

L'ARRESTO CARDIACO A RIPOSO E DURANTE ATTIVITÀ SPORTIVA. CAUSE E PREVENZIONE

C. Basso, S. Rizzo, E. Carturan, K. Pilichou, G. Thiene

**UOC Patologia Cardiovascolare,
Azienda Ospedaliera-Università di Padova.**

Abstract

Nei Paesi Occidentali le malattie cardiovascolari rappresentano la causa più frequente di morte, che spesso si verifica improvvisamente. La Morte Improvvisa (MI) giovanile ha un tasso di 1/100.000/anno con profondo impatto sociale sia per la giovane età dei soggetti che per le circostanze inaspettate del decesso. Lo sforzo fisico è un fattore scatenante, con un rischio 3 volte maggiore negli atleti rispetto ai non atleti. Lo screening per l'idoneità sportiva è in grado di identificare soggetti apparentemente sani ma portatori di un difetto silente, che può causare MI durante sport e pertanto la non idoneità risulta per sé salvavita. Lo spettro delle patologie cardiovascolari identificate al post-mortem è assai ampio: malattie delle arterie coronariche, del miocardio, delle valvole e del sistema di conduzione. Fino al 20% dei casi il cuore risulta normale all'autopsia e la MI è spesso attribuita a malattie dei canali ionici.

Mentre l'identificazione in vivo delle cardiomiopatie è fattibile con l'elettrocardiogramma e/o l'ecocardiografia, con il conseguente netto declino della MI negli atleti in Italia, rimane difficile la diagnosi precoce delle malattie coronariche.

La strategia migliore per abbattere ulteriormente la mortalità improvvisa durante attività sportiva consiste pertanto nell'abbinare la diagnosi precoce alla cultura della defibrillazione sul campo.

La Morte Improvvisa (MI) è nell'80-85% dei casi di origine cardiovascolare¹. L'esercizio fisico svolto con regolarità e continuità può proteggere dal rischio di MI, ma ne può aumentare il rischio se vi è una patologia occulta che viene smascherata durante lo sforzo².

In uno studio sull'incidenza, nella Regione Veneto, di MI nei giovani e negli atleti di età compresa tra i 12 e i 35 anni è stato calcolato un tasso di 1 ogni 100.000 soggetti/anno, e nella maggioranza dei casi non era preceduta da segni o sintomi premonitori². Analizzando il dato e suddividendolo in due gruppi, atleti e non atleti, il tasso di MI era quasi 3 volte maggiore nei giovani atleti (2.3/100.000 contro 0.9/100.000).

Meccanismi di morte cardiaca improvvisa

I meccanismi fisiopatologici di MI cardiovascolare sono sostanzialmente due: "meccanico", quando si verifica un improvviso impedimento alla progressione ematica (es. tamponamento cardiaco, embolia polmonare), ed "elettrico" per aritmia (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare o asistolia), dove il substrato può essere rappresentato da patologie congenite o acquisite e l'evento scatenante ("trigger") è rappresentato da esercizio fisico, emozioni, alterazioni elettrolitiche, assunzione di farmaci, ecc. Nel 90% dei casi il meccanismo di MI è di tipo elettrico¹⁻³.

Cardiopatía a rischio di morte improvvisa nei giovani

Aorta

L'aorta può lacerarsi durante lo sforzo in modo spontaneo e improvviso portando ad una massiccia emorragia. I soggetti giovani a rischio di MI per rottura dell'aorta possono essere ipertesi (fattore di rischio principale in età adulta-avanzata) ma più spesso sono portatori di sindrome di Marfan e di valvola aortica bicuspidale con o senza coartazione istmica¹. La sindrome di Marfan è una malattia ereditaria a carattere autosomico dominante dovuta alla mutazione del gene della fibrillina¹, una glicoproteina che riveste un ruolo cruciale nell'interazione tra le fibre elastiche e le cellule muscolari lisce della tonaca media, pertanto i soggetti presentano fragilità della tonaca media dovuta alla diminuzione delle fibre elastiche. In un sottogruppo di pazienti portatori di valvola bicuspidale risulta associata una "aortopatia", per cui è consigliabile l'ecocardiografia non solo per la diagnosi ma anche il successivo monitoraggio dell'aorta ascendente per valutarne la dilatazione progressiva e l'elasticità.

Malattie delle arterie coronarie

Aterosclerosi coronarica

Nel giovane spesso si rinvengono placche aterosclerotiche fibrocellulari o fibroateromasiche con spesso cappuccio fibroso, non complicate, realizzanti una stenosi critica, per lo più a livello del ramo discendente anteriore (fig.1 A, B). Il meccanismo più verosimile alla base della fibrillazione ventricolare fatale risulta essere un vasospasmo con temporanea occlusione e successiva ri-perfusione dopo riapertura dell'arteria coronaria, diversamente dall'adulto dove è per lo più dovuto ad un'occlusione trombotica coronarica^{4,5}. L'ischemia spesso non dà alterazioni all'ECG a riposo e sotto sforzo, quindi il giovane atleta può ottenere l'idoneità sportiva. Solo l'impiego di tecniche di imaging

non invasive per lo studio dell'albero coronarico, ad esempio la Risonanza Magnetica (RM) o la Tomografia Computerizzata (TC), può aiutare ad identificare i soggetti a rischio.

Anomalie congenite delle arterie coronarie

L'origine anomala della coronaria dal tronco polmonare è una grave malformazione, altamente sintomatica sin dall'infanzia ed eccezionalmente osservata nel giovane e nell'atleta. Altre malformazioni apparentemente minori, come l'origine anomala della coronaria dal seno contrapposto (arteria coronaria destra dal seno sinistro, arteria coronaria sinistra dal seno destro), sono a rischio di MI specialmente durante sforzo⁶. La coronaria, che origina dal seno errato, ha un angolo acuto ed un decorso anomalo intramurale del primo tratto fra aorta e arteria polmonare che rende difficile sostenere l'aumento di flusso sanguigno durante lo sforzo, con conseguenti episodi ischemici, che portano a danno del miocardio e sostituzione con tessuto fibrotico cicatriziale, sorgente di minacciose aritmie ventricolari e fibrillazioni ventricolari (fig. 1 C, D). L'origine della coronaria sinistra dal seno destro risulta essere la condizione peggiore perché più ampia è la zona di miocardio ventricolare a rischio. Questa malformazione può sfuggire durante lo screening pre-agonistico all'ECG sia a riposo che sotto sforzo, ma in presenza di sintomi, come angina, sincope o palpitazioni, l'esplorazione della radice aortica con metodi non invasivi come l'ECO 2D, la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata può essere di grande aiuto.

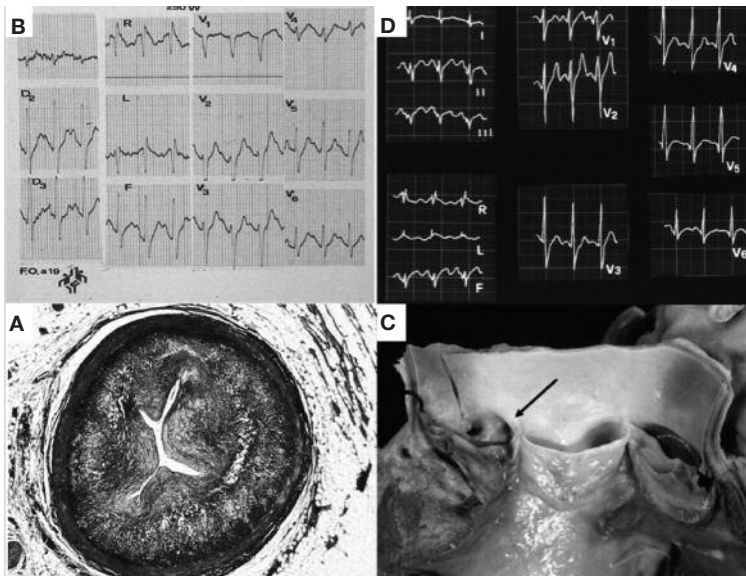


Fig. 1. Malattia coronarica causa di morte improvvisa sotto sforzo nell'atleta (test all'idoneità agonistica negativo).

- A) Aterosclerosi coronarica del primo tratto del ramo discendente anteriore.
- B) Tracciato ECG da sforzo normale (stesso paziente in A).
- C) Origine anomala della coronaria destra dal seno di Valsalva sinistro;
- D) Tracciato ECG da sforzo normale (stesso paziente in C).

Cardiomiopatie

La Cardiomiopatia Aritmogena del Ventricolo Destro (CAVD) nell'esperienza della Regione Veneto risulta essere la seconda causa di MI nel giovane e la prima nel giovane atleta^{1,2}. La malattia è caratterizzata da tachiaritmie originate dal ventricolo destro come conseguenza del danno cardiomiocitario, con fenomeni di necrosi o apoptosi, e successiva sostituzione fibro-adiposa (fig. 2 A, B)⁷. L'indagine genetica ha identificato l'alterazione di geni che codificano per proteine desmosomali fino al 50% dei casi⁸. ECO 2D e RM possono identificare la dilatazione del ventricolo destro, la depressa contrattilità e aneurismi nel cosiddetto "triangolo della displasia". All'ECG si possono osservare delle alterazioni patognomoniche della malattia: inversione dell'onda T nelle precordiali destre, allargamento del QRS (>110ms) e presenza dell'onda epsilon. La formulazione di criteri diagnostici ha permesso la fattibilità della diagnosi e l'identificazione dei pazienti affetti. Negli ultimi anni, è di sempre più frequente riscontro la variante sinistra di CAVD, che risulta difficile da diagnosticare per l'assenza spesso di alterazioni funzionali ed elettrocardiografiche, a meno che non si ricorra a tecniche di imaging avanzato con caratterizzazione tissutale (fig. 2 C, D).

La CardioMiopatia Ipertrofica (CMI) è caratterizzata da ipertrofia per lo più asimmetrica del ventricolo sinistro, usualmente anteroseptale, più raramente apicale, non dovuta a sovraccarico di pressione ventricolare. Negli Stati

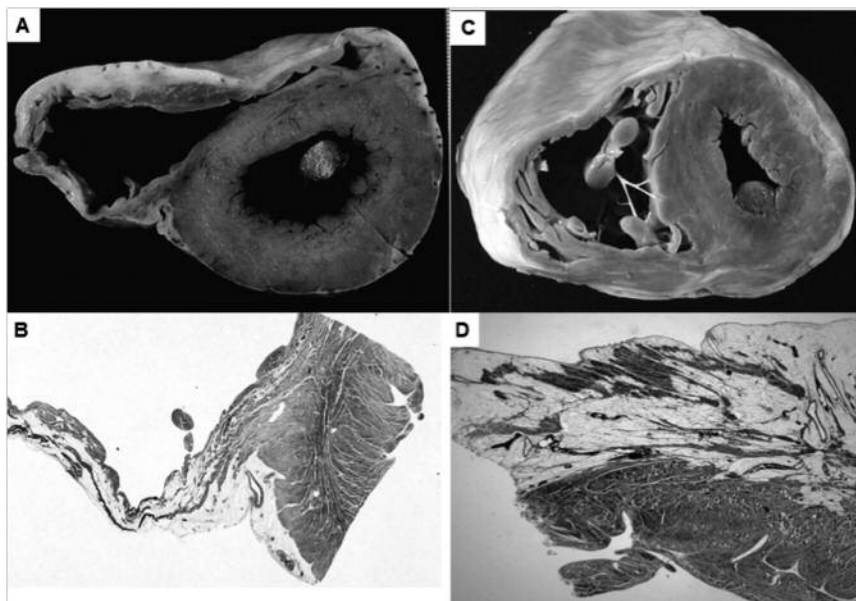


Fig. 2. Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro vs forma sinistra. Mentre l'identificazione della variante classica (A,B) con sostituzione fibroadiposa transmurale ed aneurismi, con tipiche alterazioni ECG, risulta oggi possibile allo screening per l'idoneità agonistica, rimane difficile l'identificazione delle forme sinistre (C,D) con fibroadiposi subepicardica, senza assottigliamento ed aneurismi, e spesso con tracciato ECG normale.

Uniti è stata identificata come la principale causa di MI negli atleti, mentre in Italia è quasi sempre identificata allo screening con conseguente non idoneità degli atleti affetti⁹. All'ECG a riposo viene facilmente sospettata quando si presentano l'aumento del voltaggio QRS, le onde T invertite nelle precordiali sinistre, le onde Q. Queste alterazioni non sono specifiche per la CMI, e si rende obbligatorio l'ECO 2D, come prevede il protocollo per l'idoneità all'attività sportiva. La CMI è una malattia eredo-familiare con carattere autosomico dominante e studi genetici hanno identificato mutazioni nei geni codificanti per proteine dell'apparato contrattile, al punto che la CMI viene denominata "malattia sarcomerica". La CMI è altamente aritmogena e il substrato aritmico risiede nell'ipertrofia cardiaca, nel disarray miocardico e nelle cicatrici post ischemiche che si creano in seguito alla compressione delle piccole arterie intramurali per l'aumento della pressione intramiocardica diastolica e alla ridotta riserva coronarica¹⁰.

La miocardite è una cardiomiopatia infiammatoria causa di MI in circa il 10% dei giovani. Anche un quadro di miocardite focale, con preservata funzione di pompa, può scatenare un'aritmia ventricolare fatale. Infezioni respiratorie o gastro-enteriche ad eziologia virale possono portare ad un coinvolgimento miocardico. La diagnosi eziologica può essere ottenuta in vivo da biopsie endomiocardiche, con l'impiego anche di tecniche molecolari¹³. Lo sforzo è un fattore scatenante delle aritmie e pertanto dovrebbe essere evitato durante gli stati febbrili.

Malattie delle valvole

La MI aritmica può avvenire in condizione di malattia valvolare come la stenosi aortica e il prollasso della mitrale, in assenza di scompenso cardiaco¹.

La stenosi aortica nel giovane si sviluppa in genere sulla valvola bicuspidale. È una patologia aritmogena nella misura in cui l'ipertrofia ventricolare dovuta alla stenosi dell'orifizio aortico con sovraccarico sistolico determina una ischemia subendocardica, con necrosi e cicatrici, le quali sono aggravate da ripetuti sforzi. I pazienti affetti sono facilmente identificabili per i soffi sistolici e quindi riconoscibili all'ECO 2D e di conseguenza ritenuti non idonei per l'attività sportiva.

Il prollasso della mitrale è una patologia che affligge maggiormente le giovani donne e può rimanere silente in assenza di incontinenza valvolare o presentarsi con aritmie ventricolari. I substrati aritmici spesso consistono in zone di sostituzione fibrosa a livello dei muscoli papillari e della parete posterobasale, quale esito del danno meccanico da trazione da parte dei lembi/corde tendinee¹¹.

Disturbi del sistema di conduzione

Si può osservare una pre-eccitazione ventricolare, come nella sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW) dove si presentano fascicoli accessori Atrio-Ventricolari (AV) che saltano il tessuto specializzato del normale sistema di conduzione. Poiché il fascicolo accessorio è costituito da miocardio ordinario, tale patologia comporta una perdita del normale rallentamento AV, cosicché un episodio di fibrillazione atriale può trasformarsi in una fibrillazione ventricolare¹². Tali sindromi possono essere congenite o acquisite e portano a MI.

All'ECG nei soggetti con WPW si osserva un intervallo PQ corto con una classica onda delta. È possibile effettuare un'ablazione del fascicolo aberrante, interrompendo la connessione anomala AV, che può rappresentare la via di correnti di rientro atrio-ventricolare o ventricolo-atriale.

La malattia di Lenègre è caratterizzata da una progressiva fibrosi della giunzione AV. Essa può rimanere nascosta e manifestarsi con un apparentemente innocente blocco di branca destra o può risultare improvvisa e fatale.

Malattie dei canali ionici

In circa il 10-20% delle MI giovanili il cuore appare strutturalmente normale all'indagine macroscopica, istologica e ultrastrutturale e vengono chiamate MI inspiegate o "mors sine materia"^{1,3}. La causa spesso risiede in un difetto elettrico a carico dei canali ionici cardiaci ed è caratterizzata da quadri clinici ben distinti e riconoscibili in vivo. Tali sindromi presentano anomalie all'ECG basale, pertanto dovrebbero essere facilmente diagnosticate o sospette. Esse sono malattie ereditarie con trasmissione autosomica dominante e le indagini genetiche hanno identificato mutazioni nei geni che codificano i canali del sodio e del potassio. L'eccezione è la sindrome Catecolaminergica con Tachicardia Ventricolare Polimorfa (CPVT), che si presenta con ECG a riposo normale ed è caratterizzata da aritmie che avvengono durante sforzo fisico o stress emotivo, quando la frequenza cardiaca supera la soglia di 120-130 battiti/min. È una malattia ereditaria e le indagini molecolari hanno identificato mutazioni nei geni che codificano per i recettori del calcio, responsabili dell'omeostasi del calcio durante l'accoppiamento elettromeccanico.

L'autopsia può rappresentare la prima opportunità per fare una diagnosi di malattia dei canali ionici risolvendo i casi di MI inspiegata.

L'impiego delle tecniche molecolari nell'autopsia è divenuto necessario per ridurre i casi di MI che rimangono senza diagnosi e recentemente sono state definite dall'Associazione Europea di Patologia Cardiovascolare le Linee Guida per lo studio di MI che definiscono la modalità dello studio con un approccio sequenziale e la corretta raccolta dei campioni a tal fine³.

Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei giovani e negli atleti

Diverse modalità permettono di fare prevenzione della MI. Il defibrillatore esterno, se impiegato prontamente entro 2-3 minuti dal collasso, può essere efficace al fine di prevenire danni cerebrali irreversibili. Questi strumenti dovrebbero essere resi obbligatori in tutti i luoghi pubblici (scuole, palestre, discoteche, campi da gioco). L'impianto di un defibrillatore (ICD) è solitamente indicato per la prevenzione secondaria, in seguito ad un episodio di aritmie potenzialmente letali e sincope. L'ICD è in grado di intervenire, alla comparsa di una fibrillazione ventricolare, erogando una scarica elettrica e riconvertendo a ritmo sinusale. La stratificazione del rischio è obbligatoria in questi pazienti per scegliere il trattamento migliore per la prevenzione della MI, fino all'uso dell'ICD in prevenzione primaria.

Un modo abbastanza semplice per prevenire la MI è modificare il proprio stile di vita, vale a dire evitare lo sforzo fisico. Lo screening per l'idoneità allo sport è l'unica occasione nel giovane di sottoporsi ad un'attenta e sistema-

tica visita medica, al fine di identificare i soggetti asintomatici o scarsamente sintomatici. In Italia nel 1982 è stata introdotta una legge che rende obbligatorio lo screening clinico per ottenere l'idoneità alla pratica dello sport¹³. Per quanto riguarda il sistema cardiovascolare, il controllo è composto dalla personale storia familiare, dall'esame clinico con misurazione della pressione sanguigna e dalle indagini strumentali, come ECG a riposo. Se i risultati sono dubbi, l'ECO 2D diviene obbligatoria. Questo protocollo di indagine è abbastanza diverso da quello impiegato negli Stati Uniti, dove solo la storia familiare e l'esame obiettivo viene raccolto di solito da infermieri. In Italia la MI negli atleti con CMI è stata sconfitta, con la squalifica sportiva. Lo stesso è quasi vero per CAVD, quando si ha l'applicazione rigorosa dei criteri diagnostici. La MI negli atleti è diminuita del 90%, da 4 a 0.4%/100.000 all'anno in Italia dai tempi di introduzione dello screening pre-partecipazione e quindi con la diagnosi preventiva¹³. È stato suggerito che un protocollo di screening preagonistico simile dovrebbe essere adottato negli altri Paesi Europei e nel Nord America.

Nell'ambito delle cardiomiopatie, rimane il problema della difficile identificazione delle forme di cicatrice sinistra non ischemica (esito di pregressa miocardite? forme sinistre di CAVD?) che presentano spesso ECG normale o con alterazioni ancora non codificate nei criteri diagnostici e con ecocardiogramma spesso negativo, dove l'unica arma diagnostica è spesso la RM con contrasto¹⁴. L'individuazione precoce della malattia coronarica, sia acquisita che congenita, rimane ancora quasi proibitiva, poiché spesso questi disturbi non danno segni di anormalità all'ECG a riposo o sotto stress. L'utilizzo di nuove tecniche di imaging coronarico non invasive, come la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, potrebbero essere di aiuto nel riconoscimento di queste entità morbide e nella prevenzione delle MI, così come l'esame di routine dei livelli sierici di colesterolo.

Data la variabilità dei dati esistenti in letteratura, per una raccolta accurata dei dati a livello internazionale, diventa sempre più necessario adottare un protocollo comune nei diversi centri di riferimento¹⁵.

Conclusioni

Molti passi avanti sono stati compiuti nella prevenzione della MI nei giovani e negli atleti. La causa principale della MI nei giovani è di natura cardiovascolare. Lo sforzo è il fattore scatenante e la MI risulta triplice negli atleti vs non atleti, e la squalifica sportiva è di per sé salva vita. L'identificazione di cardiomiopatie nascoste è possibile con l'ECG e l'ecocardiografia ed ha portato ad una netta diminuzione della MI nell'atleta in Italia. La valutazione sistematica dei fattori di rischio per aterosclerosi e malattia e tecniche di imaging coronarico non invasivo, in casi selezionati, saranno di aiuto per identificare i giovani con malattia coronarica nascosta che sfuggono ancora alla diagnosi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Thiene G.* Sudden cardiac death and cardiovascular pathology: from anatomic theater to double helix. *Am J Cardiol* 2014; 114:1930-6
- 2) *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
- 3) *Basso C, Aguilera B, Banner J et al; Association for European Cardiovascular Pathology.* Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017; 471:691-705
- 4) *Corrado D, Basso C, Poletti A, Angelini A, Valente M, Thiene G.* Sudden death in the young: is coronary thrombosis the major precipitating factor? *Circulation* 1994; 90:2315-23
- 5) *Rizzo S, Coen M, Sakic A, et al.* Sudden coronary death in the young: Evidence of contractile phenotype of smooth muscle cells in the culprit atherosclerotic plaque. *Int J Cardiol* 2018; 264:1-6
- 6) *Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G.* Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1493-1501
- 7) *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
- 8) *Pilichou K, Thiene G, Bauce B, et al.* Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2016 Apr 2; 11:33
- 9) *Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G.* Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339:364-369
- 10) *Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A.* Hypertrophic cardiomyopathy: pathologic evidence of ischemic damage in young sudden death victims. *Hum Pathol* 2000; 31:988-998
- 11) *Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, et al.* Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2015 Aug 18;132(7):556-66
- 12) *Basso C, Corrado D, Rossi L, Thiene G.* Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* 2001; 103:269-275
- 13) *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
- 14) *Zorzi A, Perazzolo Marra M, Rigato I, et al.* Nonischemic Left Ventricular Scar as a Substrate of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Competitive Athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016 Jul;9(7). pii: e004229. doi:
- 15) *Thiene G, Corrado D, Basso C.* Sudden Cardiac Death in the Young and Athletes. Milan, Springer 2016