalmente di natura benigna⁴. L'assenza di storia familiare, un normale ECG a 12 derivazioni al basale, una normale struttura ventricolare all'imaging cardiaco e al mappaggio elettroanatomico, una singola morfologia della VT e la non inducibilità alla stimolazione ventricolare programmata sono tutti elementi che depongono per la natura idiopatica della VT.

Negli atleti altamente allenati che praticano attività sportiva agonistica è necessario prendere in considerazione la diagnosi differenziale con l'adattamento fisiologico all'allenamento⁹¹¹. La dilatazione RV, le alterazioni ECG e le aritmie sono l'espressione dell'aumentato carico emodinamico durante l'esercizio. Mentre la presenza di disfunzione sistolica globale RV e/o di RWMA, come i "bulging" o gli aneurismi, sono maggiormente indicativi di ARVC, l'assenza di alterazioni strutturali evidenti del RV e il riscontro di frequenti VE o onde T invertite nelle derivazioni precordiali depongono per una natura benigna (il cosiddetto cuore dell'atleta)^{72,912,913}.

7.4.2. Test genetico e screening familiare

I geni causativi della ARVC codificano principalmente per le proteine desmosomali: placofilina-2 (*PKP2*), desmoplachina (*DSP*), desmogleina-2 (*DSG2*), desmocollina-2 (*DSC2*) e placoglobina (*JUP*). Oltre ai geni desmosomali, varianti P/LP sono state descritte anche in altri geni come *DES*⁹¹⁴, *TMEM43*⁹¹⁵ e *PLN*^{190,882}. Il 60% dei pazienti con diagnosi di ARVC sono portatori di varianti P/LP²³⁰. In considerazione della rilevanza diagnostica del test genetico nella ARVC, è importante che le varianti genetiche siano frequentemente rivalutate in termini di patogenicità⁹¹⁶. Nella maggior parte delle famiglie con ARVC il pattern di ereditarietà è di tipo autosomico dominante. La penetranza della malattia nei portatori genetici dipende dall'età, dal sesso e dall'attività fisica^{892,917}.

Le raccomandazioni per lo screening clinico, il test e il counseling genetico sono riportate nelle Sezioni 6.8.3 e 6.11. La valutazione cardiaca deve essere adattata allo specifico rischio di complicanze nella famiglia. In linea generale, si raccomanda che i parenti a rischio di sviluppare la malattia siano sottoposti a valutazione ogni 1-2 anni mediante ECG, esame ecocardiografico e monitoraggio Holter/ECG. Alla valutazione basale dovrebbe essere presa in considerazione la CMR.

7.4.3. Valutazione dei sintomi

I pazienti con ARVC comunemente manifestano palpitazioni e possono sviluppare sintomi di scompenso cardiaco, anche a distanza di molti anni dalla comparsa delle prime alterazioni. La valutazione dei sintomi nei pazienti affetti da cardiomiopatia è descritta nella Sezione 6.10.1.

7.4.4. Trattamento

La gestione clinica della ARVC ha lo scopo di migliorare i sintomi, rallentare la progressione della malattia e prevenire l'insorgenza di complicanze. Le raccomandazioni per il trat-

tamento farmacologico delle aritmie atriali e dei sintomi di scompenso cardiaco nei pazienti affetti da cardiomiopatia sono riportate nelle Sezioni 6.10.2 e 6.10.3.

7.4.4.1. Terapia antiaritmica

I beta-bloccanti rappresentano la prima opzione per ridurre il burden aritmico attraverso una riduzione del tono adrenergico, in particolare durante l'esercizio. In studi osservazionali retrospettivi, la titolazione alle dosi massime tollerate è risultata associata ad un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con aritmie ventricolari maggiori⁹¹⁸.

L'amiodarone, spesso utilizzato quando altri beta-bloccanti siano risultati inefficaci nel conseguire il controllo dell'aritmia^{917,919,920}, deve tuttavia essere impiegato con cautela per il trattamento a lungo termine delle aritmie ventricolari, specialmente nei pazienti di giovane età. Per quanto riguarda il sotalolo, sebbene sia stato utilizzato per molti anni, le evidenze a supporto della sua efficacia sono tuttora limitate e contrastanti^{921,922}. La flecainide dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con ARVC quando la monoterapia non si sia rivelata in grado di conseguire il controllo dei sintomi correlati all'aritmia o quando gli effetti collaterali autonomici limitano l'uso dei beta-bloccanti^{923,924}. L'esperienza con altri antiaritmici (dofetilide, ranolazina) è limitata a casistiche di piccolissime dimensioni^{919,923}.

In alcuni pazienti con aritmie è necessario procedere a procedura invasiva e/o ad impianto di ICD. È raccomandabile un approccio endocardico e/o epicardico complesso guidato dal mappaggio elettroanatomico tridimensionale (3D) anche se comporta un'elevata incidenza di recidive (del 30-50% in centri esperti)^{919,925-927}. In alcuni casi è stata utilizzata anche la denervazione simpatica⁹²⁸. Tali procedure non conferiscono un'adeguata protezione contro la SCD, ma possono rivelarsi molto utili per ridurre il burden di VT e il rischio di storm aritmico⁹¹⁷. L'astensione dal praticare un'attività fisica intensa si è dimostrata potenzialmente efficace nel rallentare la progressione della malattia e nel ridurre il burden di aritmie ventricolari^{917,919}.

Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antiaritmica nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La terapia beta-bloccante è raccomandata nei pazienti con ARVC che presentano VE, NSVT e VT ⁹²⁰⁻⁹²² .	I	C
L'amiodarone dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con ARVC quando la regolare terapia beta-bloccante non sia risultata efficace nel conseguire il controllo dei sintomi correlati all'aritmia ^{921,922} .	Ila	C
La flecainide in aggiunta ai beta-bloccanti dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con ARVC quando la monoterapia non sia risultata efficace nel conseguire il controllo dei sintomi correlati all'aritmia ^{923,924} .	Ila	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'ablazione transcateretere della VT possibilmente con approccio epicardico guidato dal mappaggio elettroanatomico 3D dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con ARVC che presentano VT incessante o ricevono interventi appropriati dell'ICD per VT nonostante terapia farmacologica con beta-bloccanti ^{925,929-934} .	Ila	C

3D, tridimensionale; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; NSVT, tachicardia ventricolare non sostenuta; VE, extrasistolia ventricolare; VT, tachicardia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.4.5. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

La ARVC si caratterizza per la sua elevata propensione alle aritmie ventricolari e alla SCD⁹¹⁹. Sebbene sia ritenuta una patologia rara, è stata significativamente riportata come una delle cause più frequenti di SCD nei registri di tutto il mondo⁹³⁵⁻⁹³⁷. La prevalenza di SCD sembra essere più elevata nei giovani atleti affetti dalla malattia^{935,938}.

7.4.5.1. Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa

L'impianto di ICD è efficace nel ridurre la mortalità nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco e nei pazienti con aritmie ventricolari sintomatiche sostenute⁵³¹. In questa categoria di pazienti, la terapia con ICD è raccomandata nell'intento di migliorare la sopravvivenza e la decisione relativa all'impianto del dispositivo dovrebbe tenere conto del punto di vista del paziente e della sua QoL, nonché accertare l'assenza di altre malattie che potrebbero causare la morte entro i successivi 12 mesi.

7.4.5.2. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa

La maggior parte delle attuali evidenze sull'outcome dei pazienti con ARVC e sui relativi fattori predittivi è circoscritta a studi di coorte retrospettivi osservazionali che sono tipicamente di piccole dimensioni⁹³⁹. Pertanto, il numero di fattori predittivi clinici che possono essere analizzati all'analisi multivariata è estremamente limitato e la maggior parte degli studi non sono confrontabili tra di loro. Una revisione sistematica e una metanalisi (n=18 studi) hanno dimostrato che nelle popolazioni affette da ARVC il rischio medio di aritmia ventricolare varia dal 3.7% al 10.6%/anno e che il sesso maschile, la disfunzione RV e una pregressa VT/VF sostenuta o non sostenuta costituiscono univocamente fattori predittivi di aritmie ventricolari⁹³⁹.

Il primo tentativo di delineare un approccio alla stratificazione del rischio nel contesto del processo decisionale per l'impianto di ICD è stato avanzato dal consensus statement dell'International Task Force (ITFC) del 2015 sul trattamento della ARVC/di displasia, dove erano state formulate delle raccomandazioni sulla base della presenza di determinati fattori di rischio che erano stati ritenuti in grado di influenzare il livello di rischio di ciascun paziente⁹¹⁹. In uno studio di follow-up (n=365) è stata suggerita una modifica all'approccio adottato dall'ITFC che ha portato ad una migliore capacità discriminante⁹⁴⁰. Anche nelle linee guida AHA/ACC/HRS 2017 per la

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della SCD⁹⁴¹ e nell'expert consensus statement dell'HRS 2019 sulla valutazione, la stratificazione del rischio e la gestione della cardiomiopatia aritmogena⁴ sono stati proposti approcci alternativi. In un modello predittivo sviluppato da una collaborazione multicentrica (n=528) per la stima individualizzata del rischio di aritmie ventricolari sostenute nei pazienti con ARVC sono stati utilizzati i seguenti fattori predittivi: sesso, età, sincope recente, NSVT, numero di VE, numero di derivazioni con TWI e frazione di eiezione ventricolare destra (RVEF) (arvcrisk.com)⁵³⁹.

Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prevenzione secondaria		
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con ARVC sopravvissuti ad un arresto cardiaco o con pregressa aritmia ventricolare associata a compromissione emodinamica ^{939,943,944,948,949} .	I	A
L'impianto di ICD dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con ARVC con pregressa VT emodinamicamente tollerata ^{522,939,943-945,948-950} .	IIa	B
Prevenzione primaria		
Per facilitare un processo decisionale personalizzato ai fini dell'impianto di ICD, nei pazienti con ARVC dovrebbero essere prese in considerazione le caratteristiche di alto rischio ^{c 538,939} .	IIa	A
Per facilitare un processo decisionale personalizzato ai fini dell'impianto di ICD, nei pazienti con ARVC dovrebbe essere preso in considerazione di utilizzare la versione aggiornata 2019 del calcolatore del rischio per ARVC ^{d 524,526,536-539} .	IIa	C

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NSVT, tachicardia ventricolare non sostenuta; PES, stimolazione elettrica programmata; RVEF, frazione di eiezione ventricolare destra; SMVT, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VT, tachicardia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer caratteristiche di alto rischio si intendono sincope aritmica, NSVT, RVEF <40%, LVEF <45% e SMVT alla PES.

^dFare riferimento al testo per le differenze gene-specifiche nella performance della versione aggiornata 2019 del calcolatore del rischio per ARVC.

Uno studio (n=617) che ha confrontato i precedenti approcci per la stratificazione del rischio ha rivelato che il modello ITFC modificato è quello che fornisce il beneficio netto più elevato fino a un rischio stimato a 5 anni del 25%, mentre quelli sviluppati dall'AHA e dall'HRS hanno una migliore performance nei pazienti con un rischio stimato a 5 anni >25%⁵³⁸. Nello stesso studio, un rischio stimato a 5 anni del 12.5% risultava essere il valore soglia ottimale, oltre il quale il modello predittivo forniva le migliori prestazioni. In un confronto esterno (n=140) dei diversi livelli di rischio per ARVC,

il beneficio netto più elevato è stato osservato con un cut-off del 10% utilizzando il calcolatore del rischio per ARVC del 2019⁵³⁶. Nello stesso studio, il cut-off del 10% si è dimostrato superiore a quello definito dall'HRS e dall'ITFC⁵³⁶. In un altro studio di validazione esterna (n=128) del modello di rischio per ARVC del 2019, sebbene la capacità discriminante si sia rivelata eccellente (c-index 0.84), il modello sembrava sovrastimare significativamente il rischio dei pazienti al di sotto della soglia di rischio del 50% a 5 anni⁵³⁷. Recentemente, è stata apportata una rettifica al calcolatore del rischio per ARVC del 2019⁵³⁹. In due ampi studi di validazione esterna della versione aggiornata di questo calcolatore è emersa una buona performance discriminante a fronte tuttavia di una sovrastima del rischio^{524,526}, il che solleva delle preoccupazioni per quanto riguarda l'accuratezza del modello nell'offrire una stima individualizzata che possa contribuire alle informazioni da fornire ai pazienti durante il processo decisionale, pur mantenendo la sua valenza informativa grazie all'eccellente performance discriminante. Inoltre, in un altro studio la versione aggiornata del calcolatore del rischio per ARVC del 2019 ha dimostrato una migliore performance nei pazienti con PKP2, ma una performance più limitata nei soggetti che non erano portatori di tale gene⁵²⁴.

Pertanto, per la quantificazione individualizzata del rischio che possa agevolare il medico nel soppesare i rischi e i benefici correlati all'impianto di ICD si raccomanda di adottare una combinazione di questi approcci. La decisione finale dovrà essere condivisa con il paziente, tenendo conto dei rischi concorrenziali e della tolleranza del rischio del paziente. Come discusso nella Sezione 7.1.5, la Task Force, pur riconoscendo le problematiche inerenti la definizione di soglie universali per il rischio accettabile nei diversi fenotipi di cardiomiopatia, ritiene che sia ragionevole adottare un approccio simile a quello previsto per la stratificazione del rischio nella HCM, DCM e NDLVC. In questo contesto, La Task Force raccomanda di prevedere un processo decisionale condiviso basato sui dati del mondo reale che tenga conto anche delle preferenze, dei principi, delle circostanze e dei valori di ciascun paziente. Il paziente dovrebbe essere informato delle lacune nelle evidenze e dei rischi concomitanti correlati alla patologia (scompenso cardiaco, ictus), all'età e alle comorbidità, così come delle possibili complicanze correlate al dispositivo. L'approccio suggerito è illustrato nella Figura 18.

È ormai accertato che i pazienti con ARVC manifestano VT sostenute che possono essere ben tollerate senza incorrere in eventi di SCD. È stato dimostrato che l'impiego degli interventi appropriati dell'ICD come surrogato dell'outcome di SCD si traduce in una sovrastima del rischio di SCD⁹⁴². Considerando che nella maggior parte dei centri un elevato numero di pazienti con ARVC è destinato ad essere sottoposto ad impianto di ICD, è comprensibile il motivo per cui ciò possa ostacolare la stratificazione del rischio per SCD nei pazienti con ARVC. Diversi studi hanno tentato di affrontare questa questione^{522,523,943-947}, avendo come outcome di interesse la VT rapida (>250 b/min) piuttosto che qualsiasi VT sostenuta. In questo contesto, lo studio di più ampie dimensioni (n=864) ha portato allo sviluppo di uno score specifico per la stima del rischio di VT/VF instabile⁹⁴⁵. In ragione della mancanza di studi di validazione esterni, le informazioni disponibili non sono attualmente sufficienti per supportare l'applicabilità di tale score di rischio al di fuori delle coorti in cui è stato sviluppato. Inoltre, anche gli specifici valori di cut-off non sono

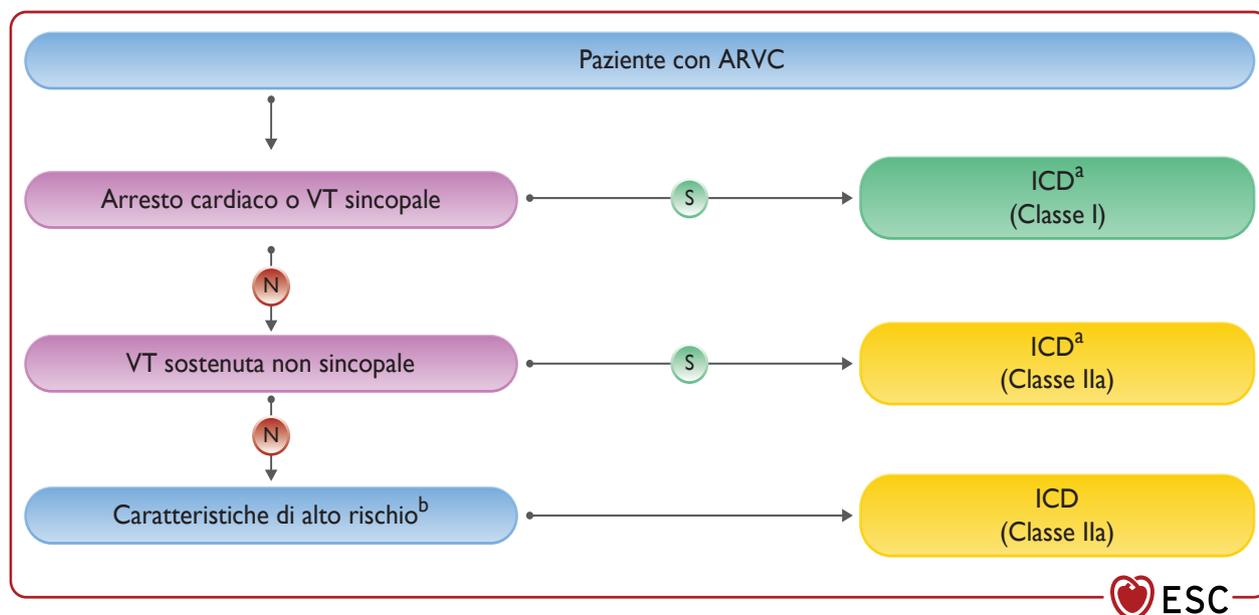


Figura 18. Algoritmo decisionale per l’impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NSVT, tachicardia ventricolare non sostenuta; PES, stimolazione elettrica programmata; RVEF, frazione di eiezione ventricolare destra; SMVT, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VT, tachicardia ventricolare.

^aIl medico, oltre a proporre l’impianto di ICD, dovrebbe mirare a conseguire il controllo dell’aritmia ventricolare mediante terapia antiaritmica farmacologica o invasiva.

^bPer caratteristiche di alto rischio si intendono sincope aritmica, NSVT, RVEF <40%, LVEF <45% e SMVT alla PES o secondo quanto definito in base alla versione aggiornata 2019 del calcolatore del rischio per ARVC⁵³⁹.

adeguatamente basati sull’evidenza e la performance nello stimare il rischio di SCD resta tuttora incerta. Per quanto sia probabile che le VT sostenute a lenta conduzione non siano di per sé potenzialmente fatali, non è noto con quale frequenza degenererebbero in VT o VF più rapide. È quindi ragionevole indicare che a tutti i pazienti a rischio di aritmia ventricolare sostenuta dovrebbe essere offerto l’impianto di ICD in prevenzione primaria.

Il ruolo della PES nella stratificazione del rischio dei pazienti con ARVC non è ben definito, in particolare in quelli asintomatici^{523,939}. Tuttavia, la pratica attuale suggerisce che la presenza di SMVT inducibile alla PES potrebbe costituire un valore aggiunto nei pazienti con sintomi compatibili con aritmia ventricolare sostenuta, come anche supportato da queste linee guida³.

7.5. Cardiomiopatia restrittiva

7.5.1. Diagnosi

I pazienti con RCM conclamata manifestano segni e sintomi tipici di HFpEF³⁰⁶. L’approccio sistematico alla diagnosi deve prevedere la valutazione clinica, l’ECG, l’esame ecocardiografico e la CMR⁹⁵¹. All’esame obiettivo si può riscontrare un polso venoso giugulare prominente. Nelle fasi avanzate, il volume pulsatorio si riduce, la gittata sistolica diminuisce e la frequenza cardiaca può aumentare. I pazienti con insufficienza cardiaca presentano comunemente epatomegalia, ascite ed edema periferico. L’ecocardiografia rappresenta la metodica diagnostica “gold standard”; in passato sono stati descritti i criteri per la diagnosi e la classificazione della disfunzione diastolica^{951,952}. Da sottolineare che il grado di disfunzione

diastolica nei pazienti con RCM è spesso realmente restrittivo solo negli stadi avanzati e la maggior parte dei pazienti mostra gradi più lievi di disfunzione diastolica alla diagnosi⁹⁵¹. In caso di dubbio diagnostico così come nell’ottica di definire la tempistica del trapianto cardiaco dovrebbe essere eseguito il cateterismo cardiaco⁹⁵³. La CMR consente di differenziare la RCM dalla pericardite costrittiva, fornisce informazioni sulla presenza e l’estensione della fibrosi miocardica e contribuisce a distinguere le malattie metaboliche da quelle infiammatorie^{951,954}. La EMB è uno strumento diagnostico di precisione in caso di cardio-desminopatie restrittive⁹⁵⁵, sovraccarico miocardico di ferro sia intramiocitario nell’emocromatosi⁹⁵⁶ che mitocondriale nella cardiomiopatia da atassia di Friedreich⁹⁵⁷, cistinosi⁹⁵⁸, calcificazione arteriosa generalizzata dell’infanzia^{955,959} e malattie da accumulo lisosomiale^{960,961}. La fenotipizzazione profonda nei probandi dovrebbe andare oltre i tratti cardiaci ed esplorare le manifestazioni extracardiache nelle malattie sindromiche e nella RCM associata a disturbi neuromuscolari (vedi Sezione 6)⁹⁶².

7.5.2. Test genetico

La forma ereditaria di RCM è più comunemente di tipo autosomico dominante e meno comunemente di tipo autosomico recessivo o sporadico. I geni associati alla RCM codificano per le proteine strutturali e regolatrici sarcomeriche e per i filamenti intermedi del citoscheletro (Tabella 10). Per quanto tutti i principali geni sarcomerici possano causare la RCM⁹⁶³, il gene *TNNI3*, che codifica per il filamento sottile della troponina I, è quello più comune⁹⁶⁴. Altri geni meno frequentemente coinvolti sono *TNNT2*, *ACTC1*, *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, *TPM1*,

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

MYPN, *MYL3* e *MYL2*. La RCM può essere associata all'accumulo intramiocitario di proteine difettose malpiegate, una caratteristica sempre più documentata nei portatori di difetti nei geni *DES*, *FLNC* e *BAG3*. Queste malattie hanno delle implicazioni significative per la prognosi e il processo decisionale tempestivo, sia nei bambini che negli adulti. La RCM può verificarsi anche in soggetti con storia familiare di HCM²⁸⁹ o DCM⁹⁶⁵. Il riscontro di diversi fenotipi di cardiomiopia all'interno delle famiglie sta ad indicare una risposta variabile alla variante e implica il coinvolgimento di altri fattori, oltre alla variante specifica, nel determinare la manifestazione clinica finale della malattia⁹⁶⁶. Anche le malattie infiltrative ereditarie possono causare la RCM, la più comune delle quali è l'amiloidosi dovuta a varianti patologiche nel gene *TTR*, sebbene ciò si verifichi generalmente in presenza di LVH (vedi Sezione 7.7).

7.5.3. Valutazione dei sintomi

I pazienti con RCM spesso sviluppano sintomi di scompenso cardiaco, anche a distanza di alcuni anni dalla comparsa delle alterazioni iniziali. La valutazione dei sintomi nei pazienti con cardiomiopia è descritta nella Sezione 6.10.1.

7.5.4. Trattamento

La somministrazione della terapia farmacologica per lo scompenso cardiaco e l'opportunità dell'impianto di dispositivi, compresi quelli di assistenza ventricolare come ponte alla candidabilità al trapianto cardiaco, sono dettate dai sintomi, nonché dal fenotipo e dalla severità dello scompenso cardiaco⁹⁶⁷ (vedi Sezione 6.10.2). La diagnosi di precisione (fenotipo e causa) è fondamentale ai fini della pianificazione tempestiva del trapianto cardiaco in quanto garantisce l'esclusione di tutte le fenocopie genetiche e acquisite che possono essere suscettibili di trattamento alternativo. Uno dei principali obiettivi da perseguire in tutti i pazienti adulti e pediatrici affetti da RCM è quello di evitare il ricorso al trapianto cardiaco avvalendosi di trattamenti alternativi.

È altresì fondamentale formulare una diagnosi precisa per le fenocopie geneticamente determinate per le quali esistono trattamenti mirati: la ERT per la malattia di Anderson-Fabry o per le glicogenosi come la malattia di Pompe, la flebotomia terapeutica per l'emocromatosi, farmaci immunosoppressori per la sarcoidosi, nuovi farmaci biologici per le patologie sistemiche (es. malattie autoimmuni con coinvolgimento cardiaco che può essere reversibile o stabilizzarsi con il trattamento della malattia stessa) e la rimozione delle cause di tossicità (vedi Figura 19 e Tabella S4 del materiale supplementare online). La diagnosi di precisione è oggi essenziale data la crescente disponibilità di trattamenti specifici e di strumenti diagnostici per escludere le geno/fenocopie.

Fra tutti i fenotipi di cardiomiopia, la RCM è associata alla prognosi più infausta. I dati di sopravvivenza sono limitati a brevi periodi di osservazione. La prognosi della RCM è determinata in gran parte dalla fisiologia restrittiva, indipendentemente dalla causa sottostante⁹⁶⁸⁻⁹⁷¹. Oltre il 50% dei bambini con RCM sono a rischio di mortalità (compresa la SCD) o di trapianto poco dopo la diagnosi; le caratteristiche cliniche verosimilmente associate ad un aumentato rischio di morte o trapianto sono costituite da: sintomi di scompenso cardiaco, ridotta funzione sistolica LV, aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro, sincope, ischemia e compromissione della funzione diastolica LV all'ecocardiografia^{286,969,972,973}. Il 75% dei pazienti sopravvissuti soffre di scompenso cardiaco

ed è destinato ad un evento fatale o a trapianto cardiaco entro pochi anni dalla diagnosi^{968,969}. Il 40% dei bambini affetti da RCM presenta elevate resistenze vascolari polmonari (PVR) che possono aumentare rapidamente anche in assenza di altre variazioni delle condizioni cliniche, impattando sulla candidabilità e il timing del trapianto cardiaco⁹⁵³. In tutti i bambini si raccomanda quindi eseguire il cateterismo cardiaco con valutazione delle PVR al momento della diagnosi e ogni 6-12 mesi⁹⁵³. Nei pazienti adulti con RCM genetica, la mortalità è principalmente dovuta allo scompenso cardiaco (in oltre il 40% dei casi), con un tasso di sopravvivenza a 5 anni di circa il 50% nelle coorti di pazienti con HCM e fisiologia restrittiva⁶¹⁶.

Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con cardiomiopia restrittiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di utilizzare l'imaging multimodale per differenziare la RCM dalla HCM o DCM con fisiologia restrittiva.	I	C
Si raccomanda di eseguire al basale indagini cardiache e non cardiache per valutare il coinvolgimento del sistema neuromuscolare e la presenza di altri disturbi sindromici.	I	C
Il cateterismo cardiaco è raccomandato in tutti i bambini con RCM per misurare la pressione arteriosa polmonare e le PVR al momento della diagnosi e ogni 6-12 mesi per valutare eventuali variazioni delle PVR ⁹⁵³ .	I	B
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con RCM sopravvissuti ad un arresto cardiaco o con pregressa aritmia ventricolare associata a compromissione emodinamica.	I	C
La biopsia endomiocardica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con RCM per escludere la presenza di specifiche patologie (sovraccarico di ferro, malattie da accumulo, citopatie mitocondriali, amiloidosi, infiammazione granulomatosa del miocardio) e per diagnosticare la miopia miofibrillare restrittiva legata a varianti della desmina.	IIa	C
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione nei bambini con RCM che presentano ischemia miocardica e sincope ⁹⁶⁹ .	IIb	C

DCM, cardiomiopia dilatativa; HCM, cardiomiopia ipertrofica; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; PVR, resistenze vascolari polmonari; RCM, cardiomiopia restrittiva.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.6. Cardiomiopatie sindromiche e metaboliche

Una revisione dettagliata con raccomandazioni su specifiche genocopie e fenocopie di cardiomiopia esula dallo scopo di queste linee guida e la Task Force rimanda il lettore ai position statement e ai documenti di consenso pubblicati a nome dell'ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases (es. per la malattia di Anderson-Fabry e l'amiloidosi)^{370,375,974}. In questa sezione vengono affrontate unicamente le principali questioni di ordine diagnostico e terapeutico. Nella Tabella 22 sono riassunte le caratteristiche cliniche e le opzioni di trattamento delle cardiomiopatie sindromiche e metaboliche.

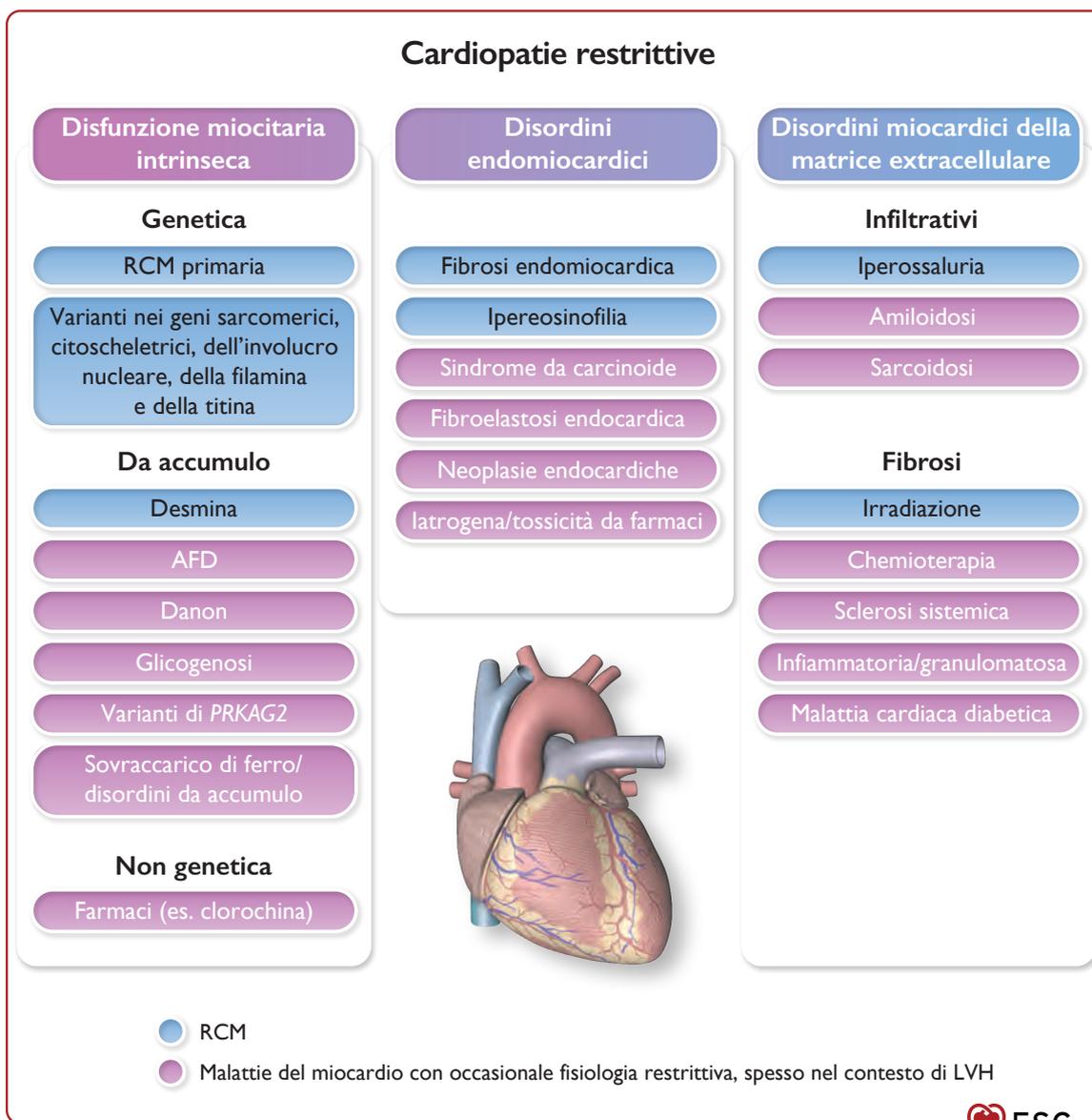


Figura 19. Spettro delle malattie cardiache restrittive.

AFD, malattia di Anderson-Fabry; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; PRKAG2, subunità non catalitica gamma-2 della proteinchinasi attivata dall'AMP; RCM, cardiomiopatia restrittiva.

Per uno spettro più dettagliato delle malattie cardiache restrittive si rimanda alla Tabella S4 del materiale supplementare online.

7.6.1. Malattia di Anderson-Fabry

7.6.1.1. Definizione

La malattia di Anderson-Fabry è un errore congenito del metabolismo in cui l'assenza o la carenza dell'enzima alfa-galattosidasi A (α -GalA), a causa di una variante genetica patogena nel gene *GLA*, provoca l'accumulo di alcuni prodotti di degradazione cellulare, principalmente globotriaosilceramide (Gb3), nei lisosomi di un paziente⁹⁷⁵. Questo accumulo causa di per sé disfunzione cellulare e attiva le vie dell'ipertrofia cellulare, comune ad altre cause di HCM, così come processi infiammatori e di attivazione della risposta immunitaria⁹⁷⁶. Si tratta di un disturbo multisistemico che colpisce in particolare il cuore, i reni e il cervello⁹⁷⁵ e si trasmette con meccanismo X-linked; i soggetti di sesso maschile ne sono quindi sempre affetti, mentre nei soggetti di sesso fem-

minile il coinvolgimento degli organi si verifica generalmente in età più tardiva, ma può diventare simile a quello dei soggetti di sesso maschile per effetto di fenomeni di lionizzazione^{977,978}.

Si possono distinguere due fenotipi di Anderson-Fabry, a seconda del sesso, dei fenomeni di lionizzazione e della variante genetica patogena^{976,979}:

- Un fenotipo clinico grave, noto come Anderson-Fabry "classico", caratterizzato da attività dell' α -GalA assente o severamente ridotta (<1% della media normale), marcato accumulo di Gb3 e insorgenza dei sintomi in età infantile o adolescenziale seguita da progressiva insufficienza multiorgano, più frequentemente osservato nei maschi (ma non esclusivamente) senza attività enzimatica residua.

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

Tabella 22. Caratteristiche cliniche e trattamento delle cardiomiopatie sindromiche e metaboliche.

"Red flags" clinici	Diagnosi	Causa specifica	Team multidisciplinare	Trattamento
Alterazioni della faccia Criptorchidismo Stenosi della valvola polmonare Cardiopatía congenita Estrema deviazione assiale destra all'ECG Linfangiectasia Diatesi emorragica Macchie cutanee caffè-latte Lentiggini Ritardo dello sviluppo Sordità neurosensoriale	NGS con pannello per RASopatia	Sindrome di Noonan Sindrome di Costello Sindrome cardio-facio-cutanea Sindrome di Noonan con lentiggini multiple	Cardiologo Genetista Endocrinologo Pediatria Dermatologo Radiologo	Beta-bloccanti/CCB Trattamento selettivo dell'RVOTO/ valvuloplastica polmonare Stratificazione del rischio per SCD
Intervallo PR breve HCM ipocinetica, allo stadio terminale Blocco AV (sindrome di Kearns-Sayre) Acidosi lattica Sordità neurosensoriale Neutropenia (sindrome di Barth) Diabete Lesioni ictus-simili alla RM cerebrale	NGS con pannello per mtDNA e DNA nucleare Biopsia dei muscoli scheletrici/biopsia endomiocardica	Sindrome MELAS Sindrome MERRF Sindrome di Leigh Altre malattia mitocondriali Disturbi della beta-ossidazione	Cardiologo Neurologo Endocrinologo Pediatria Esperto di metabolismo Radiologo	Evitare farmaci e stressor situazionali Disturbi della beta-ossidazione: gestione dell'alimentazione, evitare il digiuno, trattamento aggressivo durante aumentato stress metabolico Supplementazione di carnitina (in casi selezionati)
Epatomegalia Aumento delle transaminasi Ritardo nelle tappe motorie Ipotonia Intervallo PR breve Criteri ECG di LVH massiva	Screening; attività dell'enzima GAA in DBS o misurazione di leucociti/Glc ₄ Conferma diagnostica: dosaggio dell'alfa-glucosidasi acida eseguito su fibroblasti cutanei (metodo preferenziale) o biopsia muscolare	Malattia da accumulo di glicogeno di tipo II (malattia di Pompe)	Cardiologo Pediatria generale/neonatalogo Gastroenterologo Specialista in malattie neuromuscolari	Terapia enzimatica sostitutiva
Intervallo PR breve LVH massiva Miopatia scheletrica Elevati livelli sierici di CK Disabilità intellettiva Pattern di ereditarietà X-linked	NGS o test mirato per varianti di <i>LAMP-2</i>	Malattia di Danon	Cardiologo Specialista in malattie neuromuscolari Pneumologo Specialista in scompenso cardiaco avanzato	Nessun trattamento
Intervallo PR breve Fibrillazione atriale ad esordio precoce Blocco AV Elevati livelli sierici di CK Pattern di ereditarietà autosomico dominante	NGS o test mirato per varianti di <i>PRKAG2</i>	Sindrome di PRKAG2	Cardiologo Specialista in malattie neuromuscolari	Nessun trattamento
Atassia degli arti progressiva	Test di NGS per espansione biallelica del numero di triplette GAA nel gene <i>FXN</i>	Atassia di Friedreich	Cardiologo Neurologo Endocrinologo Chirurgo ortopedico Specialista in malattie neuromuscolari	Nessun trattamento specifico

(continua)

Tabella 22. (segue)

"Red flags" clinici	Diagnosi	Causa specifica	Team multidisciplinare	Trattamento
Sindrome del tunnel carpale bilaterale Stenosi spinale lombare Disfunzione autonoma Neuropatia periferica Pattern di relativo "apical sparing" Rapporto frazione di eiezione/strain >5 Onde Q di pseudonecrosi Bassi voltaggi all'ECG OPPURE Catena monoclonale positiva all'immunofissazione sierica o urinaria	Scintigrafia con DPD/HMDP Tc ⁹⁹ Catene leggere libere/immunofissazione sierica urinaria Biopsia endomiocardica	Amiloidosi cardiaca (AL o ATTR) (vedi Sezione 7.7)	Cardiologo Neurologo Nefrologo Ematologo (amiloidosi AL) Oftalmologo	Tafamidis Patisiran ^a Inotersen ^a (ATTR-CA) OPPURE Chemioterapia specifica (amiloidosi AL)
Sintomi gastrointestinali Angiocheratoma Cornea verticillata Insufficienza renale cronica Proteinuria Ipoacusia neurosensoriale Ictus/TIA Dolore neuropatico Pattern di ereditarietà X-linked Intervallo PR breve Bassi valori di T1 nativo alla CMR	Screening negli uomini: dosaggio di lyso-Gb3 Screening nelle donne/ conferma diagnostica: test genetico per varianti di <i>GLA</i>	Malattia di Anderson-Fabry	Cardiologo Nefrologo Neurologo Oftalmologo Audiologo Gastroenterologo Dermatologo	Terapia enzimatica sostitutiva (agalsidasi alfa/beta) Migalastat
Miopia scheletrica Pattern di pseudonecrosi posterolaterale Acinesia posterolaterale o inferolaterale	Test genetico per distrofinopatie	<i>DMD</i>	Neurologo Cardiologo Pneumologo Specialista in malattie neuromuscolari	Steroidi (prednisone o deflazacort)
Miopia scheletrica Blocco AV Fibrillazione atriale precoce Aritmie ventricolari maligne	Test di NGS	Cardiomiopia da <i>LMNA</i> Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss	Cardiologo Neurologo	Prevenzione della SCD Stimolazione cardiaca se indicata
Linfoadenopatia ilare bilaterale Infiltrati polmonari Uveite Coinvolgimento gastrointestinale Blocco AV di alto grado Frequenti VE Assottigliamento del setto interventricolare basale LGE diffuso alla CMR	¹⁸ F-FDG-PET Biopsia endomiocardica Biopsia polmonare	Sarcoidosi	Cardiologo Pneumologo Neurologo Gastroenterologo	Steroidi Farmaci immunosoppressori risparmiatori di steroidi

(continua)

Tabella 22. (segue)

"Red flags" clinici	Diagnosi	Causa specifica	Team multidisciplinare	Trattamento
Pregresse trasfusioni	Stato marziale	Cardiomiopatia da accumulo di ferro	Cardiologo	Farmaci ferro-chelanti
Insufficienza epatica cronica	Emocromo completo		Ematologo	Flebotomia
Pigmentazione cutanea	Valori elevati di T2* alla CMR		Endocrinologo	
Diabete	Test genetico per <i>HFE</i> , <i>HJV</i> , recettore dell'epcidina, ferroportina, gene <i>HAMP</i>		Pediatra	
Ipogonadismo ipogonadotropo	Striscio di sangue periferico		Gastroenterologo	
Elevata ferritina	Elettroforesi dell'emoglobina			
Blocco AV	Test genetico per emoglobinopatie ereditarie			

¹⁸F-FDG-PET, tomografia ad emissione di positroni con ¹⁸F-fluorodesossiglucosio; AL, amiloidosi da catene leggere; ATTR, amiloidosi da transtiretina; ATTR-CA, amiloidosi cardiaca da transtiretina; AV, atrioventricolare; CCB, calcio-antagonista; CK, creatininasasi; CMR, risonanza magnetica cardiaca; DBS, stimolazione cerebrale profonda; DMD, distrofia muscolare di Duchenne; DPD, 3,3-difosfono-1,2-acido propan-dicarbossilico; ECG, elettrocardiogramma; Gb3, globotriaosilceramide; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; HMDP, idrossimetilene difosfonato; LGE, late gadolinium enhancement; LMNA, lamina A/C; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; MELAS, encefalomiopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi ictus-simili (sindrome); MERRF, epilessia mitocondriale con fibre rosse sfilacciate; mtDNA, DNA mitocondriale; NGS, sequenziamento di nuova generazione; PRKAG2, subunità non catalitica gamma-2 della proteinchinasi attivata dall'AMP; RM, risonanza magnetica; RVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo destro; SCD, morte cardiaca improvvisa; TIA, attacco ischemico transitorio; VE, extrasistolia ventricolare.

^aPatisiran e inotersen sono approvati per il trattamento della polineuropatia familiare con o senza cardiomiopatia.

- Un fenotipo di Anderson-Fabry "non classico" o un fenotipo ad esordio tardivo con parziale coinvolgimento sistemico, che si osserva nei soggetti di entrambi i sessi, con un certo livello di attività enzimatica residua, e che nella maggior parte dei casi si manifesta come coinvolgimento cardiaco isolato.

7.6.1.2. Diagnosi, work-up clinico e diagnosi differenziale

La malattia di Anderson-Fabry andrebbe sospettata nei pazienti con LVH indagando ulteriori "red flags" cardiaci ed extracardiaci (vedi Tabella 23 e Figura 20). Nei pazienti di sesso maschile la diagnosi si basa sulla valutazione dell'attività di α -GalA e sulla misurazione di lyso-Gb3; nelle femmine è generalmente necessario il test genetico per confermare la diagnosi. Nei pazienti di età <20 anni raramente si osserva LVH severa (>15 mm)⁹⁸⁰. Nei bambini e negli adolescenti, la diagnosi viene posta sulla base della storia familiare o di altri sintomi extracardiaci, ma generalmente non è presente LVH conclamata⁹⁸¹.

7.6.1.3. Decorso clinico, outcome e stratificazione del rischio

L'interessamento cardiovascolare generalmente si estrinseca in LVH, fibrosi miocardica, infiammazione, scompenso cardiaco e aritmie, che limitano la QoL e rappresentano la causa più frequente di mortalità. Il monitoraggio clinico è fondamentale per valutare la progressione della malattia e richiede un approccio multidisciplinare⁹⁸⁰.

7.6.1.4. Trattamento

Le specifiche strategie di trattamento, come la ERT o la terapia chaperonica farmacologica, hanno un'efficacia limitata nei casi avanzati con danno d'organo irreversibile, pertanto è importante che vengano implementate tempestivamente. In tutti i pazienti sintomatici con la forma classica di malattia,

compresi i bambini, è indicato istituire la ERT ai primi segni di interessamento degli organi⁹⁷⁴. Le strategie terapeutiche attualmente in fase di sviluppo includono la ERT di seconda generazione, le terapie di riduzione del substrato e le terapie geniche e con mRNA⁹⁸⁰.

7.6.2. RASopatie

7.6.2.1. Definizione

Per RASopatie si intendono un gruppo di sindromi multisistemiche dovute a varianti nella cascata della via RAS/proteinchinasi attivata da mitogeni (RAS-MAPK)⁹⁸⁴⁻⁹⁸⁶, come la sindrome di Noonan⁹⁸⁷⁻⁹⁸⁹, la sindrome di Noonan con lentiggini multiple^{990,991}, la sindrome di Costello^{992,993} e la sindrome cardio-facio-cutanea⁹⁹⁴⁻⁹⁹⁶.

7.6.2.2. Diagnosi, work-up clinico e diagnosi differenziale

Il sospetto di una RASopatia sottostante dovrebbe essere posto nei pazienti con HCM ad insorgenza infantile o pediatrica che presentano coesistente CHD^{262,263,991,997-1000} o anomalie extracardiache (vedi Tabella 22). Ai fini della diagnosi, il test genetico è raccomandato quando sono presenti caratteristiche fenotipiche. Rispetto alla HCM sarcomerica, la HCM associata a RASopatia (RAS-HCM) ha un esordio tipicamente più precoce^{261,999}, una maggiore prevalenza e severità dell'ostruzione sinistra o biventricolare^{258,262,1001}, tassi più elevati di ospedalizzazione precoce per scompenso cardiaco, e richiede più frequentemente un trattamento interventistico o chirurgico²⁵⁸. La CHD più comunemente associata è la stenosi polmonare, con una prevalenza compresa tra il 25% e il 70% ed outcome sfavorevole in caso di valvuloplastica polmonare^{256, 1002-1004}.

7.6.2.3. Decorso clinico, gestione e stratificazione del rischio di morte improvvisa

I dati derivati dalla coorte del North American Pediatric Cardiomyopathy Registry¹⁰⁰⁵ mostrano tassi di sopravvivenza più

Tabella 23. “Red flags” di malattia di Anderson-Fabry.

“Red flags” extracardiaci	
Assenza di trasmissione della malattia tra soggetti di sesso maschile nel pedigree	
Coinvolgimento renale (dialisi, trapianto renale) o LVH nei parenti	
Dolore neuropatico	
Angiocheratoma	
Albuminuria	
Cornea verticillata	
Ipidrosi, intolleranza al caldo/freddo e all’esercizio fisico	
Sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, dolore addominale aspecifico, costipazione, diarrea)	
Sordità (progressiva o improvvisa), acufeni, vertigini	
“Red flags” cardiaci	
ECG	Intervallo PQ corto nei pazienti più giovani
	Blocchi atrioventricolari nei pazienti adulti
	Bradycardia
	Incompetenza cronotropa
	LVH
Ecocardiogramma	LVH con normale funzione sistolica
	Ipertrafia dei muscoli papillari
	Spessimento della valvola mitrale e aortica con insufficienza lieve-moderata
	Ridotto strain longitudinale globale
CMR	Late gadolinium enhancement a livello della parete basale-inferolaterale
	Bassi valori di T1 nativo (prestare cautela in caso di valori “pseudonormali” nelle aree fibrotiche)
	Aumentata intensità del segnale focale/globale in T2
Laboratorio	Elevati valori di troponina ad alta sensibilità
	Elevati valori di NT-proBNP

CMR, risonanza magnetica cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.

bassi nei pazienti con RAS-HCM rispetto a quelli affetti da HCM non sindromica, in particolare quando la diagnosi viene formulata negli infanti (<1 anno di età). I fattori di rischio per SCD malattia-specifici sono attualmente oggetto di dibattito ma verosimilmente possono essere annoverati il grado di LVH, un prolungamento del QTc e uno score di rischio per HCM all’ECG⁷⁷¹ o uno score HCM Risk-Kids >6%^{81,826}.

7.6.2.4. Trattamento

Nei pazienti con RAS-HCM, i beta-bloccanti non vasodilatatori devono essere titolati alle dosi massime tollerate, in particolare quando è presente ostruzione biventricolare severa^{248,1002,1006-1008}. I CCB possono essere presi in considerazione quale opzione di seconda scelta nei pazienti di età >6 mesi in caso di inefficacia o intolleranza alla terapia beta-bloccante^{267,639}. La miectomia chirurgica e il trapianto cardiaco ortotopico possono essere presi in considerazione nei centri ad alto volume dopo una valutazione multidisciplinare in heart team^{265,266,1009-1011}. La valvuloplastica polmonare può essere presa in considerazione nei bambini e nei neonati con ostruzione severa al tratto di efflusso RV¹⁰¹²⁻¹⁰¹⁵.

7.6.3. Atassia di Friedreich

7.6.3.1. Definizione

L’atassia di Friedreich è una malattia autosomica recessiva dovuta ad un’espansione omozigote del numero di triplette GAA nel gene che codifica per la frataxina (FTX)¹⁰¹⁶⁻¹⁰¹⁹, con conseguente sviluppo di HCM, sintomi neuromuscolari progressivi e manifestazioni extracardiache, come il diabete mellito^{1016,1020,1021}.

7.6.3.2. Diagnosi, work-up clinico e diagnosi differenziale

Sono stati proposti diversi criteri diagnostici per il sospetto di atassia di Friedreich^{1022,1023}, ma per confermare la diagnosi è necessaria l’identificazione al test genetico dell’espansione bi-co-allelica di una tripletta di GAA all’interno del primo introne 1 del gene FTX o di una forma di eterozigosi composta^{1024,1025}.

L’interessamento cardiovascolare si estrinseca generalmente in HCM non ostruttiva, con evoluzione ipocinetica in stadio terminale e ridotta riserva di perfusione¹⁰²⁶, con conseguente scompenso cardiaco avanzato e morte^{248,1005,1027-1029}. Sembra non esservi alcuna relazione specifica tra l’entità del coinvolgimento neurologico e il fenotipo cardiaco^{248,1005,1027-1029,1005,1027-1030,1030}. Il tipico segno patologico indicativo della malattia consiste nell’accumulo mitocondriale di ferro¹⁰³¹.

7.6.3.3. Decorso clinico, gestione e stratificazione del rischio

Le aritmie sopraventricolari, in particolare la AF, sono di frequente riscontro¹⁰²⁷. Sebbene non siano disponibili studi longitudinali di follow-up a lungo termine, il rischio di aritmie ventricolari e SCD sembra basso rispetto alla HCM sarcomerica^{1027,1032,1033}. Il gruppo di studio MICONOS (Mitochondrial Protection with Idebenone in Cardiac or Neurological Outcome)¹⁰³⁴ ha proposto una stadiazione dell’interessamento cardiaco basata sulla LVEF e sullo spessore parietale telediastolico. Come fattori prognostici negativi sono stati suggeriti l’entità della TWI all’ECG, la LVEF, lo spessore della parete posteriore in telediastole, il riscontro di fibrosi alla CMR e i livelli di hs-TnT¹⁰³⁵.

7.6.3.4. Trattamento

Allo stato attuale non ci sono trattamenti disponibili per l’atassia di Friedreich. In alcuni studi in aperto, il trattamento con idebenone, un analogo del coenzima Q₁₀, ha dimostrato una certa efficacia nel migliorare la massa LV e l’outcome cardiaco¹⁰³⁶, ma quattro RCT¹⁰³⁷⁻¹⁰⁴⁰ non hanno riportato alcun beneficio significativo sugli outcome cardiaci o neurologici.

7.6.4. Disturbi da accumulo di glicogeno

7.6.4.1. Definizione

I disturbi da accumulo di glicogeno (GSD) rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie metaboliche, come la malattia di Pompe ad esordio in età infantile (GSD di tipo IIa), la malattia di Danon (GSD di tipo IIb) e la sindrome PRKAG2²⁷².

7.6.4.2. Diagnosi, work-up clinico e diagnosi differenziale

Nonostante l’ampia eterogeneità clinica, le tipiche manifestazioni di GSD di tipo IIa si caratterizzano per un esordio nei primi mesi di vita, ipotonia, ritardo dello sviluppo, debolezza muscolare generalizzata e HCM non ostruttiva severa con pattern concentrico seguito da cardiomiopatia ipocinetica

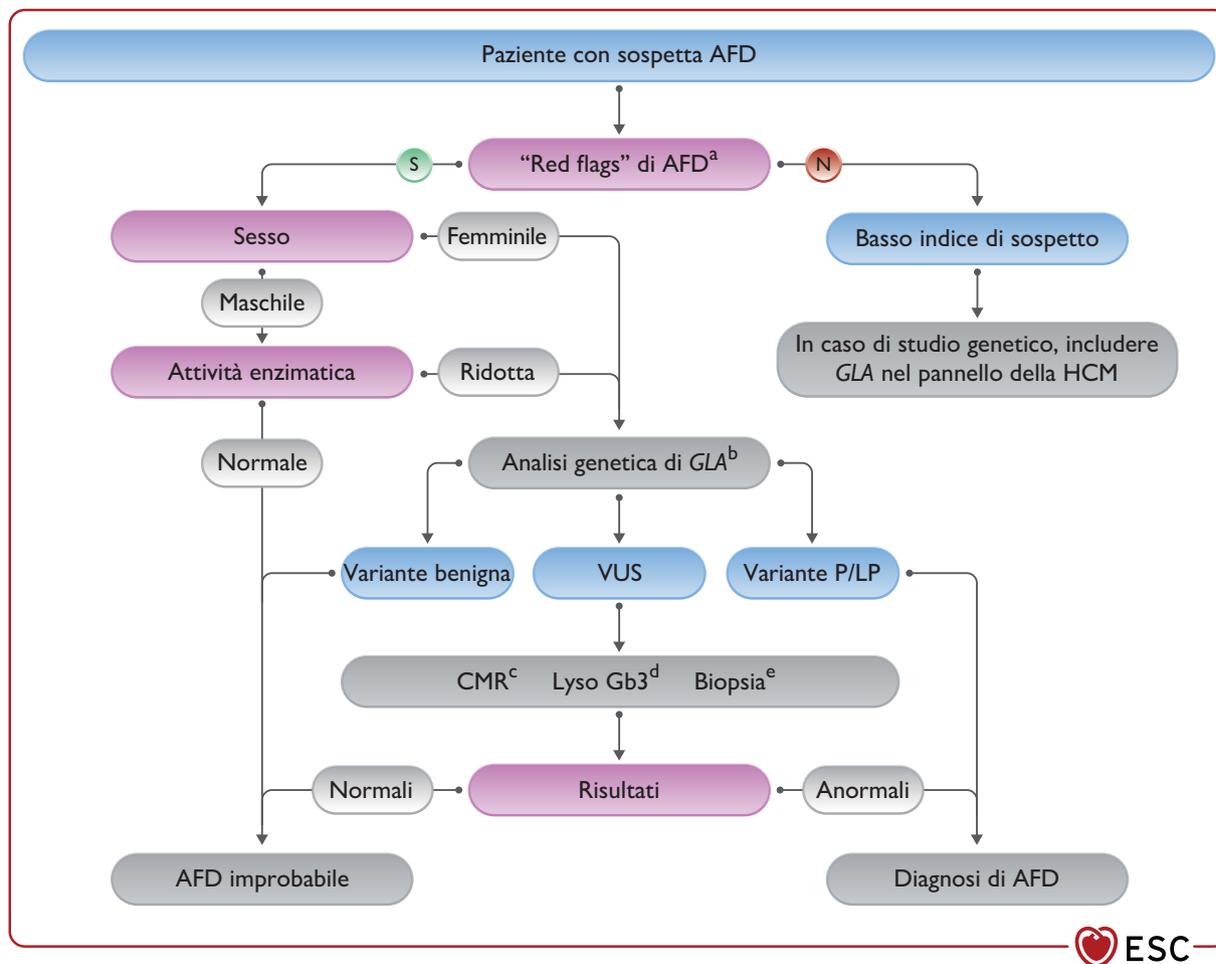


Figura 20. Algoritmo diagnostico per la malattia di Anderson-Fabry.

α -Gal-A, alfa-galattosidasi A; AFD, malattia di Anderson-Fabry; CMR, risonanza magnetica cardiaca; Gb3, globotriaosilceramide; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; lyso Gb3, globotriaosilsfingosina; P/LP, patogena/probabilmente patogena; VUS, variante di significato sconosciuto.

^aVedi Tabella 23.

^bL'analisi genetica deve necessariamente comprendere lo studio di possibili delezioni di grandi dimensioni o una variazione del numero di copie non rilevata mediante il metodo Sanger.

^cIl riscontro di elevati livelli plasmatici e/o urinari di Gb3 o di elevati livelli plasmatici di lyso Gb3 e dei relativi analoghi nella valutazione dei pazienti di entrambi i sessi portatori di VUS e un'attività enzimatica di α -Gal-A normale (nelle femmine) o ridotta consente di ottenere ulteriori informazioni diagnostiche, ma il ruolo dei biomarcatori in questi pazienti è tuttora da validare.

^dBassi valori di T1 nativo aumentano il sospetto o sono suggestivi di malattia di Fabry. Normali valori di T1 nativo non escludono la diagnosi di malattia di Fabry, poiché si riscontrano raramente nei pazienti non trattati con LVH lieve (nella maggior parte dei casi di sesso femminile) o negli stadi più avanzati della malattia quando i valori sono pseudonormali.

^eSi raccomanda di eseguire una biopsia endomiocardica, ma la biopsia può essere effettuata anche in altri apparati interessati come i reni e la cute. L'esame dovrebbe essere interpretato da un anatomo-patologo esperto e dovrebbe sempre comprendere studi di microscopia elettronica allo scopo di identificare i corpi lamellari e i corpi inclusi intracellulari. Da sottolineare che alcuni farmaci possono indurre fosfolipidiosi con un accumulo intracellulare di fosfolipidi in diversi organi, che può simulare i tipici corpi zebrati rilevabili alla microscopia elettronica^{982,983}.

allo stadio terminale, generalmente entro il primo anno di vita^{259,268,1041,1042}. Il riscontro all'ECG di intervallo PR corto ed elevati voltaggi possono rappresentare utili indizi diagnostici per GSD^{1042,1043}. La sindrome *PRKAG2* deve essere sospettata nel contesto della trasmissione autosomica dominante e dell'associazione con disturbi della conduzione, come preeccitazione ventricolare, sindrome del nodo del seno, AF, blocco AV, rallentamento della conduzione intraventricolare o blocco seno-atriale¹⁰⁴³⁻¹⁰⁴⁷. Un pattern di trasmissione X-linked è tipico della malattia di Danon (GSD di tipo IIb). Nei maschi affetti dalla malattia di Danon è stata riscontrata la miopatia schele-

trica, associata a disabilità intellettiva, interessamento retinico e preeccitazione ventricolare, mentre nelle femmine affette il fenotipo cardiaco può essere isolato¹⁰⁴⁸⁻¹⁰⁵².

7.6.4.3. Decorso clinico, gestione e stratificazione del rischio

In assenza di un intervento terapeutico, la malattia di Pompe ha una prognosi infausta, principalmente a causa dello scompenso cardiaco allo stadio terminale^{268,1041}. Recentemente, i dati di un ampio registro multicentrico europeo hanno dimostrato che la malattia di Danon è correlata ad un fenotipo

maligno, ma non esistono dati sufficienti per identificare i potenziali fattori di rischio per morte improvvisa¹⁰⁴⁹. Eventi di SCD si verificano in quasi il 10% dei pazienti con sindrome *PRKAG2*, principalmente in conseguenza di blocco AV avanzato, tachicardia sopraventricolare degenerata in VF o ipertrofia massiva^{1044,1053,1054}.

7.6.4.4. Trattamento

Nei pazienti con GSD di tipo IIa è raccomandata la ERT^{269,274,275,1055,1056}. Ad oggi, non esistono terapie eziologiche

approvate per la sindrome *PRKAG2* e la malattia di Danon. Per il trattamento dello scompenso cardiaco, la terapia antiaritmica e le indicazioni all’impianto di dispositivi si rimanda alla Sezione 6.10.

7.7. Amiloidosi

Le raccomandazioni specifiche per la valutazione e la gestione dell’amiloidosi cardiaca esulano dallo scopo di questo documento e la Task Force rimanda il lettore al position statement 2021 dell’ESC Working Group on Myocardial and Pericardial

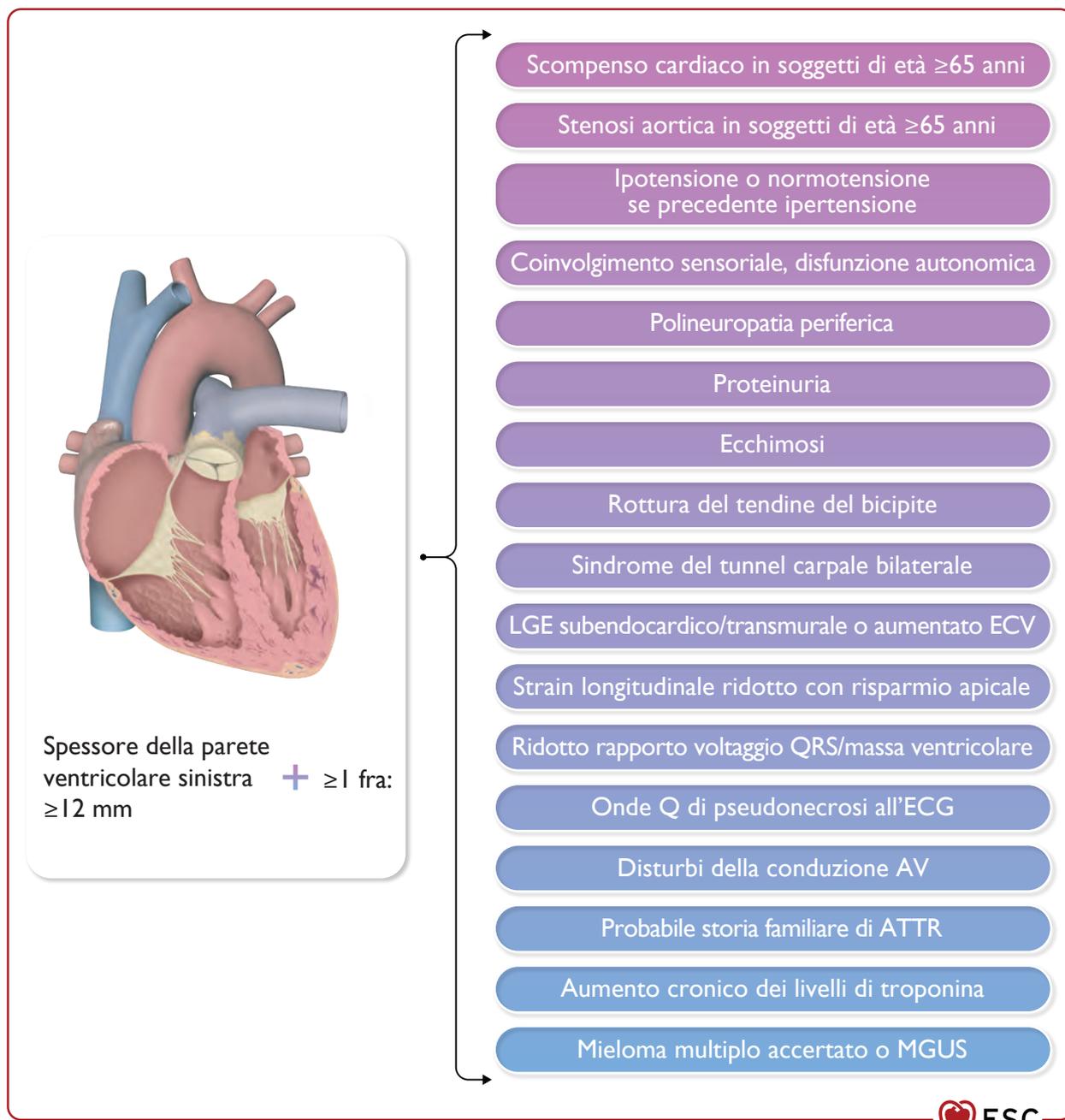


Figura 21. Screening per l’amiloidosi cardiaca. ATTR, amiloidosi da transtiretina; AV, atrioventricolare; ECG, elettrocardiogramma; ECV, volume extracellulare; LGE, late gadolinium enhance-ment; MGUS, gammopatia monoclonale di significato incerto.

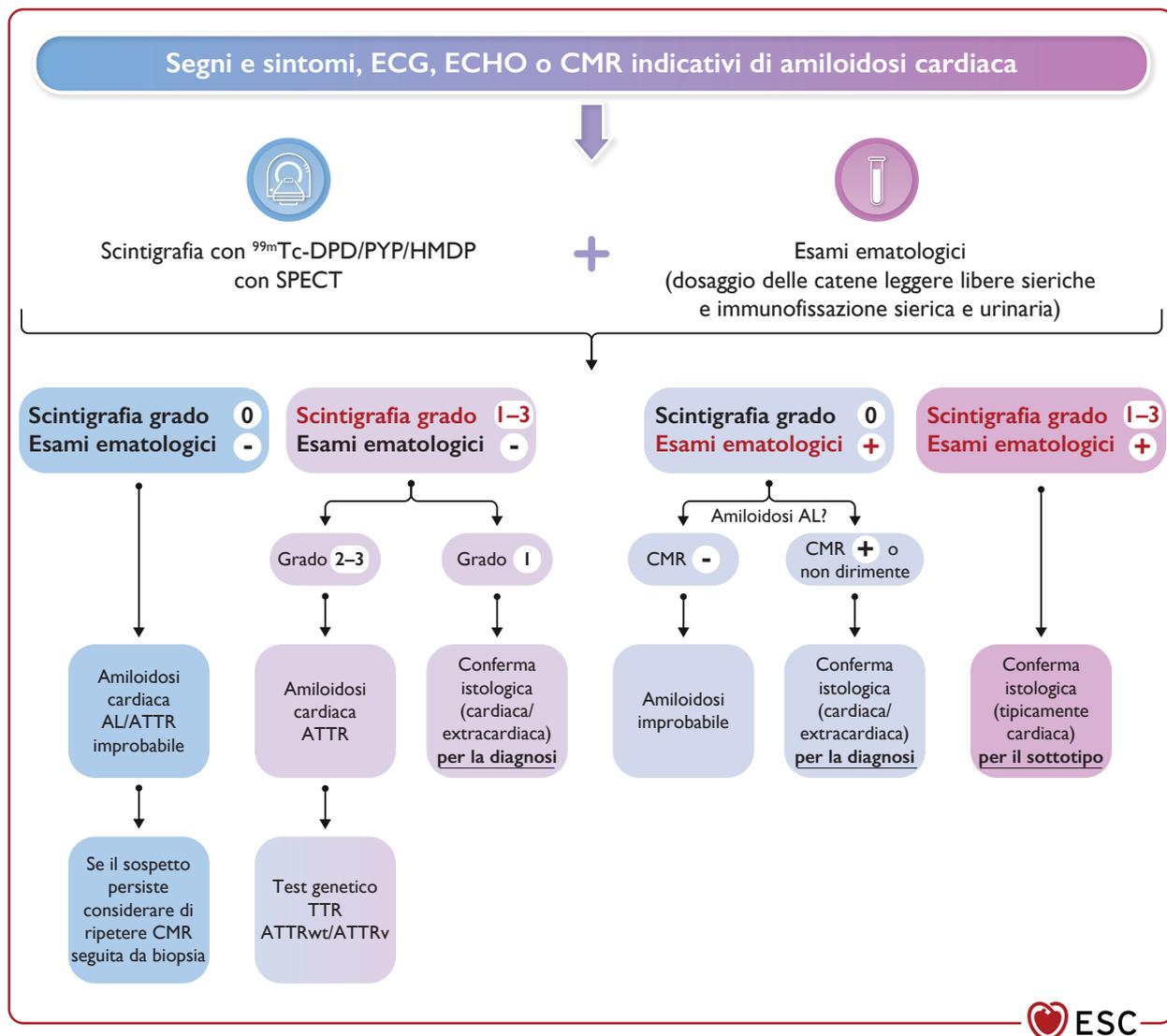


Figura 22. Diagnosi di amiloidosi cardiaca.

AL, amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline; ATTR, amiloidosi da transtiretina; ATTRwt, amiloidosi da transtiretina wild-type; CMR, risonanza magnetica cardiaca; DPD, 3,3-difosfono-1,2-acido propan-dicarbossilico; ECG, elettrocardiogramma; ECHO, ecocardiogramma; HMDP, idrossimetilene difosfonato; PYP, pirofosfato; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; TTR, transtiretina.

Diseases on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis³⁷⁵. In questa sezione verranno evidenziate solamente i principali aspetti diagnostici e terapeutici.

7.7.1. Definizione

L'amiloidosi cardiaca è caratterizzata dall'accumulo extracellulare di proteine malripiegate nel miocardio ventricolare con la proprietà istologica patognomonica della birifrangenza verde al microscopio a luce polarizzata dopo colorazione con Rosso Congo³⁷⁵.

Per quanto in passato fosse ritenuta una malattia rara, i dati acquisiti negli ultimi 10 anni indicano che l'amiloidosi cardiaca è sottovalutata quale causa di malattie o sindromi cardiache comuni come l'HFpEF, la stenosi aortica o la LVH inspiegata, in particolare nei soggetti anziani¹⁰⁵⁷⁻¹⁰⁵⁹. Sono stati descritti nove diversi tipi di amiloidosi cardiaca, ma la maggior

parte dei casi sono riconducibili ad amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline monoclonali (AL) o ad amiloidosi da transtiretina (ATTR), sia nella forma ereditaria (ATTRv) che acquisita (ATTRwt)³⁷⁵. La forma ATTRwt, associata all'invecchiamento, è attualmente considerata la forma più frequente di amiloidosi cardiaca nel mondo.

7.7.2. Diagnosi, work-up clinico e diagnosi differenziale

L'amiloidosi cardiaca deve essere sospettata nei pazienti che mostrano un ispessimento della parete ventricolare in concomitanza di "red flags" cardiaci o extracardiaci e/o di situazioni cliniche specifiche, come riportato in dettaglio nella Figura 21, in particolare nei pazienti di età >65 anni³⁷⁵.

L'amiloidosi cardiaca può essere diagnosticata utilizzando criteri diagnostici sia invasivi che non invasivi³⁷⁵. I criteri diagnostici invasivi si applicano a tutte le forme di amiloidosi cardiaca,

mentre quelli non invasivi sono da considerare solo per l'ATTR. I criteri invasivi comprendono la documentazione di fibrille amiloidi all'interno del tessuto cardiaco o, in alternativa, la documentazione di depositi di amiloide alla biopsia extracardiaca accompagnata dal rilievo di caratteristiche tipiche di amiloidosi cardiaca all'ecocardiografia o alla CMR³⁷⁵. I criteri non invasivi comprendono i tipici reperti ecocardiografici o di CMR combinati con la scintigrafia planare con tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) con captazione miocardica di grado 2 o 3 del radiotracciante tecnezio 99m-pirofosfato (^{99m}Tc-PYP) o 3,3-difosfono-1,2-acido propan-dicarbossilico (DPD) o idrossimetilene difosfonato (HMDP), escludendo una discrasia clonale da tutti i seguenti test: test per la ricerca delle catene leggere libere nel sangue, elettroforesi con immunofissazione di proteine sieriche e urinarie¹⁶⁸. La scintigrafia tomografica dovrebbe essere presa in considerazione nell'ottica di ridurre il numero di classificazioni errate¹⁰⁶⁰. Risultati falsi negativi possono verificarsi, anche se raramente, in alcuni genotipi di ATTRv, mentre risultati falsi positivi possono essere dovuti ad AL, recente infarto miocardico o utilizzo a lungo termine di clo-rochina³⁷⁰. Pertanto, la scintigrafia planare e SPECT accoppiata con la valutazione delle proteine monoclonali seguita da CMR e/o biopsia cardiaca/extracardiaca, se necessario, consente una diagnosi appropriata in pazienti con segni/sintomi suggestivi, come descritto in Figura 22³⁷⁵. Tuttavia, la scintigrafia con DPD/PYP/HMDP non è in grado di differenziare l'ATTRwt dalla forma mutata di ATTR ed è quindi necessario eseguire il test genetico per TTR. Da sottolineare che il test genetico per TTR è raccomandato in tutti i pazienti con cardiomiopatia amiloide da transtiretina (ATTR-CM) indipendentemente dall'età, in quanto il 5% dei pazienti con ATTR-CM di età ≥ 70 anni (e il 10% tra le femmine) presenta ATTRv^{375,1061}.

7.7.3. Decorso clinico e stratificazione del rischio

L'amiloidosi cardiaca è una malattia progressiva che, se non trattata, comporta un outcome avverso. L'amiloidosi cardiaca da catene leggere è associata a una progressione più rapida dello scompenso cardiaco e a una prognosi peggiore rispetto all'ATTR^{1058,1062,1063}. Fortunatamente, la prognosi dell'amiloidosi AL è notevolmente migliorata a seguito dell'introduzione di terapie estremamente efficaci in grado di ridurre drasticamente la produzione delle catene leggere cardiotossiche¹⁰⁶⁴. La prognosi nell'ATTR dipende dalla variante, dal grado di interessamento cardiaco e dal fenotipo neurologico¹⁰⁶⁵⁻¹⁰⁶⁸. Per l'amiloidosi cardiaca AL^{1069,1070} e ATTR¹⁰⁶⁶⁻¹⁰⁶⁸ sono stati sviluppati alcuni sistemi di stadiazione multiparametrici basati sui biomarker (vedi Tabella S5 del materiale supplementare online).

7.7.4. Trattamento

Il trattamento dell'amiloidosi cardiaca consiste nel trattare e prevenire le complicanze e nell'arrestare o rallentare l'accumulo di depositi di amiloide mediante trattamenti specifici^{375,1071}. Non esistono evidenze a supporto dell'utilizzo della terapia standard per lo scompenso cardiaco, che spesso non è ben tollerata, fatta eccezione per i diuretici (vedi Sezione 6.10.2)^{1072,1073}.

La storia naturale dell'amiloidosi cardiaca è associata ai disturbi della conduzione elettrica in combinazione con bradicardia sintomatica e blocco AV avanzato^{375,1074,1075}. La soglia clinica per l'indicazione all'impianto di pacemaker dovrebbe essere bassa, in quanto la malattia tende a progredire e l'impianto del dispositivo permette di valutare la risposta della

frequenza all'esercizio e di aggiustare la terapia farmacologica^{375,1074}. Il ruolo dell'ICD per la prevenzione della SCD nell'amiloidosi cardiaca è tuttora poco chiaro, ma i dati disponibili non ne supportano l'impiego in prevenzione primaria^{1076,1077}.

7.7.4.1. Terapie specifiche

La terapia per l'amiloidosi cardiaca AL si fonda sul trattamento della patologia ematologica sottostante mediante chemioterapia o trapianto autologo di cellule staminali¹⁰⁶⁴.

La stabilizzazione della transtiretina e il rallentamento della sua produzione sono alla base del trattamento dell'amiloidosi cardiaca da TTR. Il trattamento con tafamidis si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per tutte le cause e le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari nell'ATTR, con il maggiore beneficio osservato nei pazienti in classe funzionale NYHA I e II¹⁰⁷⁸. Sono in corso ulteriori studi con altri agenti stabilizzatori e altre molecole che riducono la produzione di TTR^{1078a}.

8. ALTRE RACCOMANDAZIONI

8.1. Attività sportiva

8.1.1. Benefici cardiovascolari dell'esercizio fisico

L'attività fisica regolare e l'esercizio sistematico conferiscono una serie di benefici cardiovascolari e psicologici, nonché migliorano la QoL. Contrastando i fattori di rischio per l'arterosclerosi, come obesità e insulino-resistenza¹⁰⁷⁹, ipertensione¹⁰⁸⁰ e iperlipidemia¹⁰⁸¹, l'attività fisica regolare risulta associata a una riduzione del rischio di eventi avversi dovuti a CAD del 50% nei soggetti di mezza età e in quelli di età avanzata^{1082,1083}. Coloro che praticano regolarmente attività fisica vivono 5-7 anni in più rispetto ai soggetti sedentari di pari età¹⁰⁸⁴ e mostrano un rischio più basso di incidenti cerebrovascolari¹⁰⁸⁵ e di determinati tumori maligni¹⁰⁸⁵⁻¹⁰⁸⁷. Tali benefici ottenibili in età avanzata valgono anche per i soggetti con malattia cardiovascolare accertata. Per una definizione dei livelli di intensità dell'esercizio si rimanda alla Tabella S6 del materiale supplementare online.

8.1.2. Morte cardiaca improvvisa correlata all'esercizio fisico e raccomandazioni storiche per l'esercizio fisico nei pazienti con cardiomiopatia

L'esercizio fisico vigoroso può innescare un infarto miocardico e aritmie fatali nei soggetti con malattia cardiovascolare sottostante¹⁰⁸⁸⁻¹⁰⁹¹. Sovrapponendosi al substrato patologico della malattia, l'esercizio fisico può portare ad arresto cardiaco improvviso per effetto di forze meccaniche all'interno delle arterie coronarie, di elevate concentrazioni di catecolamine circolanti, di aumentate condizioni di carico cardiaco, di un aumento della temperatura interna e di disturbi elettrolitici e dell'equilibrio acido-base.

Nel mondo occidentale, le cardiomiopatie rappresentano la principale causa di SCD correlata all'esercizio fisico nei giovani^{40,1092-1095}. La correlazione accertata tra esercizio fisico e SCD nei soggetti con cardiomiopatia e la dimostrazione che, in alcuni fenotipi di cardiomiopatia, l'esercizio fisico può accelerare la progressione del processo patologico sottostante, ha storicamente portato a formulare delle raccomandazioni restrittive contro la pratica dell'attività fisica in tutti i pazienti affetti, indipendentemente dalla patologia, dalla severità della malattia, dallo stato dei sintomi, dal profilo di rischio generale o da precedenti interventi terapeutici, come l'impianto di

ICD¹⁰⁹⁶⁻¹⁰⁹⁸. Di conseguenza, i soggetti affetti da cardiomiopatia spesso si limitano a uno stile di vita relativamente sedentario per il timore di potenziali eventi di SCD, accumulando fattori di rischio per CAD aterosclerotica che conferiscono una prognosi peggiore^{1099-1102,1096,1097}.

8.1.3. Raccomandazioni per l'esercizio fisico nella cardiomiopatia ipertrofica

Recenti dati preclinici¹¹⁰³ e clinici indicano che l'esercizio di moderata intensità può avere effetti favorevoli ed è sicuro nei pazienti con HCM¹⁰⁹⁸⁻¹¹⁰². Le informazioni su quale volume di esercizio vigoroso possa essere ritenuto sicuro sono invece ancora limitate, ma data l'eterogenea morfologia e fisiopatologia della HCM alcuni soggetti sono in grado di praticare un'attività fisica vigorosa, compreso lo sport agonistico ad alta intensità⁷⁶⁰. La maggior parte degli atleti che praticano un'attività fisica intensa mostrano una lieve LVH, un LV di dimensioni normali o dilatate, una normale funzione diastolica e nessuna evidenza di LVO-TO^{1104,1105}. I dati attualmente disponibili indicano che la pratica di attività fisica vigorosa o agonistica può verosimilmente essere presa in considerazione in un gruppo selezionato di pazienti, prevalentemente adulti, che presentano una HCM morfologicamente lieve e un profilo di basso rischio¹¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁸. Tuttavia, gli studi che hanno valutato gli effetti dell'esercizio fisico vigoroso o dello sport agonistico di moderata-elevata intensità sulla storia naturale della HCM non sono stati disegnati, né erano dotati di adeguata potenza statistica, per esaminare questi aspetti ed erano gravati da un potenziale bias di selezione. Sulla base delle evidenze che stanno emergendo, la Task Force ha convenuto di adottare un approccio relativamente liberale, ritenendo che, dopo un'appropriata selezione, alcuni soggetti con un profilo di basso rischio possono praticare attività fisica o sport agonistico ad alta intensità dopo essere stati sottoposti ad una valutazione completa da parte di esperti e dopo una discussione condivisa, nella quale venga sottolineata la natura imprevedibile della SCD correlata all'esercizio fisico nella HCM. Non è raccomandata la pratica di discipline sportive in cui la sincope può indurre lesioni accidentali fatali o pericolose per gli altri.

I pazienti genotipo-positivi/fenotipo-negativi possono teoricamente praticare qualsiasi sport agonistico, ma si raccomanda che siano sottoposti a valutazione annuale per verificare lo sviluppo di caratteristiche fenotipiche della malattia¹¹⁰⁹.

8.1.4. Raccomandazioni per l'esercizio fisico nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

La ARVC è una causa riconosciuta di SCD correlata all'esercizio fisico in giovani soggetti asintomatici^{40,890}, presumibilmente imputabile ad uno stiramento ventricolare che porta al distacco dei miociti con conseguente infiammazione e sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare. Le aritmie fatali possono verificarsi durante il processo infiammatorio o a causa della cicatrice miocardica. Inoltre, alcuni dati indicano che nei soggetti con ARVC, sia genotipo-positivi/fenotipo-negativi sia in particolar modo se portatori di varianti di *PKP2*, l'esercizio fisico ad alta intensità si associa ad un'accelerazione del fenotipo di malattia^{181,1110-1114}. Inoltre, nei pazienti con ARVC la restrizione dell'esercizio fisico ha determinato un miglioramento dell'outcome clinico^{40,1111,1115-1117}. Sulla base di tali dati, la Task Force raccomanda che i pazienti con ARVC si astengano dal praticare attività fisica o agonistica ad alta intensità nel contesto di un processo decisionale condiviso. Le evidenze sull'impatto dell'esercizio fisico nei soggetti genotipo-positivi/feno-

tipo-negativi sono più limitate e, in questi casi, la Task Force raccomanda di adottare un approccio cauto nel discutere della pratica di attività sportiva agonistica nell'ambito di un processo decisionale condiviso. L'attività fisica di lieve-moderata intensità fino a 150 min a settimana è considerata sicura ed è raccomandata nei soggetti fenotipo-negativi¹¹¹⁸.

8.1.5. Raccomandazioni per l'esercizio fisico nella cardiomiopatia dilatativa e nella cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro

Alcune evidenze indicano che nei pazienti con DCM in terapia ottimale l'esercizio fisico di moderata intensità determina un miglioramento della capacità funzionale, della funzione ventricolare e della QoL¹¹¹⁹; tuttavia, nei pazienti con DCM e NDLCV l'attività fisica e agonistica ad alta intensità possono anche innescare aritmie fatali^{1093,1120-1122}.

In linea generale, i soggetti sintomatici con DCM e NDLCV dovrebbero astenersi dal praticare la maggior parte degli sport amatoriali e agonistici o l'attività fisica ricreazionale di moderata-elevata intensità. Pazienti selezionati asintomatici con DCM e NDLCV che presentano una lieve compromissione della funzione LV, in assenza di aritmie indotte dall'esercizio fisico o di fibrosi miocardica significativa, possono teoricamente praticare la maggior parte degli sport agonistici.

Sebbene la storia naturale della maggior parte delle varianti patogene causative di DCM e NDLCV resti sconosciuta, nella maggior parte dei soggetti con varianti patogene che non mostrano le tipiche caratteristiche di DCM o NDLCV sembrerebbe ragionevole consentire la pratica di attività fisica e agonistica intensiva. Tuttavia, una particolare attenzione dovrebbe essere rivolta ai soggetti portatori di varianti patogene nei geni che si associano ad un aumentato rischio di aritmie potenzialmente letali, come le varianti di *LMNA*^{181,1123} o *TMEM43*, per le quali dati emergenti mostrano che l'esercizio fisico può avere un effetto sfavorevole sulla funzione cardiaca e sul rischio di aritmie potenzialmente fatali. Resta da definire con maggiore chiarezza quale sia l'impatto dell'esercizio fisico vigoroso nei pazienti con varianti patogene in altri geni ad alto rischio, come le varianti della filamina C¹¹¹² con fenotipo di DCM o NDLCV; tuttavia, bisogna essere cauti nel desumere la cognizione sugli effetti dell'esercizio fisico su alcuni fenotipi di ARVC e DCM.

Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'esercizio fisico nei pazienti con cardiomiopatia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Tutte le cardiomiopatie		
In tutti i soggetti con cardiomiopatia abili all'esercizio è raccomandata un'attività fisica regolare di bassa-moderata intensità.	I	C
In tutti i pazienti con cardiomiopatia è raccomandata una valutazione del rischio personalizzata per la prescrizione dell'attività fisica.	I	C
HCM		
L'esercizio fisico ad alta intensità e lo sport agonistico dovrebbero essere presi in considerazione nei soggetti genotipo-positivi/fenotipo-negativi che desiderano praticare attività sportiva ¹¹²⁴ .	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'esercizio fisico ad alta intensità e lo sport agonistico possono essere presi in considerazione nei soggetti asintomatici a basso rischio ^c con HCM morfologicamente lieve in assenza di ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro a riposo o inducibile e di aritmie ventricolari complesse indotte dallo sforzo ^{1107,1113,1125,1126} .	IIb	B
L'esercizio fisico ad alta intensità, compreso lo sport agonistico, non è raccomandato nei soggetti ad alto rischio e nei soggetti con ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro a riposo o inducibile o con aritmie ventricolari complesse indotte dallo sforzo.	III	C
ARVC		
L'astensione dall'esercizio fisico ad alta intensità, compreso lo sport agonistico, può essere presa in considerazione nei soggetti genotipo-positivi/fenotipo-negativi con familiari affetti da ARVC ^{1111,1116,1117} .	IIb	C
L'esercizio fisico di moderata e/o ad alta intensità, compreso lo sport agonistico, non è raccomandato nei soggetti con ARVC ^{181,1111-1114} .	III	B
DCM e NDLCV		
L'esercizio fisico di moderata e/o ad alta intensità dovrebbe essere preso in considerazione nei soggetti genotipo-positivi/fenotipo-negativi che desiderano praticare attività sportiva (ad eccezione di quelli con varianti patogene di <i>LMNA</i> e <i>TMEM43</i>) ¹¹²³ .	IIa	C
L'esercizio fisico ad alta intensità e lo sport agonistico possono essere presi in considerazione in soggetti asintomatici selezionati in terapia medica ottimale con frazione di eiezione ventricolare sinistra ≥50% in assenza di aritmie complesse indotte dallo sforzo.	IIb	C
L'esercizio fisico di moderata intensità può essere preso in considerazione in soggetti asintomatici in terapia medica ottimale con frazione di eiezione ventricolare sinistra compresa tra 40-49% in assenza di aritmie complesse indotte dallo sforzo.	IIb	C
L'esercizio fisico ad alta intensità, compreso lo sport agonistico, non è raccomandato nei soggetti sintomatici e in quelli con frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤40%, aritmie indotte dallo sforzo e varianti patogene di <i>LMNA</i> e <i>TMEM43</i> .	III	C

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; DCM, cardiomiopatia dilatativa; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; *LMNA*, lamina A/C; NDLCV, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; *TMEM43*, proteina transmembrana 43.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer la valutazione del rischio nei pazienti con HCM, vedi Sezione 7.1.5.

8.2. Questioni riproduttive

La gravidanza e il periodo post-partum rappresentano due fasi caratterizzate da un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari nelle donne affette da cardiomiopatia¹¹²⁷⁻¹¹³⁰. La cardiomiopatia può anche essere diagnosticata inizialmente durante la gravidanza o manifestarsi nel corso della gravidanza nella forma di PPCM¹¹³¹.

La stima del rischio associato alla gravidanza in una paziente con cardiomiopatia viene effettuata utilizzando la classificazione modificata dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (mWHO)¹¹³⁰. La gravidanza è controindicata nelle donne in classe WHO IV, incluse le pazienti con EF <30% o in classe NYHA III-IV o con pregressa PPCM associata a persistente compromissione della funzione LV.

8.2.1. Contraccezione, fecondazione *in vitro* e trattamento ormonale

In tutte le donne in età fertile è indicato il counseling sulle misure contraccettive sicure ed efficaci. I contraccettivi contenenti etinilestradiolo hanno il maggior rischio di trombosi¹¹³² e non sono consigliati nelle donne ad alto rischio di malattia tromboembolica. In alternativa possono essere utilizzati i contraccettivi a base di solo progestinico, in quanto hanno un effetto assente o limitato sui fattori della coagulazione, sulla pressione arteriosa e sui livelli lipidici. I dispositivi per la contraccezione reversibile a lunga durata d'azione a rilascio di levonorgestrel e i dispositivi intrauterini rappresentano i contraccettivi più sicuri ed efficaci, con pochi effetti collaterali che impattano sulle cardiomiopatie.

La procreazione medicalmente assistita comporta ulteriori rischi oltre a quelli derivanti dalla gravidanza in sé; la superovulazione ha effetti protrombotici e può essere complicata dalla sindrome da iperstimolazione ovarica, con marcati spostamenti di liquidi e un rischio ancora maggiore di trombosi. La stimolazione ormonale dovrebbe essere valutata attentamente nelle donne in classe WHO III (con VT o HCM) o in trattamento anticoagulante.

8.2.2. Gestione della gravidanza

8.2.2.1. Pre-gravidanza

Le pazienti con cardiomiopatia nota o a rischio di sviluppare una cardiomiopatia dovrebbero ricevere un counseling pre-gravidanza da parte di un team multidisciplinare: il "pregnancy heart team". Nelle donne in gravidanza dovrebbe essere prevista una discussione individualizzata del rischio utilizzando la classificazione WHO, nonché una discussione circa le probabilità di trasmissione della malattia alla prole e su come ridurre il rischio transgenerazionale di trasmettere la patologia.

Per la stima del rischio individuale dovrebbe essere eseguito quanto meno un ECG, un esame ecocardiografico e un test da sforzo. Dovranno necessariamente essere discussi una serie di aspetti, quali la prognosi a lungo termine, la terapia farmacologica, la stima del rischio e l'outcome materno ed i programmi assistenziali per la gravidanza e il parto.

8.2.2.2. Gravidanza

Nelle donne in classe mWHO II-III, III e IV (incluse quelle con HCM, VT ed EF <35%), la gestione durante la gravidanza e in prossimità del parto deve essere condotta in un centro esperto da un team multidisciplinare: il "pregnancy heart team", con il coinvolgimento di un cardiologo esperto in cardiomiopatie.

patie e aritmie, un'ostetrica e un anestesista. A seconda dei casi, può essere contemplato il coinvolgimento di altri specialisti (genetista, chirurgo cardiotoracico, cardiologo pediatra, specialista in medicina materno-fetale, neonatologo, ecc.). Dovrebbe essere definito un programma per il parto che comprenda i dettagli sull'induzione, la gestione del travaglio e del parto e la sorveglianza post-partum.

8.2.2.3. Tempi e modalità del parto

I tempi e le modalità del parto devono essere personalizzati tenendo conto del tipo di cardiomiopia, della funzione ventricolare, della classe NYHA, del rischio aritmico e del rischio tromboembolico. Il parto vaginale è associato a minori perdite di sangue e a un minor rischio di infezione, trombosi venosa ed embolia rispetto al taglio cesareo e dovrebbe pertanto essere consigliato alla maggior parte delle donne. Il taglio cesareo dovrebbe essere preso in considerazione qualora sussistano indicazioni ostetriche, così come nelle pazienti con severa ostruzione al tratto di efflusso o con scompenso cardiaco severo/intrattabile, o nei casi ad alto rischio di aritmie pericolose e nelle pazienti in terapia anticoagulante orale al momento del travaglio¹¹³⁰. Durante il parto, nelle pazienti con cardiomiopia dovrebbe essere monitorata la circolazione e il ritmo cardiaco su base individuale.

8.2.2.4. Post-partum

Il periodo post-partum è associato a significative modificazioni dello stato emodinamico e a spostamenti di liquidi, in particolare nelle prime 24-48h dopo il parto, che possono precipitare lo scompenso cardiaco. Nelle pazienti a rischio andrebbe pertanto proseguito il monitoraggio emodinamico per almeno 24-48h. La maggior parte dei farmaci passa nel latte materno, il che potrebbe costituire una controindicazione all'allattamento al seno (vedi Sezione 8.2.2.5).

8.2.2.5. Trattamento farmacologico: aspetti generali

Il trattamento farmacologico nelle donne in gravidanza dovrebbe essere analogo a quello previsto per le pazienti non gravide, evitando la somministrazione dei farmaci controindicati in gravidanza come ACE-I, ARB e inibitori della renina¹¹³⁰. Il primo trimestre è associato al maggior rischio teratogeno. È consigliabile iniziare la terapia farmacologica il più tardi possibile in gravidanza e alla dose efficace più bassa. L'esposizione ai farmaci nella fase tardiva della gravidanza può comportare effetti avversi sulla crescita e sullo sviluppo fetale. Si raccomanda di verificare i dati sui farmaci e sulla sicurezza prima di somministrare un nuovo farmaco in gravidanza; vedi Tabella 7 delle linee guida ESC 2018 per la gestione delle malattie cardiovascolari in gravidanza¹¹³⁰. Da questo elenco, gli antiaritmici possono essere classificati nel seguente modo:

- Ben tollerati: sotalolo, verapamil per via orale.
- Sebbene i benefici ed i rischi dovrebbero essere valutati individualmente, la terapia con i seguenti farmaci può spesso essere continuata quando vi sia una chiara indicazione al loro impiego in gravidanza: bisoprololo, carvedilolo, digossina, diltiazem (possibili effetti teratogeni), disopiramide (contrazioni uterine), flecainide, lidocaina, metoprololo, nadololo, propranololo, verapamil, chinidina.
- Dati insufficienti: ivabradina, mexiletina, propafenone, vernakalant.
- Controindicati: amiodarone, atenololo, dronedarone, ACE-I, ARB, inibitori della renina e spironolattone¹¹³⁰.

La somministrazione di beta-bloccanti per il trattamento della cardiomiopia non dovrebbe essere interrotta in gravidanza, monitorando accuratamente la crescita fetale. Dopo il parto, si consiglia di monitorare il ritmo cardiaco del neonato per 48h. L'utilizzo di beta-bloccanti e anticoagulanti durante la gravidanza è descritto nelle linee guida ESC 2018 per la gestione delle malattie cardiovascolari in gravidanza¹¹³⁰.

Nello 0.6-10% dei casi l'impiego di VKA nel primo trimestre provoca embriopatia (difetti degli arti, ipoplasia nasale)^{1133,1134}. Al contrario, l'eparina non frazionata (UFH) e l'eparina a basso peso molecolare (LMWH) non attraversano la placenta; pertanto, la sostituzione del VKA con UFH o LMWH alla sesta-dodicesima settimana elimina quasi del tutto il rischio di embriopatia, che è anche dose-dipendente (0.45-0.9% con warfarin a basse dosi). Qualora la madre sia in trattamento con VKA, il parto vaginale è controindicato per il rischio di emorragia intracranica fetale. Le complicanze emorragiche nella madre si verificano con qualsiasi regime farmacologico, ma in gravidanza l'incidenza è inferiore con i VKA rispetto a LMWH/UFH¹¹³⁰.

La terapia con VKA dovrebbe essere interrotta in caso di gravidanza o potrebbe essere preso in considerazione di proseguirla quando somministrata a basse dosi (vedi Tabella 7 delle linee guida ESC 2018 per la gestione delle malattie cardiovascolari in gravidanza¹¹³⁰). Il target di international normalized ratio (INR) dovrebbe attenersi a quanto indicato nelle attuali linee guida, monitorando l'INR ogni settimana o ogni 2 settimane. L'automonitoraggio dell'INR è raccomandato nelle pazienti idonee. In alternativa, a seconda dell'indicazione, nelle pazienti che necessitano di ridotte posologie può essere preso in considerazione il passaggio a LMWH dalla sesta alla dodicesima settimana di gravidanza sotto stretto monitoraggio. Qualora siano necessari dosaggi più elevati di VKA, dovrebbe essere preso in considerazione di interromperne la somministrazione tra la sesta e la dodicesima settimana e di sostituirla con UFH i.v. a dosi aggiustate o LMWH 2 volte al giorno a dosi aggiustate in base ai livelli di picco di anti-Xa.

Nelle donne in trattamento anticoagulante (ad eccezione delle portatrici di protesi valvolari meccaniche) che devono essere sottoposte a taglio cesareo programmato, il dosaggio terapeutico di LMWH può essere semplicemente sospeso 24h prima dell'intervento. Se il parto deve essere anticipato, l'attività anti-Xa è utile ad orientare il timing della procedura.

Terapia antiaritmica non farmacologica in gravidanza. L'impianto di ICD e l'ablazione transcateretere dovrebbero preferibilmente essere presi in considerazione prima della gravidanza nelle pazienti ad alto rischio di aritmie ventricolari per evitare di dover eseguire la procedura in gravidanza¹¹³⁵. In caso di indicazione ad impianto di ICD in gravidanza, l'intervento dovrebbe essere eseguito dopo l'ottava settimana di gestazione sotto radioprotezione¹¹³⁶, soppesando l'indicazione in rapporto alle limitate esperienze disponibili. Nelle pazienti in gravidanza già portatrici di ICD, si raccomanda l'interrogazione routinaria del dispositivo prima del parto.

8.2.2.6. Specifiche cardiomiopatie

La maggior parte delle donne con HCM tollera bene la gravidanza¹¹³⁷. Le complicanze in gravidanza si verificano più frequentemente nelle donne che presentano sintomi, aritmie o

compromissione della funzione LV prima della gravidanza. I gradienti in LVOT possono aumentare leggermente nel corso della gravidanza e il riscontro di gradienti elevati prima della gravidanza si associa ad un maggior numero di complicanze¹¹³⁷. Le donne in gravidanza dovrebbe essere sottoposte a valutazione a seconda del livello di rischio individuale definito in base alla classificazione WHO, nello specifico ogni trimestre se a basso rischio (classe II) e ogni mese o ogni 2 mesi se ad alto rischio (classe III). Nelle pazienti con AF è raccomandata l'anticoagulazione terapeutica con LMWH o VKA in base allo stadio della gravidanza. La cardioversione in gravidanza dovrebbe essere presa in considerazione in caso di AF persistente scarsamente tollerata. Stati di ipovolemia sono scarsamente tollerati. Il taglio cesareo dovrebbe essere preso in considerazione nelle pazienti con LVOTO severa, parto pretermine in corso di trattamento con anticoagulanti orali, o scompenso cardiaco severo¹¹³⁰. L'anestesia epidurale o spinale deve essere applicata con estrema cautela, specialmente in presenza di LVOTO severa, a causa della potenziale ipovolemia, e dovrebbe essere evitata l'anestesia spinale con somministrazione dell'anestetico in un'unica soluzione.

La gravidanza nella ARVC sembra essere relativamente tollerabile, come dimostrato in diversi studi che non hanno riportato un eccesso di mortalità, né un evidente outcome negativo a lungo termine¹¹³⁸⁻¹¹⁴¹. In caso di pregressa VT con classificazione della paziente in classe WHO III, è opportuno un follow-up mensile o bimestrale presso un centro esperto.

Le donne con DCM sono a rischio di ulteriore deterioramento della funzione LV in gravidanza. I dati indicano che la gravidanza potrebbe non essere associata a progressione avversa della malattia a lungo termine o alla sopravvivenza libera da eventi nelle donne genotipo-positivo per *LMNA*¹¹⁴². I fattori predittivi di mortalità materna sono costituiti da una classe NYHA III/IV e valori di EF <40%. I fattori di rischio altamente avversi comprendono una EF <20% e la presenza di insufficienza mitralica severa, insufficienza RV, AF e/o ipotensione¹¹⁴³.

8.2.2.7. Cardiomiopatia peripartum

Dai risultati di alcuni studi genetici condotti in pazienti con PPCM sembrerebbe che la PPCM e la DCM abbiano una genetica simile. In particolare, è stata dimostrata una sovra-espressione delle varianti troncanti di *FLNC*, *BAG3* e *DSP* e più frequentemente delle varianti troncanti di *TTN* (riscontrate in circa il 10% delle pazienti)^{44,45}. L'approccio al test genetico nella PPCM dovrebbe essere analogo a quello adottato per la DCM⁴⁵. Come riportato in precedenza, l'impiego dei farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco in gravidanza richiede un'accurata valutazione. In presenza di disfunzione cardiaca persistente, la terapia farmacologica non dovrebbe essere interrotta. In due studi clinici, l'utilizzo della bromocriptina quale terapia mirata per la malattia nelle pazienti con PPCM in aggiunta alla terapia standard per lo scompenso cardiaco ha mostrato risultati promettenti^{1144,1145}. In casi gravi di PPCM sono stati utilizzati con successo i sistemi di MCS temporaneo che dovrebbero essere presi in considerazione nelle pazienti con instabilità emodinamica nonostante supporto inotropo¹¹⁴⁶. Nelle pazienti con PPCM, la soglia decisionale per l'impianto precoce di ICD dovrebbe essere più elevata rispetto ad altre condizioni in ragione dell'alto tasso di recupero spontaneo dopo il parto¹¹⁴⁷.

Tabella 32 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le questioni riproduttive nelle pazienti con cardiomiopatia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima della gravidanza, in tutte le donne si raccomanda la stima del rischio e un intervento di counseling utilizzando la classificazione WHO modificata per la valutazione del rischio materno.	I	C
In tutte le donne in età fertile e nei loro partner è raccomandato un intervento di counseling sulle misure contraccettive sicure ed efficaci.	I	C
Prima del concepimento, in tutti gli uomini e le donne è raccomandato un intervento di counseling sul rischio di trasmissione della malattia.	I	C
Nella maggior parte delle donne con cardiomiopatia è raccomandato il parto vaginale, a meno che non abbiano un'indicazione ostetrica al parto cesareo, presentino scompenso cardiaco severo (EF <30% o classe NYHA III-IV) od ostruzioni severe al tratto di efflusso o siano in terapia anticoagulante al momento del travaglio.	I	C
Prima della gravidanza si raccomanda di rivedere accuratamente la sicurezza della terapia farmacologica ed eventualmente modificarla in base alla relativa tollerabilità in gravidanza.	I	C
Nelle pazienti con AF è raccomandata la terapia anticoagulante con LMWH o VKA a seconda della fase di gravidanza.	I	C
Nelle donne con cardiomiopatia, quando i benefici superino i rischi dovrebbe essere presa in considerazione la prosecuzione della terapia beta-bloccante durante la gravidanza, con stretto follow-up per monitorare la crescita fetale e le condizioni del neonato.	IIa	C
Nelle pazienti con cardiomiopatia peripartum dovrebbe essere preso in considerazione il test e il counseling genetico.	IIa	C

AF, fibrillazione atriale; EF, frazione di eiezione; LMWH, eparina a basso peso molecolare; NYHA, New York Heart Association; VKA, antagonisti della vitamina K; WHO, Organizzazione Mondiale della Sanità.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.3. Raccomandazioni per la chirurgia non cardiaca

In linea generale, qualsiasi forma di cardiomiopatia comporta un'incidenza più elevata di insufficienza cardiaca perioperatoria e di aritmie, anche se occorre tenere conto della significativa variabilità nell'espressione fenotipica delle cardiomiopatie. Particolare attenzione deve essere posta allo stato clinico, ai valori di LVEF, al sovraccarico di volume e all'aumento dei livelli di peptidi natriuretici. Nel periodo successivo alla chirurgia non cardiaca (NCS) si può verificare uno spostamento dei liquidi somministrati durante l'intervento, con conseguente ipovolemia e congestione polmonare, ed è pertanto fondamentale prestare particolare attenzione all'equilibrio idrico^{1148,1149}. La HCM ostruttiva merita

una speciale considerazione per la sua peculiare fisiopatologia, instaurando un'adeguata vigilanza intraoperatoria, evitando fattori e farmaci che possono aggravare l'LVOTO e prevedendo, quando opportuno, il tempestivo trattamento farmacologico e la fluidoterapia intravascolare (vedi Tabella S7 del materiale supplementare online)^{1150,1151}.

Le concentrazioni dei peptidi natriuretici rappresentano biomarcatori plasmatici quantitativi della presenza e severità dello stress emodinamico cardiaco e dello scompenso cardiaco ed elevati livelli di NT-proBNP possono facilitare il rilevamento dello scompenso cardiaco, il monitoraggio intraoperatorio ottimale e l'inizio o l'ottimizzazione della terapia per lo scompenso cardiaco post-intervento¹¹⁵². Inoltre, nei pazienti con cardiomiopia, elevati valori di NT-proBNP sono forti predittori della prognosi complessiva¹¹⁵³⁻¹¹⁵⁶.

I pazienti con un parente di primo grado affetto da cardiomiopia genetica dovrebbero essere sottoposti ad ECG ed esame ecocardiografico per escludere la presenza della malattia, indipendentemente dall'età (vedi Sezione 6.11). Non esistono dati specifici sui rischi correlati alla NCS nei familiari fenotipo-negativi, anche se questi sono comunque a rischio di sviluppare la malattia, che può essere subclinica al momento dell'intervento di NCS¹¹⁵⁷. I dati nei bambini con HCM sottoposti ad anestesia generale per procedure cardiache e non cardiache mostrano che, in un contesto specialistico con coinvolgimento multidisciplinare, la morbilità e la mortalità perioperatorie sono estremamente basse¹¹⁵⁸.

Tabella 33 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la chirurgia non cardiaca nei pazienti con cardiomiopia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti con cardiomiopia candidati a chirurgia è raccomandato il monitoraggio ECG perioperatorio.	I	C
Nei pazienti affetti da cardiomiopia con HF sospetto o accertato candidati a intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di valutare la funzione LV all'ecocardiografia (e l'entità dell'LVOTO nei pazienti con HCM) e di misurare i livelli di BNP/NT-proBNP, a meno che tali accertamenti non siano già stati eseguiti di recente ^{1151,1153-1156,1158-1165} .	I	B
Nei pazienti candidati a NCS elettiva che presentano genotipi ad alto rischio o concomitanti fattori di rischio per complicanze aritmiche e per HF o severa LVOTO, si raccomanda di eseguire ulteriori accertamenti specialistici prima dell'intervento.	I	C
Nei pazienti di età <65 anni con un parente di primo grado affetto da cardiomiopia si raccomanda di eseguire un ECG e una TTE, indipendentemente dalla sintomatologia, prima dell'intervento di NCS.	I	C

BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECG, elettrocardiogramma; HCM, cardiomiopia ipertrofica; HF, scompenso cardiaco; LV, ventricolare sinistra; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro; NCS, chirurgia non cardiaca; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9. REQUISITI PER LE STRUTTURE SPECIALISTICHE DEDICATE ALLE CARDIOMIOPATIE

Poiché l'analisi del genoma e le informazioni che ne derivano vengono utilizzate per definire le strategie diagnostiche e terapeutiche di routine nei pazienti con cardiomiopia e per stimare il rischio di malattia, il cardiologo deve essere a conoscenza dei principi generali che guidano l'interpretazione dei risultati dei test e deve essere in grado non solo di trasmettere le relative implicazioni al paziente ma anche di esprimere un giudizio informato su quale test sia più appropriato per ciascun paziente e in ciascuna situazione clinica. Il rischio di SCD e la possibilità che i familiari possano ereditare la patologia fanno sì che la competenza multidisciplinare, come il counseling genetico, l'assistenza psicologica e le associazioni a supporto dei pazienti, rivesta un'importanza cruciale¹¹⁶⁶. Pertanto è sempre più necessario che il medico conosca i principi basilari di genetica clinica e le diverse manifestazioni cliniche di ciascuna malattia genetica^{54,964,1166,1167}.

Le cardiomiopatie sono un gruppo di patologie caratterizzate da una presentazione clinica estremamente eterogenea con un'evoluzione talvolta difficile da prevedere. Il fenotipo della malattia può essere determinato da una serie di fattori acquisiti o genetici. Nello stesso paziente o nell'ambito di una stessa famiglia possono coesistere fenotipi misti o due condizioni distinte. L'elaborazione di una diagnosi genetica, nonché l'interpretazione e la comunicazione dei risultati dei test, comporta spesso problemi logistici ed etici¹¹⁶⁶. Il procedimento diagnostico, il trattamento dei sintomi e la stratificazione del rischio richiedono frequentemente una valutazione completa del paziente e dei suoi familiari, con la partecipazione di un team multidisciplinare. Allo stesso modo, le procedure interventistiche (ablazione settale, miectomia, ecc.) richiedono una competenza di cui sono dotati solamente i centri che trattano un numero elevato di pazienti. La specializzazione in questo campo richiede anche un aggiornamento costante per poter definire in maniera accurata la prognosi della malattia, per assicurare la scelta della migliore opzione terapeutica per ciascun paziente e per garantire che tale scelta sia implementata da un team esperto in questo tipo di patologie.

Tutte queste caratteristiche implicano che un'adeguata gestione di queste malattie richiede strumenti specifici, una vasta esperienza e un approccio multidisciplinare clinico di base difficili da conseguire.

Le strutture dedicate alle cardiomiopatie sono solitamente integrate all'interno di un centro di cardiogenetica generale (o per le patologie cardiache ereditarie), con il coordinamento di altre figure professionali coinvolte nella gestione di condizioni cardiache e vascolari ereditarie, come le canalopatie, le aortopatie genetiche, la dislipidemia familiare e una serie di malattie genetiche metaboliche e sindromiche con interessamento cardiaco. Queste strutture rappresentano un modello organizzativo volto a fornire una valutazione cardiovascolare e genetica completa e una gestione personalizzata dei pazienti con malattie cardiovascolari ereditarie. Le strutture specialistiche multidisciplinari sono state da sempre promosse quale modello ideale per la gestione dei pazienti e delle famiglie con condizioni cardiache ereditarie^{4,53,559,1166}. Tale modello assistenziale supporta la presa in carico olistica dei pazienti e dei familiari a rischio, adottando un approccio incentrato sul paziente e valorizzando i risultati clinici, genetici e psicosociali. In alcuni studi, i pazienti con HCM gestiti presso una struttura dedicata hanno mostrato un beneficio in termini di migliore adattamento e minori

preoccupazioni rispetto ai pazienti trattati in centri non specialistici^{53,224}. Oltre alla competenza nel campo delle malattie cardiache ereditarie, la presenza di un team multidisciplinare, l'accesso ad adeguate risorse tecniche, la partecipazione a progetti di ricerca dedicati, la disponibilità del counseling genetico e lo screening familiare, sono tutti prerequisiti per l'organizzazione di un centro di cardiogenetica. La capacità di educare e formare i professionisti medici e la collaborazione con le associazioni dei pazienti sono della massima importanza.

Nella Tabella S8 del materiale supplementare online sono riassunti i requisiti, le competenze e le raccomandazioni per l'educazione e la formazione professionale necessari per un centro di cardiogenetica sulla base di quanto suggerito dalle associazioni internazionali di esperti.

10. VIVERE CON UNA CARDIOMIOPATIA: CONSIGLI PER IL PAZIENTE

La maggior parte dei pazienti con cardiomiopatia è in grado di condurre una vita normale e produttiva ma in un numero limitato di casi possono sviluppare sintomi significativi e sono a rischio di complicanze correlate alla patologia. A prescindere dalla severità della loro patologia, è importante che i pazienti siano adeguatamente supportati e consigliati da specialisti in cardiomiopatie e da altri operatori sanitari e che siano incoraggiati a comprendere e gestire autonomamente la malattia (vedi Tabella S9 del materiale supplementare online per la descrizione del processo educativo del paziente). Nella Tabella 24 sono riassunti alcuni dei principali aspetti che dovrebbero essere discussi con i pazienti, i parenti ed i caregiver. Se ritenuto opportuno (es. nelle donne che desiderano intraprendere una gravidanza, vedi Sezione 8.2), il paziente deve essere indirizzato ad altri servizi specialistici.

Tabella 24. Indicazioni generali per le attività quotidiane nei pazienti con cardiomiopatia.

Argomento	Indicazioni generali
Esercizio fisico	<ul style="list-style-type: none"> Vedi le sezioni precedenti sulle raccomandazioni per l'esercizio fisico.
Alimentazione, uso di alcolici e peso corporeo	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti devono essere incoraggiati a mantenere l'indice di massa corporea raccomandato. Evitare la disidratazione, l'eccessivo consumo di bevande alcoliche e l'assunzione di farmaci.
Fumo	<ul style="list-style-type: none"> Anche se non esistono evidenze a supporto di un'interazione tra fumo e cardiomiopatie, i pazienti dovrebbero ricevere consigli generali sui rischi per la salute associati al fumo, come gli effetti proaritmici e proinfiammatori, e, possibilmente, informazioni sulla cessazione del fumo¹¹⁶⁸⁻¹¹⁷¹.
Questioni riproduttive	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti dovrebbero avere la possibilità di discutere delle loro preoccupazioni in merito alle questioni riproduttive. Dopo la diagnosi spesso soffrono di ansia e depressione e in alcuni casi possono provare un senso di colpa o paura per la diagnosi di malattia per il rischio di trasmissione alla progenie.

(continua)

Tabella 24. (segue)

Argomento	Indicazioni generali
Attività sessuale	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti devono essere ragguagliati in merito ai potenziali effetti della terapia sulle prestazioni sessuali. La maggior parte dei pazienti con cardiomiopatia riesce ad avere una normale attività sessuale. A seconda dei casi, i pazienti dovrebbero essere rassicurati oppure informati del possibile impatto dell'attività sessuale sul rischio di progressione della malattia, di aritmie ventricolari e/o di shock erogati dall'ICD.
Terapia medica	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti dovrebbero ricevere informazioni sulla propria terapia medica, compresi i potenziali effetti collaterali e teratogeni e le interazioni con i farmaci prescritti, le medicine da banco e altre terapie complementari.
Vaccinazione	<ul style="list-style-type: none"> In assenza di controindicazioni, i pazienti dovrebbero essere consigliati di sottoporsi regolarmente alle vaccinazioni raccomandate (es. vaccinazione annuale antinfluenzale e anti-SARS-CoV-2).
Guida	<ul style="list-style-type: none"> La maggior parte dei pazienti può conseguire il rilascio della patente ordinaria e può continuare a guidare, a meno che non insorgano sintomi invalidanti o fonte di distrazione. I consigli sulla guida di mezzi pesanti o di mezzi adibiti al trasporto di persone devono ottemperare alle vigenti normative locali. Per ulteriori informazioni sulla guida di veicoli nei portatori di ICD si rimanda alle normative locali.
Attività lavorativa	<ul style="list-style-type: none"> La maggior parte dei pazienti con cardiomiopatia è in grado di proseguire la normale attività lavorativa. Le implicazioni connesse allo svolgimento di lavori manuali pesanti che comportano un'attività strenua dovrebbero essere discusse con il relativo specialista. Per alcune categorie di lavoratori, come i piloti, gli addetti ai servizi militari e d'emergenza, esistono delle rigide linee guida sull'eleggibilità. Le implicazioni socio-economiche che comporta una diagnosi di cardiomiopatia dovrebbero essere incluse negli interventi di counselling rivolti ai parenti prima di essere sottoposti a screening clinico o genetico.
Vacanze e polizza viaggi	<ul style="list-style-type: none"> La maggior parte dei pazienti asintomatici o lievemente sintomatici possono viaggiare in aereo in sicurezza. Per ulteriori consigli, vedere "Idoneità ai viaggi aerei per i pazienti con malattie cardiovascolari"¹¹⁷². È possibile che le compagnie d'assicurazione prevedano il pagamento di premi più elevati per le polizze viaggi. In alcuni paesi, le organizzazioni a sostegno dei pazienti sono in grado di fornire ulteriori consigli su come ottenere una polizza a costi ragionevoli.

(continua)

Tabella 24. (segue)

Argomento	Indicazioni generali
Assicurazione sulla vita	<ul style="list-style-type: none"> La diagnosi di cardiomiopia comporterà difficoltà nell'ottenere un'assicurazione sulla vita o un prestito ipotecario. Al momento della diagnosi il paziente dovrebbe venire informato in merito alle normative vigenti nei diversi paesi.
Gravidanza e parto	<ul style="list-style-type: none"> Vedi Sezione 8.2.
Educazione/istruzione scolare	<ul style="list-style-type: none"> Gli insegnanti e gli altri prestatori di cure dovrebbero ricevere consigli e informazioni scritte in merito all'assistenza di cui necessitano i bambini con cardiomiopia. In assenza di sintomi e fattori di rischio, ai bambini dovrebbe essere consentito di praticare attività fisica aerobica di bassa-moderata intensità attenendosi ai consigli del proprio cardiologo pediatra. Nel caso di attività fisica ad alta intensità, i bambini dovrebbero essere consigliati da uno specialista in cardiomiopatie dell'età pediatrica sulla base del fenotipo di cardiomiopia e della presenza di sintomi e fattori di rischio. Occorre prestare supporto ai bambini con difficoltà di apprendimento e altre esigenze particolari. I genitori, gli insegnanti e gli addetti dei centri sportivi dovrebbero ricevere una formazione sulle manovre di CPR con l'utilizzo dell'AED.

AED, defibrillatore automatico esterno; CPR, rianimazione cardiopolmonare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2.

11. DIFFERENZE DI GENERE NELLE CARDIOMIOPATIE

Le differenze di genere nell'espressione fenotipica e nell'outcome sono ben documentate in tutta la medicina cardiovascolare. Le differenze nella presentazione clinica, nella progressione e nell'outcome delle cardiomiopatie tra soggetti di sesso maschile e femminile sono imputabili non solo a differenze genetiche e ormonali, ma anche a diversità nella gestione, nell'accesso all'assistenza sanitaria e nella risposta alle specifiche terapie^{546,1173}, il cui superamento rappresenta un'importante necessità da soddisfare nella cura delle cardiomiopatie.

Le cardiomiopatie hanno tipicamente una modalità di trasmissione autosomica dominante e quindi dovrebbero avere la stessa prevalenza nei due sessi. Negli studi clinici condotti in pazienti affetti da diverse cardiomiopatie, le donne erano sottorappresentate rispetto agli uomini (30-40%), anche se tale differenza può essere ascrivibile ad un bias di interazione con le strutture sanitarie o ai criteri diagnostici basati su misurazioni all'imaging cardiaco non aggiustate; i dati provenienti da estesi pedigree sembrano indicare un reale ritardo nell'età di insorgenza dell'espressione fenotipica nei portatori di sesso femminile (quanto meno nella HCM)^{178,1174-1176}.

Le donne con HCM ricevono la diagnosi più tardivamente rispetto ai maschi (8-13 anni dopo), sono più gravemente colpite, mostrano più frequentemente LVOTO, hanno sintomi più severi al basale e più comunemente sviluppano scompenso cardiaco avanzato durante il follow-up^{1177,1178}. Le donne con

LVOTO e un'indicazione al trattamento invasivo sono spesso di età più avanzata e più sintomatiche rispetto agli uomini¹¹⁷⁹⁻¹¹⁸¹. La procedura invasiva di SRT sembra conferire lo stesso beneficio in termini di sopravvivenza nei due sessi^{705,1181}. La mortalità correlata alle cardiomiopatie è più elevata nelle donne di mezza età con HCM rispetto agli uomini e alla popolazione generale, per effetto di una maggiore mortalità per scompenso cardiaco. Non sono state riscontrate differenze tra i sessi nell'incidenza di SCD nei pazienti affetti da HCM^{1182,1183}.

Le donne con DCM sembrerebbero rispondere meglio alla terapia e sembrerebbero avere un decorso clinico più favorevole rispetto ai maschi^{186,1184}. Il sesso maschile è univocamente risultato associato ad un'incidenza più elevata di SCD nella DCM (sia nelle coorti generali che nelle casistiche su particolari genotipi)^{186,541,872,878,1185-1187}, così come ad una mortalità più elevata per scompenso cardiaco o trapianto nelle coorti generali sulla DCM^{1188,1189}.

Il sesso maschile e l'attività sportiva sono stati tradizionalmente identificati come variabili associate a una penetranza fenotipica precoce e ad un'espressione della malattia più severa nei portatori genetici e rappresentano fattori predittivi indipendenti di aritmia ventricolare maligna nella ARVC^{522,950,1190-1195}. Come nella HCM, le donne con ARVC possono presentare un rischio più elevato di sviluppare scompenso cardiaco¹¹⁹³.

Esistono solamente pochi dati sulle differenze di genere nella RCM familiare o genetica^{331,546}. Rispetto ad altri tipi di cardiomiopia, nelle casistiche di pazienti con RCM le donne sembrano essere rappresentate al pari dei maschi³³¹.

12. COMORBILITÀ E FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA

12.1. Fattori di rischio cardiovascolare

Nei portatori genetici di varianti associate alle cardiomiopatie la penetranza della malattia è incompleta. Le interazioni tra gene e ambiente possono in parte spiegare l'eterogeneità dell'espressione fenotipica in tutti i fenotipi di cardiomiopia, anche se i dati pubblicati riguardano prevalentemente la HCM, la DCM e la ARVC.

12.2. Cardiomiopia dilatativa

La predisposizione genetica individuale favorisce un fenotipo dilatativo in presenza di fattori scatenanti, quali condizioni infiammatorie, infezioni, insulti tossici da alcool o droghe e tachiaritmie.

12.3. Cardiomiopia ipertrofica

L'ipertensione e l'obesità sono state associate alla penetranza e all'espressione fenotipica di HCM¹¹⁹⁶. I risultati dell'EORP Cardiomyopathy/Myocarditis Registry hanno mostrato che i pazienti con HCM avevano una prevalenza più elevata di fattori di rischio cardiovascolare, paragonabile ai dati della popolazione generale¹¹⁹⁶. L'ipertensione, diabete e obesità sono risultati associati ad un'età più avanzata alla presentazione, una minore prevalenza di storia familiare di HCM e SCD, più sintomi, frequente AF e peggiore funzione diastolica LV¹¹⁹⁷. L'ipertensione e l'obesità sono risultate anche associate ad un gradiente inducibile in LVOT più elevato e a LVH¹¹⁹⁸.

12.4. Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

Il ruolo dell'esercizio fisico intenso nell'espressione e nell'outcome della malattia è stato indagato sia nella HCM che nella DCM, ma l'impatto si è dimostrato particolarmente rilevante nella ARVC (Tabella 25). La fisiopatologia della ARVC è complessa e resta ancora da definire chiaramente, nonostante sia stata oggetto di numerosi studi. La ricerca di fattori scatenanti genetici o ambientali, come virus e risposta immunitaria, non è riuscita ancora ad identificare dei fattori azionabili. Si ritiene che il ruolo dell'infiammazione sulla fisiopatologia sia determinante¹⁹⁹.

Tabella 34 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con cardiomiopatia

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Quale parte integrante della gestione dei pazienti con cardiomiopatia si raccomanda di identificare e trattare i fattori di rischio e le patologie concomitanti.	I	C

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

13. MALATTIA DA CORONAVIRUS (COVID-19) E CARDIOMIOPATIE

L'infezione da sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2 (SARS-CoV-2), nota come COVID-19, è caratterizzata da una presentazione clinica e da outcome estremamente variabili con un'associazione avversa tra la malattia cardiaca sottostante, come lo scompenso cardiaco, e la mortalità correlata a SARS-CoV-2¹²⁰⁰⁻¹²⁰². Tuttavia, l'infezione da SARS-CoV-2 nelle cause sottostanti di scompenso cardiaco, in particolare le cardiomiopatie, è stata indagata più di rado.

Le analisi dei registri internazionali sulle cardiomiopatie e sull'infezione da SARS-CoV-2 condotte nel periodo pre-vaccino hanno identificato diversi marcatori di outcome sfavorevole¹²⁰³. Una storia pregressa di scompenso cardiaco ed alcuni specifici fenotipi (amiloidosi e DCM) sono risultati significativamente associati al rischio di ricovero in terapia intensiva e alla mortalità rispetto alla HCM, alla ARVC e alla popolazione generale. Nella HCM, l'età, la classe funzionale al basale, la

presenza di LVOTO e di disfunzione sistolica si sono rivelati fattori predittivi indipendenti di mortalità¹²⁰⁴.

In studi di popolazione di ampie dimensioni, la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 si è dimostrata sicura ed i report sulle complicanze correlate alla vaccinazione nei pazienti con cardiomiopatia sono aneddotici. Alla luce di quanto sopra e di outcome potenzialmente avversi nei pazienti con cardiomiopatia che contraggono il COVID-19, viene incoraggiato di sottoporre a vaccinazione tutti i pazienti affetti da cardiomiopatia, in particolare quelli che presentano segni o sintomi di scompenso cardiaco.

14. MESSAGGI CHIAVE

- (1) Le cardiomiopatie sono più comuni di quanto ritenuto in passato e richiedono in particolare una delicata gestione che può differire dall'approccio convenzionale previsto per i pazienti con aritmia o scompenso cardiaco.
- (2) L'eziologia è fondamentale per la gestione dei pazienti con malattie del miocardio e come primo step del percorso diagnostico è cruciale una descrizione accurata e sistematica del fenotipo morfologico e funzionale.
- (3) Si raccomanda di adottare un approccio alla nomenclatura e alla diagnosi delle cardiomiopatie basato sul fenotipo predominante alla presentazione.
- (4) I pazienti con cardiomiopatia possono rivolgersi al medico per l'insorgenza di sintomi (scompenso cardiaco o aritmia), per anomalie in reperti incidentali o in seguito a screening familiare effettuato in un parente nel quale era stata diagnostica la malattia.
- (5) Allo scopo di definire il fenotipo cardiaco (morfologia e funzione), compresa la caratterizzazione tissutale per l'identificazione della cicatrice miocardica non ischemica, è necessario l'imaging multimodale in combinazione con una dettagliata anamnesi personale e familiare, la valutazione clinica, l'ECG e le indagini di laboratorio.
- (6) I risultati dei test di imaging dovrebbero sempre essere interpretati tenendo conto del contesto clinico generale, inclusi i risultati del test genetico, piuttosto che isolatamente.
- (7) La caratterizzazione tissutale alla CMR è utile per la diagnosi, il monitoraggio della progressione della malattia e la stratificazione del rischio in tutti i principali fenotipi di cardiomiopatia.

Tabella 25. Modulatori dell'espressione fenotipica delle cardiomiopatie.

Condizione	HCM	DCM	ARVC	Espressione
Ipertensione	+++	++	?	Ipertrofia, dilatazione, disfunzione, AF
Diabete	++	+	?	Ipertrofia, disfunzione, AF
Obesità	++	+	?	Ipertrofia, LVOTO, AF
Tossicità	-	+++	?	Dilatazione, disfunzione
Attività sportiva	+	+	+++	Dilatazione, disfunzione, aritmia ventricolare
Virus	-	++	+	Dilatazione, disfunzione, aritmia ventricolare
Gravidanza	-	++	-	Dilatazione, disfunzione

AF, fibrillazione atriale; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; DCM, cardiomiopatia dilatativa; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

+, grado di associazione positiva; -, assenza di associazione definitiva; ?, associazione non nota.

- (8) La scintigrafia ossea con DPD/PYP/HMDP o SPECT rappresenta il "gold standard" per la diagnosi di amiloidosi cardiaca correlata alla ATTR.
- (9) La presenza di una cicatrice ventricolare non ischemica o di sostituzione fibro-adiposa alla CMR e/o all'esame anatomico-patologico, che può riscontrarsi in associazione o meno a dilatazione ventricolare e/o disfunzione sistolica, può essere l'unico indizio per la diagnosi di cardiomiopatia, il cui valore prognostico varia in funzione dell'eziologia.
- (10) Tale approccio multiparametrico e sistematico ha lo scopo di giungere ad una diagnosi eziologica basata sul fenotipo, interpretando i dati disponibili con una mentalità orientata alle cardiomiopatie che combini la valutazione cardiologica con i parametri non cardiaci.
- (11) È necessario un approccio multidisciplinare all'assistenza dei pazienti e un'adeguata transizione delle cure dai servizi di cardiomiopatia pediatrica a quelli per adulti.
- (12) Nei pazienti con cardiomiopatia deve essere eseguito il test genetico che può influenzare la stratificazione del rischio e il trattamento.
- (13) Il counseling genetico, compreso il counseling pre- e post-test, e il supporto psicologico rappresentano un aspetto essenziale dell'assistenza multidisciplinare ai pazienti con cardiomiopatia e ai loro familiari.
- (14) Le cardiomiopatie pediatriche fanno parte in larga misura dello stesso spettro clinico di quelle osservate negli adolescenti più grandi e negli adulti, ma le cardiomiopatie ad esordio in età infantile (nel primo anno di vita) sono spesso associate a fenotipi severi e ad un'elevata morbilità e mortalità correlate allo scompenso cardiaco.
- (15) Dopo il primo anno di vita, le cause genetiche delle cardiomiopatie ad esordio in età infantile sono analoghe a quelle degli adulti.
- (16) La gestione dei sintomi, l'identificazione e la prevenzione delle complicanze correlate alla malattia (come SCD, scompenso cardiaco e ictus) costituisce la pietra miliare del trattamento di tutte le cardiomiopatie.
- (17) Gli inibitori della miosina cardiaca (mavacamten) dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con HCM e LVOTO con sintomi persistenti nonostante terapia medica ottimale.
- (18) L'utilizzo di strumenti validati per la stima del rischio di SCD (HCM Risk-SCD e HCM Risk-Kids) rappresenta il primo step nella prevenzione della morte improvvisa nei pazienti con HCM.
- (19) Nei pazienti a rischio intermedio-basso possono rivelarsi utili anche altri marcatori di rischio, ma mancano dati solidi sull'impatto di tali parametri sulla stima del rischio personalizzata ottenuta con gli strumenti dedicati.
- (20) Il trattamento farmacologico dei pazienti con DCM è analogo a quello raccomandato per lo scompenso cardiaco cronico.
- (21) Il rischio di SCD dei pazienti con DCM e NDLVC varia a seconda della causa sottostante e del sottotipo genetico.
- (22) I reperti di CMR rivestono un ruolo importante nell'orientare la decisione in merito all'impianto di ICD nei pazienti con DCM e NDLVC.
- (23) Nei pazienti con DCM e NDLVC, l'impianto di ICD dovrebbe essere preso in considerazione per alcune forme genetiche anche a fronte di valori di LVEF >35%.
- (24) Ai fini di una gestione mirata dei pazienti con cardiomiopatie sindromiche e metaboliche è importante definire l'eziologia (ERT/terapia chaperonica nelle malattie da accumulo lisosomiale, tafamidis nella ATTRwt, ecc.).
- (25) La gravidanza e il periodo post-partum sono associati ad un aumentato rischio cardiovascolare nelle donne con cardiomiopatia nota.
- (26) Per stimare il rischio associato alla gravidanza, le pazienti con cardiomiopatia dovrebbero essere valutate da un team multidisciplinare.
- (27) La terapia beta-bloccante per il trattamento delle aritmie può essere proseguita in sicurezza durante la gravidanza ma prima di iniziare la somministrazione di nuovi farmaci dovrebbero essere verificati i dati sulla loro sicurezza.
- (28) Gli adulti sani di qualsiasi età ed i soggetti con malattie cardiache note dovrebbero praticare un'attività fisica di moderata intensità per almeno 150 min a settimana.
- (29) Ai fini della prescrizione dell'esercizio fisico, tutti i pazienti con cardiomiopatia dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione del rischio personalizzata. La valutazione dovrebbe essere guidata dai seguenti tre principi: a) prevenire l'occorrenza di aritmie potenzialmente fatali durante l'esercizio fisico; b) trattare i sintomi per consentire di praticare l'attività sportiva; e c) prevenire la progressione della condizione aritmogena indotta dallo sport.
- (30) I soggetti genotipo-positivi/fenotipo-negativi o con un fenotipo lieve di cardiomiopatia che non presentano sintomi o fattori di rischio, sono verosimilmente in grado di praticare attività sportiva agonistica. Ad alcuni pazienti ad alto rischio con HCM, ARVC e NDLVC dovrebbe essere consigliato di astenersi dal praticare attività fisica ad alta intensità o agonistica.
- (31) Nei pazienti con genotipi ad alto rischio o con fattori di rischio associati per complicanze aritmiche, scompenso cardiaco e LVOTO dovrebbero essere eseguite delle indagini specialistiche prima di un intervento di NCS elettiva.
- (32) Come parte integrante della gestione dei pazienti con cardiomiopatia si raccomanda di identificare e trattare i fattori di rischio e le patologie concomitanti.

15. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi anni nell'ambito della genetica, della diagnosi e del trattamento dei pazienti con cardiomiopatia, restano alcune aree prive di solide evidenze che meriterebbero di essere valutate nella futura ricerca clinica.

- (1) Fenotipi di cardiomiopatia.
- (2) Epidemiologia:
 - (a) Prevalenza del fenotipo di NDLVC (bambini e adulti).
 - (b) Valutazione sistematica della prevalenza dei fenotipi di cardiomiopatia in età pediatrica.
- (3) Gestione integrata del paziente:
 - (a) Integrazione della telemedicina nelle reti dedicate alle cardiomiopatie.
- (4) Percorso del paziente:
 - (a) Test di laboratorio:
 - Sono necessari studi sui nuovi biomarcatori "omici" (proteomica, metabolomica e trascrittomica) per valutare il loro potenziale valore diagnostico e prognostico nelle cardiomiopatie.
 - (b) Imaging multimodale:

- Le tecniche ecocardiografiche avanzate, come l'imaging per lo studio della deformazione miocardica con tecnica speckle-tracking, sono promettenti ma devono ancora essere validate nel contesto delle cardiomiopatie.
 - Manca un metodo standardizzato universalmente accettato per la quantificazione della fibrosi miocardica alla CMR.
 - In linea di massima, la CMR può essere eseguita nei pazienti portatori di dispositivi impiantabili compatibili, ma la qualità delle immagini è limitata dagli artefatti.
 - L'ECG e l'imaging potenziati dall'intelligenza artificiale per la valutazione delle cardiomiopatie si sono dimostrati un innovativo strumento per migliorare drasticamente la diagnosi e la prognosi ma sono necessari ulteriori studi per consentirne l'utilizzo routinario nella pratica clinica.
 - Resta da definire l'impatto della CMR sullo screening nei parenti genotipo-positivi di pazienti con cardiomiopatia e nei familiari con geni non identificabili.
- (c) Genetica:
- La maggior parte delle varianti patogene ha una penetranza scarsamente caratterizzata e questo vale sia per le varianti identificate allo screening a cascata nei parenti di un paziente con cardiomiopatia, sia per le varianti identificate nella popolazione più ampia sottoposta a sequenziamento clinico per un'altra indicazione o a sequenziamento del genoma come test di screening.
 - Non sono noti i benefici, i rischi e i costi dello screening dei geni associati alle cardiomiopatie nei soggetti senza anamnesi personale o familiare di cardiomiopatia.
- (d) Principi generali di trattamento:
- Il trattamento dell'insufficienza RV non è in larga parte basato sull'evidenza.
 - Sono necessari studi su larga scala per guidare il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiomiopatie genetiche.
 - Resta da definire il controllo ottimale della frequenza e l'utilizzo degli AAD in ciascun sottotipo di cardiomiopatia.
 - Resta da definire il ruolo dell'ICD nei pazienti con VT ben tollerata.
 - Tutti i calcolatori per la stima del rischio utilizzano i dati rilevati in condizioni basali e resta quindi da definire ed indagare l'utilità della loro applicazione durante le visite di follow-up.
 - La stima del rischio nelle cardiomiopatie pediatriche diverse dalla HCM è tuttora empirica – è necessario un approccio multicentrico per capire e sviluppare dei modelli per la stima del rischio di SCD in età pediatrica.
 - Mancano studi controllati sull'effetto dell'ablazione nei pazienti con AF e cardiomiopatia.
 - I modelli per predire le recidive di AF non sono stati validati nei pazienti con cardiomiopatia.
 - Mancano studi randomizzati sull'efficacia della denervazione simpatica cardiaca per la prevenzione delle recidive di VT/VF.
- (e) Approccio alle cardiomiopatie pediatriche:
- Mancano studi randomizzati o ampi registri su benefici e sul dosaggio ottimale della terapia farmacologica nella popolazione pediatrica.
- (5) HCM:
- (a) Epidemiologia:
- Gli studi di imaging e sul genotipo indicano una prevalenza nella popolazione generale di 1 individuo su 200 mentre negli studi basati sui dati delle cartelle cliniche elettroniche è riportata una prevalenza molto più bassa di 3-4/10000 individui. Sono necessari ulteriori studi sulla prevalenza di malattie clinicamente importanti.
- (b) Eziologia:
- Eziologia della malattia da causa genetica elusiva.
 - Ruolo del rischio poligenico.
 - Interazione tra comorbidità ed outcome della malattia.
 - Determinanti genetici e ambientali dell'espressione della malattia nei portatori di varianti.
- (c) Trattamento dei sintomi:
- Timing ottimale del trattamento dell'LVOTO e suo impatto sulla progressione della malattia.
 - Prevenzione della AF e dello scompenso cardiaco.
- (d) Prevenzione della morte improvvisa:
- Impatto della genetica (mendeliana e complessa) sul rischio degli outcome correlati alla malattia.
 - Perfezionamento dei modelli per la stima del rischio per ridurre il rischio residuo ed evitare l'impianto di ICD non necessario.
 - Perfezionamento dei modelli per la stima del rischio per poter includere dati seriati.
 - Ruolo dell'LVOTO nella stima del rischio nei bambini (apparente discrepanza rispetto agli adulti).
- (e) Nuove terapie:
- Utilità clinica degli inibitori della miosina, di altre piccole molecole e delle terapie genetiche emergenti.
- (6) DCM:
- (a) In un numero elevato di casi è tuttora sconosciuta la base genetica della DCM familiare.
- (b) Non sono disponibili dati dettagliati sullo specifico decorso clinico in diverse forme genetiche e non genetiche di DCM.
- (c) Non è noto se i pazienti con DCM rispondano in modo diverso al trattamento farmacologico a seconda dell'eziologia sottostante.
- (d) Resta da definire la strategia ottimale per la prevenzione della SCD. Non esistono dati derivanti da trial clinici prospettici in coorti moderne nelle quali sia stata utilizzata la terapia farmacologica contemporanea. Questa lacuna è particolarmente rilevante per i pazienti con DCM e LVEF >35%.
- (e) Mancano raccomandazioni sull'attività sportiva e sull'utilità della terapia farmacologica profilattica per prevenire l'insorgenza di DCM nei portatori genetici.
- (7) NDLCV:
- (a) Prevalenza della malattia.
- (b) Storia naturale e risposta al trattamento.
- (c) Prevenzione della SCD.
- (d) Raccomandazioni sull'attività sportiva.

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

- (8) ARVC:
 - (a) Mancano RCT sulle terapie per il trattamento delle aritmie e dello scompenso cardiaco.
 - (b) Gli studi sugli effetti dell'esercizio fisico sono in gran parte retrospettivi.
 - (c) Gli studi sull'incidenza e la prognosi dello scompenso cardiaco sono limitati.
 - (d) Mancano studi sulla frequenza e sulle modalità dello screening clinico nei familiari asintomatici.
- (9) Cardiomiopatia restrittiva:
 - (a) Prevenzione della SCD.
- (10) Cardiomiopatie metaboliche e sindromiche:
 - (a) Mancano studi randomizzati o ampi studi osservazionali di coorte sul ruolo delle nuove terapie mirate alla via RAS/MAPK (trametinib).
 - (b) Esistono solamente pochi studi di outcome a lungo termine sul rimodellamento ventricolare nella RAS-HCM.
 - (c) Il calcolatore HCM Risk-Kids non è stato validato in pazienti pediatriche con RAS-HCM. Mancano dati sulla stratificazione del rischio di SCD anche se sono stati identificati i potenziali fattori di rischio.
 - (d) Mancano studi sul timing ottimale per iniziare la ERT negli adolescenti e negli adulti con malattia di Pompe ad esordio tardivo.
 - (e) Mancano protocolli standardizzati per il trattamento dei pazienti con cross-reattività immunologica con effetti negativi.
 - (f) Manca una standardizzazione degli endpoint clinici negli studi sulla ERT e sulla terapia chaperonica.
 - (g) Mancano confronti diretti tra agalsidasi alfa e beta.
 - (h) Resta da definire il timing ottimale per iniziare il trattamento in pazienti asintomatici di sesso femminile con malattia non classica.
- (11) Amiloidosi:
 - (a) Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di tafamidis nei pazienti in classe NYHA III.
- (b) Restano da definire chiaramente la stratificazione del rischio di SCD e le indicazioni all'impianto di ICD, tenendo conto dell'aspettativa di vita stimata, del rischio concorrenziale di mortalità non cardiovascolare e dell'elevata incidenza di attività elettrica senza polso.
- (c) Resta da definire chiaramente la necessità della terapia farmacologica nei pazienti con amiloidosi cardiaca e interessamento cardiaco subclinico (pazienti asintomatici, con scintigrafia positiva ed esame ecocardiografico negativo).
- (12) Sport:
 - (a) "Return to play" per i pazienti con cardiomiopatie a basso rischio (e come definire il basso rischio in rapporto all'esercizio fisico).
 - (b) Rischio di SCD e raccomandazioni sull'esercizio fisico nei portatori genici fenotipo-negativi.
 - (c) Ruolo dell'esercizio fisico nell'espressione e nella progressione della malattia.
 - (d) Sono necessari ampi studi prospettici randomizzati dotati di adeguata potenza statistica per fornire raccomandazioni basate sull'evidenza sulla prescrizione ottimale dell'esercizio fisico senza compromettere la sicurezza.
- (13) Questioni riproduttive:
 - (a) Per alcune cardiomiopatie mancano dati di outcome specifici relativi alla gravidanza.
 - (b) Mancano studi randomizzati sull'impiego degli AAD e dei farmaci per lo scompenso cardiaco e sugli interventi in gravidanza.
- (14) Interventi non cardiaci:
 - (a) Mancano dati di outcome specifici sul rischio associato agli interventi non cardiaci.
- (15) Trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con cardiomiopatia:
 - (a) Mancano dati sull'impatto delle comorbidità sulla penetranza, la gravità e l'outcome delle cardiomiopatie.

16. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": I MESSAGGI DELLE LINEE GUIDA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per l'erogazione del servizio di team multidisciplinari per le cardiomiopatie		
Si raccomanda che tutti i pazienti con cardiomiopatia ed i loro familiari abbiano accesso ad un team multidisciplinare esperto nella diagnosi e trattamento delle cardiomiopatie.	I	C
In tutti gli adolescenti con cardiomiopatia si raccomanda una preparazione tempestiva e adeguata per la transizione delle cure dai servizi pediatrici a quelli per adulti, compresa una consultazione congiunta.	I	C
Raccomandazioni per il work-up diagnostico nelle cardiomiopatie		
Si raccomanda che tutti i pazienti con cardiomiopatia sospetta o accertata siano sottoposti a valutazione sistematica mediante approccio multiparametrico che preveda la valutazione clinica, l'analisi del pedigree, l'ECG, il monitoraggio Holter, test di laboratorio e l'imaging multimodale.	I	C
Si raccomanda che tutti i pazienti con sospetta cardiomiopatia siano sottoposti a valutazione della storia familiare con ricostruzione dell'albero genealogico di tre-quattro generazioni in maniera da facilitare la diagnosi, acquisire indizi sull'eziologia sottostante, determinare il pattern di ereditarietà e identificare i parenti a rischio.	I	C
Raccomandazione per i test di laboratorio nella diagnosi delle cardiomiopatie		
I test di laboratorio routinari (di primo livello)c sono raccomandati in tutti i pazienti con cardiomiopatia sospetta o accertata per valutare l'eziologia, determinare la gravità della malattia e facilitare l'identificazione di manifestazioni extracardiache e la valutazione della disfunzione d'organo secondaria.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazione per la valutazione ecocardiografica dei pazienti con cardiomiopatia		
Alla valutazione iniziale e durante il follow-up, in tutti i pazienti con cardiomiopatia si raccomanda una disamina completa delle dimensioni cardiache, della funzione sistolica LV e RV (regionale e globale) e della funzione diastolica LV per monitorare la progressione della malattia e facilitare la stratificazione del rischio e il trattamento.	I	B
Raccomandazione per l'indicazione alla risonanza magnetica cardiaca nei pazienti con cardiomiopatia		
La CMR con mezzo di contrasto è raccomandata alla valutazione iniziale nei pazienti con cardiomiopatia.	I	B
Raccomandazione per la tomografia computerizzata e le tecniche di medicina nucleare		
La scintigrafia con tracciante osseo (DPD/PYP/HMDP) è raccomandata nei pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca ATTR-relata per facilitare la diagnosi.	I	B
Raccomandazioni per il test e il counseling genetico nelle cardiomiopatie		
Counseling genetico		
Il counseling genetico ad opera di professionisti sanitari adeguatamente formati, che comprenda l'educazione genetica atta ad indirizzare il processo decisionale e il supporto psicosociale, è raccomandato per le famiglie con cardiomiopatia ereditaria accertata o sospetta, a prescindere se sia stato preso in considerazione di eseguire il test genetico.	I	B
Si raccomanda che il test genetico per le cardiomiopatie sia eseguito avendo accesso ad un team multidisciplinare, esperto nelle modalità del test genetico, nell'interpretazione delle varianti di sequenza e nell'applicazione clinica del test genetico, generalmente presso un centro specializzato per le cardiomiopatie o nel contesto di un network che offra competenze analoghe.	I	B
Il counseling genetico pre- e post-test è raccomandato in tutti i soggetti sottoposti a test genetico per cardiomiopatia.	I	B
Quando la famiglia intende sottoporsi a test diagnostico prenatale, si raccomanda che questo venga eseguito tempestivamente per consentire di prendere le decisioni relative alla prosecuzione o al coordinamento della gravidanza.	I	C
Pazienti indice		
Il test genetico è raccomandato nei pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per cardiomiopatia laddove possa rivelarsi utile per formulare la diagnosi, predire la prognosi, stratificare il trattamento o per la gestione riproduttiva del paziente o quando consenta lo screening genetico a cascata dei parenti che altrimenti dovrebbero essere arruolati in un programma di sorveglianza a lungo termine.	I	B
Il test genetico è raccomandato nei soggetti deceduti con riscontro post-mortem di cardiomiopatia quando una diagnosi genetica potrebbe facilitare la gestione dei parenti in vita.	I	C
Familiari		
Il test genetico a cascata, con counseling pre- e post-test, è raccomandato nei parenti adulti a rischio quando sia stata formulata una diagnosi genetica certa (riscontro di una variante P/LP) in un familiare con cardiomiopatia (cominciando da un parente di primo grado se disponibile e proseguendo poi a cascata).	I	B
Il test diagnostico genetico non è raccomandato nei parenti fenotipo-negativi di un paziente con cardiomiopatia in assenza di una diagnosi genetica certa (riscontro di una variante P/LP) in un familiare.	III	C
Raccomandazione per il trapianto cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia		
In assenza di controindicazioni assolute, il trapianto cardiaco ortotopico è raccomandato nei pazienti eleggibili con cardiomiopatia che presentano scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV) o aritmia ventricolare non trattabile refrattaria alla terapia medica/invasiva/con dispositivi.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale e del flutter atriale nei pazienti con cardiomiopatia		
Terapia anticoagulante		
La terapia anticoagulante orale è raccomandata in tutti i pazienti con HCM o amiloidosi cardiaca e AF o flutter atriale (in assenza di controindicazioni) per ridurre il rischio di ictus e di eventi tromboembolici.	I	B
La terapia anticoagulante orale è raccomandata nei pazienti con DCM, NDLVC o ARVC e AF o flutter atriale che presentano un CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 se uomini e ≥3 se donne per ridurre il rischio di ictus e di eventi tromboembolici.	I	B
Controllo dei sintomi e scompenso cardiaco		
L'ablazione transcateretere della AF è raccomandata per il controllo del ritmo in caso di insuccesso o intolleranza ai farmaci antiaritmici di classe I o III per migliorare i sintomi delle recidive aritmiche nei pazienti con AF parossistica o persistente e cardiomiopatia.	I	B
L'ablazione transcateretere della AF è raccomandata per la risoluzione della disfunzione LV nei pazienti con AF e cardiomiopatia quando sia altamente probabile la componente tachicardia-indotta, indipendentemente dalla sintomatologia.	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Comorbilità e gestione dei fattori di rischio associati		
Nei pazienti con cardiomiopatia si raccomandano le modifiche dello stile di vita e l'instaurazione di una terapia mirata delle condizioni concomitanti per ridurre il carico della AF e la severità dei sintomi.	I	B
Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia		
Raccomandazioni generali		
L'impianto di ICD è raccomandato unicamente nei pazienti con un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale.	I	C
Si raccomanda che l'impianto di ICD sia guidato da un processo decisionale condiviso che: <ul style="list-style-type: none"> • sia basato sull'evidenza; • tenga conto delle preferenze, dei principi, delle circostanze e dei valori di ciascun paziente; e • si assicuri che il paziente abbia compreso i benefici, gli effetti avversi e le possibili conseguenze delle varie opzioni terapeutiche. 	I	C
Si raccomanda che prima di essere sottoposti ad impianto di ICD i pazienti vengano informati del rischio di shock inappropriati, delle complicanze correlate alla procedura e delle implicazioni della terapia in termini di impatto psico-sociale, attività lavorativa e capacità di guidare.	I	C
L'impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti con aritmie ventricolari incessanti fino a quando non sia stato conseguito il controllo dell'aritmia.	III	C
Prevenzione secondaria		
L'impianto di ICD è raccomandato:		
• nei pazienti con HCM, DCM e ARVC sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a VT/VF o con aritmia ventricolare sostenuta spontanea con conseguenti episodi sincopali o compromissione emodinamica in assenza di cause reversibili.	I	B
• nei pazienti con NDLVC e RCM sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a VT/VF o con aritmia ventricolare sostenuta spontanea con conseguenti episodi sincopali o compromissione emodinamica in assenza di cause reversibili.	I	C
Prevenzione primaria		
In tutti i pazienti con cardiomiopatia senza storia pregressa di arresto cardiaco/aritmia ventricolare sostenuta si raccomanda di eseguire un'accurata stratificazione del rischio di SCD alla valutazione iniziale e successivamente ogni 1-2 anni o quando si verifichi un cambiamento delle condizioni cliniche.	I	C
L'utilizzo, se disponibili, di algoritmi/score validati per la stratificazione del rischio di SCD per facilitare il processo decisionale relativo all'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con HCM.	I	B
Scelta dell'ICD		
In caso di indicazione all'impianto di ICD si raccomanda di valutare se il paziente possa trarre beneficio dalla CRT.	I	A
Raccomandazioni per il follow-up di routine nei pazienti con cardiomiopatia		
Si raccomanda che tutti i pazienti clinicamente stabili affetti da cardiomiopatia siano sottoposti a follow-up routinario adottando un approccio multiparametrico che preveda l'esecuzione di un ECG e dell'esame ecocardiografico ogni 1-2 anni.	I	C
La valutazione clinica con ECG e imaging multimodale è raccomandata nei pazienti con cardiomiopatia ogniqualvolta si verifichi una variazione sostanziale o inattesa dei sintomi.	I	C
Raccomandazioni per lo screening familiare e la valutazione di follow-up dei parenti		
Dopo il test genetico a cascata, nei parenti di primo grado portatori della stessa variante causativa del probando è raccomandata una valutazione clinica con approccio multiparametrico che preveda l'esecuzione di un ECG e l'imaging cardiaco con follow-up a lungo termine.	I	B
Dopo il test genetico a cascata, si raccomanda che i parenti di primo grado senza fenotipo che non sono portatori della stessa variante causativa del probando siano esentati dal proseguire il follow-up ma siano esortati a richiedere una nuova valutazione nel caso di insorgenza di sintomi o qualora emergano nuovi dati clinicamente rilevanti nei familiari.	I	C
Qualora non sia stata identificata una variante P/LP nel probando o non sia stato eseguito il test genetico, si raccomanda di sottoporre i parenti di primo grado a valutazione clinica iniziale con approccio multiparametrico che preveda l'esecuzione di un ECG e l'imaging cardiaco.	I	C
Raccomandazioni per il supporto psicologico nei pazienti con cardiomiopatia e nei loro familiari		
Si raccomanda che a tutti i soggetti con un familiare affetto da cardiomiopatia deceduto per morte cardiaca improvvisa prematura venga offerto un supporto psicologico da parte di professionisti sanitari adeguatamente formati.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che a tutti i soggetti affetti da cardiomiopatia ereditaria sottoposti ad impianto di defibrillatore cardiaco venga offerto un supporto psicologico da parte di professionisti sanitari adeguatamente formati.	I	B
Raccomandazioni per la valutazione dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro		
In tutti i pazienti con HCM si raccomanda di eseguire alla valutazione iniziale un'ecocardiografia transtoracica 2D e Doppler, sia a riposo sia durante manovra di Valsalva in posizione seduta e semi-supina – e successivamente in posizione eretta quando non sia stato possibile determinare un gradiente – al fine di identificare l'LVOTO.	I	B
Nei pazienti sintomatici con HCM e un gradiente di picco istantaneo a riposo o dopo stimolo <50 mmHg nel tratto di efflusso del LV, si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico 2D e Doppler da sforzo in posizione eretta (se possibile) o semi-supina – al fine di identificare l'LVOTO e l'insufficienza mitralica indotte dallo sforzo.	I	B
Raccomandazioni per il trattamento farmacologico dell'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro		
I beta-bloccanti non vasodilatatori alle dosi massime tollerate sono raccomandati come terapia di prima scelta per migliorare i sintomi nei pazienti con LVOTO a riposo o inducibile.	I	B
Il verapamil e il diltiazem alle dosi massime tollerate sono raccomandati per migliorare i sintomi nei pazienti sintomatici con LVOTO a riposo o inducibile che sono intolleranti o hanno controindicazioni all'uso dei beta-bloccanti.	I	B
La disopiramide alle dosi massime tollerate è raccomandata in aggiunta ad un beta-bloccante (o, se non fattibile, in aggiunta a verapamil o diltiazem) per migliorare i sintomi nei pazienti con LVOTO a riposo o inducibile.	I	B
Raccomandazioni per la terapia di riduzione settale		
Si raccomanda che la SRT sia eseguita da operatori esperti facenti parte di un team multidisciplinare esperto nel trattamento della HCM.	I	C
La SRT è raccomandata per migliorare la sintomatologia nei pazienti con gradiente massimo in LVOT ≥ 50 mmHg a riposo o dopo stimolo, che sono in classe funzionale NYHA/Ross III-IV nonostante terapia alle dosi massime tollerate.	I	B
La miectomia settale, piuttosto che l'ASA, è raccomandata sia nei bambini con indicazione a SRT sia nei pazienti adulti con indicazione a SRT e con altre lesioni che richiedono il trattamento chirurgico (es. anomalie della valvola mitrale).	I	C
Raccomandazioni aggiuntive per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica		
Prevenzione secondaria		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a VT/VF o con VT sostenuta spontanea associata a compromissione emodinamica.	I	B
Prevenzione primaria		
L'uso del calcolatore HCM Risk-SCD è raccomandato per stimare il rischio di morte improvvisa a 5 anni nei pazienti di età ≥ 16 anni ai fini della prevenzione primaria.	I	B
L'uso di modelli validati per la stima del rischio specificatamente in età pediatrica (es. HCM Risk-Kids) è raccomandato per stimare il rischio di morte improvvisa a 5 anni nei pazienti di età <16 anni ai fini della prevenzione primaria.	I	B
Si raccomanda di stimare il rischio di SCD a 5 anni alla valutazione iniziale e successivamente ogni 1-2 anni o quando si verifichi un cambiamento delle condizioni cliniche.	I	B
Raccomandazione per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa		
Prevenzione secondaria		
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con DCM sopravvissuti ad un arresto cardiaco o con pregressa aritmia ventricolare associata a compromissione emodinamica.	I	B
Raccomandazione per il monitoraggio elettrocardiografico a riposo e ambulatoriale nei pazienti con cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro		
Il monitoraggio ECG ambulatoriale è raccomandato nei pazienti con NDLVC per facilitare il trattamento e la stratificazione del rischio e deve essere eseguito ogni 12 mesi o quando si verifichi un cambiamento delle condizioni cliniche.	I	C
Raccomandazione per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro		
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con NDLVC sopravvissuti ad un arresto cardiaco o con pregressa aritmia ventricolare associata a compromissione emodinamica.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazione per il monitoraggio ECG a riposo e ambulatoriale nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro		
Il monitoraggio ECG ambulatoriale è raccomandato nei pazienti con ARVC per facilitare la diagnosi, il trattamento e la stratificazione del rischio e deve essere eseguito ogni 12 mesi.	I	C
Raccomandazione per la terapia antiaritmica nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro		
La terapia beta-bloccante è raccomandata nei pazienti con ARVC che presentano VE, NSVT e VT.	I	C
Raccomandazione per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro		
Prevenzione secondaria		
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con ARVC sopravvissuti ad un arresto cardiaco o con pregressa aritmia ventricolare associata a compromissione emodinamica.	I	A
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con cardiomiopatia restrittiva		
Si raccomanda di utilizzare l'imaging multimodale per differenziare la RCM dalla HCM o DCM con fisiologia restrittiva.	I	C
Si raccomanda di eseguire al basale indagini cardiache e non cardiache per valutare il coinvolgimento del sistema neuromuscolare e la presenza di altri disturbi sindromici.	I	C
Il cateterismo cardiaco è raccomandato in tutti i bambini con RCM per misurare la pressione arteriosa polmonare e le PVR al momento della diagnosi e ogni 6-12 mesi per valutare eventuali variazioni delle PVR.	I	B
L'impianto di ICD è raccomandato per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità da ogni causa nei pazienti con RCM sopravvissuti ad un arresto cardiaco o con pregressa aritmia ventricolare associata a compromissione emodinamica.	I	C
Raccomandazioni per l'esercizio fisico nei pazienti con cardiomiopatia		
Tutte le cardiomiopatie		
In tutti i soggetti con cardiomiopatia abili all'esercizio è raccomandata un'attività fisica regolare di bassa-moderata intensità.	I	C
In tutti i pazienti con cardiomiopatia è raccomandata una valutazione del rischio personalizzata per la prescrizione dell'attività fisica.	I	C
HCM		
L'esercizio fisico ad alta intensità, compreso lo sport agonistico, non è raccomandato nei soggetti ad alto rischio e nei soggetti con ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro a riposo o inducibile o con aritmie ventricolari complesse indotte dallo sforzo.	III	C
ARVC		
L'esercizio fisico di moderata e/o ad alta intensità, compreso lo sport agonistico, non è raccomandato nei soggetti con ARVC.	III	B
DCM e NDLVC		
L'esercizio fisico ad alta intensità, compreso lo sport agonistico, non è raccomandato nei soggetti sintomatici e in quelli con frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$, aritmie indotte dallo sforzo e varianti patogene di <i>LMNA</i> e <i>TMEM43</i> .	III	C
Raccomandazioni per le questioni riproduttive nelle pazienti con cardiomiopatia		
Prima della gravidanza, in tutte le donne si raccomanda la stima del rischio e un intervento di counseling utilizzando la classificazione WHO modificata per la valutazione del rischio materno.	I	C
In tutte le donne in età fertile e nei loro partner è raccomandato un intervento di counseling sulle misure contraccettive sicure ed efficaci.	I	C
Prima del concepimento, in tutti gli uomini e le donne è raccomandato un intervento di counseling sul rischio di trasmissione della malattia.	I	C
Nella maggior parte delle donne con cardiomiopatia è raccomandato il parto vaginale, a meno che non abbiano un'indicazione ostetrica al parto cesareo, presentino scompenso cardiaco severo (EF <30% o classe NYHA III-IV) od ostruzioni severe al tratto di efflusso o siano in terapia anticoagulante al momento del travaglio.	I	C
Prima della gravidanza si raccomanda di rivedere accuratamente la sicurezza della terapia farmacologica ed eventualmente modificarla in base alla relativa tollerabilità in gravidanza.	I	C
Nelle pazienti con AF è raccomandata la terapia anticoagulante con LMWH o VKA a seconda della fase di gravidanza.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la chirurgia non cardiaca nei pazienti con cardiomiopatia		
In tutti i pazienti con cardiomiopatia candidati a chirurgia è raccomandato il monitoraggio ECG perioperatorio.	I	C
Nei pazienti affetti da cardiomiopatia con HF sospetto o accertato candidati a intervento di NCS a rischio intermedio-alto si raccomanda di valutare la funzione LV all'ecocardiografia (e l'entità dell'LVOTO nei pazienti con HCM) e di misurare i livelli di BNP/NT-proBNP, a meno che tali accertamenti non siano già stati eseguiti di recente.	I	B
Nei pazienti candidati a NCS elettiva che presentano genotipi ad alto rischio o concomitanti fattori di rischio per complicanze aritmiche e per HF o severa LVOTO, si raccomanda di eseguire ulteriori accertamenti specialistici prima dell'intervento.	I	C
Nei pazienti di età <65 anni con un parente di primo grado affetto da cardiomiopatia si raccomanda di eseguire un ECG e una TTE, indipendentemente dalla sintomatologia, prima dell'intervento di NCS.	I	C
Raccomandazione per il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con cardiomiopatia		
Quale parte integrante della gestione dei pazienti con cardiomiopatia si raccomanda di identificare e trattare i fattori di rischio e le patologie concomitanti.	I	C

2D, bidimensionale; AF, fibrillazione atriale; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ASA, alcolizzazione settale; ATTR, amiloidosi da transtiretina; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco congestizio o disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti)-malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; CMR, risonanza magnetica cardiaca; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; DCM, cardiomiopatia dilatativa; DPD, 3,3-difosfono-1,2-acido propan-dicarbossilico; ECG, elettrocardiogramma; EF, frazione di eiezione; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; HF, scompenso cardiaco; HMDP, idrossimetilene difosfonato; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LMNA, lamina A/C; LMWH, eparina a basso peso molecolare; LV, ventricolo sinistro/ventricolare sinistra; LVOT, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; LVOTO, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro; NCS, chirurgia non cardiaca; NDLVC, cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro; NSVT, tachicardia ventricolare non sostenuta; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; NYHA, New York Heart Association; P/LP, patogena/probabilmente patogena; PVR, resistenze vascolari polmonari; PYP, pirofosfato; RCM, cardiomiopatia restrittiva; RV, ventricolare destra; SCD, morte cardiaca improvvisa; SRT, terapia di riduzione settale; TMEM43, proteina transmembrana 43; TTE, ecocardiografia transtoracica; VE, extrasistolia ventricolare; VF, fibrillazione ventricolare; VKA, antagonisti della vitamina K; VT, tachicardia ventricolare; WHO, Organizzazione Mondiale della Sanità.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

17. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal*.

BIBLIOGRAFIA

1. Authors/Task Force Members; Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
3. Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* 2022;24:1307–1367. <https://doi.org/10.1093/europace/euac030>
4. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrievaux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;16:e301–e372. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
5. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Boffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol* 2020; 319:106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>
6. Biesecker LG, Adam MP, Alkuraya FS, Amemiya AR, Bamshad MJ, Beck AE, et al. A dyadic approach to the delineation of diagnostic entities in clinical genomics. *Am J Hum Genet* 2021;108:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.11.013>
7. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2046–2072. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1644>

8. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, Pilotto A, Narula N, Favalli V, et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor A. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:27–36. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963520>
9. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;37:1850–1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727>
10. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;31:806–14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>
11. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J* 2022;43:4679–4693. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac543>
12. van Waning JJ, Caliskan K, Michels M, Schinkel AFL, Hirsch A, Dalinghaus M, et al. Cardiac phenotypes, genetics, and risks in familial noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1601–1611. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.085>
13. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;38:3449–3460. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx545>
14. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008;117: 2893–2901. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746164>
15. Probst S, Oechslin E, Schuler P, Greutmann M, Boye P, Knirsch W, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:367–374. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.959270>
16. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Pfefferkorn JE. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:232–239. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.903898>
17. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk popula-

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

tions. *Circulation* 2014;130:475–483. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554>

18. Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart* 2013;99:401–408. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303418>

19. de la Chica JA, Gomez-Talavera S, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Lunar I, Oliva B, Fernandez-Alvira JM, et al. Association between left ventricular noncompaction and vigorous physical activity. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1723–1733. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.030>

20. Jensen B, van der Wal AC, Moorman AFM, Christoffels VM. Excessive trabeculations in noncompaction do not have the embryonic identity. *Int J Cardiol* 2017;227:325–330. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.089>

21. Faber JW, D'Silva A, Christoffels VM, Jensen B. Lack of morphometric evidence for ventricular compaction in humans. *J Cardiol* 2021;78:397–405. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2021.03.006>

22. Anderson RH, Jensen B, Mohun TJ, Petersen SE, Aung N, Zemrak F, et al. Key questions relating to left ventricular noncompaction cardiomyopathy: is the emperor still wearing any clothes? *Can J Cardiol* 2017;33:747–757. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.01.017>

23. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8–27. <https://doi.org/10.1002/ehf.424>

24. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;121:722–730. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309711>

25. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:531–547. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.105>

26. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987;59:183–184. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(87\)80107-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(87)80107-8)

27. Agnarsson UT, Hardarson T, Hallgrímsson J, Sigfusson N. The prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in men: an echocardiographic population screening study with a review of death records. *J Intern Med* 1992;232:499–506. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00623.x>

28. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995;92:785–789. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.4.785>

29. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1590–1595. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00039-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00039-X)

30. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;93:1510–1514. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.007>

31. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* 2004;116:14–18. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.05.009>

32. Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct* 2006;36:225–227. <https://doi.org/10.1258/004947506778604904>

33. Basavarajiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1033–1039. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.055>

34. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;348:1639–1646. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021737>

35. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;348:1647–1655. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021715>

36. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela AL, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol* 1997;146:385–393. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009291>

37. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ III. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 1989;80:564–572. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.3.564>

38. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. *Circulation* 2008;117:79–84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671735>

39. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol* 2004;97:499–501. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.037>

40. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;296:1593–1601. <https://doi.org/10.1001/jama.296.13.1593>

41. Migliore F, Zorzi A, Michieli P, Perazzo M, Marra M, Siciliano M, Rigato I, et al. Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening. *Circulation* 2012;125:529–538. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055673>

42. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2293–2302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.462>

43. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2019;140:31–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934>

44. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233–241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505517>

45. Goli R, Li J, Brandimarto J, Levine LD, Riis V, McAfee Q, et al. Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2021;143:1852–1862. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395>

46. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet* 2018;55:261–268. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105080>

47. Tini G, Sessarego E, Benenati S, Vianello PF, Musumeci B, Autore C, et al. Yield of bone scintigraphy screening for transthyretin-related cardiac amyloidosis in different conditions: methodological issues and clinical implications. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13665. <https://doi.org/10.1111/eci.13665>

48. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2342–2351. <https://doi.org/10.1002/ehf.2532>

49. Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, Wassall R, Salmi S, Halliday BP, et al. Genetic architecture of acute myocarditis and the overlap with inherited cardiomyopathy. *Circulation* 2022;146:1123–1134. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058457>

50. Tiron C, Campuzano O, Fernandez-Falgueras A, Alcalde M, Loma-Osorio P, Zamora E, et al. Prevalence of pathogenic variants in cardiomyopathy-associated genes in myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2022;15:e003408. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003408>

51. Seidel F, Holtgrewe M, Al-Wakeel-Marquard N, Opgen-Rhein B, Dartsch J, Herbst C, et al. Pathogenic variants associated with dilated cardiomyopathy predict outcome in pediatric myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e003250. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003250>

52. Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, Sardo Infirri L, Mohiddin SA, Mazzanti A, et al. Acute myocarditis associated with desmosomal gene variants. *JACC Heart Fail* 2022;10:714–727. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.06.013>

53. Cardim N, Freitas A, Brito D. From hypertrophic cardiomyopathy centers to inherited cardiovascular disease centers in Europe. A small or a major step? A position paper from the Nucleus of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the Portuguese Society of Cardiology. *Rev Port Cardiol* 2011;30:829–835. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2011.09.005>

54. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, et al. Plan of action for inherited cardiovascular diseases: synthesis of recommendations and action algorithms. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:300–309. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.031>

55. Vriz O, AlSergani H, Elshaer AN, Shaik A, Mushtaq AH, Lioncino M, et al. A complex unit for a complex disease: the HCM-Family Unit. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021;92. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.2147>

56. Basso C, Aguilera B, Banner J, Kohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;471:691–705. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2221-0>

57. Fellmann F, van El CG, Charron P, Michaud K, Howard HC, Boers SN, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1763–1773. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0445-y>

58. de Hosson M, Goossens PJJ, De Backer J, De Wolf D, Van Hecke A. Needs and experiences of adolescents with congenital heart disease and parents in the transitional process: a qualitative study. *J Pediatr Nurs* 2021;61:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.03.016>

59. de Hosson M, De Backer J, De Wolf D, De Groote K, Demulier L, Mels S, et al. Development of a transition program for adolescents with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2020;179:339–348. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03515-4>

60. Tini G, Vianello PF, Rizzola G, La Malfa G, Porto I, Canepa M. Telehealth monitoring for hypertrophic cardiomyopathy and amyloid cardiomyopathy patients: lessons from the coronavirus disease 2019 lockdown in Italy. *J Cardiovasc Med* 2020;21:622–623. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001024>

61. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011. In: The European Parliament and the Council of the European Union, (ed); 2011. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52022DC0210> (5 April 2023 date last accessed).

62. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical

phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448–1458. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs397>

63. Elliott P, Charron P, Blanes JR, Tavazzi L, Tendera M, Konte M, et al. European cardiomyopathy pilot registry: EURObservational research programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:164–173. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv497>

64. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, Oldenburg RA, Frohn-Mulder IME, van Slegtenhorst MA, et al. Outcomes of contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e001896. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001896>

65. Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N, Jensen MK, Axelsson A, Wohlfahrt J, et al. Risk of cardiomyopathy in younger persons with a family history of death from cardiomyopathy: a nationwide family study in a cohort of 3.9 million persons. *Circulation* 2015;132:1013–1019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013478>

66. Gimeno JR, Lacunza J, Garcia-Alberola A, Cerdan MC, Oliva MJ, Garcia-Molina E, et al. Penetrance and risk profile in inherited cardiac diseases studied in a dedicated screening clinic. *Am J Cardiol* 2009;104:406–410. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.03.055>

67. Ploski R, Rydzanicz M, Ksiaczek TM, Franaszczyk M, Pollak A, Kosinska J, et al. Evidence for troponin C (TNNC1) as a gene for autosomal recessive restrictive cardiomyopathy with fatal outcome in infancy. *Am J Med Genet A* 2016;170:3241–3248. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37860>

68. Surmacz R, Franaszczyk M, Pyda M, Ploski R, Bilinska ZT, Bobkowski W. Autosomal recessive transmission of familial nonsyndromic dilated cardiomyopathy due to compound desmoplakin gene mutations. *Pol Arch Intern Med* 2018;128:785–787. <https://doi.org/10.20452/pamw.4365>

69. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

69a. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>. In press.

70. Bonny A, Lellouche N, Ditah I, Hidden-Lucet F, Yitemben MT, Granger B, et al. C-reactive protein in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and relationship with ventricular tachycardia. *Cardiol Res Pract* 2010;2010:919783. <https://doi.org/10.4061/2010/919783>

71. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1075–1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez178>

72. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy—an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:237–253. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev229>

73. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>

74. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721–740. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet123>

75. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq271>

76. Liu D, Hu K, Nordbeck P, Ertl G, Störk S, Weidemann F. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res* 2016;21:21. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0216-y>

77. Haugaa KH, Hasselberg NE, Edvardsen T. Mechanical dispersion by strain echocardiography: a predictor of ventricular arrhythmias in subjects with lamin A/C mutations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:104–106. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.04.029>

78. Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, et al. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:667–673. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.02.004>

79. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:503–513. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.011>

80. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:613–621. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev005>

81. Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivetto I, Limongelli G, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol* 2019;4:918–927. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2861>

82. Lopez L, Frommelt PC, Colan SD, Trachtenberg FL, Gongwer R, Stylianou M, et al. Pediatric heart network echocardiographic Z scores: comparison with other published models. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:185–192. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.09.019>

83. Adabag AS, Kuskowski MA, Maron BJ. Determinants for clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;98:1507–1511. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.029>

84. Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699–1708. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00390-8](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00390-8)

85. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:437–444. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(83\)80269-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(83)80269-1)

86. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021332>

87. Nistri S, Olivetto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98:960–965. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.013>

88. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, Mertens BJ, Atsma DE, Schaliij MJ, et al. Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004052. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004052>

89. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216–225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500>

90. Alba AC, Gaztanaga J, Foroutan F, Thavendiranathan P, Merlo M, Alonso-Rodriguez D, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement for the prediction of cardiovascular outcomes in dilated cardiomyopathy: an international, multi-institutional study of the MINICOR group. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010105. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010105>

91. Leong DP, Chakraborty A, Shipp N, Molaei P, Madsen PL, Joerg L, et al. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *Eur Heart J* 2012;33:640–648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr391>

92. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, et al. 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;45:860–865. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.070>

93. Pielies GE, Grosse-Wortmann L, Hader M, Fatah M, Chungsomprasong P, Slorach C, et al. Association of echocardiographic parameters of right ventricular remodeling and myocardial performance with modified task force criteria in adolescents with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e007693. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007693>

94. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 2008;133:1426–1435. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2784>

95. Skold CM, Larsen FF, Rasmussen E, Pehrsson SK, Eklund AG. Determination of cardiac involvement in sarcoidosis by magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography. *J Intern Med* 2002;252:465–471. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01058.x>

96. Joyce E, Ninaber MK, Katsanos S, Debonnaire P, Kamperidis V, Bax JJ, et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail* 2015;17:51–62. <https://doi.org/10.1002/ehf.205>

97. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10:e005588. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005588>

98. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442–1448. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353>

99. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28:1228–1235. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153>

100. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A,

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

Giannoni A, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909–920. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011>

101. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1663–1671. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.070>

102. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, et al. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1971–1980. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.035>

103. Steeden JA, Quail M, Gotschy A, Mortensen KH, Hauptmann A, Arridge S, et al. Rapid whole-heart CMR with single volume super-resolution. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22:56. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00651-x>

104. Kiblböck D, Reiter C, Kammler J, Schmit P, Blesberger H, Kellermair J, et al. Artefacts in 1.5 Tesla and 3 Tesla cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with leadless cardiac pacemakers. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;20:47. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0469-4>

105. Rajiah P, Kay F, Bolen M, Patel AR, Landers L. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with cardiac implantable electronic devices: challenges and solutions. *J Thorac Imaging* 2020;35:W1–W17. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000462>

106. Gandjbakhch E, Dacher JN, Taieb J, Chauvin M, Anselme F, Bartoli A, et al. Joint Position Paper of the Working Group of Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology and the French Society of Diagnostic and Interventional Cardiac and Vascular Imaging on magnetic resonance imaging in patients with cardiac electronic implantable devices. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;113:473–484.

107. Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, Weltin V, McVeigh D, Gucuk Ipek E, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices. *N Engl J Med* 2017;377:2555–2564. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604267>

108. Russo RJ, Costa HS, Silva PD, Anderson JL, Arshad A, Biederman RV, et al. Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. *N Engl J Med* 2017;376:755–764. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603265>

109. Gakenheimer-Smith L, Etheridge SP, Niu MC, Ou Z, Presson AP, Whitaker P, et al. MRI in pediatric and congenital heart disease patients with CIEDs and epicardial or abandoned leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020;43:797–804. <https://doi.org/10.1111/pace.13984>

110. Vigen KK, Reeder SB, Hood MN, Steckner M, Leiner T, Dombroski DA, et al. Recommendations for imaging patients with cardiac implantable electronic devices (CIEDs). *J Magn Reson Imaging* 2021;53:1311–1317. <https://doi.org/10.1002/jmri.27320>

111. Bhuva AN, Feuchter P, Hawkins A, Cash L, Boubertakh R, Evanson J, et al. MRI for patients with cardiac implantable electronic devices: simplifying complexity with a 'one-stop' service model. *BMJ Qual Saf* 2019;28:853–858. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2018-009079>

112. Seewoster T, Lobe S, Hilbert S, Bollmann A, Sommer P, Lindemann F, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with cardiac implantable electronic devices: best practice and real-world experience. *Europace* 2019;21:1220–1228. <https://doi.org/10.1093/europace/euz112>

113. Stühlinger M, Burri H, Vernooij K, Garcia R, Lenarczyk R, Sultan A, et al. EHRA consensus on prevention and management of interference due to medical procedures in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2022;24:1512–1537. <https://doi.org/10.1093/europace/ueac040>

114. Primary P, Ian Paterson D, White JA, Butler CR, Connelly KA, Guerra PG, et al. 2021 Update on safety of magnetic resonance imaging: joint statement from Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol* 2021;37:835–847. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.012>

115. Messroghli DR, Moon JK, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>

116. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:69–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.026>

117. Nordin S, Kozor R, Vijapurapu R, Augusto JB, Knott KD, Captur G, et al. Myocardial storage, inflammation, and cardiac phenotype in Fabry disease after one year of enzyme replacement therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009430. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009430>

118. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016;316:952–961. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12126>

119. Andreini D, Dello Russo A, Pontone G, Mushtaq S, Conte E, Perchinunno M, et al. CMR for identifying the substrate of ventricular arrhythmia in patients with normal echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:410–421. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.04.023>

120. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, et al. Outcome in dilated cardiomyopathy related to the extent, location, and pattern of late gadolinium enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1645–1655. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.015>

121. Barison A, Aimo A, Ortalda A, Todiere G, Grigoratos C, Passino C, et al. Late gadolinium enhancement as a predictor of functional recovery, need for defibrillator implantation and prognosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;250:195–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.043>

122. Holmstrom M, Kivisto S, Helio T, Jurkko R, Kaartinen M, Anttila M, et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:30. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-30>

123. Olivetto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:559–566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.047>

124. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, Kwong RY, Desai MY, Dolman SF, et al. Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM registry. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2333–2345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1057>

125. Miller RJH, Heidary S, Pavlovic A, Schlachter A, Dash R, Fleischmann D, et al. Defining genotype-phenotype relationships in patients with hypertrophic cardiomyopathy using cardiovascular magnetic resonance imaging. *PLoS One* 2019;14:e0217612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217612>

126. Quarta G, Husain SI, Flett AS, Sado DM, Chao CY, Tome Esteban MT, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:16. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-16>

127. Menghetti L, Basso C, Nava A, Angelini A, Thiene G. Spin-echo nuclear magnetic resonance for tissue characterisation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 1996;76:467–470. <https://doi.org/10.1136/hrt.76.6.467>

128. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;115:1710–1720. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660241>

129. Aquaro GD, Barison A, Todiere G, Grigoratos C, Ait Ali L, Di Bella G, et al. Usefulness of combined functional assessment by cardiac magnetic resonance and tissue characterization versus task force criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:1730–1736. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.056>

130. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:101–105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045>

131. Masso AH, Uribe C, Willerson JT, Cheong BY, Davis BR. Left ventricular noncompaction detected by cardiac magnetic resonance screening: a reexamination of diagnostic criteria. *Tex Heart Inst J* 2020;47:183–193. <https://doi.org/10.14503/THIJ-19-7157>

132. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, Posch M, Klaassen S, Lehmkuhl L, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol* 2012;22:2699–2709. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2554-7>

133. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2010;31:1098–1104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp595>

134. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:392–398. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000070>

135. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:14. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0233-6>

136. Francone M. Role of cardiac magnetic resonance in the evaluation of dilated cardiomyopathy: diagnostic contribution and prognostic significance. *ISRN Radiol* 2014;2014:365404. <https://doi.org/10.1155/2014/365404>

137. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017;5:28–38. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017>

138. Klem I, Klein M, Khan M, Yang EY, Nabi F, Ivanov A, et al. Relationship of LVEF and myocardial scar to long-term mortality risk and mode of death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2021;143:1343–1358. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048477>

139. Rastegar N, Te Riele ASJM, James CA, Bhonsale A, Murray B, Tichnell C, et al. Fibrofatty changes: incidence at cardiac MR imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Radiology* 2016;280:405–412. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016150988>

140. te Riele ASJM, Bhonsale A, James CA, Rastegar N, Murray B, Burt JR, et al. Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1761–1769. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.087>

141. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic

- cardiomyopathy. *Circulation* 2014;130:484–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094>
- 142.** He D, Ye M, Zhang L, Jiang B. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung* 2018;47:122–126. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2017.10.008>
- 143.** Weissler-Snir A, Dorian P, Rakowski H, Care M, Spears D. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy—are there predictors of appropriate therapy? *Heart Rhythm* 2021;18:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.08.009>
- 144.** Raman B, Ariga R, Spartera M, Sivalokanathan S, Chan K, Dass S, et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:157–167. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey135>
- 145.** Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, Shah RV, Chen Y, Heydari B, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:415–422. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000333>
- 146.** Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004;90:645–649. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.014969>
- 147.** Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al. Prognostic value of magnetic resonance phenotype in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2753–2765. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.023>
- 148.** Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Zumbo G, Knight DS, Rosmini S, et al. CMR-verified regression of cardiac AL amyloid after chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:152–154. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.012>
- 149.** Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, Rowczenio D, Gilbertson JA, Whelan CJ, et al. Reduction in CMR derived extracellular volume with patisiran indicates cardiac amyloid regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:189–199. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.043>
- 150.** Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:810–819. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.02.006>
- 151.** Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, Foote L, Carr-White G, Nagel E. T1 and T2 mapping in recognition of early cardiac involvement in systemic sarcoidosis. *Radiology* 2017;285:63–72. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162732>
- 152.** Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2012;97:842–848. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.049957>
- 153.** Dalal D, Tandri H, Judge DP, Amat N, Macedo R, Jain R, et al. Morphologic variants of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy a genetics–magnetic resonance imaging correlation study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1289–1299. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.045>
- 154.** Stokke MK, Castrini AI, Aneq MA, Jensen HK, Madsen T, Hansen J, et al. Absence of ECG Task Force Criteria does not rule out structural changes in genotype positive ARVC patients. *Int J Cardiol* 2020;317:152–158. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.095>
- 155.** Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson–Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24:2151–2155. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.017>
- 156.** Huurman R, van der Velde N, Schinkel AFL, Hassing HC, Budde RPJ, van Sleghthen MA, et al. Contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy: the role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:1144–1154. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac099>
- 157.** Valente AM, Lakdawala NK, Powell AJ, Evans SP, Cirino AL, Orav EJ, et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:230–237. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000037>
- 158.** Germans T, Russel IK, Gotte MJ, Spreeuwenberg MD, Doevendans PA, Pinto YM, et al. How do hypertrophic cardiomyopathy mutations affect myocardial function in carriers with normal wall thickness? Assessment with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:13. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-13>
- 159.** Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, et al. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2518–2523. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.036>
- 160.** Aziz W, Claridge S, Ntalas I, Gould J, de Vecchi A, Razeghi O, et al. Emerging role of cardiac computed tomography in heart failure. *ESC Heart Fail* 2019;6:909–920. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12479>
- 161.** Galand V, Ghoshhajra B, Szymonifka J, Das S, Leclercq C, Martins RP, et al. Utility of computed tomography to predict ventricular arrhythmias in patients with nonischemic cardiomyopathy receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2020;125:607–612. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.003>
- 162.** Palmisano A, Vignale D, Peretto G, Busnardo E, Calcagno C, Campochiaro C, et al. Hybrid FDG-PET/MR or FDG-PET/CT to detect disease activity in patients with persisting arrhythmias after myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:288–292. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.009>
- 163.** Wicks EC, Menezes LJ, Barnes A, Mohiddin SA, Sekhri N, Porter JC, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:757–767. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex340>
- 164.** Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012;53:241–248. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.090662>
- 165.** Bravo PE, Di Carli MF, Dorbala S. Role of PET to evaluate coronary microvascular dysfunction in non-ischemic cardiomyopathies. *Heart Fail Rev* 2017;22:455–464. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9628-1>
- 166.** Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Non-invasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>
- 167.** Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1344–1350. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew325>
- 168.** Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
- 169.** Langer C, Lutz M, Eden M, Ludde M, Hohnhorst M, Gierloff C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT: a validation study on the detection of intramyocardial fibrosis in consecutive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:659–667. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0358-8>
- 170.** Asferg C, Usinger L, Kristensen TS, Abdulla J. Accuracy of multi-slice computed tomography for measurement of left ventricular ejection fraction compared with cardiac magnetic resonance imaging and two-dimensional transthoracic echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:e757–e762. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.02.002>
- 171.** Premaratne M, Shamsaei M, Chow JD, Haddad T, Erthal F, Curran H, et al. Using coronary calcification to exclude an ischemic etiology for cardiomyopathy: a validation study and systematic review. *Int J Cardiol* 2017;230:518–522. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.068>
- 172.** Dweck MR, Abgral R, Trivieri MG, Robson PM, Karakatsanis N, Mani V, et al. Hybrid magnetic resonance imaging and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to diagnose active cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:94–107. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.021>
- 173.** Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, Iso T, Arai M, Oriuchi N, et al. Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004;45:1989–1998.
- 174.** Besler C, Urban D, Watzka S, Lang D, Rommel KP, Kandolf R, et al. Endomyocardial miR-133a levels correlate with myocardial inflammation, improved left ventricular function, and clinical outcome in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1442–1451. <https://doi.org/10.1002/ehf2.579>
- 175.** Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004;147:919–923. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.09.020>
- 176.** Ardehali H, Howard DL, Hairiri A, Qasim A, Hare JM, Baughman KL, et al. A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005;150:459–463. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.10.006>
- 177.** Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZ, et al. Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2020;8:712–724. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.007>
- 178.** Lorenzini M, Norrish G, Field E, Ochoa JP, Cicerchia M, Akhtar MM, et al. Penetration of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:550–559. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.011>
- 179.** Dalal D, James C, Devanagondi R, Tichnell C, Tucker A, Prakasa K, et al. Penetration of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1416–1424. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.045>
- 180.** Claes GR, van Tienen FH, Lindsey P, Krapels IP, Helderma-van den Ende AT, Hoos MB, et al. Hypertrophic remodelling in cardiac regulatory myosin light chain (MYL2) founder mutation carriers. *Eur Heart J* 2016;37:1815–1822. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv522>
- 181.** James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise increases age-related penetration and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1290–1297. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.033>
- 182.** Tadros R, Francis C, Xu X, Vermeer AMC, Harper AR, Huurman R, et al.

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

- Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet* 2021;53:128–134. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00762-2>
- 183.** Harper AR, Goel A, Grace C, Thomson KL, Petersen SE, Xu X, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet* 2021;53:135–142. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00764-0>
- 184.** Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med* 2014;16:601–608. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.204>
- 185.** Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, Espinosa MA, Navarro M, Gallego-Delgado M, et al. Association of genetic variants with outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1682–1699. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.039>
- 186.** Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1480–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.072>
- 187.** Garnier S, Harakalova M, Weiss S, Mokry M, Regitz-Zagrosek V, Hengstenberg C, et al. Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23. *Eur Heart J* 2021;42:2000–2011. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab030>
- 188.** Pua CJ, Tham N, Chin CWL, Walsh R, Khor CC, Toepfer CN, et al. Genetic studies of hypertrophic cardiomyopathy in Singaporeans identify variants in TNNI3 and TNNT2 that are common in Chinese patients. *Circ Genom Precis Med* 2020;13:424–434. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002823>
- 189.** Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, et al. Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2021;144:7–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>
- 190.** James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, Morales A, Judge DP, Syrris P, et al. International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the clinical genome resource framework. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e003273. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003273>
- 191.** Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e002460. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002460>
- 191a.** ClinGen Clinical Genome Resource. <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity> (12 July 2023 date last accessed).
- 192.** Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:1381–1390. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>
- 193.** Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:1391–1398. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01171-4>
- 194.** Watkins H. Time to think differently about sarcomere-negative hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2021;143:2415–2417. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053527>
- 195.** Kumuthini J, Zick B, Balasopoulou A, Chalikiopoulou C, Dandara C, El-Kamah G, et al. The clinical utility of polygenic risk scores in genomic medicine practices: a systematic review. *Hum Genet* 2022;141:1697–1704. <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02452-x>
- 196.** Pirruccello JP, Bick A, Wang M, Chaffin M, Friedman S, Yao J, et al. Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy. *Nat Commun* 2020;11:2254. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15823-7>
- 197.** Biddinger KJ, Jurgens SJ, Maamari D, Gaziano L, Choi SH, Morrill VN, et al. Rare and common genetic variation underlying the risk of hypertrophic cardiomyopathy in a National Biobank. *JAMA Cardiol* 2022;7:715–722. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1061>
- 198.** Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- 199.** Kelly MA, Caleshu C, Morales A, Buchan J, Wolf Z, Harrison SM, et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med* 2018;20:351–359. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.218>
- 200.** Arbustini E, Behr ER, Carrier L, van Duijn C, Evans P, Favalli V, et al. Interpretation and actionability of genetic variants in cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Council on cardiovascular genomics. *Eur Heart J* 2022;43:1901–1916. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab895>
- 201.** National Society of Genetic Counselors Definition Task Force; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006;15:77–83. <https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3>
- 202.** Biesecker BB. Goals of genetic counseling. *Clin Genet* 2001;60:323–330. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.600501.x>
- 203.** Ingles J, Yeates L, Semsarian C. The emerging role of the cardiac genetic counselor. *Heart Rhythm* 2011;8:1958–1962. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.07.017>
- 204.** Bordet C, Brice S, Maupaïn C, Gandjbakhch E, Isidor B, Palmyre A, et al. Psychosocial impact of predictive genetic testing in hereditary heart diseases: the PREDICT study. *J Clin Med* 2020;9:1365. <https://doi.org/10.3390/jcm9051365>
- 205.** Ingles J. Psychological issues in managing families with inherited cardiovascular diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10:a036558. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036558>
- 206.** Edwards A, Gray J, Clarke A, Dundon J, Elwyn G, Gaff C, et al. Interventions to improve risk communication in clinical genetics: systematic review. *Patient Educ Couns* 2008;71:4–25. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.11.026>
- 207.** Austin J, Semaka A, Hadjipavlou G. Conceptualizing genetic counseling as psychotherapy in the era of genomic medicine. *J Genet Couns* 2014;23:903–909. <https://doi.org/10.1007/s10897-014-9728-1>
- 208.** Michie S, Marteau TM, Bobrow M. Genetic counselling: the psychological impact of meeting patients' expectations. *J Med Genet* 1997;34:237–241. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.3.237>
- 209.** Ison HE, Ware SM, Schwantes-An TH, Freeze S, Elmore L, Spoonamore KG. The impact of cardiovascular genetic counseling on patient empowerment. *J Genet Couns* 2019;28:570–577. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1050>
- 210.** Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierckx K. Public Professional Policy Committee (PPPC) of the European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009;17:711–719. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.25>
- 211.** Ormondroyd E, Oates S, Parker M, Blair E, Watkins H. Pre-symptomatic genetic testing for inherited cardiac conditions: a qualitative exploration of psychosocial and ethical implications. *Eur J Hum Genet* 2014;22:88–93. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.81>
- 212.** Spanaki A, O'Curry S, Winter-Beatty J, Mead-Regan S, Hawkins K, English J, et al. Psychosocial adjustment and quality of life in children undergoing screening in a specialist paediatric hypertrophic cardiomyopathy clinic. *Cardiol Young* 2016;26:961–967. <https://doi.org/10.1017/S1047951115001717>
- 213.** Ingles J, Semsarian C. Conveying a probabilistic genetic test result to families with an inherited heart disease. *Heart Rhythm* 2014;11:1073–1078. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.017>
- 214.** Whyte S, Green A, McAllister M, Shipman H. Family communication in inherited cardiovascular conditions in Ireland. *J Genet Couns* 2016;25:1317–1326. <https://doi.org/10.1007/s10897-016-9974-5>
- 215.** Daly MB, Montgomery S, Bingle R, Ruth K. Communicating genetic test results within the family: is it lost in translation? A survey of relatives in the randomized six-step study. *Fam Cancer* 2016;15:697–706. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9889-1>
- 216.** Burns C, McGaughan J, Davis A, Semsarian C, Ingles J. Factors influencing uptake of familial long QT syndrome genetic testing. *Am J Med Genet A* 2016;170A:418–425. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37455>
- 217.** Kaphingst KA, Blanchard M, Milam L, Pokharel M, Elrick A, Goodman MS. Relationships between health literacy and genomics-related knowledge, self-efficacy, perceived importance, and communication in a medically underserved population. *J Health Commun* 2016;21:58–68. <https://doi.org/10.1080/10810730.2016.1144661>
- 218.** Yeates L, McDonald K, Burns C, Semsarian C, Carter S, Ingles J. Decision-making and experiences of preimplantation genetic diagnosis in inherited heart diseases: a qualitative study. *Eur J Hum Genet* 2022;30:187–193. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00963-1>
- 219.** Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, Helm BM, Kannankeril PJ, Semsarian C, et al. Genetic testing for heritable cardiovascular diseases in pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e000086. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000086>
- 220.** Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16–26. <https://doi.org/10.1002/uog.14636>
- 221.** Meiser B, Irlé J, Lobb E, Barlow-Stewart K. Assessment of the content and process of genetic counseling: a critical review of empirical studies. *J Genet Couns* 2008;17:434–451. <https://doi.org/10.1007/s10897-008-9173-0>
- 222.** Waddell-Smith KE, Donoghue T, Oates S, Graham A, Crawford J, Stiles MK, et al. Inpatient detection of cardiac-inherited disease: the impact of improving family history taking. *Open Heart* 2016;3:e000329. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000329>
- 223.** Murray B, Tichnell C, Burch AE, Calkins H, James CA. Strength of the genetic counselor: patient relationship is associated with extent of increased empowerment in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Genet Couns* 2022;31:388–397. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1499>
- 224.** Ingles J, Lind JM, Phongsavan P, Semsarian C. Psychosocial impact of specialized cardiac genetic clinics for hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med* 2008;10:117–120. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181612cc7>
- 225.** Furqan A, Arscott P, Girolami F, Cirino AL, Michels M, Day SM, et al. Care in specialized centers and data sharing increase agreement in hypertrophic cardiomyopathy genetic test interpretation. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001700. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001700>
- 226.** Reuter C, Grove ME, Orland K, Spoonamore K, Caleshu C. Clinical car-

- diovascular genetic counselors take a leading role in team-based variant classification. *J Genet Couns* 2018;27:751–760. <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0175-7>
227. Ingles J, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:625–630. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300368>
228. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010;31:926–935. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq067>
229. Catchpool M, Ramchand J, Martyn M, Hare DL, James PA, Trainer AH, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing and periodic clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy. *Genet Med* 2019;21:2815–2822. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0582-2>
230. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:437–446. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.001003>
231. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015;17:880–888. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.205>
232. Ingles J, Yeates L, O'Brien L, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, et al. Genetic testing for inherited heart diseases: longitudinal impact on health-related quality of life. *Genet Med* 2012;14:749–752. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.47>
233. Friess MR, Marino BS, Cassidy A, Wilmot I, Jefferies JL, Lorts A. Health-related quality of life assessment in children followed in a cardiomyopathy clinic. *Pediatr Cardiol* 2015; 36:516–523. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-1042-z>
234. Wakefield CE, Hanlon LV, Tucker KM, Patenaude AF, Signorelli C, McLoone JK, et al. The psychological impact of genetic information on children: a systematic review. *Genet Med* 2016;18:755–762. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.181>
235. Christian S, Somerville M, Taylor S, Atallah J. When to offer predictive genetic testing to children at risk of an inherited arrhythmia or cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e002300. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002300>
236. MacLeod R, Beach A, Henriques S, Knopp J, Nelson K, Kerzin-Storarr L. Experiences of predictive testing in young people at risk of Huntington's disease, familial cardiomyopathy or hereditary breast and ovarian cancer. *Eur J Hum Genet* 2014;22:396–401. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.143>
237. Knight LM, Miller E, Kovach J, Arcscott P, von Alvensleben JC, Bradley D, et al. Genetic testing and cascade screening in pediatric long QT syndrome and hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2020;17:106–112. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.015>
238. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation* 2018;138:1387–1398. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200>
239. Marey I, Fressart V, Rambaud C, Fornes P, Martin L, Grotto S, et al. Clinical impact of post-mortem genetic testing in cardiac death and cardiomyopathy. *Open Med (Wars)* 2020;15:435–446. <https://doi.org/10.1515/med-2020-0150>
240. Isbister JC, Nowak N, Butters A, Yeates L, Gray B, Sy RW, et al. "Concealed cardiomyopathy" as a cause of previously unexplained sudden cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2021;324:96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.031>
241. Dellefave-Castillo LM, Cirino AL, Callis TE, Esplin ED, Garcia J, Hatchell KE, et al. Assessment of the diagnostic yield of combined cardiomyopathy and arrhythmia genetic testing. *JAMA Cardiol* 2022;7:966–974. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2455>
242. Williams N, Manderski E, Stewart S, Bao R, Tang Y. Lessons learned from testing cardiac channelopathy and cardiomyopathy genes in individuals who died suddenly: a two-year prospective study in a large medical examiner's office with an in-house molecular genetics laboratory and genetic counseling services. *J Genet Couns* 2020;29:293–302. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1157>
243. Isbister JC, Nowak N, Yeates L, Singer ES, Sy RW, Ingles J, et al. Concealed cardiomyopathy in autopsy-inconclusive cases of sudden cardiac death and implications for families. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:2057–2068. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.029>
244. Michie S, Bobrow M, Marteau TM. Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. *J Med Genet* 2001;38:519–526. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.8.519>
245. Rath A, Weintraub R. Overview of cardiomyopathies in childhood. *Front Pediatr* 2021;9:708732. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.708732>
246. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e9–e68. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000682>
247. Kindel SJ, Miller EM, Gupta R, Cripe LH, Hinton RB, Spicer RL, et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012;18:396–403. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.01.017>
248. Norrish G, Field E, McLeod K, Ilin M, Stuart G, Bhole V, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J* 2019;40:986–993. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy798>
249. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867–1876. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1867>
250. Shamszad P, Hall M, Rossano JW, Denfield SW, Knudson JD, Penny DJ, et al. Characteristics and outcomes of heart failure-related intensive care unit admissions in children with cardiomyopathy. *J Card Fail* 2013;19:672–677. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.08.006>
251. Pelliccia F, Alfieri O, Calabro P, Cecchi F, Ferrazzi P, Gragnano F, et al. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: towards the HCM Heart Team. *Int J Cardiol* 2020;304:86–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.021>
252. Law SP, Oron AP, Kemna MS, Albers EL, McMullan DM, Chen JM, et al. Comparison of transplant waitlist outcomes for pediatric candidates supported by ventricular assist devices versus medical therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:442–450. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001503>
253. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007;28:1319–1325. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl416>
254. Yunis KA, Bitar FF, Hayek P, Mroueh SM, Mikati M. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol* 1999;16:17–21. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993830>
255. Brickman WJ, Silverman BL. Cardiovascular effects of growth hormone. *Endocrine* 2000;12:153–161. <https://doi.org/10.1385/ENDO.12.2.153>
256. Monda E, Rubino M, Lioncino M, Di Fraia F, Pacileo R, Verrillo F, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in children: pathophysiology, diagnosis, and treatment of non-sarcomeric causes. *Front Pediatr* 2021;9:632293. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.632293>
257. Fouray D, Care M, Siminovich KA, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, et al. Prevalence and clinical implication of double mutations in hypertrophic cardiomyopathy: revisiting the gene-dose effect. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001685. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001685>
258. Kaltenecker E, Schleihau J, Meierhofer C, Shehu N, Mkrtchyan N, Hager A, et al. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9:S299–S309. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.05.01>
259. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;148:671–676.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.033>
260. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:73–80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31765>
261. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol* 2015;39:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2015.01.002>
262. Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int J Cardiol* 2017;245:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.068>
263. Lioncino M, Monda E, Verrillo F, Moscarella E, Calcagni G, Drago F, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies: diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management. *Heart Fail Clin* 2022;18:19–29. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.004>
264. Calcagni G, Adorasio R, Martinelli S, Grutter G, Baban A, Versacci P, et al. Clinical presentation and natural history of hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Fail Clin* 2018;14:225–235. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.12.005>
265. Poterucha JT, Johnson JN, O'Leary PW, Connolly HM, Niaz T, Maleszewski JJ, et al. Surgical ventricular septal myectomy for patients with Noonan syndrome and symptomatic left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2015;116:1116–1121. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.06.037>
266. Hemmati P, Dearani JA, Daly RC, King KS, Ammash NM, Cetta F, et al. Early outcomes of cardiac surgery in patients with Noonan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019;31:507–513. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.12.004>
267. Moran AM, Colan SD. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 1998;8:310–319. <https://doi.org/10.1017/S1047951100006818>
268. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372:1342–1353. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61555-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61555-X)
269. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99–109. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04>
270. Tanaka M, Ino H, Ohno K, Hattori K, Sato W, Ozawa T, et al. Mitochondrial mutation in fatal infantile cardiomyopathy. *Lancet* 1990;336:1452. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93162-1](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93162-1)
271. Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, Oldfors A, Holme E, Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease: clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J* 2003;24:280–288. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00387-1](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00387-1)
272. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352:362–372. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033349>

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

- 273.** Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idriss SF, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006;8:297–301. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000195896.04069.5f>
- 274.** Schoser B, Attarian S, Borges J, Bouhour F, Chien Y, Choi Y, et al. Efficacy and safety results of the avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients. *Eur J Neurol* 2021;28:68–68.
- 275.** van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escobar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1396–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909859>
- 276.** Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, et al. Pediatric cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;121:855–873. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309386>
- 277.** Chang RR, Allada V. Electrocardiographic and echocardiographic features that distinguish anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2001;22:3–10. <https://doi.org/10.1007/s002460010142>
- 278.** Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. 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;50:1914–1931. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm456>
- 279.** Law YM, Lal AK, Chen S, Cihakova D, Cooper LT Jr, Deshpande S, et al. Diagnosis and management of myocarditis in children: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e123–e135. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001001>
- 280.** Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;341:1715–1724. <https://doi.org/10.1056/NEJM19991203412302>
- 281.** Towbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation* 1993;87:1854–1865. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.6.1854>
- 282.** D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, et al. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart* 2017;103:1770–1779. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311269>
- 283.** Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin* 2010;6:453–469. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2010.06.005>
- 284.** Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015;386:813–825. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4)
- 285.** Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:2672–2678. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000100664.10777.B8>
- 286.** Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012;126:1237–1244. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104638>
- 287.** Pinto JR, Parvatiyar MS, Jones MA, Liang J, Potter JD. A troponin T mutation that causes infantile restrictive cardiomyopathy increases Ca²⁺ sensitivity of force development and impairs the inhibitory properties of troponin. *J Biol Chem* 2008;283:2156–2166. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707066200>
- 288.** Peled Y, Gramlich M, Yoskovitz G, Feinberg MS, Afek A, Polak-Charon S, et al. Titin mutation in familial restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;171:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.037>
- 289.** Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003;111:209–216. <https://doi.org/10.1172/JCI200316336>
- 290.** Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:185–194. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.03.609>
- 291.** McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119–2124. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02379-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02379-5)
- 292.** Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:418–421. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70317-2](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70317-2)
- 293.** Smedsrud MK, Chivulescu M, Forsa M, Castrini I, Aabel EW, Rootwelt-Norberg C, et al. Highly malignant disease in childhood-onset arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2022;43:4694–4703. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac485>
- 294.** Kontorovich AR, Patel N, Moscatti A, Richter F, Peter I, Purevjav E, et al. Myopathic cardiac genotypes increase risk for myocarditis. *JACC Basic Transl Sci* 2021;6:584–592. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2021.06.001>
- 295.** Poller W, Haas J, Klingel K, Kuhnisch J, Gast M, Kaya Z, et al. Familial recurrent myocarditis triggered by exercise in patients with a truncating variant of the desmoplakin gene. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015289. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015289>
- 296.** Martins D, Ovaert C, Khraiche D, Boddart N, Bonnet D, Raimondi F. Myocardial inflammation detected by cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a paediatric case series. *Int J Cardiol* 2018;271:81–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.116>
- 297.** Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, Celeghin R, Bueno Marinas M, Giorgi B, et al. 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace* 2021;23:907–917. <https://doi.org/10.1093/europace/ueaa343>
- 298.** Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol* 2012;33:1295–1300. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0306-8>
- 299.** Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
- 300.** Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- 301.** Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39:1883–1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
- 302.** Ahmad F, Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiac remodeling. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:185–216. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162132>
- 303.** Ferro MD, Stolfo D, Altinier A, Gigli M, Perrieri M, Ramani F, et al. Association between mutation status and left ventricular reverse remodelling in dilated cardiomyopathy. *Heart* 2017;103:1704–1710. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311017>
- 304.** de Boer RA, Heymans S, Backs J, Carrier L, Coats AJS, Dimpfeler S, et al. Targeted therapies in genetic dilated and hypertrophic cardiomyopathies: from molecular mechanisms to therapeutic targets. A position paper from the Heart Failure Association (HFA) and the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2022;24:406–420.
- 305.** Oghina S, Bougouin W, Bezard M, Kharoubi M, Komajda M, Cohen-Solal A, et al. The impact of patients with cardiac amyloidosis in HFpEF trials. *JACC Heart Fail* 2021;9:169–178. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.12.005>
- 306.** Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021;3:S1071-9164(21)00050-6. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
- 307.** Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)
- 308.** Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, Faggiano P, Masson S, Latini R, et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1102–1112. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft098>
- 309.** Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016;351:617–621. <https://doi.org/10.1126/science.aad3456>
- 310.** Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol* 2017;58:303–312. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.01.001>
- 311.** Loss KL, Shaddy RE, Kantor PF. Recent and upcoming drug therapies for pediatric heart failure. *Front Pediatr* 2021;9:681224. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.681224>
- 312.** Arya A, Azad S, Sitaraman R. Angiotensin receptor and neprilysin inhibitor: a new drug in pediatric cardiologist's armamentarium. *Ann Pediatr Cardiol* 2020;13:334–336. https://doi.org/10.4103/apc.APC_9_20
- 313.** Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Cocco F, Ragni L, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:387–392. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.09.085>
- 314.** Bograd AJ, Mital S, Schwarzenberger JC, Mosca RS, Quaegebeur JM, Addonizio LJ, et al. Twenty-year experience with heart transplantation for infants and children with restrictive cardiomyopathy: 1986–2006. *Am J Transplant* 2008;8:201–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02027.x>
- 315.** Marstrand P, Han L, Day SM, Olivetto I, Ashley EA, Michels M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry. *Circulation* 2020;141:1371–1383. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044366>
- 316.** DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1269–1275. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.09.018>
- 317.** Khush KK, Cheriak WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsieh E, et al. The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056–1066. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>

- 318.** Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:951–964. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.006>
- 319.** Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1–23. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>
- 320.** Bansal A, Akhtar F, Desai S, Velasco-Gonzalez C, Bansal A, Teagle A, et al. Six-month outcomes in postapproval HeartMate3 patients: a single-center US experience. *J Card Surg* 2022;37:1907–1914. <https://doi.org/10.1111/jocs.16452>
- 321.** Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzezpolskaya M, Salerno CT, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device – final report. *N Engl J Med* 2019; 380:1618–1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900486>
- 322.** Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr, Yuzezpolskaya M, Salerno C, et al. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:1386–1395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800866>
- 323.** Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, et al. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J* 2020;41:3801–3809. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa639>
- 324.** Kirkin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1495–1504. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.003>
- 325.** Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of Congestive Heart Failure Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–1443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012175>
- 326.** Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, et al. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTREPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:741–747. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.063>
- 327.** Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241–2251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909938>
- 328.** Goldstein DJ, Naka Y, Horstmannshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, et al. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the multicenter study of MagLev technology in patients undergoing mechanical circulatory support therapy with HeartMate 3 (MOMENTUM 3) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:411–419. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5323>
- 329.** Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Vilella MA, et al. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:3–11. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.09.18>
- 330.** Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, et al. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1751–1757. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.053>
- 331.** Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2018;39:1784–1793. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx819>
- 332.** Mizia-Steck K, Caforio ALP, Charron P, Gimeno JR, Elliott P, Kaski JP, et al. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail* 2020;7:3601–3609. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12854>
- 333.** Gimeno JR, Elliott PM, Tavazzi L, Tendera M, Kaski JP, Laroche C, et al. Prospective follow-up in various subtypes of cardiomyopathies: insights from the ESC EORP Cardiomyopathy Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;7:134–142. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa075>
- 334.** Fauchier L, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Spiesser P, Pierre B, et al. Ischemic stroke in patients with hypertrophic cardiomyopathy according to presence or absence of atrial fibrillation. *Stroke* 2022;53:497–504. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034213>
- 335.** Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lip GYH. Atrial fibrillation in patients with cardiomyopathy: prevalence and clinical outcomes from real-world data. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e021970. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021970>
- 336.** Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- 337.** Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:627–628. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.153>
- 338.** Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway. *Am J Med* 2018;131:1359–1366.e6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.06.012>
- 339.** Yoon M, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;119:1695–1703. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693516>
- 340.** Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GYH. ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATH-ERO-AF study. *Am J Med* 2019;132:856–861. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.003>
- 341.** Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1261–1267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022>
- 342.** Proietti M, Lip GYH, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, et al. Relation of outcomes to ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway adherence in European patients with atrial fibrillation: an analysis from the ESC-EHRA EORP Atrial Fibrillation General Long-Term (AFGen LT) Registry. *Europace* 2021;23:174–183. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab274>
- 343.** Pastori D, Menichelli D, Violi F, Pignatelli P, Lip GYH. ATHERO-AF study group. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) pathway and cardiac complications in atrial fibrillation: a potential sex-based difference. The ATHERO-AF study. *Eur J Intern Med* 2021; 85:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.12.011>
- 344.** Stevens D, Harrison SL, Kolamunnage-Dona R, Lip GYH, Lane DA. The Atrial Fibrillation Better Care pathway for managing atrial fibrillation: a review. *Europace* 2021;23:1511–1527. <https://doi.org/10.1093/europace/eaub092>
- 345.** Yao Y, Guo Y, Lip GYH; mAF-App II Trial investigators. The effects of implementing a mobile health-technology supported pathway on atrial fibrillation-related adverse events among patients with multimorbidity: the mAF-II randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2140071. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.40071>
- 346.** Romiti GF, Pastori D, Rivera-Caravaca JM, Ding WY, Gue YX, Menichelli D, et al. Adherence to the ‘Atrial Fibrillation Better Care’ Pathway in patients with atrial fibrillation: impact on clinical outcomes—a systematic review and meta-analysis of 285,000 patients. *Thromb Haemost* 2022;122:406–414. <https://doi.org/10.1055/a-1515-9630>
- 347.** Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tjissen JGP, Smit MD, Brugemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;39:2987–2996. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx739>
- 348.** Wang YF, Jiang C, He L, Du X, Sang CH, Long DY, et al. Integrated care of atrial fibrillation using the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway improves clinical outcomes in Chinese population: an analysis from the Chinese atrial fibrillation registry. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:762245. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.762245>
- 349.** Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Comprehensive management with the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in clinically complex patients with atrial fibrillation: a post hoc ancillary analysis from the AFFIRM trial. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014932. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014932>
- 350.** Gumprecht J, Domek M, Proietti M, Li YG, Asaad N, Rashed W, et al. Compliance of atrial fibrillation treatment with the Atrial fibrillation Better Care (ABC) pathway improves the clinical outcomes in the Middle East population: a report from the Gulf Survey of Atrial Fibrillation Events (SAFE) registry. *J Clin Med* 2020;9:1286. <https://doi.org/10.3390/jcm9051286>
- 351.** Proietti M, Vitolo M, Lip GYH. Integrated care and outcomes in patients with atrial fibrillation and comorbidities. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13498. <https://doi.org/10.1111/eci.13498>
- 352.** Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Martinez-Montesinos L, Vicente V, Lip GYH, Marin F. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) pathway and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: the prospective Murcia AF Project Phase II Cohort. *J Gen Intern Med* 2023;38:315–323. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07567-5>
- 353.** Vitolo M, Proietti M, Malavasi VL, Bonini N, Romiti GF, Imberti JF, et al. Adherence to the “Atrial fibrillation Better Care” (ABC) pathway in patients with atrial fibrillation and cancer: a report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in atrial fibrillation (EORP-AF) General Long-Term Registry. *Eur J Intern Med* 2022;105:54–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.004>
- 354.** Patel SM, Palazzolo MG, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E, Lanz HJ, et al. Evaluation of the atrial fibrillation better care pathway in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Europace* 2022;24:1730–1738. <https://doi.org/10.1093/europace/eauc082>
- 355.** Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Lip GYH, et al. Application of the simple atrial fibrillation better care pathway for integrated care management in frail patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Arrhythm* 2020;36:668–677. <https://doi.org/10.1002/joa3.12364>

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

356. Romiti GF, Proietti M, Vitolo M, Bonini N, Fawzy AM, Ding WY, et al. Clinical complexity and impact of the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in patients with atrial fibrillation: a report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in AF General Long-Term Registry. *BMC Med* 2022;20:326. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02526-7>
357. Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. The effect of integrated care management on dementia in atrial fibrillation. *J Clin Med* 2020;9:1696. <https://doi.org/10.3390/jcm9061696>
358. Kotalczyk A, Guo Y, Stefil M, Wang Y, Lip GYH, Chi ORI. Effects of the atrial fibrillation better care pathway on outcomes among clinically complex Chinese patients with atrial fibrillation with multimorbidity and polypharmacy: a report from the ChiOTeAF registry. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024319. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024319>
359. Esteve-Pastor MA, Ruiz-Ortiz M, Muniz J, Roldan-Rabadan I, Otero D, Cequier A, et al. Impact of integrated care management on clinical outcomes in atrial fibrillation patients: a report from the FANTASIA registry. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:856222. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.856222>
360. Guo Y, Imberti JF, Kotalczyk A, Wang Y, Lip GYH, Chi ORI. 45-AF scheme and ABC pathway guided management improves outcomes in atrial fibrillation patients. *Eur J Clin Invest* 2022;52:e13751. <https://doi.org/10.1111/eci.13751>
361. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, et al. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1523–1534. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.052>
362. Guo Y, Guo J, Shi X, Yao Y, Sun Y, Xia Y, et al. Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: a report from the mAFA-II trial long-term extension cohort. *Eur J Intern Med* 2020;82:105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.024>
363. Koniaris LS, Goldhaber SZ. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:745–748. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00003-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00003-5)
364. Eapen ZJ, Mi X, Fonarow GC, Setoguchi S, Piccini JP, Mills RM, et al. Anticoagulation and clinical outcomes in heart failure patients with atrial fibrillation: findings from the ADHERE registry. *J Atr Fibrillation* 2013;6:953.
365. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014;100:465–472. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304276>
366. Camm CF, Camm AJ. Atrial fibrillation and anticoagulation in hypertrophic cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017;6:63–68. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.4:2>
367. Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, Rader F. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a review. *Heart Rhythm* 2021;18:297–302. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.018>
368. van Rijnsingen IAW, Bakker A, Azim D, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol* 2013;168:472–477. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.118>
369. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail* 2015;17:837–845. <https://doi.org/10.1002/ehfj.316>
370. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:895–905. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2198>
371. Jung H, Yang P-S, Sung J-H, Jang E, Yu HT, Kim T-H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: prevalence and associated stroke risks in a nationwide cohort study. *Thromb Haemostasis* 2019;119:285–293. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676818>
372. Jung H, Sung J-H, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, et al. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2409–2411. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.098>
373. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Satri G, Renju M, et al. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1387–1396. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2566>
374. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest* 2019;155:354–363. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.009>
375. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42:1554–1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
376. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
377. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1192–1200. <https://doi.org/10.1002/ehfj.343>
378. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and bleeding risks in NOAC- and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:3020–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.026>
379. Lee HJ, Kim HK, Jung JH, Han KD, Lee H, Park JB, et al. Novel oral anticoagulants for primary stroke prevention in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2019;50:2582–2586. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026048>
380. Lin Y, Xiong H, Su J, Lin J, Zhou Q, Lin M, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy with non-valvular atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2022;37:1224–1231. <https://doi.org/10.1007/s00380-022-02021-2>
381. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337>
382. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935–942. <https://doi.org/10.1093/europace/eul106>
383. Sartipy U, Savarese G, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:471–479. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1389>
384. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R, DeVore AD, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Strict versus lenient versus poor rate control among patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol* 2020; 125:894–900. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.025>
385. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:818–828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31258-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31258-2)
386. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2885–2896. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.001>
387. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2497–2508. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138>
388. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J* 2018;39:3999–4008. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy555>
389. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021;42:4731–4739. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab569>
390. Huang W, Wang S, Su L, Fu G, Su Y, Chen K, et al. His-bundle pacing vs biventricular pacing following atrioventricular nodal ablation in patients with atrial fibrillation and reduced ejection fraction: a multicenter, randomized, crossover study—The ALTERNATIVE-AF trial. *Heart Rhythm* 2022;19:1948–1955. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.07.009>
391. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;103:672–678. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309672>
392. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384:305–315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029980>
393. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384:316–324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029554>
394. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:329–345. <https://doi.org/10.1093/europace/euq450>
395. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–2687. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800456>
396. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268–2276. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109867>
397. Providencia R, Elliott P, Patel K, McCready J, Babu G, Srinivasan N, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016;102:1533–1543. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309406>
398. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1261–1274. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>
399. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device. Results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;133:1637–1644. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406>
400. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Nosewo-

- thy PA, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation* 2021;143:1377–1390. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991>
- 401.** Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
- 402.** Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305–1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>
- 403.** Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, Suling A, Brandes A, Breithardt G, et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 2021; 144:845–858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323>
- 404.** Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778–1785. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708234>
- 405.** MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;97:740–747. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.207340>
- 406.** Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1894–1903. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.069>
- 407.** Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:31–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.008086>
- 408.** Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1949–1961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.041>
- 409.** Romero J, Gabr M, Alviz I, Briceno D, Diaz JC, Rodriguez D, et al. Improved survival in patients with atrial fibrillation and heart failure undergoing catheter ablation compared to medical treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;33:2356–2366. <https://doi.org/10.1111/jce.15622>
- 410.** Androulakis E, Sohrabi C, Briassoulis A, Bakogiannis C, Saberwal B, Siasos G, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11:288. <https://doi.org/10.3390/jcm11020288>
- 411.** Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, et al. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1009–1014. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01192.x>
- 412.** Bassiouny M, Lindsay BD, Lever H, Saliba W, Klein A, Banna M, et al. Outcomes of nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2015;12:1438–1447. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.042>
- 413.** Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:2420–2436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267>
- 414.** Chen X, Dong JZ, Du X, Wu JH, Yu RH, Long DY, et al. Long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:951–957. <https://doi.org/10.1111/jce.13645>
- 415.** Di Donna P, Olivetto I, Delcre SDL, Caponi D, Scaglione M, Nault I, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace* 2010;12:347–355. <https://doi.org/10.1093/europace/euq013>
- 416.** Santangeli P, Di Biase L, Themistoclakis S, Raviele A, Schweikert RA, Lakkireddy D, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and mechanisms of arrhythmia recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1089–1094. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000339>
- 417.** Ha HS, Wang N, Wong S, Phan S, Liao J, Kumar N, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy patients: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;44:161–170. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-0047-8>
- 418.** Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, Lin G, Lu YH, Chen BT, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2016;18:508–520. <https://doi.org/10.1093/europace/euv339>
- 419.** Lapenna E, Pozzoli A, De Bonis M, La Canna G, Nisi T, Nascimbene S, et al. Mid-term outcomes of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:1112–1118. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx017>
- 420.** Gasperetti A, James CA, Chen L, Schenker N, Casella M, Kany S, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy—a multicenter study. *J Clin Med* 2021;10:4962. <https://doi.org/10.3390/jcm10214962>
- 421.** Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:301–307. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01727-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01727-2)
- 422.** Losi M-A, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:895–900. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.024>
- 423.** Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001002. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001002>
- 424.** Klopotoski M, Kwapiszewska A, Kukula K, Jamiolkowski J, Dabrowski M, Derejko P, et al. Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2018;41:1336–1340. <https://doi.org/10.1002/clc.23050>
- 425.** Choi Y-J, Choi E-K, Han K-D, Jung J-H, Park J, Lee E, et al. Temporal trends of the prevalence and incidence of atrial fibrillation and stroke among Asian patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2018;273:130–135. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.038>
- 426.** Yeung C, Enriquez A, Suarez-Fuster L, Baranchuk A. Atrial fibrillation in patients with inherited cardiomyopathies. *Europace* 2019;21:22–32. <https://doi.org/10.1093/europace/euy064>
- 427.** Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, Wang W, Link MS, Maron MS, et al. Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;119:1862–1865. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.040>
- 428.** van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, Michels M, Schinkel AF. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;119:100–105. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.092>
- 429.** Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279–1285. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)80014-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80014-2)
- 430.** Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, et al. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;99:1575–1581. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.087>
- 431.** Zheng S, Jiang W, Dai J, Li K, Shi H, Wu W, et al. Five-year outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:621–628. <https://doi.org/10.1111/jce.14349>
- 432.** Cao ZJ, Guo XG, Sun Q, Yang JD, Wei HQ, Zhang S, et al. Pulmonary vein isolation implemented by second-generation cryoballoon for treating hypertrophic cardiomyopathy patients with symptomatic atrial fibrillation: a case-control study. *J Geriatr Cardiol* 2020;17:476–485.
- 433.** Castagno D, Di Donna P, Olivetto I, Frontera A, Calo L, Scaglione M, et al. Transcatheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: long-term results and clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:657–666. <https://doi.org/10.1111/jce.14880>
- 434.** Dinshaw L, Munkler P, Schaffer B, Klatt N, Jungen C, Dickow J, et al. Ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: treatment strategy, characteristics of consecutive atrial tachycardia and long-term outcome. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e017451. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017451>
- 435.** Creta A, Elliott P, Earley MJ, Dhinoja M, Finlay M, Sporton S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a European observational multicentre study. *Europace* 2021;23:1409–1417. <https://doi.org/10.1093/europace/euab022>
- 436.** Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:186–194. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00434-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00434-8)
- 437.** Bourfiss M, Riele ASJMT, Mast TP, Cramer MJ, Heijden JF, Veen TABV, et al. Influence of genotype on structural atrial abnormalities and atrial fibrillation or flutter in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1420–1428. <https://doi.org/10.1111/jce.13094>
- 438.** Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1250–1260. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.044>
- 439.** Van Rijnsing IAW, Nannenber EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2013;15:376–384. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs191>
- 440.** Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2299–2307. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.058>
- 441.** Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J* 2017;39:853–860. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx596>
- 442.** Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:689–697. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.005>
- 443.** Zafir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS,

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

- et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J* 2018;39:4277–4284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626>
- 444.** Cikes M, Planinc I, Claggett B, Cunningham J, Milicic D, Sweitzer N, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the PAR-AGON-HF trial. *JACC Heart Fail* 2022;10:336–346. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.01.018>
- 445.** Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86–92. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.06.036>
- 446.** Aldaas OM, Lupercio F, Darden D, Mylavarapu PS, Malladi CL, Han FT, et al. Meta-analysis of the usefulness of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2021;142:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.11.039>
- 447.** Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;106:720–722. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.04.031>
- 448.** Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Te Riele ASJM, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;10:1661–1668. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.08.032>
- 449.** Saguner AM, Brunckhorst C, Duru F. Atrial arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy: at the beginning or at the end of the disease story? Reply. *Circ J* 2015;79:447. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1234>
- 450.** Müsiggbrodt A, Knopp H, Efimova E, Weber A, Bertagnoli L, Hilbert S, et al. Supraventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associate with long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardias. *Europace* 2018;20:1182–1187. <https://doi.org/10.1093/europace/eux179>
- 451.** Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Saguner AR, et al. Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J* 2014;78:2854–2861. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0474>
- 452.** Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD005049. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub4>
- 453.** Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lin G, Boilson B, Clavell A, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid* 2018;25:86–92. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1449744>
- 454.** Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, Ikram A, Tang WHW, Estep J, et al. Digoxin use in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2020;133:134–138. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.034>
- 455.** Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest* 1993;104:618–620. <https://doi.org/10.1378/chest.104.2.618>
- 456.** Yang YJ, Yuan JQ, Fan CM, Pu JL, Fang PH, Ma J, et al. Incidence of ischemic stroke and systemic embolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy, nonvalvular atrial fibrillation, CHA₂DS₂-VASc score of 1 and without anticoagulant therapy. *Heart Vessels* 2016;31:1148–1153. <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0718-5>
- 457.** Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;103:1496–1501. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310720>
- 458.** Hirota T, Kubo T, Baba Y, Ochi Y, Takahashi A, Yamasaki N, et al. Clinical profile of thromboembolic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy in a regional Japanese cohort – results from Kochi RYOMA study. *Circ J* 2019;83:1747–1754. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0186>
- 459.** Tsuda T, Hayashi K, Fujino N, Konno T, Tada H, Nomura A, et al. Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2019;16:829–837. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.029>
- 460.** Lozier MR, Sanchez AM, Lee JJ, Donath EM, Font VE, Escobar E. Thromboembolic outcomes of different anticoagulation strategies for patients with atrial fibrillation in the setting of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *J Atr Fibrillation* 2019;12:2207. <https://doi.org/10.4022/jafib.2207>
- 461.** Hsu JC, Huang YT, Lin LY. Stroke risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation: a nationwide database study. *Aging (Albany NY)* 2020;12:24219–24227. <https://doi.org/10.18632/aging.104133>
- 462.** Komatsu Y, Imai RI, Nakaoka Y, Nishida K, Seki SI, Kubo T, et al. Importance of paroxysmal atrial fibrillation and sex differences in the prevention of embolic stroke in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Rep* 2021;3:273–278. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-20-0101>
- 463.** Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, et al. No association between CHADS₂-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1473–1474. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.013>
- 464.** El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:589–597. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.079>
- 465.** Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD001927. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001927>
- 466.** Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
- 467.** Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD006186. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006186.pub2>
- 468.** Andersen LV, Vestergaard P, Deichgraeber P, Lindholt JS, Mortensen LS, Frost L. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart* 2008;94:1607–1613. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.135657>
- 469.** Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart* 2014;100:396–405. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304347>
- 470.** Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G; Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016;47:1364–1367. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012609>
- 471.** Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;6:27410. <https://doi.org/10.1038/srep27410>
- 472.** Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SI, Shim J, Ahn J, et al. Identification of markers associated with development of stroke in “clinically low-risk” atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>
- 473.** Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003;86:58–16.
- 474.** Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216–221. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi583>
- 475.** Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340–2347. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.037>
- 476.** Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934–941. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050955>
- 477.** Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498–2505. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582>
- 478.** Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:22–28. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01275.x>
- 479.** Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333–340. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2029>
- 480.** Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:808–814. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.966408>
- 481.** Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1713–1723. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.064>
- 482.** Blandino A, Toso E, Scaglione M, Anselmino M, Ferraris F, Sardi D, et al. Long-term efficacy and safety of two different rhythm control strategies in elderly patients with symptomatic persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:731–738. <https://doi.org/10.1111/jce.12126>
- 483.** Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35:501–507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu457>
- 484.** Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, et al. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;11:202–209. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.11.009>
- 485.** Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408288>
- 486.** Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, et al. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: re-

- sults of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) study. *Circulation* 2015;132:907–915. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014092>
- 487.** Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnson TD, Lakkireddy D, et al. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1350–1360. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.036>
- 488.** Sahara H, Ohe T, Okumura K, Naito S, Hirao K, Shoda M, et al. Hot balloon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF: a multicenter randomized trial in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2747–2757. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.037>
- 489.** Bertaglia E, Senatore G, De Michieli L, De Simone A, Amellone C, Ferretto S, et al. Twelve-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation: a prospective, multicenter, randomized study. *Heart Rhythm* 2017;14:486–492. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.12.023>
- 490.** Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1275–1285. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0692>
- 491.** Contreras-Valdes FM, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Atrial fibrillation ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and clinical predictors. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1485–1487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.063>
- 492.** Rozen G, Elbaz-Greener G, Marai I, Andria N, Hosseini SM, Biton Y, et al. Utilization and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015721. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015721>
- 493.** Hodges K, Tang A, Rivas CG, Umana-Pizano J, Chemtob R, Desai MY, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcomes of a tailored surgical approach. *J Card Surg* 2020;35:2957–2964. <https://doi.org/10.1111/jocs.14946>
- 494.** Meng Y, Zhang Y, Liu P, Zhu C, Lu T, Hu E, et al. Clinical efficacy and safety of Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:720950. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.720950>
- 495.** Zhang HD, Ding L, Weng SX, Zhou B, Ding XT, Hu LX, et al. Characteristics and long-term ablation outcomes of supraventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year, single-center experience. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:766571. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766571>
- 496.** Cardona-Guarache R, Astrom-Aneq M, Oesterle A, Asirvatham R, Svetlichnaya J, Marcus GM, et al. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: prevalence, echocardiographic predictors, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1801–1810. <https://doi.org/10.1111/jce.14069>
- 497.** Zhao L, Xu K, Jiang W, Zhou L, Wang Y, Zhang X, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;190:227–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.186>
- 498.** Stollberger C, Gatterer E, Finsterer J, Kuck KH, Tilz RR. Repeated radiofrequency ablation of atrial tachycardia in restrictive cardiomyopathy secondary to myofibrillar myopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:905–907. <https://doi.org/10.1111/jce.12436>
- 499.** Briceno DF, Markman TM, Lupercio F, Romero J, Liang JJ, Villablanca PA, et al. Catheter ablation versus conventional treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;53:19–29. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0425-0>
- 500.** Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, et al. Regression of diffuse ventricular fibrosis following restoration of sinus rhythm with catheter ablation in patients with atrial fibrillation and systolic dysfunction: a substudy of the CAMERA MRI trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:999–1007. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.04.013>
- 501.** Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, et al. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007731. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007731>
- 502.** Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634–2640. <https://doi.org/10.1001/jama.293.21.2634>
- 503.** Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367:1587–1595. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113566>
- 504.** Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAF2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692–700. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.467>
- 505.** Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart* 2017;103:368–376. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309781>
- 506.** Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, Herrmidia JS, Healey S, Arena G, et al. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1033–1041. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab029>
- 507.** Parkash R, Wells GA, Rouleau J, Talajic M, Essebag V, Skanes A, et al. Randomized ablation-based rhythm-control versus rate-control trial in patients with heart failure and atrial fibrillation: results from the RAFT-AF trial. *Circulation* 2022;145:1693–1704. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057095>
- 508.** Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2222–2231. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028>
- 509.** Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159–2169. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002>
- 510.** Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITNESS on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985–996. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.488>
- 511.** Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:139–152. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004>
- 512.** Trines SA, Stabile G, Arbelo E, Dagnes N, Brugada J, Kautzner J, et al. Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:1365–1373. <https://doi.org/10.1111/pace.13763>
- 513.** Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakara S, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;382:20–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591>
- 514.** Meng L, Tseng CH, Shivkumar K, Ajjijola O. Efficacy of stellate ganglion blockade in managing electrical storm: a systematic review. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:942–949. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.06.006>
- 515.** Do DH, Bradfield J, Ajjijola OA, Vaseghi M, Le J, Rahman S, et al. Thoracic epidural anesthesia can be effective for the short-term management of ventricular tachycardia storm. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007080. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007080>
- 516.** Richardson T, Lugo R, Saavedra P, Crossley G, Clair W, Shen S, et al. Cardiac sympathectomy for the management of ventricular arrhythmias refractory to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2018;15:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.006>
- 517.** Price J, Mah DY, Fynn-Thompson FL, Tsirka AE. Successful bilateral thoracoscopic sympathectomy for recurrent ventricular arrhythmia in a pediatric patient with hypertrophic cardiomyopathy. *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:23–26. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.10.003>
- 518.** Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, Tandri H, Mathuria N, Shah R, et al. Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3070–3080. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.035>
- 519.** Dusi V, Gornbein J, Do DH, Sorg JM, Khakpour H, Krokhalava Y, et al. Arrhythmic risk profile and outcomes of patients undergoing cardiac sympathetic denervation for recurrent monomorphic ventricular tachycardia after ablation. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018371. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018371>
- 520.** Krug D, Blanck O, Andrantschke N, Guckenberger M, Jumeau R, Mehrhof F, et al. Recommendations regarding cardiac stereotactic body radiotherapy for treatment refractory ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2021;18:2137–2145. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.004>
- 521.** Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009;95:709–714. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.150656>
- 522.** Orgeron GM, James CA, Te Riele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: predictors of appropriate therapy, outcomes, and complications. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006242. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006242>
- 523.** Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;122:1144–1152. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913871>
- 524.** Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, Pavlou M, Garcia-Garcia A, Cipriani A, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J* 2022;43:3053–3067. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac235>
- 525.** O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy outcomes I. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu439>
- 526.** Jorda P, Bosman LP, Gasperetti A, Mazzanti A, Gourraud JB, Davies B, et al. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J* 2022;43:3041–3052. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac289>
- 527.** Masri A, Altibi AM, Erqou S, Zmaili MA, Saleh A, Al-Adham R, et al. Wearable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden car-

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

diac death: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:152–161. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.11.011>

528. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–1302. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.11.1297>

529. Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillators Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576–1583. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711273372202>

530. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–754. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.7.748>

531. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2476>

532. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1596–1601. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00056-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00056-X)

533. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>

534. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1283–1288. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90302-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90302-1)

535. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2020;142:217–229. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235>

536. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al. Comparison of different prediction models for the indication of implanted cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2020;7:4080–4088. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13019>

537. Baudinaud P, Laredo M, Badenco N, Rouanet S, Waintraub X, Duthoit G, et al. External validation of a risk prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2021;37:1263–1266. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.018>

538. Bosman LP, Nielsen Gerlach CL, Cadrin-Tourigny J, Orgeron G, Tichnell C, Murray B, et al. Comparing clinical performance of current implantable cardioverter-defibrillator implantation recommendations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2022;24:296–305. <https://doi.org/10.1093/europace/euab162>

539. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2022;43:e1–e9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac180>

540. Kayvanpour E, Sammani A, Sedaghat-Hamedani F, Lehmann DH, Broezel A, Koelmenoglu J, et al. A novel risk model for predicting potentially life-threatening arrhythmias in non-ischemic dilated cardiomyopathy (DCM-SVA risk). *Int J Cardiol* 2021;339:75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.002>

541. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;140:293–302. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410>

542. Verstraeten TE, van Lint FHM, Bosman LP, de Brouwer R, Proost VM, Abeln BGS, et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J* 2021;42:2842–2850. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab294>

543. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;383:526–536. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915932>

544. Cardim N, Brito D, Rocha Lopes L, Freitas A, Araujo C, Belo A, et al. The Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy: overall results. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2018;37:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.08.005>

545. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:22–36. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0428-2>

546. Pelliccia F, Limongelli G, Autore C, Gimeno-Blanes JR, Basso C, Elliott P. Sex-related differences in cardiomyopathies. *Int J Cardiol* 2019;286:239–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.091>

547. Perez-Sanchez I, Romero-Puche AJ, Garcia-Molina Saez E, Sabater-Molina M, Lopez-Ayala JM, Munoz-Esparza C, et al. Factors influencing the phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in genetic carriers. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:146–154. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.06.002>

548. Argiro A, Ho C, Day SM, van der Velden J, Cerbai E, Saberi S, et al. Sex-related differences in genetic cardiomyopathies. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024947. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024947>

549. Shah RA, Asatryan B, Sharaf Dabbagh G, Aung N, Khanji MY, Lopes LR, et al. Genotype-first approach I. Frequency, penetrance, and variable expressivity of dilated cardiomyopathy-associated putative pathogenic gene variants in UK Biobank participants. *Circulation* 2022;146:110–124. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058143>

550. de Marvao A, McGurk KA, Zheng SL, Thanaj M, Bai W, Duan J, et al. Phenotypic expression and outcomes in individuals with rare genetic variants of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1097–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.017>

551. McGurk KA, Zheng SL, Henry A, Josephs K, Edwards M, de Marvao A, et al. Correspondence on “ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)” by Miller et al. *Genet Med* 2022;24:744–746. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.10.020>

552. Maron BJ, Casey SA, Olivetto I, Sherrid MV, Semsarian C, Autore C, et al. Clinical course and quality of life in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e005820. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005820>

553. Ingles J, Sarina T, Kasparian N, Semsarian C. Psychological wellbeing and posttraumatic stress associated with implantable cardioverter defibrillator therapy in young adults with genetic heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:3779–3784. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.006>

554. James CA, Tichnell C, Murray B, Daly A, Sears SF, Calkins H. General and disease-specific psychosocial adjustment in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy with implantable cardioverter defibrillators: a large cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:18–24. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960898>

555. Rhodes AC, Murray B, Tichnell C, James CA, Calkins H, Sears SF. Quality of life metrics in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients: the impact of age, shock and sex. *Int J Cardiol* 2017;248:216–220. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.026>

556. Sweeting J, Ball K, McGaughan J, Atherton J, Semsarian C, Ingles J. Impact of the implantable cardioverter defibrillator on confidence to undertake physical activity in inherited heart disease: a cross-sectional study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2017;16:742–752. <https://doi.org/10.1177/1474515117715760>

557. Sears SF Jr, Conti JB. Quality of life and psychological functioning of icd patients. *Heart* 2002;87:488–493. <https://doi.org/10.1136/heart.87.5.488>

558. Ingles J, Spinks C, Yeates L, McGeechan K, Kasparian N, Semsarian C. Posttraumatic stress and prolonged grief after the sudden cardiac death of a young relative. *JAMA Intern Med* 2016;176:402–405. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7808>

559. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, et al. 2020 APHRS/HR expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021;18:e1–e50. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.10.010>

560. van den Heuvel LM, Sarina T, Sweeting J, Yeates L, Bates K, Spinks C, et al. A prospective longitudinal study of health-related quality of life and psychological wellbeing after an implantable cardioverter-defibrillator in patients with genetic heart diseases. *Heart Rhythm O2* 2022;3:143–151. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.02.003>

561. Passman R, Subacius H, Ruo B, Schaechter A, Howard A, Sears SF, et al. Implantable cardioverter defibrillators and quality of life: results from the defibrillators in nonischemic cardiomyopathy treatment evaluation study. *Arch Intern Med* 2007;167:2226–2232. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.20.2226>

562. Ni SQ, Ni J, Yang N, Wang J. Effect of magnetic nanoparticles on the performance of activated sludge treatment system. *Bioresour Technol* 2013;143:555–561. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.06.041>

563. von Kanel R, Baumert J, Kolb C, Cho E-Y, Ladwig K-H. Chronic post-traumatic stress and its predictors in patients living with an implantable cardioverter defibrillator. *J Affect Disord* 2011;131:344–352. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.12.002>

564. Lewis KB, Carroll SL, Birnie DJ, Stacey D, Matlock DD. Incorporating patients’ preference diagnosis in implantable cardioverter defibrillator decision-making: a review of recent literature. *Curr Opin Cardiol* 2018;33:42–49. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000464>

565. Luiten RC, Ormond K, Post L, Asif IM, Wheeler MT, Caleshu C. Exercise restrictions trigger psychological difficulty in active and athletic adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart* 2016;3:e000488. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000488>

566. Subas T, Luiten R, Hanson-Kahn A, Wheeler M, Caleshu C. Evolving decisions: perspectives of active and athletic individuals with inherited heart disease who exercise against recommendations. *J Genet Couns* 2019;28:119–129. <https://doi.org/10.1007/s10897-018-0297-6>

567. Alpert C, Day SM, Saberi S. Sports and exercise in athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Sports Med* 2015;34:489–505. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2015.03.005>

568. Day SM. Exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2005;2:407–414. <https://doi.org/10.1007/s12265-009-9134-5>

569. Simon NM. Treating complicated grief. *JAMA* 2013;310:416–423. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8614>

570. McDonald K, Sharpe L, Semsarian C, Ingles J. Needs analysis of parents following sudden cardiac death in the young. *Open Heart* 2020;7:e001120. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001120>

571. Wisten A, Zingmark K. Supportive needs of parents confronted with sudden cardiac death—a qualitative study. *Resuscitation* 2007;74:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.11.014>

572. O’Donovan CE, Waddell-Smith KE, Skinner JR, Broadbent E. Predictors of β -blocker adherence in cardiac inherited disease. *Open Heart* 2018;5:e000877. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000877>

573. Cupples S, Dew MA, Grady KL, De Geest S, Dobbels F, Lanuza D, et al. Report of the Psychosocial Outcomes Workgroup of the Nursing and Social Sciences Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation: present status of research on psychosocial outcomes in cardiothoracic transplantation: review and recommendations for the field. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:716–725. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.02.005>
574. Aatre RD, Day SM. Psychological issues in genetic testing for inherited cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:81–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.957365>
575. Burns C, James C, Ingles J. Communication of genetic information to families with inherited rhythm disorders. *Heart Rhythm* 2018;15:780–786. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.024>
576. Yeates L, Hunt L, Saleh M, Semsarian C, Ingles J. Poor psychological wellbeing particularly in mothers following sudden cardiac death in the young. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013;12:484–491. <https://doi.org/10.1177/1474515113485510>
577. Karam N, Jabre P, Narayanan K, Sharifzadehgan A, Perier MC, Tennenbaum J, et al. Psychological support and medical screening of first-degree relatives of sudden cardiac arrest victims. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:586–587. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.002>
578. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;83:667–672. <https://doi.org/10.1136/heart.83.6.667>
579. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:280. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu291>
580. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1541–1549. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401>
581. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, et al. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:702–712. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.017>
582. Brouwer WP, Germans T, Head MC, van der Velden J, Heymans MW, Christiaans I, et al. Multiple myocardial crypts on modified long-axis view are a specific finding in pre-hypertrophic HCM mutation carriers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:292–297. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes005>
583. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:441–447. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.972760>
584. Spirito P, Autore C, Razeppi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1703–1710. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.798314>
585. Vogelsberg H, Mahroldt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1022–1030. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.049>
586. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:155–164. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023>
587. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1–83. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(85\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0033-0620(85)90024-6)
588. Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography* 2009;26:513–520. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00851.x>
589. Maron BJ, Gottdiener JS, Bonow RO, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy with unusual locations of left ventricular hypertrophy undetectable by M-mode echocardiography. Identification by wide-angle two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;63:409–418. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.63.2.409>
590. Elliott P, Gimeno J, Tome M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:3073; author reply 3073–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl383>
591. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680–1692. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.7.1680>
592. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778–1785. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006153422403>
593. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;357:420–424. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04005-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04005-8)
594. Kumar S, Van Ness G, Bender A, Yadava M, Minnier J, Ravi S, et al. Standardized goal-directed valsalva maneuver for assessment of inducible left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:791–798. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.01.022>
595. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvlin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232–2239. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>
596. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1288–1294. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.126003>
597. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, Thomas JD, Lever HM. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:805–809. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80416-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80416-0)
598. Reant P, Dufour M, Peyrou J, Reynaud A, Rooryck C, Dijos M, et al. Upright treadmill vs. semi-supine bicycle exercise echocardiography to provoke obstruction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:31–38. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew313>
599. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2219–2225. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01019-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01019-6)
600. Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Tanimoto M, Manabe K, et al. Transeophageal echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: contributions of eccentric left ventricular hypertrophy and related abnormalities of the mitral complex. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:503–510. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(05\)80338-4](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(05)80338-4)
601. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:42–52. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90135-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90135-A)
602. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM, Lytle BW, Rosenkranz ER, Duffy CI, et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1066–1072. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90359-U](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90359-U)
603. Geske JB, Cullen MW, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Assessment of left ventricular outflow gradient: hypertrophic cardiomyopathy versus aortic valvular stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:675–681. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.01.026>
604. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Non-invasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:284–291. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.064>
605. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.035>
606. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, et al. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:242–249. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.026>
607. White RD, Obuchowski NA, Gunawardena S, Lipchik EO, Lever HM, Van Dyke CW, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: presurgical and postsurgical evaluation by computed tomography magnetic resonance imaging. *Am J Card Imaging* 1996;10:1–13.
608. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227–2232. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54>
609. Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD, Krusselbrink TM, Gersh BJ, Ommen SR, et al. Evaluation of the Mayo Clinic phenotype-based genotype predictor score in patients with clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2016;9:153–161. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9681-5>
610. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, et al. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:19–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963363>
611. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, Lam L, Yeates L, Sarina T, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001620. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001620>
612. Ko C, Arscott P, Concannon M, Saberi S, Day SM, Yashar BM, et al. Genetic testing impacts the utility of prospective familial screening in hypertrophic cardiomyopathy through identification of a nonfamilial subgroup. *Genet Med* 2018;20:69–75. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.79>
613. Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H. Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation* 1998;98:391–397. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.5.391>
614. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

thy: the European Anderson–Fabry Disease survey. *Heart* 2011;97:1957–1960. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300364>

615. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193. <https://doi.org/10.1093/ejechoard/ep007>

616. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, Steffensen U, Steffensen M, Osman E, et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2419–2426. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.061>

617. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:1727–1731. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.057>

618. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;116:2702–2708. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698985>

619. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Sakamoto C, Baba Y, et al. Tissue doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1020–1025. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.05.009>

620. Ha J-W, Cho J-R, Kim J-M, Ahn J-A, Choi E-Y, Kang S-M, et al. Tissue Doppler-derived indices predict exercise capacity in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2005;128:3428–3433. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3428>

621. Spoladore R, Maron MS, D’Amato R, Camici PG, Olivetto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012;33:1724–1733. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs150>

622. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759–769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)

623. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Ladefoged BT, Andersen MJ, Jensen MK, et al. Effects of metoprolol on exercise hemodynamics in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1565–1575. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.024>

624. Wigle ED, Auger P, Marquis Y. Muscular subaortic stenosis. The direct relation between the intraventricular pressure difference and the left ventricular ejection time. *Circulation* 1967;36:36–44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.36.1.36>

625. Wigle ED, Henderson M, Rakowski H, Wilansky S. Muscular (hypertrophic) subaortic stenosis (hypertrophic obstructive cardiomyopathy): the evidence for true obstruction to left ventricular outflow. *Postgrad Med J* 1986;62:531–536. <https://doi.org/10.1136/pgmj.62.728.531>

626. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999;341:700–701. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410916>

627. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;30(Suppl 4):3–119. <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.5s4.iv-3>

628. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517–2524. <https://doi.org/10.1161/hc4601.097997>

629. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33:2719–2747. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>

630. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>

631. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:2505–2517. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.065>

632. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1251–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.012>

633. Sherrid MV, Shetty A, Winslow G, Kim B, Musat D, Alviar CL, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013;6:694–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000122>

634. O’Connor MJ, Miller K, Shaddy RE, Lin KY, Hanna BD, Ravishankar C, et al. Disopyramide use in infants and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2018;28:530–535. <https://doi.org/10.1017/S1047951117002384>

635. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, Gollob MH, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005152. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005152>

636. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:437–441. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.64.3.437>

637. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979;60:1208–1213. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.60.6.1208>

638. Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl F):57–65. https://doi.org/10.1093/eurheartj/4.suppl_F57

639. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;67:413–420. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.2.413>

640. Rosing DR, Idanpaan-Heikkila U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Use of calcium-channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55:185B–195B. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90630-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90630-7)

641. Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J* 1986;27:701–715. <https://doi.org/10.1536/ihj.27.701>

642. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:95–108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.048>

643. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, et al. Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy: outcomes through 32 weeks. *Circulation* 2023;147:850–863. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534>

644. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivetto I, Saberi S, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2467–2475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00763-7)

645. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, et al. Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM cardiac magnetic resonance substudy analysis. *Circulation* 2021;143:606–608. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359>

646. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, Wang W, Vander Wal M, Wang X, et al. Discovery of Aficamten (CK-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Chem* 2021;64:14142–14152. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>

647. Maron MS, Masri A, Choudhury L, Olivetto I, Saberi S, Wang A, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:34–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.020>

648. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970;32:804–811. <https://doi.org/10.1136/hrt.32.6.804>

649. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* 1968;38:846–858. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.38.5.846>

650. Monda E, Lioncino M, Palmiero G, Franco F, Rubino M, Cirillo A, et al. Bisoprolol for treatment of symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. The BASIC (bisoprolol AS therapy in hypertrophic cardiomyopathy) study. *Int J Cardiol* 2022;354:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.013>

651. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Hodge DO, Wiste HJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:234–241. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.079>

652. Cavigli L, Fumagalli C, Maurizi N, Rossi A, Arretini A, Targetti M, et al. Timing of invasive septal reduction therapies and outcome of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;273:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.004>

653. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, Cabalka AK, Hagler DJ, O’Leary PV, et al. Impact of septal myectomy on left atrial volume and left ventricular diastolic filling patterns: an echocardiographic study of young patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:684–688. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.006>

654. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975;52:88–102. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.52.1.88>

655. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989;80:157–164.

656. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late

- results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:195–206;discussion 206-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(05\)80026-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(05)80026-1)
- 657.** Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myectomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:586–594. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70310-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70310-0)
- 658.** Schonbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, et al. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1207–1214. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(98\)00187-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00187-8)
- 659.** Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy—long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:213–218. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1013146>
- 660.** Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:470–476. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.090>
- 661.** Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111:2033–2041. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000162460.36735.71>
- 662.** Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008;85:127–133. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.07.063>
- 663.** Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarasan M, Lytle BW, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2013;128:209–216. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000849>
- 664.** Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, Borden R, Alashi A, Blackstone EH, et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:2289–2299. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.148>
- 665.** Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, Dearani JA, Geske JB, Lahr BD, et al. Does septal thickness influence outcome of myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:582–589. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx398>
- 666.** Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhardt HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BV, et al. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg* 2013;95:663–669;discussion 669. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.08.011>
- 667.** Iacovoni A, Spirito P, Simon C, Iaccone M, Di Dedda G, De Filippo P, et al. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:2080–2087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs064>
- 668.** Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy—the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:503–512. <https://doi.org/10.1038/npcardio0965>
- 669.** Kofflard MJ, van Herwerden LA, Waldstein DJ, Ruygrok P, Boersma E, Taams MA, et al. Initial results of combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:197–202. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00103-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00103-9)
- 670.** McIntosh CL, Maron BJ, Cannon RO III, Klues HG. Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;86(5 Suppl):II60–II7.
- 671.** Reis RL, Bolton MR, King JF, Pugh DM, Dunn MI, Mason DT. Anterior-superior displacement of papillary muscles producing obstruction and mitral regurgitation in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Operative relief by posterior-superior realignment of papillary muscles following ventricular septal myectomy. *Circulation* 1974;50(2 Suppl):II181–II188.
- 672.** Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II122–II127. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.9.122>
- 673.** Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, Houghtaling PL, Lever HM, Lytle BW, et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1527–1535, 1535.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.01.061>
- 674.** Stassano P, Di Tommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral valve replacement and limited myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a 25-year follow-up. *Tex Heart Inst J* 2004;31:137–142.
- 675.** Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, Maron BJ, Danielson GK. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:481–489. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.09.040>
- 676.** Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, Wang W, Rastegar H, Maron MS. Efficacy of combined Cox-Maze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;125:120–126. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.029>
- 677.** Laredo M, Khraiche D, Risky O, Gaudin R, Bajolle F, Maltret A, et al. Long-term results of the modified Konno procedure in high-risk children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:2285–2294.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.06.040>
- 678.** Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346:211–214. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91267-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91267-3)
- 679.** Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewitz H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clin Res Cardiol* 2007;96:864–873. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0578-9>
- 680.** Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, Herrin AE, Slifka C, Franklin J, et al. Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:561–570. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.07.005>
- 681.** Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Strunk-Mueller C, Obergassel L, et al. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 2008;97:234–243. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0616-7>
- 682.** Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118:131–139. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740>
- 683.** Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126:2374–2380. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076257>
- 684.** Veselka J, Krejci J, Tomasov P, Zemanek D. Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population. *Eur Heart J* 2014;35:2040–2045. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu495>
- 685.** Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Januska J, Krejci J, et al. Outcomes of alcohol septal ablation in younger patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1134–1143. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.03.030>
- 686.** Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, Januska J, Krejci J, Bartel T, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J* 2016;37:1517–1523. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv693>
- 687.** Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, Minutello RM, Wong SC, Bergman G, et al. Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003–2011. *JAMA Cardiol* 2016;1:324–332. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0252>
- 688.** ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, Theuns DA, de Jong PL, Geleijnse ML, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail* 2010;3:362–369. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.862359>
- 689.** Durand E, Mousseaux E, Coste P, Pilliere R, Dubourg O, Trinquart L, et al. Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and 6 months follow-up. *Eur Heart J* 2008;29:348–355. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm632>
- 690.** Iacob M, Pinte F, Tintoiu I, Cotuna L, Caroescu M, Popa A, et al. Microcoil embolisation for ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiol Pol* 2004;61:350–355.
- 691.** Gross CM, Schulz-Menger J, Kramer J, Siegel I, Pilz B, Waigand J, et al. Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. *J Endovasc Ther* 2004;11:705–711. <https://doi.org/10.1583/03-1171MR.1>
- 692.** Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Kaya EB, Deniz A, Cil B, et al. Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Interv Cardiol* 2011;24:77–84. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2010.00605.x>
- 693.** Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:572–576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.055>
- 694.** Keane D, Hynes B, King G, Shiels P, Brown A. Feasibility study of percutaneous transvalvular endomyocardial cryoablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Invasive Cardiol* 2007;19:247–251.
- 695.** Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Results of ventricular septal myectomy and hypertrophic cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998–2010]). *Am J Cardiol* 2014;114:1390–1395. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.075>
- 696.** Bourque C, Reant P, Bernard A, Leroux L, Bonnet G, Pernot M, et al. Comparison of surgical ventricular septal reduction to alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2022;172:109–114. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.02.033>
- 697.** Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:823–834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.047>
- 698.** Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardio-

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

- myopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2009;30:1080–1087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp016>
- 699.** Zeng Z, Wang F, Dou X, Zhang S, Pu J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy—a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2006;112:80–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.10.009>
- 700.** Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:97–104. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.916676>
- 701.** Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3087–3094. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.064>
- 702.** Nguyen A, Schaff HV, Hang D, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a propensity score-matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:306–315.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.062>
- 703.** Bytyci I, Nistri S, Morner S, Henein MY. Alcohol septal ablation versus septal myectomy treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:3062. <https://doi.org/10.3390/jcm9103062>
- 704.** Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol* 2007;119:163–167. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.179>
- 705.** Veselka J, Liebrechts M, Cooper R, Faber L, Januska J, Kashtanov M, et al. Outcomes of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pacemaker implanted after alcohol septal ablation. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:1910–1917. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.06.034>
- 706.** Veselka J, Jensen M, Liebrechts M, Cooper RM, Januska J, Kashtanov M, et al. Alcohol septal ablation in patients with severe septal hypertrophy. *Heart* 2020;106:462–466. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315422>
- 707.** Veselka J, Faber L, Liebrechts M, Cooper R, Januska J, Kashtanov M, et al. Short- and long-term outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with mild left ventricular hypertrophy: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J* 2019;40:1681–1687. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz110>
- 708.** Tumiene B, Graessner H, Mathijssen IM, Pereira AM, Schaefer F, Scarpa M, et al. European reference networks: challenges and opportunities. *J Community Genet* 2021;12:217–229. <https://doi.org/10.1007/s12687-021-00521-8>
- 709.** Veselka J, Faber L, Jensen MK, Cooper R, Januska J, Krejci J, et al. Effect of institutional experience on outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018;34:16–22. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.10.020>
- 710.** Cui H, Schaff HV, Wang S, Lahr BD, Rowin EJ, Rastegar H, et al. Survival following alcohol septal ablation or septal myectomy for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1647–1655. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.032>
- 711.** McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94:467–471. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.3.467>
- 712.** Orme NM, Sorajja P, Dearani JA, Schaff HV, Gersh BJ, Ommen SR. Comparison of surgical septal myectomy to medical therapy alone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and syncope. *Am J Cardiol* 2013;111:388–392. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.014>
- 713.** Geske JB, Driver CN, Yogeswaran V, Ommen SR, Schaff HV. Comparison of expected and observed outcomes for septal myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am Heart J* 2020;221:159–164. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.11.020>
- 714.** Ferrazzi P, Spirito P, Iacovoni A, Calabrese A, Migliorati K, Simon C, et al. Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1687–1696. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.069>
- 715.** Veselka J, Faber L, Liebrechts M, Cooper R, Januska J, Krejci J, et al. Outcome of alcohol septal ablation in mildly symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a long-term follow-up study based on the Euro-alcohol septal ablation registry. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005735. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005735>
- 716.** Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1976;17:380–387.
- 717.** Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;93:373–375. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.10.025>
- 718.** Whitlock RP, Belle-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med* 2021;384:2081–2091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101897>
- 719.** Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart* 1996;75:44–49. <https://doi.org/10.1136/hrt.75.1.44>
- 720.** Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435–441. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00473-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00473-1)
- 721.** Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997;18:1249–1256. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015435>
- 722.** Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99:2927–2933. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.22.2927>
- 723.** Mickelsen S, Bathina M, Hsu P, Holmes J, Kusumoto FM. Doppler evaluation of the descending aorta in patients with hypertrophic cardiomyopathy: potential for assessing the functional significance of outflow tract gradients and for optimizing pacemaker function. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;11:47–53. <https://doi.org/10.1023/B:JICE.0000035929.84238.2f>
- 724.** Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
- 725.** Qintar M, Morad A, Alhawasli H, Shorbaji K, Firwana B, Essali A, et al. Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD008523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008523.pub2>
- 726.** O'Mahony C, Lambiasi PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:116–125. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.217182>
- 727.** Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro M, Okayama D, Haruki S, et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2346–2355. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.033>
- 728.** Efthimiadis GK, Pagourelas ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theofilogiannakos EK, et al. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 2013;77:2366–2374. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1561>
- 729.** Shah A, Duncan K, Winson G, Chaudhry FA, Sherrid MV. Severe symptoms in mid and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2009;26:922–933. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2009.00905.x>
- 730.** Alfonso F, Frenneaux MP, McKenna WJ. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm. *Br Heart J* 1989;61:178–181. <https://doi.org/10.1136/hrt.61.2.178>
- 731.** Said SM, Schaff HV, Abel MD, Dearani JA. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg* 2012;27:443–448. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2012.01475.x>
- 732.** Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Sorajja P, Dearani JA, et al. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;96:564–570. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.04.073>
- 733.** Gao X-J, Kang L-M, Zhang J, Dou K-F, Yuan J-S, Yang Y-J. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and sustained ventricular tachycardia: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:1754–1757.
- 734.** Takeda I, Sekine M, Matsushima H, Hosomi N, Nakamura T, Ohtsuki T, et al. Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive cardiomyopathy. *Intern Med* 2011;50:1059–1060. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5079>
- 735.** Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, Yoda S, Tani S, Kasamaki Y, et al. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy associated with an apical aneurysm: evaluation of possible causes of aneurysm formation. *Yonsei Med J* 2007;48:879–882. <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.5.879>
- 736.** Papanastasiou CA, Zegkos T, Kokkinidis DG, Parcharidou D, Karamitsos TD, Efthimiadis GK. Prognostic role of left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2021;339:108. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.025>
- 737.** Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, Garberich RF, Wang W, Link MS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:761–773. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.063>
- 738.** Ammirati E, Contri R, Coppini R, Cecchi F, Frigerio M, Olivetto I. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1106–1118. <https://doi.org/10.1002/ehf.541>
- 739.** Olivetto I, Camici PG, Merlini PA, Rapezzi C, Patten M, Climent V, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004124. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124>
- 740.** Bourmayan C, Razavi A, Fournier C, Dussaule JC, Baragan J, Gerbaux A, et al. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. *Am Heart J* 1985;109:1311–1316. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(85\)90357-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(85)90357-6)
- 741.** Alvares RF, Goodwin JF. Non-invasive assessment of diastolic function

- in hypertrophic cardiomyopathy on and off beta adrenergic blocking drugs. *Br Heart J* 1982;48:204–212. <https://doi.org/10.1136/hrt.48.3.204>
- 742.** Wilmshurst PT, Thompson DS, Juul SM, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Effects of verapamil on haemodynamic function and myocardial metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986;56:544–553. <https://doi.org/10.1136/hrt.56.6.544>
- 743.** Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Van Lingen A, Bacharach SL, et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:1052–1060. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.5.1052>
- 744.** Pacileo G, De Cristofaro M, Russo MG, Sarubbi B, Pisacane C, Calabro R. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: effect of verapamil on regional and global left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2000;16:146–152.
- 745.** Cappelli F, Morini S, Pieragnoli P, Targetti M, Stefano P, Marchionni N, et al. Cardiac resynchronization therapy for end-stage hypertrophic cardiomyopathy: the need for disease-specific criteria. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:464–466. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.040>
- 746.** Killu AM, Park J-Y, Sara JD, Hodge DO, Gersh BJ, Nishimura RA, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2018;20:82–88. <https://doi.org/10.1093/europace/euw327>
- 747.** Gu M, Jin H, Hua W, Fan X-H, Niu H-X, Tian T, et al. Clinical outcome of cardiac resynchronization therapy in dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:238–244. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.04.002>
- 748.** Ahmed I, Loudon BL, Abozguia K, Cameron D, Shivu GN, Phan TT, et al. Biventricular pacemaker therapy improves exercise capacity in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy via augmented diastolic filling on exercise. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1263–1272. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1722>
- 749.** Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:785–791. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.068577>
- 750.** Barriaes-Villa R, Centurion-Inda R, Fernandez-Fernandez X, Ortiz MF, Perez-Alvarez L, Rodriguez Garcia I, et al. Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:985–988. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70210-4](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70210-4)
- 751.** Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988;318:1255–1257. <https://doi.org/10.1056/NEJM198805123181907>
- 752.** Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:701–704. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80484-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80484-3)
- 753.** Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980;43:245–251. <https://doi.org/10.1136/hrt.43.3.245>
- 754.** Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J* 1972;34:974–976. <https://doi.org/10.1136/hrt.34.9.974>
- 755.** McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child* 1984;59:971–975. <https://doi.org/10.1136/adc.59.10.971>
- 756.** McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:147–153. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90181-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90181-7)
- 757.** Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Holmgren D, Ergander U, Gould S, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008;29:1160–1167. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn122>
- 758.** Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, et al. Risk stratification for diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 2013;382:1889–1897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61685-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61685-2)
- 759.** Marston NA, Han L, Olivetto I, Day SM, Ashley EA, Michels M, et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2021;42:1988–1996. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab148>
- 760.** Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:2342–2348. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000097110.55312.BF>
- 761.** Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:987–993. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)03004-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)03004-8)
- 762.** Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:774–778. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00455-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00455-X)
- 763.** Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1076–1080. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.067>
- 764.** D'Andrea A, Caso P, Severino S, Cuomo S, Capozzi G, Calabro P, et al. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1311–1318. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi688>
- 765.** Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873–879. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00827-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00827-1)
- 766.** Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:1195–1198. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00266-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00266-2)
- 767.** Norrish G, Cleary A, Field E, Cervi E, Boleti O, Ziolkowska L, et al. Clinical features and natural history of preadolescent nonsyndromic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1986–1997. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.347>
- 768.** Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2599–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp327>
- 769.** Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J* 2010;31:3084–3093. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq308>
- 770.** Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA III, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1527–1535. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.037>
- 771.** Ostman-Smith I, Sjoberg G, Rydberg A, Larsson P, Fernlund E. Predictors of risk for sudden death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the ECG risk score. *Open Heart* 2017;4:e000658. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000658>
- 772.** Ziolkowska L, Turska-Kmiec A, Petyka J, Kawalec W. Predictors of long-term outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2016;37:448–458. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1298-y>
- 773.** Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, McCrindle BW. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1943–1950. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00493-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00493-8)
- 774.** Cecchi F, Olivetto I, Monterege A, Squillanti G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;79:331–336. <https://doi.org/10.1136/hrt.79.4.331>
- 775.** Jensen MK, Jacobsson L, Almaas V, van Buuren F, Hansen PR, Hansen TF, et al. Influence of septal thickness on the clinical outcome after alcohol septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003214. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003214>
- 776.** Nakajima S, Morioka S. [Effects of plasminogen activator on epidermal cell migration]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi* 1990;100:1199–1201.
- 777.** Balaji S, DiLorenzo MP, Fish FA, Etheridge SP, Aziz PF, Russell MW, et al. Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 2019;16:1462–1467. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.040>
- 778.** Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, Nugent AW, Turner C, Sholler GF, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2302–2310. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.552>
- 779.** McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, Denfield SW, Dreyer WJ, Price JF, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:1756–1762. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124723.16433.31>
- 780.** Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Riesenfeld T, Holmgren D, Ergander U. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young* 2005;15:632–642. <https://doi.org/10.1017/S1047951105001824>
- 781.** Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelas ED, Charalampidis P, Sawopoulos G, et al. Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:695–699. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.04.039>
- 782.** Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212–2218. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01003-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01003-2)
- 783.** Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:57–65. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80092-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80092-4)
- 784.** Norrish G, Ding T, Field E, Cervi E, Ziolkowska L, Olivetto I, et al. Relationship between maximal left ventricular wall thickness and sudden cardiac death in childhood onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022;15:e010075. <https://doi.org/10.1161/CIRCER.121.010075>

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

785. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007;9:817–822. <https://doi.org/10.1093/europace/eum093>

786. Sediva H, Hnat T, Bonaventura J, Slesarenko J, Veselka J. Head-up tilt test in risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Angiol* 2019;28:245–248. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688983>

787. Moak JP, Leifer ES, Tripodi D, Mohiddin SA, Fananapazir L. Long-term follow-up of children and adolescents diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy: risk factors for adverse arrhythmic events. *Pediatr Cardiol* 2011;32:1096–1105. <https://doi.org/10.1007/s00246-011-9967-y>

788. Romeo F, Cianfrocca C, Pelliccia F, Colloridi V, Cristofani R, Reale A. Long-term prognosis in children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of 37 patients aged less than or equal to 14 years at diagnosis. *Clin Cardiol* 1990;13:101–107. <https://doi.org/10.1002/clc.4960130208>

789. Maskatia SA, Decker JA, Spinner JA, Kim JJ, Price JF, Jefferies JL, et al. Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2012;33:141–149. <https://doi.org/10.1007/s00246-011-0106-6>

790. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:480–487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.043>

791. Yan L-R, Zhao S-H, Wang H-Y, Duan F-J, Wang Z-M, Yang Y-J, et al. Clinical characteristics and prognosis of 60 patients with midventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:751–760. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000163>

792. Minami Y, Haruki S, Hagiwara N. Phenotypic overlap in hypertrophic cardiomyopathy: apical hypertrophy, midventricular obstruction, and apical aneurysm. *J Cardiol* 2014;64:463–469. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2014.03.003>

793. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142:e558–e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>

794. Kamp NJ, Chery G, Kosinski AS, Desai MY, Wazni O, Schmidler GS, et al. Risk stratification using late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2021;66:10–16. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.11.001>

795. Kramer CM, DiMarco JP, Kolm P, Ho CY, Desai MY, Kwong RY, et al. Predictors of major atrial fibrillation endpoints in the National Heart, Lung, and Blood Institute HCMR. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:1376–1386. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.04.004>

796. Raja AA, Farhad H, Valente AM, Couce JP, Jefferies JL, Bundgaard H, et al. Prevalence and progression of late gadolinium enhancement in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2018;138:782–792. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032966>

797. Petryka-Mazurkiewicz J, Ziolkowska L, Kowalczyk-Domagala M, Mazurkiewicz L, Boruc A, Spiewak M, et al. LGE for risk stratification in primary prevention in children with HCM. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2684–2686. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.009>

798. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82:1995–2002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.82.6.1995>

799. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:686–696. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.2.686>

800. Sadouli N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987–2991. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.2987>

801. Smith ED, Tome J, McGrath R, Kumar S, Concannon M, Day SM, et al. Exercise hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy identify risk of incident heart failure but not ventricular arrhythmias or sudden cardiac death. *Int J Cardiol* 2019;274:226–231. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.110>

802. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, Ridout DA, Limongelli G, Elliott PM, et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1220–1230. <https://doi.org/10.1177/2047487317702519>

803. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:1108–1114. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204233261703>

804. Anan R, Greve G, Thierfelder L, Watkins H, McKenna WJ, Solomon S, et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994;93:280–285. <https://doi.org/10.1172/JCI116957>

805. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA, et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:549–555. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00530-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00530-X)

806. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR, Will ML, Nishimura RA, Tajik AJ, et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2042–2048. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01900-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01900-9)

807. Garcia-Giustinianni D, Arad M, Ortiz-Genga M, Barriaes-Villa R, Fernandez X, Rodriguez-Garcia I, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the beta myosin heavy chain. *Heart* 2015;101:1047–1053. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307205>

808. Van Driest SL, Maron BJ, Ackerman MJ. From malignant mutations to malignant domains: the continuing search for prognostic significance in the mutant genes causing hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2004;90:7–8. <https://doi.org/10.1136/heart.90.1.7>

809. Fananapazir L, Epstein ND. Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Insights provided by comparisons of kindreds with distinct and identical beta-myosin heavy chain gene mutations. *Circulation* 1994;89:22–32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.1.22>

810. Landstrom AP, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;122:2441–2449;discussion 2450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.110.954446>

811. Richard P, Charron P, Leclercq C, Ledeuil C, Carrier L, Dubourg O, et al. Homozygotes for a R869G mutation in the beta-myosin heavy chain gene have a severe form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:1575–1583. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1193>

812. Richard P, Isnard R, Carrier L, Dubourg O, Donatien Y, Mathieu B, et al. Double heterozygosity for mutations in the beta-myosin heavy chain and in the cardiac myosin binding protein C genes in a family with hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet* 1999;36:542–545. <https://doi.org/10.1136/jmg.36.7.542>

813. Jeschke B, Uhl K, Weist B, Schroder D, Meitinger T, Dohlemann C, et al. A high risk phenotype of hypertrophic cardiomyopathy associated with a compound genotype of two mutated beta-myosin heavy chain genes. *Hum Genet* 1998;102:299–304. <https://doi.org/10.1007/s004390050695>

814. Kaski JP, Syrris P, Esteban MT, Jenkins S, Pantazis A, Deanfield JE, et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:436–441. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.821314>

815. Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008;358:1899–1908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa075463>

816. Lopes LR, Syrris P, Guttmann OP, O'Mahony C, Tang HC, Dalageorgou C, et al. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2015;101:294–301. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306387>

817. van Velzen HG, Vriesendorp PA, Oldenburg RA, van Slegtenhorst MA, van der Velden J, Schinkel AFL, et al. Value of genetic testing for the prediction of long-term outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:881–887. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.06.038>

818. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412–416. <https://doi.org/10.1136/hrt.53.4.412>

819. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:708–710. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.099416>

820. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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. *Europace* 2006;8:746–837. <https://doi.org/10.1093/europace/eul108>

821. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:829–835. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002553>

822. Choi Y-J, Kim H-K, Lee SC, Park J-B, Moon I, Park J, et al. Validation of the hypertrophic cardiomyopathy risk-sudden cardiac death calculator in Asians. *Heart* 2019;105:1892–1897. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315160>

823. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, et al. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation* 2018;137:1015–1023. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030437>

824. Fernandez A, Quiroga A, Ochoa JP, Mysuta M, Casabe JH, Biagetti M, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology sudden cardiac death risk prediction model in hypertrophic cardiomyopathy in a reference center in South America. *Am J Cardiol* 2016;118:121–126. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.021>

825. Norrish G, Ding T, Field E, McLeod K, Ilina M, Stuart G, et al. A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2019;21:1559–1565. <https://doi.org/10.1093/europace/euz118>

826. Ostman-Smith I, Sjoberg G, Alenius Dahlqvist J, Larsson P, Fernlund E. Sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy is best predicted by a combination of electrocardiogram risk-score and HCMRisk-Kids score. *Acta Paediatr* 2021;110:3105–3115. <https://doi.org/10.1111/apa.16045>

- 827.** Magnusson P, Gadler F, Liv P, Morner S. Hypertrophic cardiomyopathy and implantable defibrillators in Sweden: inappropriate shocks and complications requiring surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:1088–1094. <https://doi.org/10.1111/jce.12750>
- 828.** Norrish G, Chubb H, Field E, McLeod K, Ilna M, Spentzou G, et al. Clinical outcomes and programming strategies of implantable cardioverter-defibrillator devices in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: a UK National Cohort Study. *Europace* 2021;23:400–408. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab307>
- 829.** Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Hansen PR, Seggewiss H, et al. Validation of the HCM Risk-SCD model in patients with hypertrophic cardiomyopathy following alcohol septal ablation. *Europace* 2018;20:f198–f203. <https://doi.org/10.1093/europace/eux251>
- 830.** Veselka J, Liebrechts M, Cooper R, Faber L, Januska J, Kashtanov M, et al. Prediction of sudden cardiac arrest after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: ASA-SCARRE risk score. *Am J Cardiol* 2022;184:120–126. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.08.028>
- 831.** Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405–412. <https://doi.org/10.1001/jama.298.4.405>
- 832.** Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterlinski M, Maciag A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:883–889. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01716.x>
- 833.** Norrish G, Qu C, Field E, Cervi E, Khraiche D, Klaassen S, et al. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:678–686. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab181>
- 834.** Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008;1:184–191. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.768119>
- 835.** Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:875–887. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.007>
- 836.** O’Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:867–874. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.010>
- 837.** Green JJ, Bergerer K, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:370–377. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.11.021>
- 838.** Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014;100:1851–1858. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305471>
- 839.** Briasoulis A, Mallicki-Reddy S, Palla M, Alesh I, Alfonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart* 2015;101:1406–1411. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307682>
- 840.** Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:857–870. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.060>
- 841.** Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:3033–3043. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.045>
- 843.** Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:920–925. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.031161>
- 844.** Kawarai H, Kajimoto K, Minami Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Risk of sudden death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011;17:459–464. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.01.015>
- 845.** Petterson MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:922–934. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.02.006>
- 846.** Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;5:179–184. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.99622>
- 847.** Sepehrkhouy S, Gho J, van Es R, Harakalova M, de Jonge N, Dooijes D, et al. Distinct fibrosis pattern in desmosomal and phospholamban mutation carriers in hereditary cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2017;14:1024–1032. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.034>
- 848.** Chen W, Qian W, Zhang X, Li D, Qian Z, Xu H, et al. Ring-like late gadolinium enhancement for predicting ventricular tachyarrhythmias in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:1130–1138. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab117>
- 849.** Writing Group, Document Reading Group, EACVI Reviewers: this document was reviewed by members of the EACVI Scientific Documents Committee for 2014–2016 and 2016–2018. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1073–1089. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex146>
- 850.** Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision medicine in the management of dilated cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2921–2938. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.011>
- 851.** Merlo M, Cannata A, Sinagra G. Dilated cardiomyopathy: a paradigm of revolution in medicine. *J Clin Med* 2020;9:3385. <https://doi.org/10.3390/jcm9113385>
- 852.** Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:553–576. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1461>
- 853.** Verdonshot JAJ, Hazebroek MR, Krapels IPC, Henkens M, Raafs A, Wang P, et al. Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2020;13:476–487. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003031>
- 854.** Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Molgaard H, et al. Clinical and genetic investigations of 109 index patients with dilated cardiomyopathy and 445 of their relatives. *Circ Heart Fail* 2020;13:e006701. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006701>
- 855.** Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, Jurado A, Salas C, Gomez-Diaz I, et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:625–635. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.014>
- 856.** van der Meulen MH, Herkert JC, den Boer SL, du Marchie Sarvaas GJ, Blom N, Ten Harkel ADJ, et al. Genetic evaluation of a nation-wide Dutch pediatric DCM cohort: the use of genetic testing in risk stratification. *Circ Genom Precis Med* 2022;15:e002981. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.002981>
- 857.** Ware SM, Wilkinson JD, Tariq M, Schubert JA, Sridhar A, Colan SD, et al. Genetic causes of cardiomyopathy in children: first results from the pediatric cardiomyopathy genes study. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e017731. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017731>
- 858.** Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, Verdonshot JAJ, Dal Ferro M, Espinosa MA, et al. Clinical risk score to predict pathogenic genotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1115–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.040>
- 859.** Cannata A, Merlo M, Dal Ferro M, Barbati G, Manca P, Paldino A, et al. Association of titin variations with late-onset dilated cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2022;7:371–377. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5890>
- 860.** Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>
- 861.** Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbaek L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; 375:1221–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
- 862.** Elming MB, Nielsen JC, Haarbø J, Videbaek L, Korup E, Signorovitch J, et al. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;136:1772–1780. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028829>
- 863.** Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, Battioni L, Schofield T, Alhussein M, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart* 2018;104:230–236. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311430>
- 864.** Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, et al. Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2020;141:1872–1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934>
- 865.** Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larranaga-Moreira JM, Salazar-Mendiguchia J, Diez-Lopez C, Restrepo-Cordoba MA, et al. Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74:216–224. <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2020.03.002>
- 866.** Gigli M, Stolfo D, Graw SL, Merlo M, Gregorio C, Nee Chen S, et al. Phenotypic expression, natural history, and risk stratification of cardiomyopathy caused by filamin C truncating variants. *Circulation* 2021;144:1600–1611. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053521>
- 867.** Akhtar MM, Lorenzini M, Pavlou M, Ochoa JP, O’Mahony C, Restrepo-Cordoba MA, et al. Association of left ventricular systolic dysfunction among carriers of truncating variants in filamin C with frequent ventricular arrhythmia and end-stage heart failure. *JAMA Cardiol* 2021;6:891–901. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1106>
- 868.** Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, Shen XS, Stuckless S, Young TL, et al. Long-term clinical outcome of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in individuals with a p.S358L mutation in TMEM43 following implantable cardioverter defibrillator therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003589. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003589>
- 869.** Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Molgaard H, et al. Pathogenic RBM20-variants are associated with a severe disease expression

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

- in male patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2019;12:e005700. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700>
- 870.** Ebert M, Wijnmaalen AP, de Riva M, Trines SA, Androulakis AFA, Glashan CA, et al. Prevalence and prognostic impact of pathogenic variants in patients with dilated cardiomyopathy referred for ventricular tachycardia ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:1103–1114. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.025>
- 871.** Rootwelt-Norberg C, Christensen AH, Skjolsvik ET, Chivulescu M, Vissing CR, Bundgaard H, et al. Timing of cardioverter-defibrillator implantation in patients with cardiac laminopathies—external validation of the LMNA-risk ventricular tachyarrhythmia calculator. *Heart Rhythm* 2023;20:423–429. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.11.024>
- 872.** Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, Ochoa JP, Hey TM, Sabater Molina M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. *Circ Heart Fail* 2020;13:e006832. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006832>
- 873.** Mirelis JG, Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Espinosa MA, Villacorta E, Navarro M, et al. Combination of late gadolinium enhancement and genotype improves prediction of prognosis in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1183–1196. <https://doi.org/10.1002/ehf.2514>
- 874.** Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, et al. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2890–2905. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.030>
- 875.** Brilakis ES, Shen WK, Hammill SC, Hodge DO, Rea RF, Lexow NY, et al. Role of programmed ventricular stimulation and implantable cardioverter defibrillators in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1623–1630. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.01623.x>
- 876.** Merino JL, Carmona JR, Fernandez-Lozano I, Peinado R, Basterra N, Sobrino JA. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. *Circulation* 1998;98:541–546. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.6.541>
- 877.** Russo V, Papa AA, Rago A, Ciardiello C, Martino AM, Stazi A, et al. Arrhythmic CArdiac DEath in MYotonic dystrophy type 1 patients (ACADEMY 1) study: the predictive role of programmed ventricular stimulation. *Europace* 2022;24:1148–1155. <https://doi.org/10.1093/europace/euab282>
- 878.** van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:493–500. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.078>
- 879.** Thuillot M, Maupain C, Gandjbakhch E, Waintraub X, Hidden-Lucet F, Isnard R, et al. External validation of risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2019;21:253–254. <https://doi.org/10.1002/ehf.1384>
- 880.** Ader F, De Groote P, Reant P, Rooryck-Thambo C, Dupin-Deguein D, Rambaud C, et al. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet* 2019;96:317–329. <https://doi.org/10.1111/cge.13594>
- 881.** Hodgkinson KA, Connors SP, Merner N, Haywood A, Young T-L, McKenna WJ, et al. The natural history of a genetic subtype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a p.S358L mutation in TMEM43. *Clin Genet* 2013;83:321–331. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01919.x>
- 882.** van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, Jongbloed JD, van Veldhuisen DJ, Wiesfeld AC, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1199–1207. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs119>
- 883.** van Rijsingen IA, van der Zwaag PA, Groeneweg JA, Nannenberg EA, Jongbloed JD, Zwinderman AH, et al. Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:455–465. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000374>
- 884.** Hallstrom AP, Greene HL, Wyse DG, Zipes D, Epstein AE, Domanski MJ, et al. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID)—rationale, design, and methods. *Am J Cardiol* 1995;75:470–475. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80583-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80583-9)
- 885.** Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JVV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:144–150. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310850>
- 886.** Jorda P, Toro R, Diez C, Salazar-Mendiguchia J, Fernandez-Falgueras A, Perez-Serra A, et al. Malignant arrhythmogenic role associated with RBM20: a comprehensive interpretation focused on a personalized approach. *J Pers Med* 2021;11:130. <https://doi.org/10.3390/jpm11020130>
- 887.** Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace* 2014;16:563–571. <https://doi.org/10.1093/europace/eut291>
- 888.** Protonotarios A, Wicks E, Ashworth M, Stephenson E, Guttmann O, Savvatis K, et al. Prevalence of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography abnormalities in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2019;284:99–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.083>
- 889.** Casella M, Gasperetti A, Sicuso R, Conte E, Catto V, Sommariva E, et al. Characteristics of patients with arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: combining genetic and histopathologic findings. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e009005. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.009005>
- 890.** Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129–133. <https://doi.org/10.1056/NEJM198801213180301>
- 891.** Protonotarios A, Anastasakis A, Panagiotakos DB, Antoniadis L, Syrris P, Vouliotis A, et al. Arrhythmic risk assessment in genotyped families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2016;18:610–616. <https://doi.org/10.1093/europace/euv061>
- 892.** Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastasakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020;41:1414–1429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>
- 893.** Cipriani A, Baucé B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: characterization of left ventricular phenotype and differential diagnosis with dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014628. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014628>
- 894.** Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175–2187. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.019>
- 895.** Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J* 2015;36:847–855. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu509>
- 896.** Hermida A, Fressart V, Hidden-Lucet F, Donal E, Probst V, Deharo JC, et al. High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Heart Fail* 2019;21:792–800. <https://doi.org/10.1002/ehf.1423>
- 897.** DeWitt ES, Chandler SF, Hyland RJ, Beausejour Ladouceur V, Blume ED, VanderPlum C, et al. Phenotypic manifestations of arrhythmogenic cardiomyopathy in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:346–358. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.022>
- 898.** Protonotarios A, Elliott PM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as a hidden cause of paediatric myocarditis presentation. *Int J Cardiol* 2018;271:113–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.117>
- 899.** Bosman LP, Cadrin-Tourigny J, Bourfiss M, Aliyari Ghasabeh M, Sharma A, Tichnell C, et al. Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation. *Europace* 2020;22:787–796. <https://doi.org/10.1093/europace/ea0039>
- 900.** Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 2016;13:208–216. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.031>
- 901.** Protonotarios A, Anastasakis A, Tsatsopoulou A, Antoniadis L, Prappa E, Syrris P, et al. Clinical significance of epsilon waves in arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:1204–1210. <https://doi.org/10.1111/jce.12755>
- 902.** Gasperetti A, Cappelletto C, Carrick R, Targetti M, Tichnell C, Martino A, et al. Association of premature ventricular contraction burden on serial Holter monitoring with arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2022;7:378–385. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.6016>
- 903.** Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Baucé B, Frigo G, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2005;111:3042–3050. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486977>
- 904.** Hoogendoorn JC, Sramko M, Venlet J, Siontis KC, Kumar S, Singh R, et al. Electroanatomical voltage mapping to distinguish right-sided cardiac sarcoidosis from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:696–707. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.008>
- 905.** Avella A, d’Amati G, Pappalardo A, Re F, Silenzi PF, Laurenzi F, et al. Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1127–1134. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01228.x>
- 906.** Casella M, Dello Russo A, Bergonti M, Catto V, Conte E, Sommariva E, et al. Diagnostic yield of electroanatomic voltage mapping in guiding endomyocardial biopsies. *Circulation* 2020;142:1249–1260. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046900>
- 907.** Tessier R, Marteau L, Vivien M, Guyomarch B, Thollet A, Fellah I, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the detection of myocardial inflammation in arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;15:e014065. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.014065>
- 908.** Gasperetti A, Rossi VA, Chiodini A, Casella M, Costa S, Akdis D, et al. Differentiating hereditary arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from cardiac sarcoidosis fulfilling 2010 ARVC Task Force Criteria. *Heart Rhythm* 2021;18:231–238. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.015>
- 909.** Laredo M, Duthoit G, Gandjbakhch E, Redheuil A, Hebert J-L. Total pericardium agenesis mistaken for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:120. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex251>
- 910.** Castelletti S, Crotti L, Dagradi F, Rella V, Salerno S, Parati G, et al. Par-

tial pericardial agenesis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin J Sport Med* 2020;30:e159–e162. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000733>

911. Brosnan MJ, Te Riele A, Bosman LP, Hoorntje ET, van den Berg MP, Hauer RNW, et al. Electrocardiographic features differentiating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from an athlete's heart. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1613–1625. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.09.008>

912. D'Ascenzi F, Solari M, Corrado D, Zorzi A, Mondillo S. Diagnostic differentiation between arrhythmogenic cardiomyopathy and athlete's heart by using imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1327–1339. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.031>

913. Rossi VA, Niederseer D, Sokolska JM, Kovacs B, Costa S, Gasperetti A, et al. A novel diagnostic score integrating atrial dimensions to differentiate between the athlete's heart and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Med* 2021;10:4094. <https://doi.org/10.3390/jcm10184094>

914. van Tintelen JP, Van Gelder IC, Asimaki A, Suurmeijer AJH, Wiesfeld ACP, Jongbloed JDH, et al. Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. *Heart Rhythm* 2009;6:1574–1583. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.041>

915. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AFM, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet* 2008;82:809–821. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.01.010>

916. Costa S, Medeiros-Domingo A, Gasperetti A, Akdis D, Berger W, James CA, et al. Impact of genetic variant reassessment on the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy based on the 2010 Task Force Criteria. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e003047. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003047>

917. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail* 2019;21:955–964. <https://doi.org/10.1002/ehf.1534>

918. Gasperetti A, Targetti M, Olivetto I. Anti-arrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the importance of optimal beta-blocker dose titration. *Int J Cardiol* 2021;338:150–151. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.009>

919. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;36:3227–3237. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv162>

920. Cappelletto C, Gregorio C, Barbati G, Romani S, De Luca A, Merlo M, et al. Antiarrhythmic therapy and risk of cumulative ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2021;334:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.069>

921. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannon DS, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:609–615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.052>

922. Wichter T, Borggreve 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;86:29–37. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.1.29>

923. Ermakov S, Gerstenfeld EP, Svetlichnaya Y, Scheinman MM. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2017;14:564–569. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.12.010>

924. Rolland T, Badenco N, Maupain C, Duthoit G, Waintraub X, Laredo M, et al. Safety and efficacy of flecainide associated with beta-blockers in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2022;24:278–284. <https://doi.org/10.1093/europace/euab182>

925. Daimie UA, Assis FR, Murray B, Tichnell C, James CA, Calkins H, et al. Clinical outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: insights from the Johns Hopkins ARVC Program. *Heart Rhythm* 2021;18:1369–1376. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.04.028>

926. Mathew S, Saguner AM, Schenker N, Kaiser L, Zhang P, Yashuro Y, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a sequential approach. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010365. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010365>

927. Gandjbakhch E, Laredo M, Berrueto A, Gourraud JB, Sellal JM, Martins R, et al. Outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia without implantable cardioverter-defibrillator in selected patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2021;23:1428–1436. <https://doi.org/10.1093/europace/euab172>

928. Assis FR, Krishnan A, Zhou X, James CA, Murray B, Tichnell C, et al. Cardiac sympathectomy for refractory ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;16:1003–1010. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.019>

929. Shen L-S, Liu L-M, Zheng L-H, Hu F, Hu Z-C, Liu S-Y, et al. Ablation strategies for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol* 2020;17:694–703. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.11.001>

930. Romero J, Patel K, Briceno D, Alviz I, Gabr M, Diaz JC, et al. Endo-epicar-

dial ablation vs endocardial ablation for the management of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:2022–2031. <https://doi.org/10.1111/jce.14593>

931. Christiansen MK, Haugaa KH, Svensson A, Gilljam T, Madsen T, Hansen J, et al. Incidence, predictors, and success of ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (from the Nordic ARVC Registry). *Am J Cardiol* 2020;125:803–811. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.026>

932. Briceno DF, Liang JJ, Shirai Y, Markman TM, Chahal A, Tschabrunn C, et al. Characterization of structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with recurrent ventricular tachycardia after ablation: insights from repeat electroanatomic voltage mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e007611. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007611>

933. Laredo M, Da Silva L, Extramiana F, Lellouche N, Varlet E, Amet D, et al. Catheter ablation of electrical storm in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2020;17:41–48. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.022>

934. Berrueto A, Acosta J, Fernandez-Armenta J, Pedrote A, Barrera A, Arana-Rueda E, et al. Safety, long-term outcomes and predictors of recurrence after first-line combined endoepicardial ventricular tachycardia substrate ablation in arrhythmogenic cardiomyopathy. Impact of arrhythmic substrate distribution pattern. A prospective multicentre study. *Europace* 2017;19:607–616. <https://doi.org/10.1093/europace/euw212>

935. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108–2115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.062>

936. de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, Desai S, Whyte G, Sheppard MN. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. *Heart* 2009;95:1409–1414. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.168369>

937. D'Silva A, Papadakis M. Sudden cardiac death in athletes. *Eur Cardiol* 2015;10:48–53. <https://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.01.48>

938. 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;42:1959–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.03.002>

939. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2018;15:1097–1107. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.01.031>

940. Orgeron GM, Te Riele A, Tichnell C, Wang W, Murray B, Bhonsale A, et al. Performance of the 2015 International Task Force Consensus Statement risk stratification algorithm for implantable cardioverter-defibrillator placement in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e005593. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005593>

941. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:e91–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>

942. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, et al. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2006;113:776–782. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561571>

943. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084–3091. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2>

944. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:119–125. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.035>

945. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, et al. Sudden cardiac death prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a multinational collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14:e008509. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008509>

946. Platonov PG, Haugaa KH, Bundgaard H, Svensson A, Gilljam T, Hansen J, et al. Primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2019;123:1156–1162. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.12.049>

947. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1485–1496. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.043>

948. Watkins DA, Hendricks N, Shaboodien G, Mbele M, Parker M, Zezi BZ, et al. Clinical features, survival experience, and profile of plakophilin-2 gene mutations in participants of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy registry of South Africa. *Heart Rhythm* 2009;6(11 Suppl):S10–S17. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.08.018>

949. Hulot J-S, Jouven X, Empana J-P, Frank R, Fontaine G. Natural history

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

- and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1879–1884. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143375.93288.82>
- 950.** Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2540–2550. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.951>
- 951.** Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: an EACVI expert consensus document in collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1090–1121. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehx034>
- 952.** Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- 953.** Fenton MJ, Chubb H, McMahon AM, Rees P, Elliott MJ, Burch M. Heart and heart-lung transplantation for idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart* 2006;92:85–89. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.049502>
- 954.** Saeed M, Liu H, Liang C-H, Wilson MW. Magnetic resonance imaging for characterizing myocardial diseases. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1395–1414. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1127-x>
- 955.** Arbustini E, Morbini P, Grasso M, Fasani R, Verga L, Bellini O, et al. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:645–653. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00026-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00026-6)
- 956.** Arbustini E, Grasso M, Rindi G, Arosio P, Gavazzi A, Diegoli M, et al. H and L ferritins in myocardium in iron overload. *Am J Cardiol* 1991;68:1233–1236. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90202-V](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90202-V)
- 957.** Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB, Bjork ST, Levi S, Santambrogio P, et al. The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia. *PLoS One* 2015;10:e0116396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116396>
- 958.** Dixit MP, Greifer I. Nephropathic cystinosis associated with cardiomyopathy: a 27-year clinical follow-up. *BMC Nephrol* 2002;3:8. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-3-8>
- 959.** Giovannoni I, Callea F, Travagli L, Amodeo A, Cogo P, Secinaro A, et al. Heart transplant and 2-year follow up in a child with generalized arterial calcification of infancy. *Eur J Pediatr* 2014;173:1735–1740. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2447-7>
- 960.** Gambarin FI, Disabella E, Narula J, Diegoli M, Grasso M, Serio A, et al. When should cardiologists suspect Anderson-Fabry disease? *Am J Cardiol* 2010;106:1492–1499. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.07.016>
- 961.** Ben-Ami R, Puglisi J, Haider T, Mehta D. The Mount Sinai Hospital clinical-pathological conference: a 45-year-old man with Pompe's disease and dilated cardiomyopathy. *Mt Sinai J Med* 2001;68:205–212.
- 962.** Kawano H, Kawamura K, Kanda M, Ishijima M, Abe K, Hayashi T, et al. Histopathological changes of myocytes in restrictive cardiomyopathy. *Med Mol Morphol* 2021;54:289–295. <https://doi.org/10.1007/s00795-021-00293-7>
- 963.** Kaski JP, Syrris P, Burch M, Tome-Esteban MT, Fenton M, Christiansen M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 2008;94:1478–1484. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.134684>
- 964.** Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen S, Elliott P, van Langen IM, Meder B, et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J* 2015;36:1367–1370. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv122>
- 965.** Menon SC, Michels VV, Pellikka PA, Ballew JD, Karst ML, Herron KJ, et al. Cardiac troponin T mutation in familial cardiomyopathy with variable remodeling and restrictive physiology. *Clin Genet* 2008;74:445–454. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01062.x>
- 966.** Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2871–2886. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.079>
- 967.** Muchtart E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017;121:819–837. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310982>
- 968.** Mori H, Kogaki S, Ishida H, Yoshikawa T, Shindo T, Inuzuka R, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in Japanese children—a retrospective cohort study. *Circ J* 2022;86:1943–1949. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0706>
- 969.** Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO, Towbin JA, Denfield SW. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;102:876–882. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.8.876>
- 970.** Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:214–220. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32832a1d2e>
- 971.** Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:2490–2496. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.21.2490>
- 972.** Anderson HN, Cetta F, Driscoll DJ, Olson TM, Ackerman MJ, Johnson JN. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children and young adults. *Am J Cardiol* 2018;121:1266–1270. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.045>
- 973.** Walsh MA, Grenier MA, Jefferies JL, Towbin JA, Lorts A, Czossek RJ. Conduction abnormalities in pediatric patients with restrictive cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2012;5:267–273. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964395>
- 974.** Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1076–1096. <https://doi.org/10.1002/ehf.1960>
- 975.** Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2812–2817. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712309105>
- 976.** Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
- 977.** Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416–427. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>
- 978.** Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;89:44–54. <https://doi.org/10.1111/cge.12613>
- 979.** Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:284–293. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
- 980.** Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:922–936. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024>
- 981.** Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet* 2019;96:107–117. <https://doi.org/10.1111/cge.13546>
- 982.** Bracamonte ER, Kowalewska J, Starr J, Gitomer J, Alpers CE. Iatrogenic phospholipidosis mimicking Fabry disease. *Am J Kidney Dis* 2006;48:844–850. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.05.034>
- 983.** Politei J, Frabasil J, Durand C, Di Pietrantonio S, Fernandez A, Alberton V, et al. Incidental finding of cornea verticillata or lamellar inclusions in kidney biopsy: measurement of lyso-Gb3 in plasma defines between Fabry disease and drug-induced phospholipidosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021;1867:165985. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165985>
- 984.** Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;21:493–506. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320210312>
- 985.** Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:161–179. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.002>
- 986.** Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;381:333–342. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61023-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61023-X)
- 987.** Tartaglia M, Gelb BD. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS-MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 2010;1214:99–121. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05790.x>
- 988.** Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010;126:746–759. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3207>
- 989.** Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29:465–468. <https://doi.org/10.1038/ng772>
- 990.** Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007;100:736–741. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.093>
- 991.** Limongelli G, Sarkozy A, Pacileo G, Calabro P, Digilio MC, Maddaloni V, et al. Genotype-phenotype analysis and natural history of left ventricular hypertrophy in LEOPARD syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;146A:620–628. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32206>
- 992.** Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, Chatfield KC, Chidekel A, Dobyns W, et al. Costello syndrome: clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A* 2019;179:1725–1744. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>
- 993.** Gripp KW, Hopkins E, Sol-Church K, Stabley DL, Axelrad ME, Doyle D, et al. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. *Am J Med Genet A* 2011;155A:706–716. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33884>
- 994.** Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2014;134:e1149–e1162. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3189>
- 995.** Allanson JE, Anneren G, Aoki Y, Armour CM, Bondeson ML, Cave H, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: does genotype predict phenotype? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C:129–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30295>
- 996.** Nihiori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006;38:294–296. <https://doi.org/10.1038/ng1749>

- 997.** Calcagni G, Gagliostro G, Limongelli G, Unolt M, De Luca E, Digilio MC, et al. Atypical cardiac defects in patients with RASopathies: updated data on CARNET study. *Birth Defects Res* 2020;112:725–731. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1670>
- 998.** Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, Asoh K, McCrindle BW, Williams WG, et al. Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis* 2011;6:41–47. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2010.00465.x>
- 999.** Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;164:442–448. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.018>
- 1000.** Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 2014;99:629–634. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305047>
- 1001.** Cerrato F, Pacileo G, Limongelli G, Gagliardi MG, Santoro G, Digilio MC, et al. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOP-ARD syndromes. *Cardiol Young* 2008;18:575–580. <https://doi.org/10.1017/S104795110800320X>
- 1002.** Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis* 2014;9:144–150. <https://doi.org/10.1111/chd.12102>
- 1003.** Ishizawa A, Oho S, Dodo H, Katori T, Homma SI. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: the clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38:84–90. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.1996.tb03444.x>
- 1004.** Bertola DR, Castro MAA, Yamamoto GL, Honjo RS, Ceroni JR, Buscarilli MM, et al. Phenotype-genotype analysis of 242 individuals with RASopathies: 18-year experience of a tertiary center in Brazil. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:896–911. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31851>
- 1005.** Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007;115:773–781. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621185>
- 1006.** Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenergic antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1813–1822. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00421-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00421-0)
- 1007.** Jackson G, Anand IS, Oram S. Asymmetric septal hypertrophy and propranolol treatment in a case of Ullrich–Noonan syndrome. *Br Heart J* 1979;42:611–614. <https://doi.org/10.1136/hrt.42.5.611>
- 1008.** Chen H, Li X, Liu X, Wang J, Zhang Z, Wu J, et al. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: results from a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:29. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1010-z>
- 1009.** McCallen LM, Ameduri RK, Denfield SW, Dodd DA, Everitt MD, Johnson JN, et al. Cardiac transplantation in children with Noonan syndrome. *Pediatr Transplant* 2019;23:e13535. <https://doi.org/10.1111/ptr.13535>
- 1010.** Chen S, Chen L, Jiang Y, Xu H, Sun Y, Shi H, et al. Early outcomes of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children with Noonan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2022;34:655–665. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.07.027>
- 1011.** Schleihauf J, Cleuziou U, Pabst von Ohain J, Meierhofer C, Stern H, Shehu N, et al. Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:538–544. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx369>
- 1012.** Holzmann J, Tibby SM, Rosenthal E, Qureshi S, Morgan G, Krasmann T. Results of balloon pulmonary valvoplasty in children with Noonan's syndrome. *Cardiol Young* 2018;28:647–652. <https://doi.org/10.1017/S1047951117002827>
- 1013.** Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92:128–132. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.104547>
- 1014.** Anderson K, Cnota J, James J, Miller EM, Parrott A, Pilipenko V, et al. Prevalence of Noonan spectrum disorders in a pediatric population with valvular pulmonary stenosis. *Congenit Heart Dis* 2019;14:264–273. <https://doi.org/10.1111/chd.12721>
- 1015.** Ko S, Komuro J, Katsumata Y, Shiraishi Y, Kawakami T, Yamada Y, et al. Peripheral pulmonary stenosis with Noonan syndrome treated by balloon pulmonary angioplasty. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020954310. <https://doi.org/10.1177/2045894020954310>
- 1016.** Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;335:1169–1175. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610173351601>
- 1017.** Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996;271:1423–1427. <https://doi.org/10.1126/science.271.5254.1423>
- 1018.** Cai K, Frederick RO, Tonelli M, Markley JL. Interactions of iron-bound frataxin with ISCU and ferredoxin on the cysteine desulfurase complex leading to Fe-S cluster assembly. *J Inorg Biochem* 2018;183:107–116. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.03.007>
- 1019.** Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;59:554–560.
- 1020.** Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, et al. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 1999;87:168–174. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(199911\)87:2<168::AID-AJMG8>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(199911)87:2<168::AID-AJMG8>3.0.CO;2-2)
- 1021.** Ackroyd RS, Finnegan JA, Green SH. Friedreich's ataxia. A clinical review with neurophysiological and echocardiographic findings. *Arch Dis Child* 1984;59:217–221. <https://doi.org/10.1136/adc.59.3.217>
- 1022.** Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981;104:589–620. <https://doi.org/10.1093/brain/104.3.589>
- 1023.** Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976;3:279–286. <https://doi.org/10.1017/S0317167100025464>
- 1024.** Hoffman-Zacharska D, Mazurczak T, Zajkowski T, Tataj R, Gorka-Skoczyńska P, Polatynska K, et al. Friedreich ataxia is not only a GAA repeats expansion disorder: implications for molecular testing and counselling. *J Appl Genet* 2016;57:349–355. <https://doi.org/10.1007/s13353-015-0331-4>
- 1025.** de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:51. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1013-9>
- 1026.** Raman SV, Phatak K, Hoyle JC, Pennell ML, McCarthy B, Tran T, et al. Impaired myocardial perfusion reserve and fibrosis in Friedreich ataxia: a mitochondrial cardiomyopathy with metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:561–567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq443>
- 1027.** Pousset F, Legrand L, Monin ML, Ewencyk C, Charles P, Komajda M, et al. A 22-year follow-up study of long-term cardiac outcome and predictors of survival in Friedreich ataxia. *JAMA Neurol* 2015;72:1334–1341. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1855>
- 1028.** Meyer C, Schmid G, Grolitz S, Ernst M, Wilkens C, Wilhelms I, et al. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia—assessment by cardiac MRI. *Mov Disord* 2007;22:1615–1622. <https://doi.org/10.1002/mds.21590>
- 1029.** Casazza F, Morpurgo M. The varying evolution of Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;77:895–898. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)89194-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)89194-1)
- 1030.** Child JS, Perloff JK, Bach PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark RA. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1370–1378. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80159-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80159-0)
- 1031.** Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 2011;303:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.01.010>
- 1032.** Payne RM, Peverill RE. Cardiomyopathy of Friedreich's ataxia (FRDA). *Ir J Med Sci* 2012;181:569–570. <https://doi.org/10.1007/s11845-012-0808-7>
- 1033.** Payne RM, Wagner GR. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and research. *J Child Neurol* 2012;27:1179–1186. <https://doi.org/10.1177/0883073812448535>
- 1034.** Weidemann F, Rummey C, Bijns B, Stork S, Jasaityte R, Dhooge J, et al. The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation* 2012;125:1626–1634. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059477>
- 1035.** Weidemann F, Liu D, Hu K, Florescu C, Niemann M, Herrmann S, et al. The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia – new biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol* 2015;194:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.074>
- 1036.** Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Grossard K, Sidi D, Munnich A, Rotig A. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999;354:477–479. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01341-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01341-0)
- 1037.** Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:878–886. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70220-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70220-X)
- 1038.** Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2010;67:941–947. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.168>
- 1039.** Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, et al. Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy—results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011;161:639–645.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.038>
- 1040.** Cook A, Boesch S, Heck S, Brunt E, Klockgether T, Schols L, et al. Patient-reported outcomes in Friedreich's ataxia after withdrawal from idebenone. *Acta Neurol Scand* 2019;139:533–539. <https://doi.org/10.1111/ane.13088>
- 1041.** van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;112:332–340. <https://doi.org/10.1542/peds.112.2.332>
- 1042.** Gillette PC, Nihill MR, Singer DB. Electrophysiological mechanism of the short PR interval in Pompe disease. *Am J Dis Child* 1974;128:622–6. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1974.02110300032005>
- 1043.** Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan A-S, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1823–1831. <https://doi.org/10.1056/NEJM2001061434442403>
- 1044.** Sternick EB, Oliva A, Magalhaes LP, Gerken LM, Hong K, Santana O, et

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

- al. Familial pseudo-Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:724–732. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00485.x>
- 1045.** Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, McKenna WJ, Sparks EA, Kanter RJ, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;109:357–362. <https://doi.org/10.1172/JCI0214571>
- 1046.** Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRG, et al. Clinical spectrum of PRKAG2 syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003121. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003121>
- 1047.** Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriaes-Villa R, Climent V, et al. Clinical features and natural history of PRKAG2 variant cardiac glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:186–197. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.029>
- 1048.** Maron BJ, Roberts WC, Arad M, Haas TS, Spirito P, Wright GB, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009;301:1253–1259. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.371>
- 1049.** Lotan D, Salazar-Mendiguchia J, Mogensen J, Rathore F, Anastasakis A, Kaski J, et al. Clinical profile of cardiac involvement in Danon disease: a multicenter European registry. *Circ Genom Precis Med* 2020;13:e003117. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003117>
- 1050.** Stevens-Lapsley JE, Kramer LR, Balter JE, Jirikowic J, Boucek D, Taylor M. Functional performance and muscle strength phenotypes in men and women with Danon disease. *Muscle Nerve* 2010;42:908–914. <https://doi.org/10.1002/mus.21811>
- 1051.** D'Souza RS, Levandowski C, Slavov D, Graw SL, Allen LA, Adler E, et al. Danon disease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail* 2014;7:843–849. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105>
- 1052.** Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000;406:906–910. <https://doi.org/10.1038/35022604>
- 1053.** Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, Magalhaes L, Scarpelli R, Correia FS, et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Heart Rhythm* 2011;8:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.081>
- 1054.** Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:922–930. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.053>
- 1055.** Hahn SH, Kronn D, Leslie ND, Pena LDM, Tanpaiboon P, Gambello MJ, et al. Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study. *Genet Med* 2018;20:1284–1294. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.2>
- 1056.** Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009;11:210–219. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31819d0996>
- 1057.** Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–2594. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>
- 1058.** Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016;37:1826–1834. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv583>
- 1059.** Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879–2887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>
- 1060.** Asif T, Gomez J, Singh V, Doukky R, Nedeltcheva A, Malhotra S. Comparison of planar with tomographic pyrophosphate scintigraphy for transthyretin cardiac amyloidosis: perils and pitfalls. *J Nucl Cardiol* 2021;28:104–111. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02328-5>
- 1061.** Maestro-Benedicto A, Vela P, de Frutos F, Mora N, Pomares A, Gonzalez-Vioque E, et al. Frequency of hereditary transthyretin amyloidosis among elderly patients with transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2367–2373. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2658>
- 1062.** Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203–1212. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>
- 1063.** Lopez-Sainz A, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, Dominguez F, Restrepo-Cordoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74:149–158. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.12.020>
- 1064.** Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL. AL amyloidosis: current chemotherapy and immune therapy treatment strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2021;3:467–487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.003>
- 1065.** Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012;164:222–228.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.015>
- 1066.** Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1014–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
- 1067.** Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799–2806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
- 1068.** Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. Diuretic dose and NYHA functional class are independent predictors of mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC CardioOncol* 2020;2:414–424. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
- 1069.** Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989–995. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
- 1070.** Lillenes B, Ruberg FL, Mussinelli R, Doros G, Sanchorawala V. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2019;133:215–223. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-858951>
- 1071.** Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR amyloidosis: current and emerging management strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2021;3:488–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.006>
- 1072.** Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Rapezzi C, Emdin M. Safety and tolerability of neurohormonal antagonism in cardiac amyloidosis. *Eur J Intern Med* 2020;80:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.015>
- 1073.** Mitrani LR, De Los Santos J, Driggin E, Kogan R, Helmke S, Goldsmith J, et al. Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding. *Amyloid* 2021;28:30–34. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1810010>
- 1074.** Rehorn MR, Loungani RS, Black-Maier E, Coniglio AC, Karra R, Pokorney SD, et al. Cardiac implantable electronic devices: a window into the evolution of conduction disease in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:1144–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.020>
- 1075.** Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015;20:117–124. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9480-0>
- 1076.** Higgins AY, Annappureddy AR, Wang Y, Minges KE, Lampert R, Rosenfeld LE, et al. Survival following implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016038. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016038>
- 1077.** Kim EJ, Holmes BB, Huang S, Lugo R, Al About A, Goodman S, et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis and implantable cardioverter-defibrillator. *Europace* 2020;22:1216–1223. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab094>
- 1078.** Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
- 1078a.** Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med* 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303765>. Online ahead of print.
- 1079.** Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218–1227. <https://doi.org/10.1001/jama.286.10.1218>
- 1080.** Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:533–553. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000115224.88514.3A>
- 1081.** Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2004;38:651–661. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2003.12.012>
- 1082.** Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;262:1053–1057. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(53\)90665-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(53)90665-5)
- 1083.** Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002;288:1994–2000. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.1994>
- 1084.** Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A, Gynelberg F, Jensen MT. Mid-life cardiorespiratory fitness and the long-term risk of mortality: 46 years of follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:987–995. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.045>
- 1085.** Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;354:i3857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3857>
- 1086.** Kim K, Choi S, Hwang SE, Son JS, Lee J-K, Oh J, et al. Changes in exercise frequency and cardiovascular outcomes in older adults. *Eur Heart J* 2020;41:1490–1499. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz768>
- 1087.** Lee IM. Physical activity and cancer prevention—data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1823–1827. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000093620.27893.23>

- 1088.** Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984;311:874–877. <https://doi.org/10.1056/NEJM198410043111402>
- 1089.** Mittleman MA, Maclure M, Tofiger GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1677–1683. <https://doi.org/10.1056/NEJM199312023292301>
- 1090.** Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier M-C, Mustafic H, et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011;124:672–681. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008979>
- 1091.** Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d’Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, et al. Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med* 2012;366:130–140. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106468>
- 1092.** Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Letter by Maron et al. regarding article, “Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe)”. *Circulation* 2019;139:1557–1558. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038189>
- 1093.** Peterson DF, Siebert DM, Kucera KL, Thomas LC, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, et al. Etiology of sudden cardiac arrest and death in US competitive athletes: a 2-year prospective surveillance study. *Clin J Sport Med* 2020;30:305–314. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000598>
- 1094.** Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;339:364–369. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390602>
- 1095.** Holst AG, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark—implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm* 2010;7:1365–1371. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.05.021>
- 1096.** Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:880–885. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90844-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90844-3)
- 1097.** Maron BJ, Zipes DP. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities—general considerations. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1318–1321. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.006>
- 1098.** Maron BJ, Harris KM, Thompson PD, Eichner ER, Steinberg MH. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 14: Sickle Cell Trait: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2444–2446. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.046>
- 1099.** Reineck E, Rolston B, Bragg-Gresham JL, Salberg L, Baty L, Kumar S, et al. Physical activity and other health behaviors in adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;111:1034–1039. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.018>
- 1100.** Sweeting J, Ingles J, Timperio A, Patterson J, Ball K, Semsarian C. Physical activity in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence of inactivity and perceived barriers. *Open Heart* 2016;3:e000484. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000484>
- 1101.** Olivetto I, Maron BJ, Tomberli B, Appelbaum E, Salton C, Haas TS, et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:449–457. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.062>
- 1102.** Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, Ashley EA, Michels M, Colan SD, et al. Association of obesity with adverse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2020;5:65–72. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4268>
- 1103.** Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports 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;26:1422–1445. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi325>
- 1104.** Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;109:1494–1498. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.363>
- 1105.** Desai MY, Bhonsale A, Patel P, Naji P, Smedira NG, Thamilaraman M, et al. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:26–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.010>
- 1106.** Konhilas JP, Watson PA, Maass A, Boucek DM, Horn T, Stauffer BL, et al. Exercise can prevent and reverse the severity of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2006;98:540–548. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000205766.97556.00>
- 1107.** Pelliccia A, Borrazzo C, Caselli S, Lemme E, Musumeci MB, Maestrini V, et al. Neither athletic training nor detraining affects LV hypertrophy in adult, low-risk patients with HCM. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:170–171. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.012>
- 1108.** Klempfner R, Kameron T, Schwammenthal E, Nahshon A, Hay I, Goldenberg I, et al. Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:13–19. <https://doi.org/10.1177/2047487313501277>
- 1109.** Kwon S, Lee H-J, Han K-D, Kim DH, Lee S-P, Hwang I-C, et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality in 7666 adults with hypertrophic cardiomyopathy (HCM): more physical activity is better. *Br J Sports Med* 2021;55:1034–1040. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-101987>
- 1110.** Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif J-C, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;123:13–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938282>
- 1111.** Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith H-J, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1337–1344. <https://doi.org/10.1002/ehf.181>
- 1112.** Ruwald AC, Marcus F, Estes NA, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;36:1735–1743. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv110>
- 1113.** Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, Lawless C, Saarel E, Ackerman M, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of a prospective multinational registry. *Circulation* 2017;135:2310–2312. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027828>
- 1114.** Lie OH, Rootwelt-Norberg C, Dejgaard LA, Leren IS, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Prediction of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy: a primary prevention cohort study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1377–1386. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.017>
- 1115.** Costa S, Koch K, Gasperetti A, Akdis D, Bruncckhorst C, Fu G, et al. Changes in exercise capacity and ventricular function in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the impact of sports restriction during follow-up. *J Clin Med* 2022;11:1150. <https://doi.org/10.3390/jcm11051150>
- 1116.** Sawant AC, Te Riele AS, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Tandri H, et al. Safety of American Heart Association-recommended minimum exercise for desmosomal mutation carriers. *Heart Rhythm* 2016;13:199–207. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.035>
- 1117.** Lie OH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Harmful effects of exercise intensity and exercise duration in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:744–753. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.01.010>
- 1118.** Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
- 1119.** Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, Garcia-Prieto J, Garcia-Ruiz JM, Pizarro G, et al. Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1438–1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.045>
- 1120.** Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1636–1643. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.041>
- 1121.** Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, Gati S, Beasley I, Clift P, et al. Outcomes of cardiac screening in adolescent soccer players. *N Engl J Med* 2018;379:524–534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714719>
- 1122.** Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, Owens D, Prutkin JM, et al. Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:198–204. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001376>
- 1123.** Skjolsvik ET, Hasselberg NE, Dejgaard LA, Lie OH, Andersen K, Holm T, et al. Exercise is associated with impaired left ventricular systolic function in patients with lamin A/C genotype. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e012937. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012937>
- 1124.** Dejgaard LA, Haland TF, Lie OH, Ribe M, Bjune T, Leren IS, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;250:157–163. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.015>
- 1125.** Pelliccia A, Caselli S, Pelliccia M, Musumeci MB, Lemme E, Di Paolo FM, et al. Clinical outcomes in adult athletes with hypertrophic cardiomyopathy: a 7-year follow-up study. *Br J Sports Med* 2020;54:1008–1012. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100890>
- 1126.** Saarel EV, Law I, Berul CI, Ackerman MJ, Kanter RJ, Sanatani S, et al. Safety of sports for young patients with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of the multinational ICD sports registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006305. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006305>
- 1127.** Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515–521. <https://doi.org/10.1161/hc3001.093437>
- 1128.** Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilén U, Webb GD, Niwa K, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:657–665. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs270>
- 1129.** Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm So-

LINEE GUIDA ESC CARDIOMIOPATIE

- ciety and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;20:1565–1565a0. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euy067>
- 1130.** Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
- 1131.** Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1131–1141. <https://doi.org/10.1002/ehfj.780>
- 1132.** Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257–2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840>
- 1133.** D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;38:1509–1516. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx032>
- 1134.** Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191–196. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.2.191>
- 1135.** Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
- 1136.** Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, et al. Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* 2013;77:1166–1170. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1275>
- 1137.** Krul SP, van der Smagt JJ, van den Berg MP, Sollie KM, Pieper PG, van Spaendonck-Zwarts KY. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail* 2011;13:584–594. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr040>
- 1138.** Castrini AI, Lie OH, Leren IS, Estensen ME, Stokke MK, Klæboe LG, et al. Number of pregnancies and subsequent phenotype in a cross-sectional cohort of women with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:192–198. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ey061>
- 1139.** Platonov PG, Castrini AI, Svensson A, Christiansen MK, Gilljam T, Bundgaard H, et al. Pregnancies, ventricular arrhythmias, and substrate progression in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the Nordic ARVC Registry. *Europace* 2020;22:1873–1879. <https://doi.org/10.1093/eurpace/ea1136>
- 1140.** 1140. Gandjbakhch E, Varlet E, Duthoit G, Fressart V, Charron P, Himbert C, et al. Pregnancy and newborn outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Int J Cardiol* 2018;258:172–178. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.067>
- 1141.** Wu L, Liang E, Fan S, Zheng L, Hu F, Liu S, et al. Effect of pregnancy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;125:613–617. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.008>
- 1142.** Castrini AI, Skjolsvik E, Estensen ME, Almaas VM, Skulstad H, Lyseggen E, et al. Pregnancy and progression of cardiomyopathy in women with LMNA genotype positive. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024960. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024960>
- 1143.** Grewal J, Siu SC, Ross HJ, Mason J, Balint OH, Sermer M, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.036>
- 1144.** Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465–1473. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496>
- 1145.** Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:2671–2679. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355>
- 1146.** Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:207–221. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014>
- 1147.** Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019; 21:827–843. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1493>
- 1148.** Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002;105:1257–1267. <https://doi.org/10.1161/circ.105.10.1257>
- 1149.** Kristensen SD, Knutti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383–2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>
- 1150.** Sahoo RK, Dash SK, Raut PS, Badole UR, Upasani CB. Perioperative anesthetic management of patients with hypertrophic cardiomyopathy for non-cardiac surgery: a case series. *Ann Card Anaesth* 2010;13:253–256. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.69049>
- 1151.** Dhillon A, Khanna A, Randhawa MS, Cywinski J, Saager L, Thamilarasan M, et al. Perioperative outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing non-cardiac surgery. *Heart* 2016;102:1627–1632. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309442>
- 1152.** Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715–731. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1494>
- 1153.** Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34:2529–2537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz070>
- 1154.** D'Amato R, Tomberli B, Castelli G, Spoladore R, Girolami F, Fornaro A, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;112:1190–1196. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.06.018>
- 1155.** van der Meulen M, den Boer S, du Marchie Sarvaas GJ, Blom N, Ten Harkel ADJ, Breur H, et al. Predicting outcome in children with dilated cardiomyopathy: the use of repeated measurements of risk factors for outcome. *ESC Heart Fail* 2021;8:1472–1481. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13233>
- 1156.** Cheng H, Lu M, Hou C, Chen X, Wang J, Yin G, et al. Relation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac remodeling and function assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015;115:341–347. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.040>
- 1157.** Chivulescu M, Lie OH, Popescu BA, Skulstad H, Edvardsen T, Jurcut RO, et al. High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2020;41:1401–1410. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz570>
- 1158.** Norrish G, Forshaw N, Woo C, Avisis MC, Field E, Cervi E, et al. Outcomes following general anaesthesia in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Dis Child* 2019;104:471–475. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315366>
- 1159.** Kazmers A, Cerqueira MD, Zierler RE. Perioperative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J Vasc Surg* 1988;8:307–315. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(88\)90283-2](https://doi.org/10.1016/0741-5214(88)90283-2)
- 1160.** Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, Stetson PD, Reyentovich A, Maurer MS. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest Heart Fail* 2010;16:45–49. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2009.00130.x>
- 1161.** Barbara DW, Hyder JA, Behrend TL, Abel MD, Schaff HV, Mauerer WJ. Safety of noncardiac surgery in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy at a tertiary care center. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:659–664. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.08.017>
- 1162.** Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1365–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.069>
- 1163.** Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.7588>
- 1164.** Rodseth RN, Biccari BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:170–180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1630>
- 1165.** Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1599–1606. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.028>
- 1166.** Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, Batty LC, Day SM, Kullo IJ, et al. Establishment of specialized clinical cardiovascular genetics programs: recognizing the need and meeting standards: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e000054. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000054>
- 1167.** Burton H, Alberg C, Stewart A. Heart to Heart: Inherited Cardiovascular Conditions Services. Cambridge, UK: PHG Foundation, 2019.
- 1168.** Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Athero-

- sclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8:1160–1166. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.03.038>
- 1169.** Kamimura D, Cain LR, Mentz RJ, White WB, Blaha MJ, DeFilippis AP, et al. Cigarette smoking and incident heart failure: insights from the Jackson Heart Study. *Circulation* 2018;137:2572–2582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031912>
- 1170.** Gottdiener JS, Buzkova P, Kahn PA, DeFilippi C, Shah S, Barasch E, et al. Relation of cigarette smoking and heart failure in adults ≥ 65 years of age (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2022;168:90–98. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.12.021>
- 1171.** Park J, Lee H-J, Kim SK, Yi J-E, Shin DG, Lee JM, et al. Smoking aggravates ventricular arrhythmic events in non-ischemic dilated cardiomyopathy associated with a late gadolinium enhancement in cardiac MRI. *Sci Rep* 2018;8:15609. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34145-9>
- 1172.** Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, et al. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010;96(Suppl 2):ii1–ii16. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.203091>
- 1173.** Fumagalli C, Olivetto I. The importance of sex differences in patients with hypertrophic cardiomyopathy – tailoring management and future perspectives. *Am J Med Sci* 2020;360:433–434. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.004>
- 1174.** Terauchi Y, Kubo T, Baba Y, Hirota T, Tanioka K, Yamasaki N, et al. Gender differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Cardiol* 2015;65:423–428. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2014.07.010>
- 1175.** Sabater-Molina M, Saura D, Garcia-Molina Saez E, Gonzalez-Carrillo J, Polo L, Perez-Sanchez I, et al. A novel founder mutation in MYBPC3: phenotypic comparison with the most prevalent MYBPC3 mutation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:105–114. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.06.025>
- 1176.** Adalsteinsdottir B, Burke M, Maron BJ, Danielsen R, Lopez B, Diez J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in myosin-binding protein C (MYBPC3) Icelandic founder mutation carriers. *Open Heart* 2020;7:e001220. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001220>
- 1177.** Lakdawala NK, Olivetto I, Day SM, Han L, Ashley EA, Michels M, et al. Associations between female sex, sarcomere variants, and clinical outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e003062. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003062>
- 1178.** Lorenzini M, Anastasiou Z, O'Mahony C, Guttman OP, Gimeno JR, Monserrat L, et al. Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population. *JAMA Cardiol* 2020;5:73–80. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4534>
- 1179.** Batzner A, Aicha D, Pfeiffer B, Neugebauer A, Seggewiss H. Sex-related differences in symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy – time for a new definition? *Int J Cardiol* 2021;328:117–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.039>
- 1180.** Sreenivasan J, Khan MS, Kaul R, Bandyopadhyay D, Hooda U, Aronow WS, et al. Sex differences in the outcomes of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:930–932. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.002>
- 1181.** Meghji Z, Nguyen A, Fatima B, Geske JB, Nishimura RA, Ommen SR, et al. Survival differences in women and men after septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2019;4:237–245. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0084>
- 1182.** Butters A, Lakdawala NK, Ingles J. Sex differences in hypertrophic cardiomyopathy: interaction with genetics and environment. *Curr Heart Fail Rep* 2021;18:264–273. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00526-x>
- 1183.** Rowin EJ, Maron MS, Wells S, Patel PP, Koethe BC, Maron BJ. Impact of sex on clinical course and survival in the contemporary treatment era for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012041. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012041>
- 1184.** D'Amario D, Camilli M, Migliaro S, Canonico F, Galli M, Arcudi A, et al. Sex-related differences in dilated cardiomyopathy with a focus on cardiac dysfunction in oncology. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:102. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01377-z>
- 1185.** Vissing CR, Rasmussen TB, Dybro AM, Olesen MS, Pedersen LN, Jensen M, et al. Dilated cardiomyopathy caused by truncating titin variants: long-term outcomes, arrhythmias, response to treatment and sex differences. *J Med Genet* 2021;58:832–841. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107178>
- 1186.** Dominguez F, Cuenca S, Bilinska Z, Toro R, Villard E, Barriales-Villa R, et al. Dilated cardiomyopathy due to BLC2-associated athanogene 3 (BAG3) mutations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2471–2481. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2181>
- 1187.** Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033088>
- 1188.** Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, et al. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1392–1400. <https://doi.org/10.1002/ehf.1216>
- 1189.** Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012;366:619–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186>
- 1190.** Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:2068–2082. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792>
- 1191.** Choudhary N, Tompkins C, Polonsky B, McNitt S, Calkins H, Mark Estes NA, et al. Clinical presentation and outcomes by sex in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: findings from the North American ARVC registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:555–562. <https://doi.org/10.1111/jce.12947>
- 1192.** Akdis D, Saguner AM, Shah K, Wei C, Medeiros-Domingo A, von Eckardstein A, et al. Sex hormones affect outcome in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: from a stem cell derived cardiomyocyte-based model to clinical biomarkers of disease outcome. *Eur Heart J* 2017;38:1498–1508. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx011>
- 1193.** Kimura Y, Noda T, Otsuka Y, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, et al. Potentially lethal ventricular arrhythmias and heart failure in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the differences between men and women? *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:546–555. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.02.019>
- 1194.** Hoorntje ET, Te Rijdt WP, James CA, Pilichou K, Basso C, Judge DP, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathology, genetics, and concepts in pathogenesis. *Cardiovasc Res* 2017;113:1521–1531. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx150>
- 1195.** 1195. Rootwelt-Norberg C, Lie OH, Chivulescu M, Castrini AI, Sarvari SI, Lyseggen E, et al. Sex differences in disease progression and arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace* 2021;23:1084–1091. <https://doi.org/10.1093/europace/euab077>
- 1196.** Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, Laroche C, Charron P, Gimeno J, et al. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Mycarditis registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;9:42–53. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac006>
- 1197.** Wasserstrum Y, Barriales-Villa R, Fernandez-Fernandez X, Adler Y, Lotan D, Peled Y, et al. The impact of diabetes mellitus on the clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;40:1671–1677. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy625>
- 1198.** Limongelli G, Monda E, D'Aponte A, Caiazza M, Rubino M, Esposito A, et al. Combined effect of Mediterranean diet and aerobic exercise on weight loss and clinical status in obese symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2021;17:303–313. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.01.003>
- 1199.** Asatryan B, Asimaki A, Landstrom AP, Khanji MY, Odening KE, Cooper LT, et al. Inflammation and immune response in arrhythmogenic cardiomyopathy: state-of-the-art review. *Circulation* 2021;144:1646–1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055890>
- 1200.** Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55:2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.200547-2020>
- 1201.** Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- 1202.** Capacity-Covid Collaborative Consortium, Leoss Study Group. Clinical presentation, disease course, and outcome of COVID-19 in hospitalized patients with and without pre-existing cardiac disease: a cohort study across 18 countries. *Eur Heart J* 2022;43:1104–1120. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab656>
- 1203.** Omidi F, Hajikhani B, Kazemi SN, Tajbakhsh A, Riazzi S, Mirsaedi M, et al. COVID-19 and cardiomyopathy: a systematic review. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:695206. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695206>
- 1204.** Gimeno JR, Olivetto I, Rodriguez AI, Ho CY, Fernandez A, Quiroga A, et al. Impact of SARS-Cov-2 infection in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of an international multicentre registry. *ESC Heart Fail* 2022;9:2189–2198. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13964>