



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA**

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

**“Mappaggio elettroanatomico endocavitario atriale in
pazienti con Fibrillazione Atriale che vanno incontro ad
ablazione del substrato aritmico: confronto tra
popolazione affetta e non da Cardiomiopatia Ipertrofica”**

Relatore

Prof. Italo Porto

Correlatore

Prof. Giuseppe Mascia

Candidato

Paolo Marinelli

Matricola

5011173

Anno accademico 2025/2026

SOMMARIO

1	CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA.....	1
1.1	Introduzione	1
1.2	Epidemiologia	1
1.3	Eziologia	1
1.4	Genetica e fenotipo	2
1.5	Istopatologia	3
1.6	Meccanismi fisiopatologici	4
1.7	Diagnosi	8
1.7.1	Valutazione clinica	8
1.7.2	Diagnosi biochimico-strumentale	9
1.7.3	Criteri diagnostici	15
1.7.4	Valutazione genetica e screening familiare	17
1.8	Diagnosi differenziale	20
1.9	Trattamento	23
1.9.1	Trattamento del paziente sintomatico con LVOTO	23
2	FIBRILLAZIONE ATRIALE	31
2.1	Introduzione	31
2.2	Definizione	32
2.3	Patofisiologia	32
2.4	Fattori di rischio	33
2.4.1	Fattori di rischio non modificabili	33
2.4.2	Fattori di rischio modificabili	34
2.5	Classificazione	34
2.6	Presentazione clinica	35
2.7	Impatto e outcome	37
2.8	Diagnosi	37
2.9	Screening	38

2.10	Terapia	38
2.10.1	Controllo della frequenza	41
2.10.2	Controllo del ritmo	42
3	<i>FIBRILLAZIONE ATRIALE E CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA</i>	47
3.1	Incidenza e prevalenza	47
3.2	Patofisiologia della FA nella HCM	47
3.3	Fattori predittivi del rischio di FA nella HCM.....	49
3.4	Impatto clinico della FA in pazienti con HCM	50
3.5	Trattamento della FA nei pazienti con HCM.....	51
3.5.1	Controllo del ritmo vs controllo della frequenza.....	52
3.5.2	Controllo della frequenza	52
3.5.3	Controllo del ritmo	52
3.5.4	Qual è il ruolo dei nuovi inibitori della miosina?.....	56
3.5.5	Profilassi dell'ictus embolico	57
4	<i>STUDIO CLINICO</i>	58
4.1	Obiettivo dello studio	58
4.2	Materiali e metodi.....	58
4.3	Risultati	59
4.4	Discussione	59
4.5	Conclusioni.....	61

1 CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

1.1 Introduzione

Nel 2024, le linee guida della AHA/ACC/AMSS/HRS/PACES/SCMR hanno definito la Cardiomiopatia Ipertrofica come l'ipertrofia del ventricolo sinistro (LVH – Left Ventricular Hypertrophy) non attribuibile a patologie cardiache, sistemiche o metaboliche.

È caratterizzata da un'ipertrofia di, potenzialmente, qualsiasi porzione della parete del ventricolo sinistro, interessando più frequentemente il setto interventricolare nella sua porzione basale. Tutto ciò non è spiegato da anomalie nel riempimento cardiaco o da condizioni di infiltrazione miocardica.

1.2 Epidemiologia

HCM è una patologia cardiaca ereditabile relativamente comune (è il disturbo cardiaco monogenico più comune) che segue solitamente un pattern di ereditabilità autosomico dominante.

LVH, in assenza di disturbi cardiovascolari, si presenta con una prevalenza di circa 1:500 persone nella popolazione generale (0.2%) (1); quando vengono considerate sia la diagnosi clinica che genetica, la prevalenza aumenta a 1:200 persone. (1,2)

1.3 Eziologia

HCM è per lo più una patologia monogenica e circa il 60% dei pazienti possiedono varianti patogenetiche in geni che codificano per proteine sarcomeriche, inclusi i miofilamenti spessi, intermedi e sottili. (3)

Da quando, nel 1990, Geisterfer-Lowrance (4) ha identificato per la prima volta una mutazione missenso patogenetica a carico del gene della catena pesante della β -miosina 7 (MYH7) in una famiglia affetta da HCM, sono state scoperte oltre 1500 varianti associate alla patogenesi della HCM in almeno 8 geni codificanti per proteine sarcomeriche miocardiche (Figura 1.1) (5), tra cui i geni MYBPC3 e MYH7 sono i due più comuni (riguardando rispettivamente il 45% e il 35% dei pazienti con HCM gene-positivi).

Quando una di queste mutazioni è presente, il soggetto viene definito “gene-positivo”.

La maggior parte hanno un'ereditarietà autosomica dominante.

Pathogenic genes	Gene mapping	Genes encoded	Detection frequency (%)	Inheritance model
Thick myofilament protein				
MYH7	14q11.2	Myosin heavy chain 7	20–30	AD
MYL2	12q24.11	Myosin light chain 2	2–4	AD
MYL3	3q21.31	Myosin light chain 3	1–2	AD, minimal AR
Intermediate filament protein				
MYBPC3	11p11.2	Cardiac myosin binding protein C	30–40	AD, minimal AR
Thin myofilament protein				
TNNT2	1q32.1	Cardiac troponin T2	5–10	AD
TNNI3	19q13.42	Cardiac troponin I3	4–8	AD
TPM1	15q22.2	alpha tropomyosin	<1	AD
ACTC1	15q14	alpha actin 1	<1	AD

Note: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive.

Figura 1.1 Varianti genetiche comuni nella patogenesi della HCM (4)

Tuttavia, non sempre parliamo di monogenicità: bisogna riportare come alcuni pazienti siano portatori di multiple varianti di un singolo gene (variante composta) oppure varianti eterozigoti in almeno due geni identici o differenti (variante genetica complessa).

A tal proposito, alcuni studi hanno dimostrato in tali pazienti un esordio precoce, un fenotipo clinico più severo e una peggiore prognosi. (6)

Infine, alcuni studi hanno riscontrato un 40% di pazienti nei quali non sono identificabili varianti patogenetiche. Si tratta principalmente di alcuni casi sporadici (HCM non familiare) oppure piccole famiglie, solitamente con un esordio tardivo e un fenotipo clinico lieve. (7)

Ricordiamo che la HCM potrebbe verificarsi anche nel contesto di una sindrome, per cui potrebbero essere presenti mutazioni non riguardanti le proteine sarcomeriche.

La diagnosi differenziale, dunque, si esegue con sindromi quali l'amiloidosi ereditaria, la malattia di Fabry, le malattie da accumulo di glicogeno (glicogenosi), le RASopatie, etc... (1,8)

1.4 Genetica e fenotipo

Non sempre essere portatori di una variante potenzialmente patogenetica si correla a un fenotipo clinico. A causa della penetranza incompleta e dell'espressione età-dipendente di queste varianti genetiche, non necessariamente i portatori sviluppano un fenotipo clinico.

Convenzionalmente, soggetti che presentano alterazioni cliniche o funzionali vengono definiti fenotipo-positivi.

Al contrario, soggetti che sono gene-positivi/fenotipo-negativi richiedono un attento follow-up, in virtù del rischio di sviluppare nel tempo alterazioni clinico-funzionali. (9)

Molte delle differenze fenotipiche tra i vari pazienti potrebbero essere spiegate dall'eterogeneità genetica della HCM: ad esempio, in uno studio di Beltrami et al. (10), la HCM correlata al gene MYBPC3 ha una maggiore prevalenza a lungo termine di disfunzione sistolica rispetto alla HCM correlata al gene MYH7. Tuttavia, si è visto anche che pazienti con la stessa mutazione genetica possono presentare caratteristiche cliniche differenti, suggerendo l'intervento di altri fattori nella manifestazione fenotipica della patologia.

1.5 Istopatologia

Dal punto di vista istopatologico, la HCM si presenta con ipertrofia dei cardiomiociti, fibrosi miocardica (microscopica o macroscopica), anomalie dei piccoli vasi coronarici (rimodellamento e disfunzione microvascolare), organizzazione caotica del tessuto miocardico (disarray miocardico).

Possono essere presenti anche anomalie dei muscoli papillari e della valvola mitrale (lembo anteriore allungato), oltre a un'aumentata suscettibilità per tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari. (9)

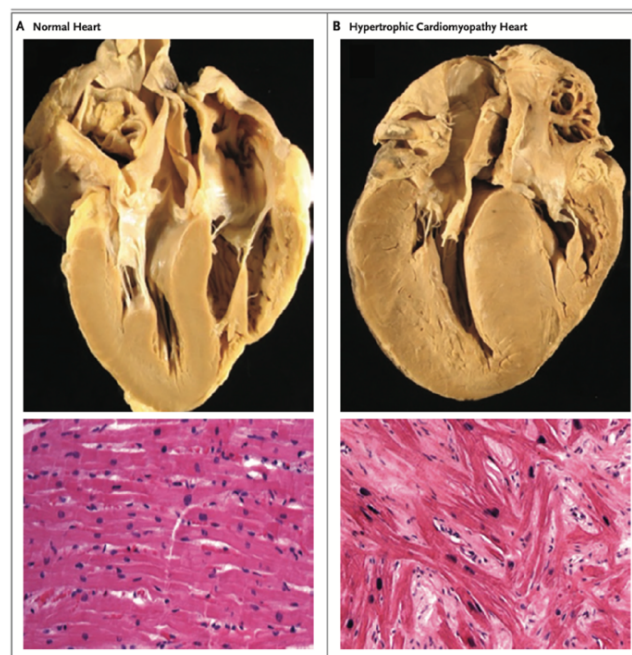


Figura 1.2 Pannello A: sezione trasversale di un cuore normale (in alto) e un campione di biopsia endomiocardica da un cuore normale (in basso) con colorazione ematossilina-eosina, che mostra caratteristiche istologiche normali; Pannello B: sezione trasversale del cuore di un paziente con HCM (in alto), caratterizzato da un'ipertrofia della parete libera del ventricolo sinistro e da un setto interventricolare fortemente ipertrofico, e un campione di biopsia endomiocardica da un cuore con HCM (in basso) con colorazione ematossilina-eosina, che mostra miociti ingrossati e disordinati

1.6 Meccanismi fisiopatologici

La HCM è caratterizzata dall'assenza di anomalie di carico emodinamico.

Le manifestazioni cliniche sono molto eterogenee e derivano sia dall'impatto funzionale diretto causato dalla variante patogenetica, sia dai cambiamenti secondari della funzione miocardica.

La fisiopatologia della HCM comprende l'ostruzione dinamica del tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOTO), l'insufficienza mitralica (MR), la disfunzione diastolica, l'ischemia miocardica, le aritmie (il paziente con HCM ha un'aumentata suscettibilità per aritmie sopraventricolari e ventricolari), le anomalie metaboliche ed energetiche e, potenzialmente, una disfunzione autonoma. (1,11)

L'outcome clinico del paziente può dunque essere dominato da una di queste componenti o può essere il risultato di una complessa interazione tra esse.

Pertanto, la potenziale presenza di tali anomalie dovrebbe essere considerata con una valutazione clinica completa e il loro impatto deve essere affrontato nella gestione di questi pazienti.

Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro

La HCM ostruttiva (oHCM) si definisce per la presenza di un'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOTO – Left Ventricular Outflow Tract Obstruction), definita dalla presenza di un gradiente di picco del LVOT ≥ 30 mmHg rilevato mediante Ecocardiografia Doppler ad onda continua; gradienti a riposo o provocati ≥ 50 mmHg sono generalmente considerati la soglia per la terapia di riduzione settale (SRT) nei pazienti con sintomi refrattari ai farmaci.

La LVOTO è un riscontro comune nei pazienti con HCM, interessando circa il 50% degli individui, e di cui la principale causa è il movimento sistolico anteriore (SAM) della valvola mitrale. È un fenomeno dinamico, sensibile alle variazioni del precarico, del postcarico e della contrattilità ventricolare. Di conseguenza, i gradienti variano in base alla frequenza cardiaca, alla pressione arteriosa, allo stato volemico, all'attività fisica, all'assunzione di farmaci, cibo e alcol.

Nei pazienti con HCM che non presentano ostruzione a riposo, è necessario un test di provocazione, eseguito tramite manovra di Valsalva, ripetuti passaggi dal clinostatismo

all'ortostatismo (squat to stand) oppure tramite test da sforzo su tapis-roulant o cicloergometro in posizione semi-supina.

L'uso di dobutamina non è raccomandato per la determinazione della LVOTO a causa della poca specificità.

Dal punto di vista clinico, i pazienti con oHCM presentano frequentemente una sintomatologia sovrapponibile a quella dell'insufficienza cardiaca, caratterizzata da dispnea (fiato corto), faticabilità e angina. Possono inoltre verificarsi episodi sincopali o pre-sincopali, in particolare, sotto sforzo o durante il sollevamento di pesi.

Alcuni studi hanno dimostrato che la LVOTO aumenta significativamente il rischio di eventi avversi come la morte cardiaca improvvisa (SCD), la progressione verso lo scompenso cardiaco moderato-grave, l'ictus e il decesso nei pazienti con HCM.

Rigurgito mitralico

I principali determinanti del rigurgito mitralico nella HCM sono due: il movimento sistolico anteriore (SAM) della valvola mitrale e le anomalie intrinseche dall'apparato mitralico, tra cui l'allungamento dei lembi mitralici, l'inserzione anomala dei muscoli papillari e i muscoli papillari dislocati anteriormente.

L'analisi del jet del rigurgito mitralico all'ecocolordoppler può aiutare nel discriminare la sua eziologia. Tipicamente, la SAM genera un jet meso-telesistolico e orientato postero-lateralmente, a causa della distorsione anteriore della valvola mitralica e dell'alterata coartazione dei lembi valvolari.

Poiché i fattori che influenzano la LVOTO possono influenzare anche il rigurgito mitralico, la valutazione ecocardiografica dovrebbe essere eseguita sia a riposo sia sotto provocazione.

Disfunzione diastolica

La disfunzione diastolica nell'HCM riconosce una genesi multifattoriale alla quale partecipano il carico ventricolare alterato con elevate pressioni intracavitari, la ridotta compliance del ventricolo sinistro dovuta a ipertrofia e fibrosi, l'alterazione energetica, l'ischemia microvascolare e il rilassamento miocardico ritardato dovuto all'anomalo riassorbimento intracellulare di calcio.

Una compromissione del rilassamento può essere identificata precocemente anche in giovani portatori di varianti fenotipiche del sarcomero con spessore di parete ventricolare normale, suggerendo come le anomalie diastoliche possano costituire una manifestazione precoce.

In alcuni pazienti, l'aumento della rigidità e l'ipertrofia severa compromettono significativamente le dimensioni della cavità ventricolare e la gittata sistolica, potendo esitare in una fisiologia di tipo restrittivo. Ciò contribuisce a una riduzione della tolleranza all'esercizio fisico e a una prognosi avversa, indipendentemente dalla presenza di LVOTO.

Infine, la compromissione del rilassamento ventricolare determina una maggiore dipendenza del riempimento ventricolare dalla sistole atriale, causando una scarsa tolleranza emodinamica alla fibrillazione atriale o ad altre aritmie sopraventricolari.

Ischemia miocardica

I pazienti con HCM mostrano un'aumentata suscettibilità all'ischemia miocardica a causa del possibile mismatch tra l'aumentata richiesta di ossigeno del muscolo cardiaco ipertrofico e l'apporto effettivo di ossigeno da parte del circolo coronarico.

Le cause di tale meccanismo sono molteplici: l'ipertrofia dei cardiomiociti, che comporta un aumento della richiesta di ossigeno; la riduzione del calibro dei vasi coronarici intramurali e riduzione della densità di distribuzione vascolare; la disfunzione coronarica microvascolare, con compromissione della riserva di flusso coronarico; l'aterosclerosi coronarica, in alcuni casi; la presenza di ponte miocardico, un'anomalia congenita in cui un ponte di miocardio sovrastante causa la compressione di un'arteria coronarica epicardica, compromettendo il flusso sanguigno e causando, raramente, ischemia miocardica.

Disfunzione autonoma

Tale condizione si manifesta principalmente attraverso un anormale recupero della frequenza cardiaca, una vasodilatazione inappropriata e una risposta pressoria anomala all'esercizio fisico; queste alterazioni correlano con la prognosi della HCM.

Attualmente, non esistono raccomandazioni specifiche per la valutazione o il trattamento della disfunzione autonoma in questi pazienti.

Scompenso cardiaco

L'ipercontrattilità miocardica nella HCM comporta un incremento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), solitamente tra il 70-75%.

Dunque, una riduzione della FEVS inferiore al 50% in un paziente con HCM rappresenta una disfunzione ventricolare grave, equivalente a una riduzione della FEVS sotto al 35-40% in pazienti non affetti da HCM.

Circa un 6-8% dei pazienti con HCM presentano una FE inferiore al 50%. (9)
Solitamente, lo scompenso cardiaco in questi pazienti si verifica quando vi è una marcata ipercontrattilità oppure quando vi è un'importante fibrosi cardiaca.

Il trattamento differisce in base alla causa: i pazienti con ipercontrattilità traggono beneficio dalla riduzione dell'ostruzione del tratto di efflusso, mentre quelli con fibrosi cardiaca richiedono la terapia per lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), includendo anche la possibilità di trapianto cardiaco in caso di refrattarietà.

Nel sottogruppo di pazienti con fibrosi cardiaca, la mortalità si attesta intorno al 2%.

Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta una delle aritmie di più comune riscontro nei pazienti con HCM, interessando circa il 18-20% dei pazienti, con un'incidenza annuale stimata intorno al 3%. (3) I fattori che mediano un ruolo importante nella sua patogenesi sono l'età avanzata, la dilatazione dell'atrio sinistro, la fibrosi miocardica e le classi funzionali NYHA III e IV.

La presenza di FA si associa a un peggior outcome in questi pazienti, aumentando il rischio di eventi tromboembolici, quali ictus ed embolia periferica, con una tassi di prevalenza e di incidenza annuale rispettivamente del 27% e del 4%.

L'argomento verrà trattato più approfonditamente nelle sezioni successive (FIBRILLAZIONE ATRIALE E CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA).

Bibliografia del paragrafo 1.6: (3,12,13)

1.7 Diagnosi

1.7.1 Valutazione clinica

La precocità della diagnosi e del trattamento è cruciale per migliorare la prognosi di HCM. Le linee guida AHA/ACC del 2020 raccomandano un approccio multifocale, partendo da un'accurata anamnesi, sia personale che familiare, e un attento esame obiettivo.

Anamnesi familiare

Una valutazione clinica completa comprende non può prescindere da un'accurata anamnesi cardiaca sia personale che familiare, che includa almeno tre generazioni. (14)

Tramite questo approccio si riesce a dedurre l'eventuale origine genetica della patologia e a identificare i membri della famiglia a maggior rischio.

Tra gli elementi più significativi da ricercare figurano la storia di diagnosi di HCM nei familiari, i casi di morte cardiaca improvvisa in familiari di primo grado sotto i 50 anni, di scompenso cardiaco, di trapianto cardiaco e di impianto di ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator) (15), ma anche patologie sistemiche come ictus precoci, debolezza muscolo-scheletrica, insufficienza renale, diabete e sordità.

In questo modo riusciamo anche a definire il tipo di ereditarietà dell'HCM all'interno del nucleo familiare preso in esame che, nella maggior parte dei casi, sarà autosomica dominante, con una trasmissione del tratto in tutte le generazioni, indipendentemente dal sesso. (12)

Sintomi

Le manifestazioni cliniche della HCM sono estremamente eterogenee, andando da quadri completamente asintomatici a sintomi correlati allo sforzo, quali dispnea, dolore toracico, palpitazioni e sincope, fino alla morte cardiaca improvvisa (Sudden Cardiac Death - SCD). Negli ultimi anni si è registrato un aumento significativo delle diagnosi incidentali in pazienti asintomatici, sottoposti ad esame obiettivo, ECG o ecocardiografia eseguiti per altri motivi o per screening familiare in consanguinei di pazienti portatori di una mutazione patogenetica.

Dal punto di vista epidemiologico, circa un 15-25% di pazienti riferisce almeno un episodio sincope o pre-sincope nel corso della vita.

L'insorgenza di un episodio sincopale inspiegato nei 6 mesi precedenti la valutazione clinica si è visto essere un predittore indipendente di SCD in pazienti con HCM, associato a un rischio circa 5 volte maggiore rispetto ai pazienti senza sincope. (16)

Segni

Nei pazienti affetti da HCM ostruttiva, i segni sono principalmente attribuibili all'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOTO). All'auscultazione si può udire un soffio sistolico da eiezione, dal timbro aspro, udibile prevalentemente a livello del terzo-quarto spazio intercostale lungo il margine sternale sinistro. L'intensità del soffio aumenta incrementando la contrattilità miocardica o riducendo il precarico e il postcarico cardiaco; viceversa, l'intensità del soffio si attenua a seguito di una ridotta contrattilità miocardica o di un aumento del precarico e del postcarico cardiaco.

Questo tipo di soffio deve essere accuratamente differenziato sia dal soffio dell'insufficienza mitralica che dal soffio della stenosi aortica.

L'esame obiettivo, dunque, deve sempre includere specifiche manovre dinamiche, quali la manovra di Valsalva, lo squat to stand, il sollevamento passivo delle gambe o la deambulazione.

Infine, l'esame neurologico dovrebbe essere integrato in quei casi in cui si sospetti una HCM sindromica o associata a miopatie. (3)

1.7.2 Diagnosi biochimico-strumentale

Biomarkers cardiaci

I principali biomarkers cardiaci impiegati nella pratica clinica sono il Peptide Natriuretico di tipo B (BNP) e la troponina cardiaca.

Il peptide natriuretico permette di valutare il riempimento delle camere cardiache e la funzionalità cardiaca.

La troponina cardiaca è invece utilizzata per valutare l'eventuale presenza di danno miocardico.

La valutazione routinaria dei biomarker cardiaci nei pazienti con HCM è raccomandata sia durante la valutazione iniziale che durante il follow up, in quanto aiutano a stratificare il rischio e la prognosi. (17,18)

Elettrocardiogramma (ECG)

Le linee guida raccomandano di eseguire un ECG standard a 12 derivazioni e un monitoraggio ECG ambulatoriale di 24-48 ore sia per la valutazione iniziale sia per il follow-up periodico (ogni 1-2 anni).

Sebbene l'ECG standard a 12 derivazioni possa risultare normale in alcuni casi, può dare informazioni circa i voltaggi del complesso QRS, anomalie della ripolarizzazione e aritmie. (19) Infatti, risulta patologico in circa il 94% dei casi alla prima valutazione, includendo tra i reperti l'aumento dei voltaggi del ventricolo sinistro, la presenza di onde Q patologiche, alterazioni del segmento ST e dell'onda T. Di conseguenza, un ECG normale riduce significativamente la probabilità di HCM sottostante. Sono riconosciuti diversi pattern elettrocardiografici associati: inversione dell'onda T diffusa e profonda, tipica delle forme di HCM apicali o medioventricolari; pre-eccitazione ventricolare associata a PRKAG2 e LAMP2 (malattia di Danon); criteri di voltaggio per l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) con alterazioni del tratto ST e pattern di strain ventricolare sinistro; sopraslivellamento del tratto ST precedente all'inversione dell'onda T, indicativo di aneurisma apicale; onde Q nelle derivazioni inferiori, indicative di fibrosi miocardica estesa. (12)

L'ECG ambulatoriale delle 24-48 ore è utile per valutare la presenza di aritmie, sia sopraventricolari che ventricolari (20), ed è inoltre necessario per la valutazione del rischio di morte cardiaca improvvisa (SCD).

Tra queste aritmie, la prevalenza di Tachicardia Ventricolare Non Sostenuta (NSVT, definita da ≥ 3 battiti a origine ventricolare consecutivi con una frequenza cardiaca ≥ 100 bpm e durata di meno di 30 s) è del 20-30% (21), ed è un predittore indipendente di aumento del rischio di SCD in pazienti sotto ai 35 anni. (22)

Ecocardiografia

L'ecocardiografia rappresenta l'esame di primo livello per la diagnosi clinica, per il follow up, per la scelta del trattamento e per la valutazione della sua efficacia nel paziente affetto da HCM.

Le linee guida ACC/AHA ed ESC raccomandano l'esecuzione di una Ecocardiogramma Transtoracico (TTE), da eseguire sia a riposo che durante la manovra di Valsalva, come approccio diagnostico iniziale nei pazienti con sospetta HCM.

È raccomandata anche per lo screening dei familiari dei pazienti con HCM.

Questa metodica consente una valutazione completa dello spessore di parete del ventricolo sinistro (LV), nonché l'identificazione di anomalie della valvola mitrale, del movimento sistolico anteriore (SAM), dell'ostruzione del tratto di efflusso (LVOTO), della dilatazione dell'atrio sinistro, della funzione diastolica e sistolica del ventricolo sinistro, della funzione del ventricolo destro e dell'emodinamica polmonare. (12)

Nello specifico ci permette di misurare lo spessore della parete del ventricolo sinistro: tutti i segmenti del ventricolo sinistro, dalla base all'apice, devono essere esaminati in fase telediastolica, preferibilmente mediante proiezioni 2D in asse corto, assicurandosi che lo spessore di parete sia valutato a livello mitralico, medioventricolare e apicale.

Un ulteriore altro elemento da ricercare è la presenza di LVOTO, parametro importante sia per la gestione dei sintomi che per la valutazione di SCD.

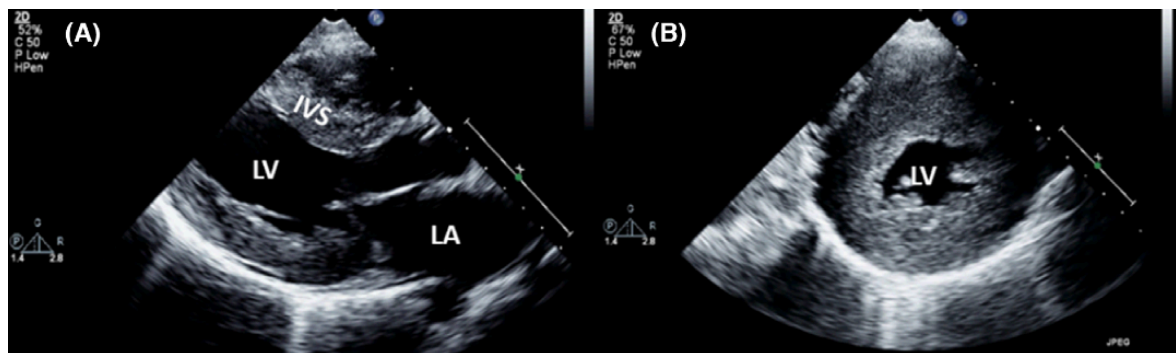


Figura 1.3 (A) TTE 2D finestra parasternale sinistra asse lungo di LV e LA che mostra un marcato ispessimento del setto IV; (B) TTE 2D finestra parasternale sinistra asse corto che mostra un'ipertrofia simmetrica di LV (23)

L'ecocardiografia Doppler durante la manovra di Valsalva è raccomandata in tutti i pazienti con HCM, dapprima in posizione seduta e semi-supina e, successivamente, in ortostatismo se non venisse evocato alcun gradiente.

L'ecocardiografia da sforzo è raccomandata nei pazienti sintomatici in cui le manovre al letto del paziente non riescano a indurre un LVOTO ≥ 50 mmHg. La provocazione farmacologica con dobutamina non è raccomandata dalle linee guida, in quanto non è fisiologica e può essere mal tollerata. (13)

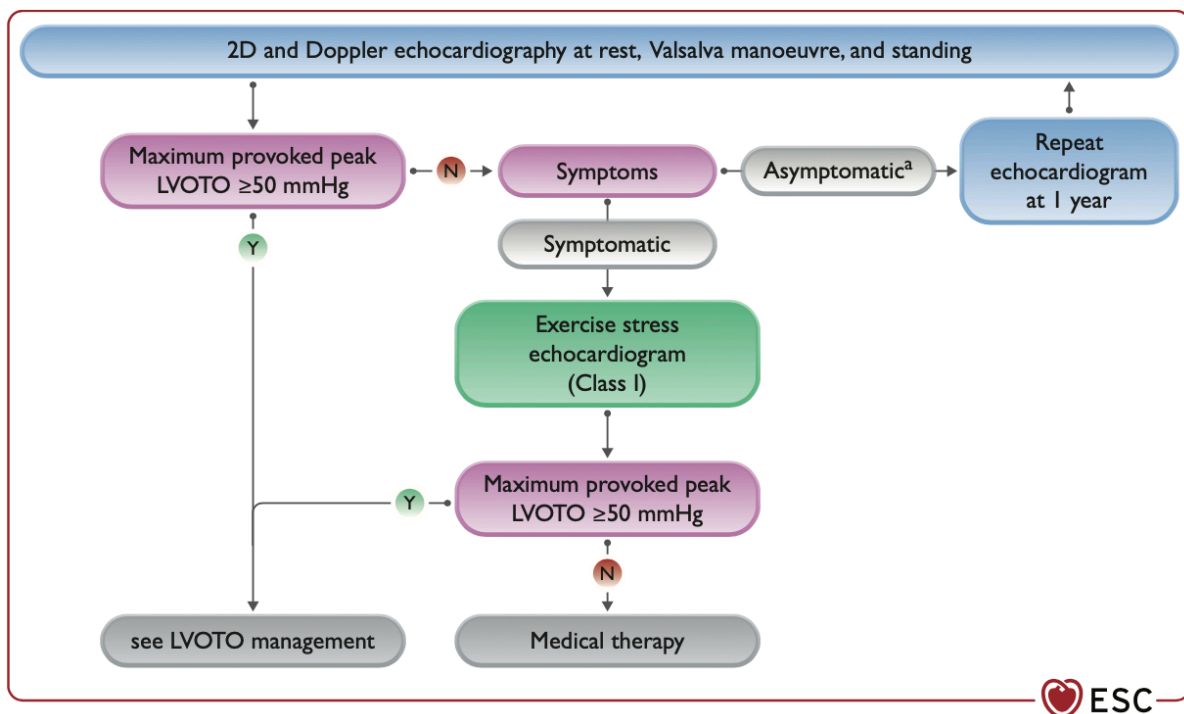


Figura 1.4 Protocollo per la valutazione e il trattamento dell'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo

Risonanza Magnetica Cardiaca (MRC)

Se in passato la MRC veniva solitamente riservata ai casi in cui l'ecocardiografia non risultava diagnostica, negli ultimi anni il suo utilizzo è sensibilmente aumentato, a tal punto da essere raccomandata in tutti i pazienti per la valutazione iniziale della patologia.

La MRC è attualmente considerata la metodica più accurata per la diagnosi di HCM e la metodica non invasiva di prima scelta per la valutazione della fibrosi miocardica.

Per sedi specifiche di ipertrofia, come la parete antero-laterale del ventricolo sinistro, il setto posteriore, il ventricolo destro e l'apice, o in caso di aneurisma ventricolare apicale e trombosi, la MRC ha un valore diagnostico superiore rispetto alla ecocardiografia.

Riguardo la fibrosi miocardica, questa può essere rilevata tramite sequenze che prevedono l'utilizzo di un mezzo di contrasto, il gadolinio, andando a valutare un parametro definito "potenziamento tardivo del gadolinio (LGE - Late Gadolinium Enhancement)", utile per la stratificazione del rischio e della prognosi. Il LGE è rilevabile nel 65% dei pazienti (range 33–84%), tipicamente con un pattern intramiocardico a macchia (patchy mid-wall) nelle aree di ipertrofia. (25)

Il LGE è invece insolito nei segmenti non ipertrofici, esclusi gli stadi avanzati della malattia, nei quali è comune un LGE a tutto spessore (transmurale) associato a un assottigliamento della parete. Il LGE può essere associato a una maggiore rigidità miocardica e a un

rimodellamento sfavorevole del ventricolo sinistro (LV); l'estensione dell'LGE si associa inoltre a una maggiore incidenza di anomalie della cinetica regionale. (13)

Numerosi studi hanno riportato una significativa relazione tra la presenza di LGE e un aumento del rischio di mortalità globale, di mortalità cardiovascolare e di scompenso cardiaco

In particolare, è stato dimostrato che la presenza di un LGE pari al 15% della massa ventricolare sinistra aumenta il rischio di morte cardiaca improvvisa ed è associata a una prognosi infausta nella HCM. (26)

Inoltre, la caratterizzazione tissutale permessa dalla MRC svolge un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale con altre cause di ipertrofia ventricolare sinistra, quali la malattia di Fabry (caratterizzata da ipointensità in T1) o l'amiloidosi cardiaca (caratterizzata da iperintensità in T1 e patterns specifici di LGE).

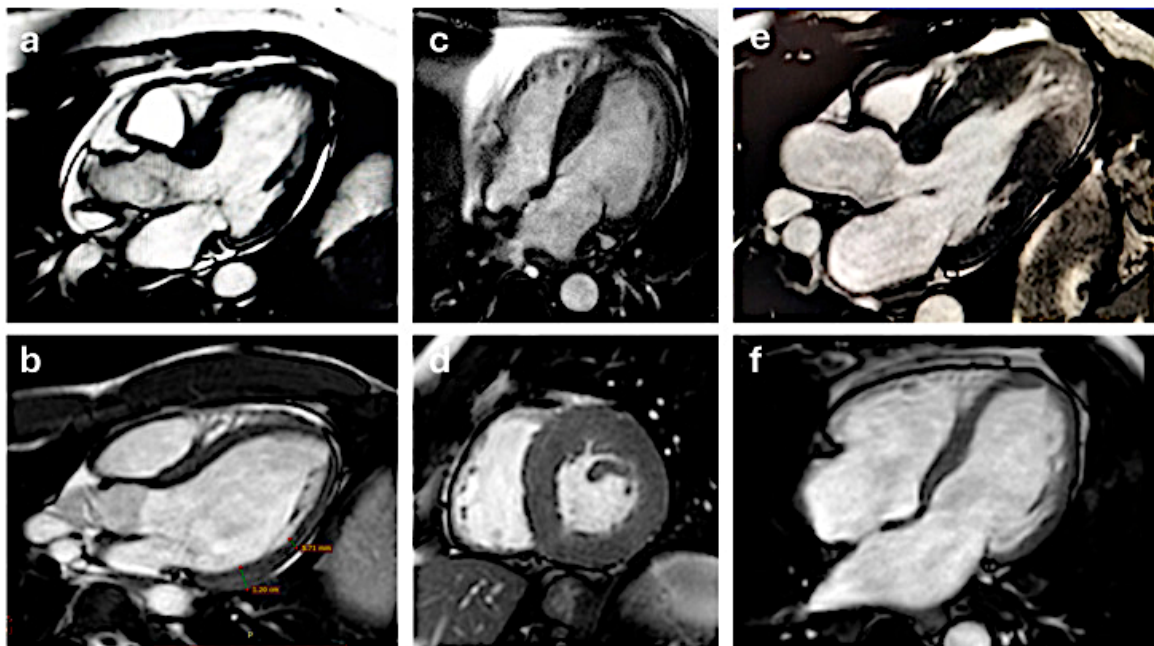


Figura 1.5 *Differenti esempi di varianti di HCM mostrati su sequenze MRC: (a) distribuzione settale basale, (b) posteriore basale, (c) medio-settale, (d) concentrica/uniforme, (e) apicale diffusa e (f) apicale focale. (27)*

Item to assess	Primary imaging modality	Comments
LV wall thickness	ECHO/CMR	- All LV segments from base to apex examined in end-diastole, preferably in the 2D short-axis view, ensuring that the wall thickness is recorded at mitral, mid-LV, and apical levels. - CMR is superior in the detection of LV apical and anterolateral hypertrophy, aneurysms,⁵⁸⁰ and thrombi,⁵⁸¹ and is more sensitive in the detection of subtle markers of disease in patients with sarcomeric protein gene variants (e.g. myocardial crypts, papillary muscle abnormalities).^{159,582,583}
Systolic function (global and regional)	ECHO/CMR	- Ejection fraction is a suboptimal measure of LV systolic performance when hypertrophy is present. - Doppler myocardial velocities and deformation parameters (strain and strain rate) are typically reduced at the site of hypertrophy despite a normal EF and may be abnormal before the development of increased wall thickness in genetically affected patients.
Diastolic function	ECHO	Routine examination should include mitral inflow assessment, tissue Doppler imaging, pulmonary vein flow velocities, pulmonary artery systolic pressure, and LA size/volume.
Mitral valve	ECHO	Assess presence and degree of SAM and mitral regurgitation. The presence of a central- or anteriorly directed jet of mitral regurgitation should raise suspicion of an intrinsic/primary mitral valve abnormality and prompt further assessment.
LVOT	ECHO	See Figure 12.
LA dimensions	ECHO/CMR	- Provides important prognostic information.^{365,525,584} - Most common mechanisms of LA enlargement are SAM-related mitral regurgitation and elevated LV filling pressures.
Myocardial fibrosis/LGE	CMR	The distribution and severity of interstitial expansion can suggest specific diagnoses. Anderson–Fabry disease is characterized by a reduction in non-contrast T1 signal and the presence of posterolateral LGE.^{134,155} In cardiac amyloidosis, there is often global, subendocardial or segmental LGE and a highly specific pattern of myocardial and blood-pool gadolinium kinetics caused by similar myocardial and blood T1 signals.^{585,586}

© ESC 2023

Figura 1.6 Imaging della Cardiomiopatia Ipertrofica (Linee Guida ESC 2023) (13)

Tomografia Computerizzata Cardiaca

La TC cardiaca non rappresenta una metodica di routine nei pazienti affetti da HCM.

Può essere tuttavia indicata qualora l'ecocardiografia non fornisca risultati chiari, sia inficiata da finestre acustiche non adeguate o ci siano controindicazioni alla RMC.

La TC cardiaca potrebbe essere però utilizzata per la valutazione dell'ischemia cardiaca, nonostante nella pratica clinica il suo utilizzo sia limitato a pochi centri specializzati. (12)

Angiografia e valutazione emodinamica invasiva

La valutazione emodinamica invasiva dovrebbe essere presa in considerazione qualora la valutazione clinica e i metodi di imaging non invasivi non consentano di ottenere informazioni diagnostiche sufficienti, specialmente quando queste informazioni potrebbero implicare dei cambiamenti nella gestione del paziente.

Inoltre, questo approccio può rivelarsi utile per guidare la gestione in pazienti con HCM accuratamente selezionati che presentano sintomi refrattari nonostante una terapia medica ottimale, al fine di caratterizzare più precisamente il profilo emodinamico del paziente, l'eventuale presenza di LVOTO e il contributo di altri stati patologici, quali l'ipertensione polmonare o valvulopatie concomitanti. (1)

COR	LOE	Recommendations
1	B-NR	1. For patients with symptomatic HCM for whom there is uncertainty regarding the presence or severity of LVOTO on noninvasive imaging studies, invasive hemodynamic assessment with cardiac catheterization is recommended. ¹⁻⁴
1	B-NR	2. In patients with HCM who have symptoms or evidence of myocardial ischemia, coronary angiography (CT or invasive) is recommended. ⁵
1	B-NR	3. In patients with HCM who are at risk of coronary atherosclerosis, coronary angiography (CT or invasive) is recommended before surgical myectomy. ⁶

Figura 1.7 Raccomandazioni per l'angiografia e la valutazione emodinamica invasiva (linee guida ESC)
(13)

Test da sforzo cardiopolmonare

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) rappresenta un'indagine di grande utilità nei pazienti con HCM per ottenere una valutazione quantitativa della tolleranza all'esercizio e del grado di limitazione funzionale, parametri associati a una prognosi sfavorevole. (28)

Di fatto, ridotte capacità di esercizio sono fortemente predittive di eventi avversi, tra cui il decesso, lo scompenso cardiaco e l'insorgenza di aritmie ventricolari.

Nei pazienti allo stadio terminale della patologia, il CPET può essere d'aiuto nel processo decisionale, per la valutazione delle indicazioni al trapianto di cuore o al supporto circolatorio meccanico. (3)

Biopsia miocardica

La biopsia endomiocardica costituisce un esame invasivo utilizzato principalmente nei casi in cui la valutazione clinica suggerisca patologie infiltrative, da accumulo o infiammatorie che non possano trovare conferma diagnostica mediante le tecniche di imaging non invasive di routine. Trova inoltre indicazione per pazienti con HCM con scarsa risposta al trattamento convenzionale, richiedendo quindi un ulteriore approfondimento eziologico. (29)

1.7.3 Criteri diagnostici

Lo spessore ventricolare rappresenta il principale criterio per la diagnosi clinica di HCM.

Tale parametro è valutabile tramite i metodi di imaging precedentemente descritti, quali l'ecocardiografia transtoracica o la MRC.

I criteri diagnostici differiscono in base all'età del paziente, prendendo in considerazione la popolazione adulta e quella pediatrica.

Nel soggetto adulto (≥ 18 anni), la diagnosi viene posta in presenza di uno spessore della parete ventricolare tele-diastolico ≥ 15 mm, misurato in uno o più segmenti con qualsiasi tecnica di imaging. Uno spessore massimo ≥ 30 mm definisce una condizione di “ipertrofia ventricolare sinistra estrema”.

Nei familiari di primo grado del probando nel contesto di una HCM familiare o in soggetti con test genetici positivi per varianti patogenetiche (genotipi-positivi), la diagnosi può essere posta anche in presenza di uno spessore massimo telediastolico ≥ 13 mm.

Nel bambino (< 18 anni), i cut-off sono dipendenti dall'età, dalla superficie corporea e dalla probabilità pre-test di diagnosi.

Nei bambini asintomatici senza familiarità per HCM, la diagnosi può essere posta quando lo z-score (indicizzato per la superficie corporea) è > 2.5 deviazioni standard rispetto alla media della popolazione di riferimento.

Per bambini con familiarità per HCM o genotipi-positivi, per porre diagnosi è sufficiente un valore di z-score > 2 deviazioni standard rispetto alla media. (3)

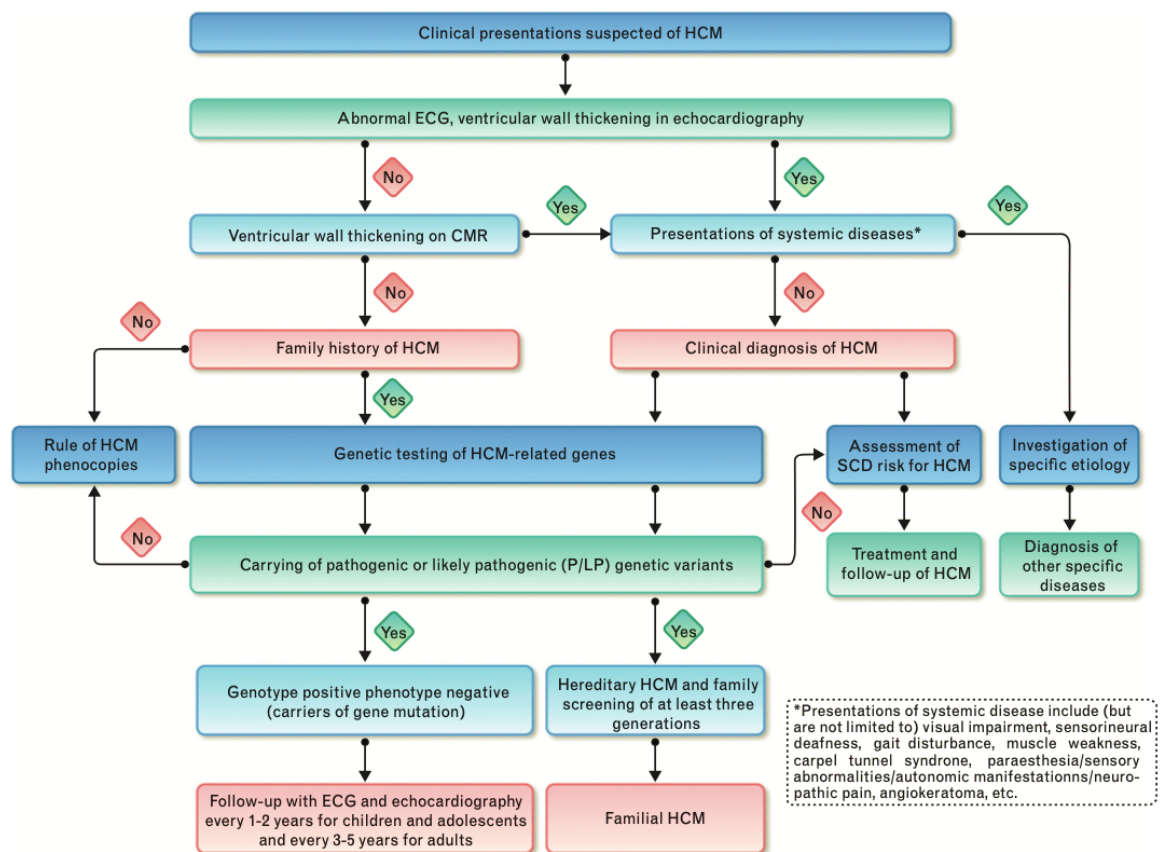


Figura 1.8 Algoritmo diagnostico per la HCM (3)

1.7.4 Valutazione genetica e screening familiare

In circa la metà dei casi, la HCM viene ereditata come tratto genetico mendeliano, mostrando più frequentemente un'ereditarietà di tipo autosomico dominante. (30)

Tra i soggetti che si sottopongono al test genetico, il 40-60% risulterà portatore di una singola variante patogenetica. (31)

La probabilità di trovare una variante patogenetica è influenzata anche dall'età, risultando massima nei pazienti giovani con storia di malattia familiare e riducendosi sensibilmente nei pazienti più anziani.

A questo proposito, sono stati sviluppati dei punteggi basati sul fenotipo clinico per stimare la probabilità di positività al test genetico. Meno del 5% dei pazienti adulti e fino al 25% dei bambini con HCM presenterà una variante patogenetica in un gene noto. (13)

Bisogna inoltre ricordare che l'eziologia della HCM in età pediatrica è decisamente più eterogenea rispetto alla popolazione adulta, includendo errori congeniti del metabolismo, sindromi malformative e disturbi neuromuscolari. Tuttavia, la maggior parte dei casi prevede mutazioni a carico dei geni codificanti per le proteine del sarcomero cardiaco.

Al di fuori dell'infanzia, le varianti patogenetiche delle proteine sarcomeriche rappresentano il 55-75% dei casi di HCM a esordio infantile, mentre nell'infanzia, sono presenti fino al 40% dei casi. (13) Sebbene più rari, gli errori congeniti del metabolismo e le sindromi malformative possono manifestarsi in bambini più grandi e negli adolescenti. (32)

Valutazione genetica

La valutazione genetica si articola in due parti: il counseling genetico e il test genetico vero e proprio.

Il counseling con il genetista prevede sia un incontro prima del test genetico - finalizzato alla raccolta della storia familiare, alla ricostruzione del pedigree, allo spiegare ai pazienti e ai parenti i rischi e benefici del test genetico - sia un incontro dopo il test, volto alla discussione dei risultati del test genetico in funzione del fenotipo clinico del paziente, alla valutazione del rischio per i membri della famiglia e all'informare sulla periodica reinterpretazione dei dati sulla base del progresso nella classificazione delle varianti genetiche. (33)

Il test genetico costituisce un esame di grande valore, sia per confermare la diagnosi di HCM che per guidare la diagnostica differenziale, ma anche per pianificare lo screening familiare e per la stratificazione prognostica.

Nei pazienti con HCM, è raccomandato eseguire il test genetico per chiarire il substrato genetico e identificare i membri della famiglia maggiormente a rischio di sviluppare la malattia.

Attualmente, il test genetico si avvale delle Next Generation Sequencing (NGS).

L'approccio iniziale predilige il sequenziamento delle varianti patogenetiche più frequentemente implicate, tramite pannelli genici contenenti almeno 8 geni sarcomerici (MYH7, MYBPC3, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3, TPM1 e ACTC1).

Qualora tale screening risultasse negativo, possono essere presi in considerazione anche il sequenziamento dell'intero esoma (WES) o dell'intero genoma (WGS). (34)

Gli unici risultati clinicamente significativi sono le varianti patogenetiche (P) e probabilmente patogenetiche (LP). È fondamentale notare che l'attribuzione della patogenicità alle varianti genetiche è dipendente dall'attuale numero o livello di evidenza; dunque, la classificazione delle varianti patogenetiche può cambiare nel tempo. Pertanto, per i pazienti con HCM sottoposti a test genetico, si raccomanda la rivalutazione periodica della patogenicità delle varianti per determinare se sia necessaria una riclassificazione. (35)

Screening familiare

Lo screening familiare dei pazienti affetti da HCM dovrebbe articolarsi in due parti: la valutazione clinica e il test genetico.

La valutazione clinica si basa sulla ricerca dei sintomi (quali dispnea da sforzo, dolore toracico, palpitazioni e sincope) e sugli esami strumentali di primo livello (quali ECG ed ecocardiografia).

Per i parenti di primo grado in età pediatrica appartenenti a famiglie con genotipo HCM positivo, si raccomanda la valutazione clinica e il test genetico appena viene diagnosticata la HCM in altri membri della famiglia, proseguendo il follow up con controlli ECG ed ecocardiografici regolarmente ogni 1-2 anni.

Per altri parenti di primo grado in età pediatrica, si raccomanda l'inizio della valutazione clinica in qualsiasi momento (non oltre la pubertà) dopo che la HCM è stata diagnosticata in altri membri della famiglia. Il follow up ECG ed ecocardiografico dovrà essere successivamente eseguito regolarmente ogni 2-3 anni, con la prosecuzione della valutazione clinica almeno fino ai 50 anni. (36)

Nella figura sottostante (Figura 1.9) viene illustrata la flow chart per il test genetico e lo screening familiare.

Per le famiglie in cui nel probando sia stata rilevata una variante genetica di tipo P/LP (patogenica/probabilmente patogenica), è raccomandato eseguire uno screening familiare a cascata/predittivo. Qualora un parente di primo grado risulti portatore della stessa variante del probando e presenti manifestazioni cliniche correlate alla HCM, la diagnosi di malattia è posta con certezza, richiedendo l'avvio del trattamento standard e del follow-up di routine. Qualora un parente di primo grado risulti portatore della stessa variante del probando ma non mostri evidenza di LVH (ipertrofia ventricolare sinistra) all'imaging e sia asintomatico, viene posta diagnosi di individuo "genotipo positivo-fenotipo negativo" (G+P-). Per questi individui è raccomandato un follow-up regolare a lungo termine per monitorare l'eventuale progressione fenotipica della malattia. Qualora il parente non risulti portatore della variante e non presenti alcuna manifestazione clinica correlata alla HCM, il monitoraggio clinico può essere definitivamente interrotto.

Per le famiglie in cui nel probando non sia stata rilevata variante genetica di tipo P/LP – sia perché il probando non è stato ancora sottoposto a test genetici, sia per risultato del test è negativo, sia per il riscontro di una variante di incerto significato (VUS) o B/LB (benigna/probabilmente benigna) – è raccomandato che i familiari si sottopongano esclusivamente a valutazione clinica periodica.

Qualora vengano riscontrate manifestazioni cliniche correlate alla HCM, la diagnosi di malattia viene posta clinicamente, con conseguente inizio del trattamento standardizzato e del follow-up di routine. Se alla valutazione clinica iniziale non emergono manifestazioni cliniche correlate alla HCM, eseguire una valutazione clinica periodica nel tempo.

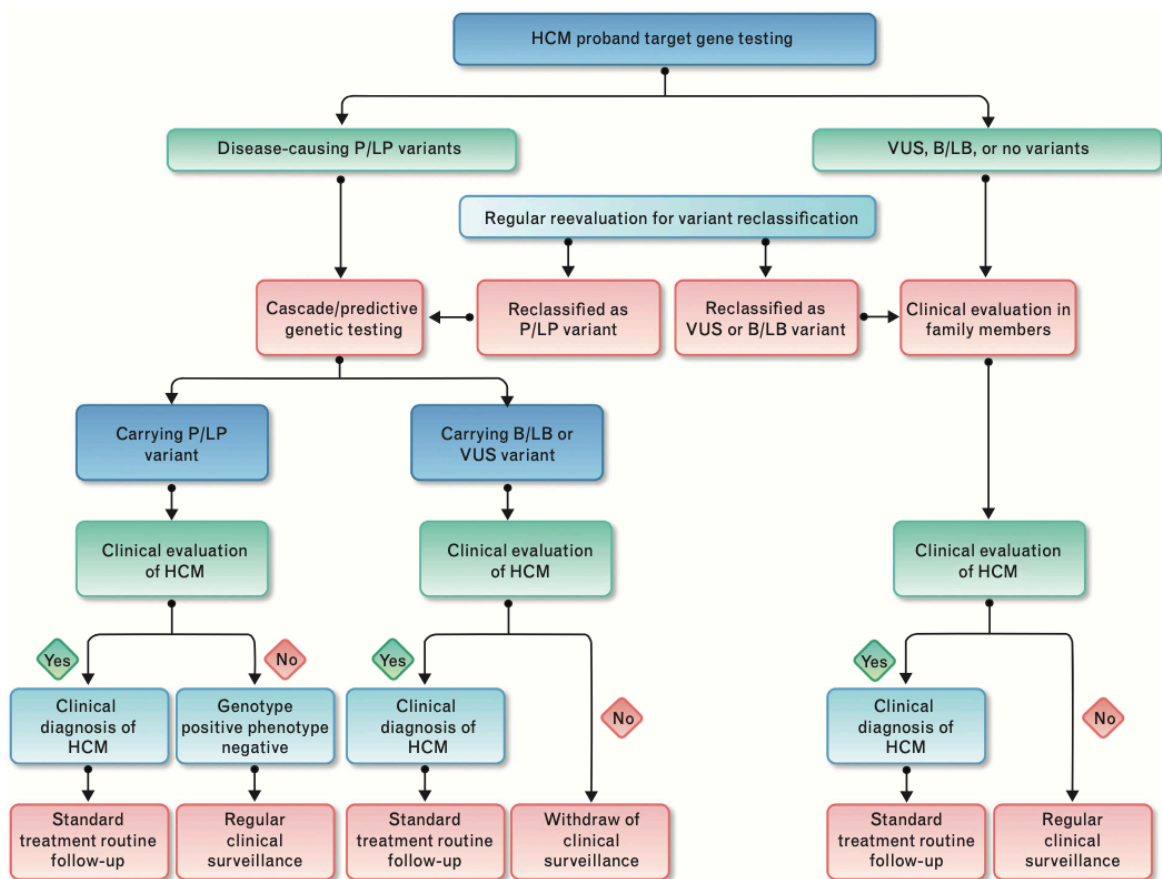


Figura 1.9 Flow chart per il test genetico e lo screening familiare nella HCM (3)

1.8 Diagnosi differenziale

I progressi nell'ambito della diagnostica molecolare hanno permesso di migliorare la sensibilità nella rilevazione delle mutazioni sarcomeriche responsabili della HCM.

Tuttavia, nella pratica clinica può essere complesso distinguere la HCM dalle cosiddette “fenocopie”, ovvero tutte quelle condizioni patologiche che la mimano fenotipicamente. La differenziazione precoce di tali condizioni è di fondamentale importanza a causa delle significative differenze prognostiche e gestionali.

Le principali fenocopie sono:

- *Malattia di Anderson-Fabry*: disordine genetico con ereditarietà X-linked recessiva, causato da mutazioni del gene che codifica per la α -galattosidasi A (GLA), comportando l'accumulo di glicosfingolipidi in diversi tessuti. Questa malattia è nota per causare LVH, che può essere diagnosticata tramite ecocardiografia. L'ECG mostra criteri di voltaggio per LVH, intervallo PR corto e disturbi della conduzione. L'ecocardiografia mostra LVH concentrica (37), disfunzione diastolica e disfunzione

- sistolica nelle fasi avanzate della patologia. Anche la RMC mostra LVH concentrica, con LGE della parte infero-laterale basale (rappresenta una caratteristica distintiva).
- *Amiloidosi cardiaca*: cardiomiopatia causata dal deposito di sostanza amiloide tra le cellule cardiache. Questa condizione può comparire sia nell'amiloidosi da catene leggere (AL) sia nell'amiloidosi da transtiretina (ATTR). Il coinvolgimento cardiaco peggiora la prognosi e si può associare a varie condizioni, tra cui dolore toracico, scompenso cardiaco, aritmie, stroke. È una patologia che non riguarda solo il muscolo cardiaco, ma può comportare anche sindrome del tunnel carpale, macroglossia, neuropatia ed epatomegalia. L'ECG mostra spesso QRS a basso voltaggio. L'ecocardiografia rivela tipicamente ipertrofia biventricolare, ispessimento valvolare, dilatazione biatriale e disfunzione diastolica.
 - *Iipertensione*: pazienti con pressione sanguigna non controllata a lungo termine possono presentare una lieve ipertrofia simmetrica (≤ 15 mm), ipoecogenicità del miocardio ipertrofico e possibilmente una cavità ventricolare sinistra allargata nella fase di scompenso (ipertrofia eccentrica). L'ECG può indicare un alto voltaggio ventricolare sinistro e i test genetici sono generalmente negativi. La LVH (ipertrofia ventricolare sinistra) può essere attenuata o può regredire dopo 6–12 mesi di stretto controllo della pressione sanguigna.
 - *Cuore d'atleta*: in risposta all'attività fisica cronica ad alta intensità, il sistema cardiovascolare attiva una serie di meccanismi fisiologici adattativi che caratterizzano il cosiddetto “cuore dell'atleta”, che si manifesta come una lieve ipertrofia simmetrica del ventricolo sinistro (solitamente ≤ 15 mm), con funzione diastolica normale. L'ECG a 12 derivazioni aumenta la sensibilità del processo di screening consentendo il rilevamento precoce di condizioni cardiovascolari che si manifestano distintamente con anomalie elettrocardiografiche. L'ecocardiografia ha un ruolo fondamentale nel differenziare le risposte fisiologiche e patologiche all'esercizio, vale a dire il cuore d'atleta dalla HCM. Combinando diversi metodi, consente una valutazione morfologica e funzionale completa del cuore e la distinzione tra rimodellamento fisiologico e patologico. In presenza di reperti anomali, incerti e/o controversi derivanti dall'iter diagnostico a monte, la MRC può aiutare a distinguere tra rimodellamento cardiaco indotto dall'esercizio e patologia

cardiovascolare. Il grado di ipertrofia miocardica può essere attenuato o può regredire dopo 3 mesi di sospensione dall'esercizio fisico

- *Stenosi aortica*: può causare un aumento del postcarico cardiaco, con conseguente ipertrofia compensatoria del miocardio, generalmente un'ipertrofia simmetrica lieve (≤ 15 mm), con un caratteristico soffio all'auscultazione. L'ecocardiografia mostra ispessimento della valvola aortica, apertura sistolica limitata e ridotta area dell'orifizio valvolare. (12)

Nella tabella sottostante (Figura 1.10) vengono riportate le principali patologie che entrano in diagnosi differenziale con la HCM.

	Inheritance Pattern	Ancillary Signs and Symptoms	ECG Abnormalities	Laboratory Findings	Echocardiography	CMR Imaging
Sarcomeric HCM	AD	Uncommon	- High QRS voltages - LV strain pattern - Giant TWI - Q waves of pseudo-necrosis		- Moderate-to-severe LVH (asymmetrical and septal but potentially found at any location) - 10-20% can have RVH - Diastolic dysfunction - LVOT obstruction - Mitral valve abnormalities (mitral SAM, leaflets elongation, dysplasia, prolapse, chordal elongation, laxity, and hypermobility) - Papillary muscle abnormalities (hypertrophy, splaying and apical displaced insertion) - Atrial enlargement - Apical aneurysm	- LGE at RV insertion points and intramural patchy more frequently observe at sites of hypertrophied segments - Perfusion defects - Increased values of T1 mapping indices - Increased T2 mapping/T2w hyperintensity in hot-phase of disease
Anderson-Fabry disease	X-linked	- Visual impairment - Sensorineural deafness - Paraneesthesia/sensory abnormalities - Angiokeratoma - Higher stroke risk - Males > females, but females can be affected (lyonization) from mild conduction disease to overt oHCM	- Short PR interval - Pre-excitation - AV block	- In males, low or undetectable alpha-1-galactosidase - Proteinuria with/without reduced glomerular filtration rate	- Concentric LVH ((but can have LVOTO) - Increased atrioventricular valve thickness - Increased RV free wall thickness - Global hypokinesia (with/without LV dilatation)	- Basal-mid infero-lateral LGE - Low T1 mapping values (accumulation/hypertrophy phases) - T1 pseudonormalisation (advanced stage) - Progressive T1 mapping dispersion
Cardiac amyloidosis	AD (for h-TTR)	- Carpal tunnel syndrome (bilateral) - Visual impairment - Paraneesthesia/sensory abnormalities - Autonomic dysfunction	- Low QRS voltage - AV block - Pseudoinfarct pattern - Bundle branch block	Proteinuria with/without reduced glomerular filtration rate	- Ground-glass appearance of myocardium - Thickened interatrial septum, atrioventricular valve thickness, RV free wall - Pericardial effusion - Global hypokinesia (with/without LV dilatation) - relative longitudinal apical sparing (cherry apex)	- Diffuse subendocardial LGE (zebra pattern) - Abnormal T1 nulling - Increased T1 mapping indices - Increased T2 mapping values (AL)
Mitochondrial cardiomyopathies	X-linked or matrilinear inheritance	- Sensorineural deafness - Learning difficulties/mental retardation - Visual impairment - Muscle weakness	- Short PR interval - Preexcitation - Abnormal CPET with low VO_2 max	- $\uparrow$ CK - $\uparrow$ AST, ALT - Lactate	Global hypokinesia (with/without LV dilatation)	- Large amount non-ischemic LGE pattern, mostly confined to the basal LV inferolateral wall
Hypertensive heart disease	None	Uncommon	Isolated LVH	Microalbuminuria	- LVH symmetrical or eccentric (mild to moderate). - Normal systolic and diastolic function	Non-specific findings
Danon disease	X-linked	- Learning difficulties/cognitive impairment - Visual impairment	- Short PR - Pre-excitation - AV block - Extreme LVH (Sokolow > 100)	- $\uparrow$ CK - $\uparrow$ AST, ALT	- Extreme concentric LVH - Global hypokinesia (with/without LV dilatation)	- Large amount subendocardial or transmural scarring, with typical septal sparing
Athlete's heart	None	Uncommon	Isolated LVH TWI in anterior precordial leads with J point elevation (consider ethnicity)		- LVH (mild to moderate) - Normal systolic function - Normal diastolic function	- Absence of LGE or junctional pattern - Low/normal T1 mapping indices

Figura 1.10 Diagnosi differenziale della HCM (12)

1.9 Trattamento

La maggior parte dei pazienti affetti da HCM decorre in maniera asintomatica, altri invece sviluppano sintomi, spesso a distanza di diversi anni dal riscontro delle alterazioni ECG o ecocardiografiche.

Gli obiettivi del trattamento della HCM includono la riduzione della sintomatologia clinica, il miglioramento della funzione cardiaca, il rallentamento della progressione di malattia e la riduzione della mortalità.

Nei pazienti sintomatici con LVOTO, l'obiettivo è la riduzione dei sintomi tramite l'impiego di farmaci, della miectomia chirurgica o dell'ablazione alcolica del setto interventricolare.

Al contrario, nei pazienti sintomatici in assenza di LVOTO, l'obiettivo è la gestione delle aritmie, la riduzione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e il trattamento dell'angina.

Nei pazienti asintomatici è invece raccomandato un monitoraggio clinico regolare.

Per i pazienti con disfunzione sistolica o diastolica progressiva del ventricolo sinistro può essere valutata la possibilità del trapianto cardiaco.

1.9.1 Trattamento del paziente sintomatico con LVOTO

Trattamento farmacologico

La gestione terapeutica della LVOTO nei pazienti con HCM è illustrata nelle figure Figura 1.12 e Figura 1.13.

I pazienti sintomatici dovrebbero ricevere un trattamento iniziale a base di β -bloccanti, somministrati alla massima dose tollerata, sebbene ci siano pochi studi che confrontino i singoli principi attivi.

A tal proposito, un recente piccolo trial randomizzato ha dimostrato che la somministrazione di metoprololo ha portato a una riduzione significativa della LVOTO sia a riposo che sotto sforzo, associandosi anche a un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita. (38)

In caso di persistenza della sintomatologia, è possibile aggiungere disopiramide, titolata progressivamente fino alla massima dose tollerata (solitamente compresa tra i 400-600 mg/die).

Disopiramide appartiene ai farmaci antiaritmici di classe IA e agisce riducendo i gradienti pressori basali del tratto di efflusso del VS, migliorando la tolleranza all'esercizio fisico e la capacità funzionale, associandosi a un basso rischio di aritmie. Tuttavia, può causare effetti collaterali anticolinergici che ne limitano il dosaggio, quali secchezza oculare e orale, esitazione minzionale o ritenzione urinaria e stipsi. Durante la titolazione è mandatorio il monitoraggio dell'intervallo QTc, prevedendo una riduzione del dosaggio qualora superasse i 500 ms.

Può anche essere utilizzata in associazione al verapamil.

Il verapamil (dose iniziale 40 mg x 3/die, fino a un massimo di 480 mg/die) rappresenta un'alternativa qualora i β -bloccanti fossero controindicati o inefficaci. Tuttavia, sulla base di dati limitati, dovrebbe essere usato con estrema cautela nei pazienti con ostruzione grave (≥ 100 mmHg) o con elevate pressioni sistoliche dell'arteria polmonare, poiché potrebbe provocare edema polmonare. (39)

La somministrazione orale a breve termine può aumentare la capacità di esercizio, migliorare i sintomi e normalizzare o migliorare il riempimento diastolico del ventricolo sinistro senza alterarne la funzione sistolica. Risultati simili sono stati descritti per il diltiazem (dose iniziale 60 mg x 3/die, fino a un massimo di 360 mg/die), da considerare nei pazienti intolleranti o con controindicazioni sia ai β -bloccanti sia al verapamil.

I diuretici dell'ansa o i tiazidici a basso dosaggio possono essere utilizzati con cautela per migliorare la dispnea associata alla LVOTO, ma bisogna prestare attenzione a evitare l'ipovolemia.

Più recentemente, sono stati sviluppati gli inibitori dell'adenosina trifosfatasi (ATPasi) della miosina cardiaca. Il mavacamten, capostipite di questa classe, è un inibitore allosterico dell'ATPasi della miosina cardiaca che agisce riducendo la formazione dei ponti trasversali actina-miosina, diminuendo la contrattilità e ottimizzando l'energetica miocardica. Nello studio EXPLORER-HCM, il mavacamten ha ridotto il gradiente del tratto di efflusso ventricolare sinistro e migliorato la capacità di esercizio in pazienti con HCM e LVOTO sintomatica (NYHA II–III e FE $>55\%$) rispetto al placebo; in particolare, il 27% dei pazienti in trattamento con mavacamten ha ottenuto una riduzione del gradiente LVOT a valori <30 mmHg e un miglioramento della sintomatologia alla classe NYHA I. (40) Inoltre, migliora

la funzione cardiaca e lo stato di salute, oltre che ridurre i biomarker NT-proBNP e troponina cardiaca.

Il farmaco è ben tollerato e presenta un buon profilo di sicurezza: solo un piccolo sottogruppo di pazienti ha sviluppato una disfunzione sistolica transitoria del ventricolo sinistro, risoltasi dopo la temporanea interruzione del farmaco.

Un secondo studio, il VALOR-HCM, condotto su pazienti adulti con HCM ostruttiva indirizzati alla terapia di riduzione settale (SRT) a causa di sintomi intrattabili, ha mostrato che il mavacamten ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti che soddisfano i criteri per la SRT a 16 e 32 settimane. (41,42)

Piccoli sottostudi condotti mediante MRC ed ecocardiografia suggeriscono inoltre che il mavacamten possa avere anche un ruolo favorevole nel rimodellamento miocardico, riducendo la massa miocardica, lo spessore di parete del ventricolo sinistro e il volume atriale sinistro. (43–45)

Anche per Aficamten, un nuovo inibitore della miosina cardiaca, è stata recentemente dimostrata nello studio di fase II REDWOOD-HCM la capacità di ridurre significativamente i gradienti LVOTO e i livelli di NT-proBNP in pazienti adulti con HCM ostruttiva sintomatica. (46)

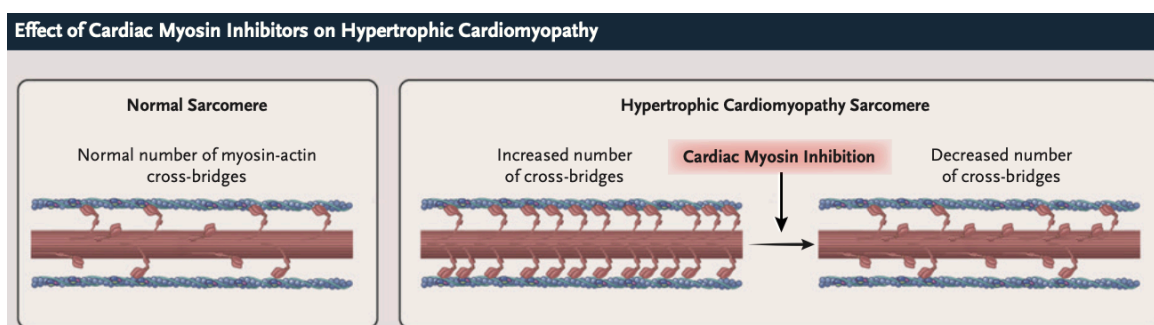


Figura 1.11 Effetti degli inibitori della miosina cardiaca nella Cardiomiopatia Ipertrofica (9)

In assenza di studi comparativi diretti, la Task Force non è in grado di raccomandare l'uso degli inibitori dell'ATPasi della miosina cardiaca come terapia medica di prima linea, ma ha ritenuto le evidenze scientifiche a disposizione sufficientemente robuste da considerare il loro utilizzo come terapia di seconda linea qualora la terapia medica ottimale con β -bloccanti, calcio-antagonisti e/o disopiramide sia inefficace o scarsamente tollerata (IIa A). In mancanza di prove contrarie, gli inibitori dell'ATPasi della miosina cardiaca non devono essere associati con disopiramide, mentre è consentita la co-somministrazione con β -bloccanti o

calcio-antagonisti. La titolazione del farmaco, fino a una dose massima di 15 mg, richiede un monitoraggio ecocardiografico in conformità con le raccomandazioni autorizzate, atto a valutare un'eventuale riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Nei pazienti che presentano controindicazioni o intolleranza nota a beta-bloccanti, calcio-antagonisti e disopiramide, gli inibitori dell'ATPasi della miosina cardiaca possono essere somministrabili in monoterapia.

L'inizio del trattamento con inibitori della miosina cardiaca non è raccomandato in pazienti con una FE <55%. Allo stesso modo, la terapia deve essere interrotta qualora la FE risulti <50% in qualsiasi visita, oppure nel caso il paziente manifesti sintomi di insufficienza cardiaca o un peggioramento dello stato clinico globale.

Bibliografia del paragrafo 1.9.1: (13)

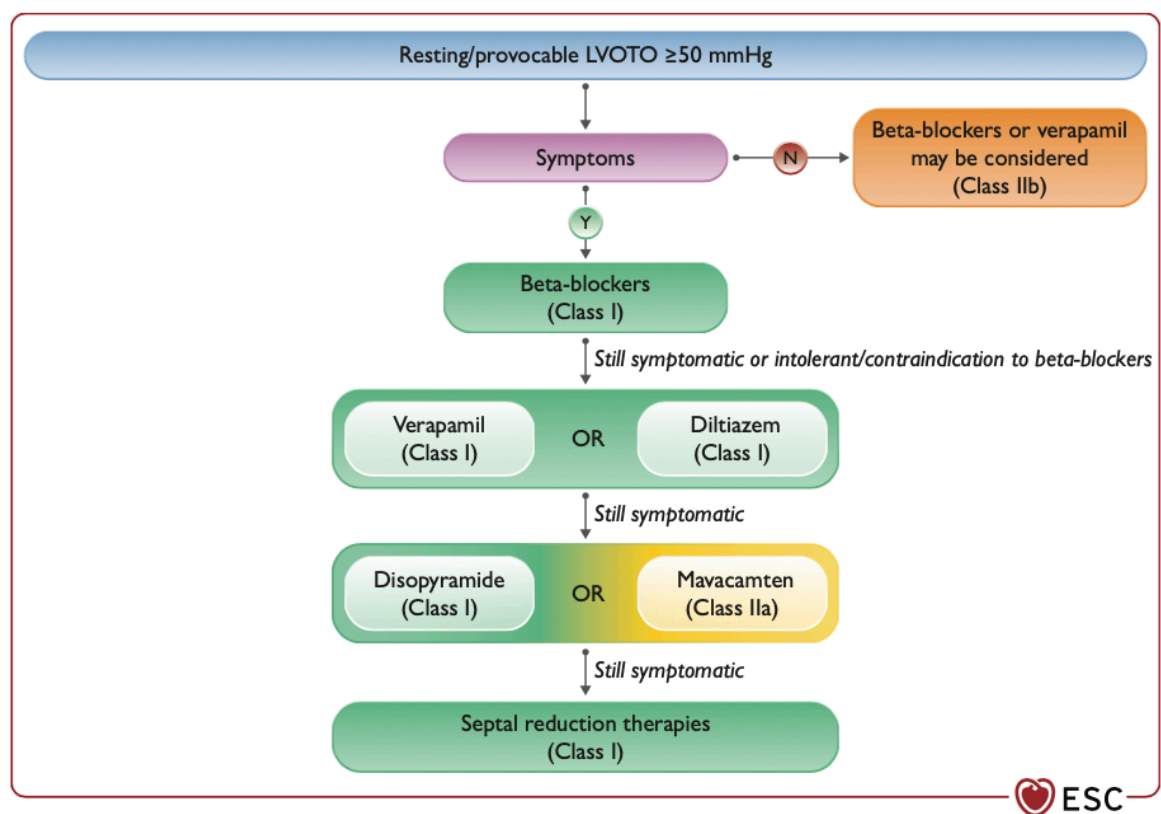


Figura 1.12 Flow chart del trattamento della LVOTO (13)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Non-vasodilating beta-blockers, titrated to maximum tolerated dose, are recommended as first-line therapy to improve symptoms in patients with resting or provoked ^c LVOTO. ^{631–633,648–650}	I	B
Verapamil or diltiazem, titrated to maximum tolerated dose, are recommended to improve symptoms in symptomatic patients with resting or provoked ^c LVOTO who are intolerant or have contraindications to beta-blockers. ^{633,637–641}	I	B
Disopyramide, ^d titrated to maximum tolerated dose, is recommended in addition to a beta-blocker (or, if this is not possible, with verapamil or diltiazem) to improve symptoms in patients with resting or provoked ^c LVOTO. ^{632–634}	I	B
Cardiac myosin ATPase inhibitor (mavacamten), titrated to maximum tolerated dose with echocardiographic surveillance of LVEF, should be considered in addition to a beta-blocker (or, if this is not possible, with verapamil or diltiazem) to improve symptoms in adult patients with resting or provoked ^c LVOTO. ^{622,642–646}	IIa	A
Cardiac myosin ATPase inhibitor (mavacamten), titrated to maximum tolerated dose with echocardiographic surveillance of LVEF, should be considered as monotherapy in symptomatic adult patients with resting or provoked ^c LVOTO (exercise or Valsalva manoeuvre) who are intolerant or have contraindications to beta-blockers, verapamil/diltiazem, or disopyramide. ^{622,644–646}	IIa	B

Figura 1.13 Raccomandazioni per il trattamento farmacologico del LVOTO

Trattamento invasivo (Terapia di riduzione settale, SRT)

Attualmente non vi sono dati a supporto dell'impiego di procedure invasive per ridurre LVOTO in pazienti asintomatici, indipendentemente dalla gravità del gradiente. Tuttavia, alcuni dati retrospettivi evidenziano che gli individui con elevati gradienti di LVOTO, anche se minimamente sintomatici, presentino una mortalità superiore rispetto a individui con gradienti meno elevati. (47)

Un ritardo nell'esecuzione della terapia di riduzione settale (SRT) può avere un impatto negativo sugli esiti a lungo termine; in particolare, un intervallo superiore a 5 anni dalla prima rilevazione del gradiente si associa a una prognosi peggiore, anche qualora con l'intervento si ottenga un miglioramento dei sintomi e del gradiente. Perciò, interventi più precoci si associano a tassi di complicanze inferiori e a una prognosi migliore. (48)

Il trattamento invasivo (SRT) per ridurre la LVOTO dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con un gradiente di LVOTO ≥ 50 mmHg, che presentano sintomi gravi (classe funzionale NYHA III-IV) e/o sincope da sforzo o ricorrente inspiegabile, nonostante la terapia farmacologica alla massima dose tollerata. Il trattamento invasivo può anche essere preso in considerazione in pazienti che presentano sintomi lievi (classe NYHA II) refrattari alla terapia medica qualora coesista un gradiente massimo a riposo o provocato ≥ 50 mmHg, rigurgito mitralico moderato-grave correlato al SAM, fibrillazione atriale o dilatazione atriale sinistra moderata-grave, a condizione che l'intervento venga eseguito in centri esperti con comprovati bassi tassi di complicanze procedurali. (49)

La procedura chirurgica più frequentemente utilizzata è la miectomia settale ventricolare, la quale prevede il confezionamento di un solco rettangolare nel setto interventricolare basale, che si estende al di sotto della valvola aortica distalmente fino al punto di contatto tra il lembo mitralico e il setto. (50) Questo intervento consente la riduzione o l'eliminazione del gradiente del tratto di efflusso del VS in quasi il 90% dei casi, riduce il rigurgito mitralico indotto dal SAM, migliora la capacità di esercizio fisico e la sintomatologia.

Viene raggiunto un beneficio clinico a lungo termine in oltre l'80% dei pazienti, con una sopravvivenza sovrapponibile a quella della popolazione generale.

Sono stati anche evidenziati dei fattori preoperatori capaci di predire il buon esito a lungo termine: età < 50 anni, dimensione dell'atrio sinistro < 46 mm, assenza di FA e sesso maschile. (51)

Per quanto riguarda le complicanze chirurgiche, sono descritte il blocco AV, il blocco di branca sinistra (LBBB), il difetto interventricolare e il rigurgito aortico, rare nei centri di esperienza che utilizzano la guida ecocardiografica transesofagea intraoperatoria. (13)

In alternativa alla miectomia settale ventricolare, può essere eseguita l'ablazione settale alcolica (ASA). Nel contesto di centri di esperienza, l'iniezione selettiva di alcol in un'arteria perforante settale finalizzata alla creazione di una cicatrice settale localizzata, produce dei risultati sovrapponibili alla chirurgia in termini di riduzione del gradiente, miglioramento dei sintomi e capacità di esercizio. A causa della variabilità dell'irrorazione sanguigna settale, l'ecocardiografia con contrasto miocardico è mandatoria prima dell'iniezione di alcol, al fine di identificare la precisa area di perfusione del ramo. Questa tecnica è solitamente riservata a pazienti con alto rischio chirurgico o con controindicazioni alla chirurgia. (36)

La principale complicanza è il blocco AV nel 7-20% dei pazienti, mentre la mortalità procedurale risulta inferiore rispetto alla miectomia isolata. Per tale motivo, questa procedura è diventata in molti centri la prima scelta per la SRT. (13) Non è tuttavia indicata in pazienti con alterazioni valvolari correggibili chirurgicamente, in pazienti con un'eccessiva ipertrofia settale o con un setto interventricolare assottigliato. (52)

In coorti di pazienti più limitate sono stati impiegati metodi alternativi, incluse tecniche non-ASA (coil, particelle di schiuma di alcol polivinilico, cianoacrilato), ablazione diretta endocavitaria e intramuscolare (tramite radiofrequenza o crioterapia). Al momento, questi metodi alternativi non sono stati confrontati direttamente con le terapie di riduzione settale standard e non sono disponibili dati sull'efficacia e sulla sicurezza a lungo termine. (13)

Attualmente non esistono studi clinici randomizzati che confrontino direttamente la miectomia chirurgica e l'ASA, ma diverse metanalisi hanno dimostrato che entrambe le procedure determinano un significativo miglioramento dello stato funzionale dei pazienti a fronte di una mortalità procedurale simile. L'ASA offre il vantaggio di una ridotta degenza ospedaliera e di una minore invasività rispetto alla miectomia; tuttavia, risulta associata a un maggiore rischio di blocco AV, richiedendo l'impianto di un pacemaker permanente, all'insorgenza di aritmie indotte dalla cicatrice miocardica e a una riduzione minore e più lenta dei gradienti residui del tratto di efflusso del VS.

La ripetizione della procedura (ASA o miectomia chirurgica) è riportata nel 7–20% dei pazienti a seguito di ASA, una percentuale superiore a quanto riportato a seguito di miectomia chirurgica. (53)

L'ablazione settale tende ad essere meno efficace in pazienti con ipertrofia settale molto grave (≥ 30 mm), ma i dati sistematici a disposizione sono limitati. (54) Al contrario, il rischio di causare un difetto interventricolare a seguito di miectomia settale è generalmente basso, ma potrebbe aumentare in pazienti con ipertrofia settale lieve (≤ 16 mm) nel punto di contatto tra lembo mitralico e setto; tale complicanza risulta estremamente raro durante l'ASA.

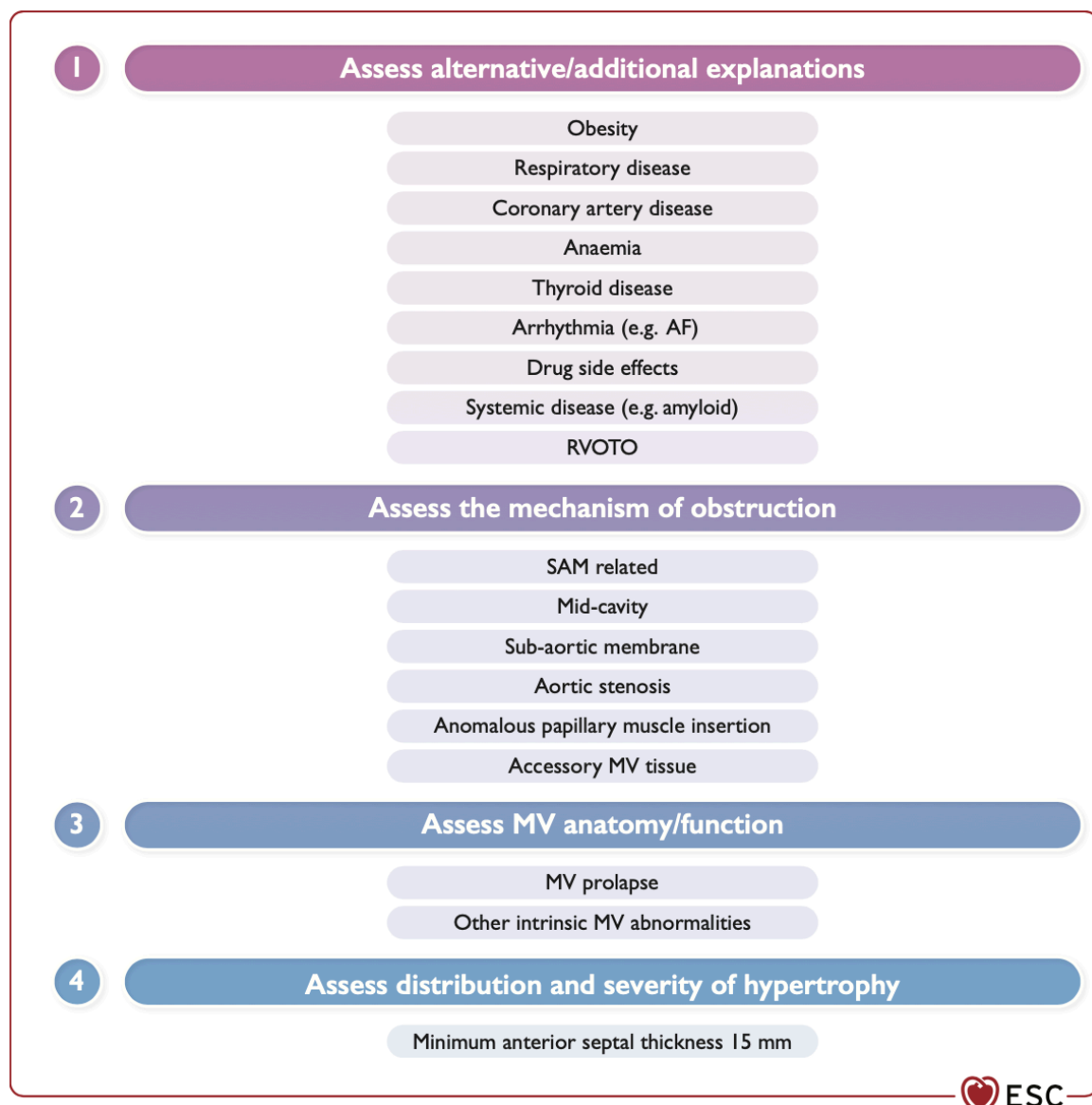


Figura 1.14 Checklist di valutazione pre-procedurale per SRT (13)

2 FIBRILLAZIONE ATRIALE

2.1 Introduzione

La Fibrillazione Atriale (FA) rappresenta l'aritmia cardiaca più comunemente riscontrata nella pratica clinica, con un impatto sulla sanità pubblica in progressivo aumento.

Nell'arco di oltre 50 anni di osservazione epidemiologica nell'ambito del Framingham Heart Study (FHS), è stato registrato un aumento di quattro volte della prevalenza e di oltre 3 volte dell'incidenza. (55)

La prevalenza stimata della FA negli USA si attesta attorno a 5.3 milioni di soggetti nel 2009. (56) Nell'unione Europea, si stimava che 8.8 milioni di adulti sopra i 55 anni di età avessero la FA nel 2010, prevedendo un aumento a 17.9 milioni entro il 2060. (57) La prevalenza mondiale nel 2017 è stata stimata attorno a 37.6 milioni di casi, prevedendo un aumento di oltre il 60% entro il 2050. (58)

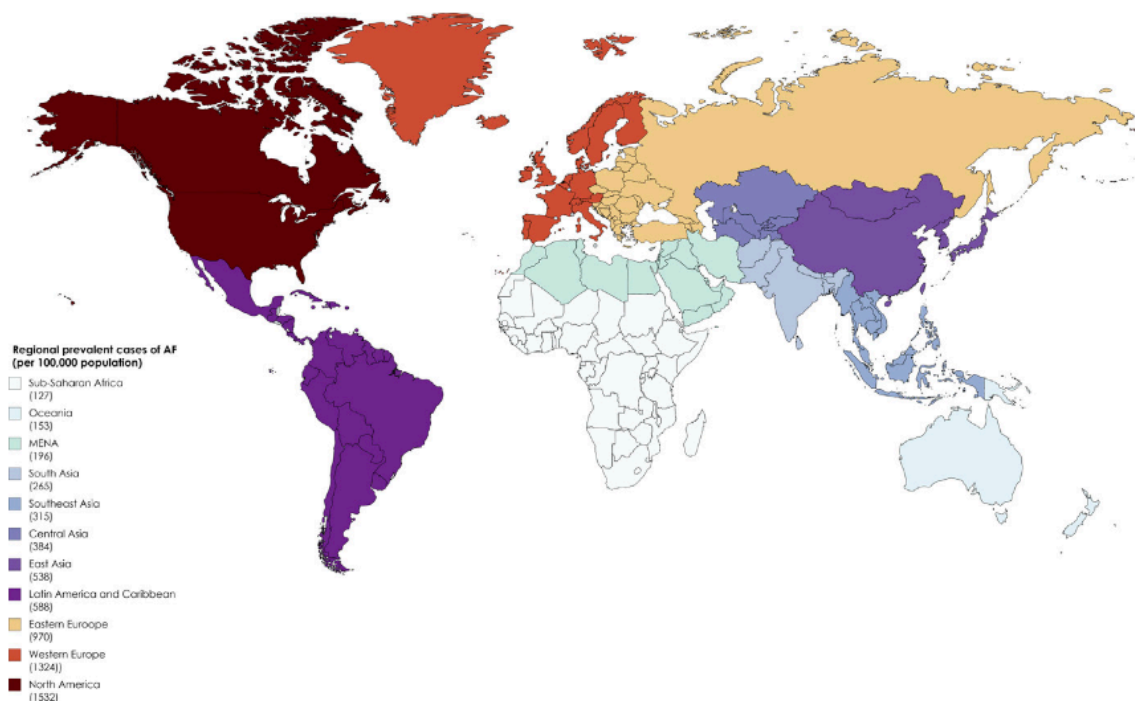


Figura 2.1 Prevalenza mondiale della Fibrillazione Atriale (59)

2.2 Definizione

La definizione standard di un episodio di FA prevede un evento della durata minima pari ad almeno 30 secondi. Di conseguenza, piccole differenze nella definizione della durata dell'evento possono influenzare significativamente l'incidenza percepita della patologia e impattare sui risultati riportati, inclusa l'efficacia delle tecniche di ablazione della FA.

2.3 Patofisiologia

Dal punto di vista fisiopatologico, la FA è caratterizzata da un'eccitazione atriale irregolare ad alta frequenza, che determina una contrazione atriale disorganizzata e un'eccitazione irregolare dei ventricoli. (60) Sebbene la FA possa verificarsi anche in assenza di anomalie strutturali o elettrofisiologiche note, molti studi hanno identificato numerose comorbidità che si associano all'aritmia, molte delle quali hanno dimostrato di essere responsabili di cambiamenti strutturali e istopatologici che creano un substrato per la FA o una vera e propria cardiomiopatia atriale. (61)

L'ipotesi patogenetica principale della FA prevede l'esistenza di una rapida attività di innesco (triggering) che induce l'inizio della propagazione di piccole onde di rientro nel contesto di un substrato atriale vulnerabile. L'importanza di questo trigger tende a diminuire a causa del progressivo rimodellamento del substrato, favorendo una FA più stabile.

M. Haïssaguerre et al. hanno identificato per primi la presenza di un trigger focale derivante dagli osti delle vene polmonari in pazienti affetti da FA parossistica: l'ablazione di questi foci ectopici ha soppresso la FA, confermando il loro ruolo patogenetico. (62)

Circa i meccanismi di rientro, sono state formulate diverse ipotesi, tra cui la teoria dei rotori di rientro o la teoria delle onde multiple indipendenti superficiali. Tuttavia, progressi di mappatura elettroanatomica e di ablazione hanno fornito crescenti prove a sostegno dell'esistenza di rotori di rientro. Una terza ipotesi più recente è rappresentata dalla teoria del doppio strato, che prevede una dissociazione elettrica tra lo strato epicardico e quello endocardico della parete atriale. (55,63)

Affinché si mantenga un rientro funzionale, è fondamentale che l'onda di depolarizzazione che si propaga compia un percorso circolare in un periodo di tempo sufficiente affinché il tessuto atriale esca dal periodo refrattario assoluto e ripristini la sua eccitabilità (periodo refrattario efficace).

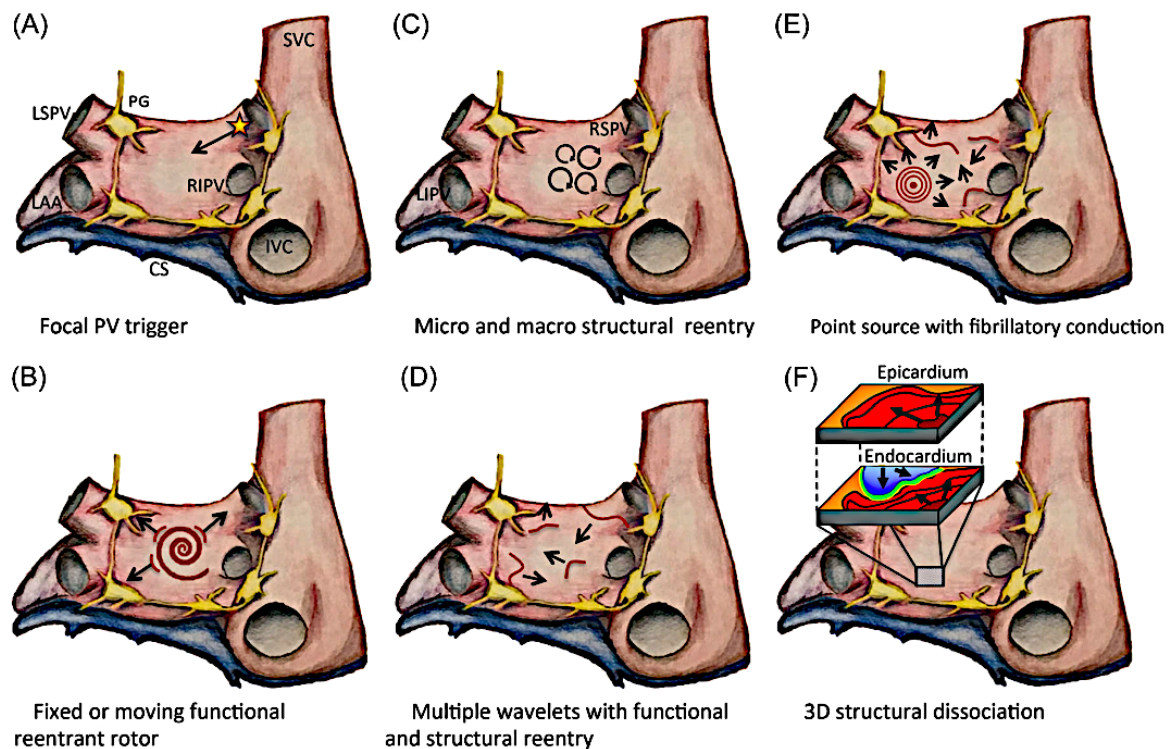


Figura 2.2 Differenti meccanismi nella patogenesi della FA (64)

2.4 Fattori di rischio

2.4.1 Fattori di rischio non modificabili

Tra i fattori di rischio non modificabili per la fibrillazione atriale (FA) si annoverano la predisposizione ereditaria, supportata da studi epidemiologici che documentano un incremento del rischio del 40% nei parenti di primo grado con anamnesi familiare positiva, l'età avanzata, che costituisce il principale predittore dello sviluppo dell'aritmia, il genere, con la letteratura che evidenzia una prevalenza significativamente superiore nel sesso maschile indipendentemente da etnia e condizioni socioeconomiche, e l'appartenenza etnica, caratterizzata da una minore prevalenza nei soggetti di origine africana rispetto alla popolazione caucasica.

2.4.2 Fattori di rischio modificabili

Accanto ai fattori di rischio non modificabili, un ruolo cardine nella patogenesi e nella progressione della FA è rivestito dai fattori di rischio modificabili. Tra i principali si citano i fattori psicologici, la ridotta attività fisica o uno stile di vita sedentario, il fumo di sigaretta, l'obesità, il diabete mellito, le OSAS e l'ipertensione arteriosa.

2.5 Classificazione

La classificazione della FA si articola principalmente secondo due approcci metodologici. Il primo si basa sull'andamento temporale degli episodi, come illustrato nel dettaglio nella Figura 2.3.

Classificazione temporale	Definizione
FA di prima diagnosi	FA non diagnosticata in precedenza, indipendentemente dalla sintomatologia, dal pattern temporale e dalla durata.
FA parossistica	FA che termina spontaneamente entro 7 giorni o a seguito di un intervento. La maggior parte degli episodi parossistici si risolvono entro 48 h ² .
FA persistente	Episodi di FA che non si risolvono spontaneamente. In numerosi studi di intervento è stato utilizzato il limite di 7 giorni quale cut-off per definire la FA persistente ^{3,4} . La FA persistente di lunga durata viene definita arbitrariamente come una FA continua della durata ≥ 1 anno qualora una strategia di controllo del ritmo rappresenti ancora un'opzione in pazienti selezionati, diversamente dalla FA permanente.
FA permanente	FA per la quale, dopo decisione condivisa tra medico e paziente, non siano più pianificati tentativi di ripristino del ritmo sinusale.

Figura 2.3 Definizioni e classificazione del pattern temporale della FA (65)

Il secondo approccio si basa sull'eventuale compresenza di una patologia valvolare significativa. Sebbene non rappresenti una classificazione ampiamente riconosciuta nella pratica clinica, mantiene una rilevanza per orientare la scelta della terapia anticoagulante orale. L'aritmia viene suddivisa in una forma valvolare e in una forma non valvolare. La FA valvolare viene definita dalla presenza di una stenosi mitralica di grado da moderato a severo o dalla presenza di protesi valvolari cardiache meccaniche. Al contrario, la FA non valvolare include le restanti forme di cardiopatia valvolare che non rientrano nei criteri sopracitati. (66)

2.6 Presentazione clinica

La presentazione clinica della FA è caratterizzata da estrema eterogeneità. Sebbene circa il 90% dei pazienti riporti manifestazioni di variabile severità (67), sussiste la possibilità che si verifichino anche episodi asintomatici (68). Anche nei soggetti tipicamente sintomatici, alcuni episodi aritmici possono verificarsi in maniera silente.

Nonostante la presenza o l'assenza di sintomi non sia direttamente correlata con l'incidenza di ictus, embolia sistemica o mortalità, il carico sintomatologico esercita un impatto sulla qualità di vita del paziente. Le manifestazioni cardiache specifiche della FA, quali le palpitazioni, risultano meno frequenti rispetto a sintomi aspecifici come l'affaticamento. (65)

Sebbene le donne siano spesso sottorappresentate negli studi clinici sulla FA, i dati in letteratura evidenziano come la coorte femminile tenda a essere maggiormente sintomatica e a presentare un peggioramento più marcato della qualità di vita rispetto alla controparte maschile. (69,70). A ciò si associa un burden di ansia e depressione superiore rispetto alla popolazione generale (71,72), con una maggiore prevalenza nella coorte femminile. (73) La valutazione sistematica dei sintomi correlati alla FA deve essere registrata all'inizio, dopo ogni modifica del regime terapeutico, nelle fasi pre e post-procedurali. (65) Nella pratica clinica, lo strumento di riferimento è rappresentato dallo score modificato della European Heart Rhythm Association (mEHRA) (Figura 2.4), strutturato analogamente alla classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA) impiegata nello scompenso cardiaco. Questa classificazione ha dimostrato una solida associazione con la progressione clinica della patologia e con gli eventi, costituendo un valido punto di partenza nella pratica di routine per valutare il burden e l'impatto dei sintomi insieme al

paziente. (65) Resta da sottolineare che i sintomi lamentati possono talvolta essere correlati alle comorbidità associate e non solo alla FA.

Score	Sintomi	Descrizione
1	Nessuno	La FA non determina alcun sintomo
2a	Lievi	I sintomi correlati alla FA non determinano alcuna difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
2b	Moderati	I sintomi correlati alla FA non determinano alcuna difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane, ma sono fonte di preoccupazione per il paziente
3	Severi	I sintomi correlati alla FA determinano difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
4	Invalidanti	Incapacità a svolgere le usuali attività quotidiane

Figura 2.4 Classificazione dei sintomi secondo l'EHRA (European Heart Rhythm Association) score modificato. (65)

Sebbene le donne siano spesso sottorappresentate negli studi clinici sulla FA, i dati in letteratura evidenziano come la coorte femminile tenda a essere maggiormente sintomatica e a presentare un peggioramento più marcato della qualità di vita rispetto alla controparte maschile. (69,70). A ciò si associa un burden di ansia e depressione superiore rispetto alla popolazione generale (71,72), con una maggiore prevalenza nella coorte femminile. (73) La valutazione sistematica dei sintomi correlati alla FA deve essere registrata all'inizio, dopo ogni modifica del regime terapeutico, nelle fasi pre e post-procedurali. (65) Nella pratica clinica, lo strumento di riferimento è rappresentato dallo score modificato della European Heart Rhythm Association (mEHRA) (Figura 2.4 Classificazione dei sintomi secondo l'EHRA (European Heart Rhythm Association) score modificato. (65)), strutturato analogamente alla classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA) impiegata nello scompenso cardiaco. Questa classificazione ha dimostrato una solida associazione con la progressione clinica della patologia e con gli eventi, costituendo un valido punto di partenza nella pratica di routine per valutare il burden e l'impatto dei sintomi insieme al paziente. (65) Resta da sottolineare che i sintomi lamentati possono talvolta essere correlati alle comorbidità associate e non solo alla FA.

2.7 Impatto e outcome

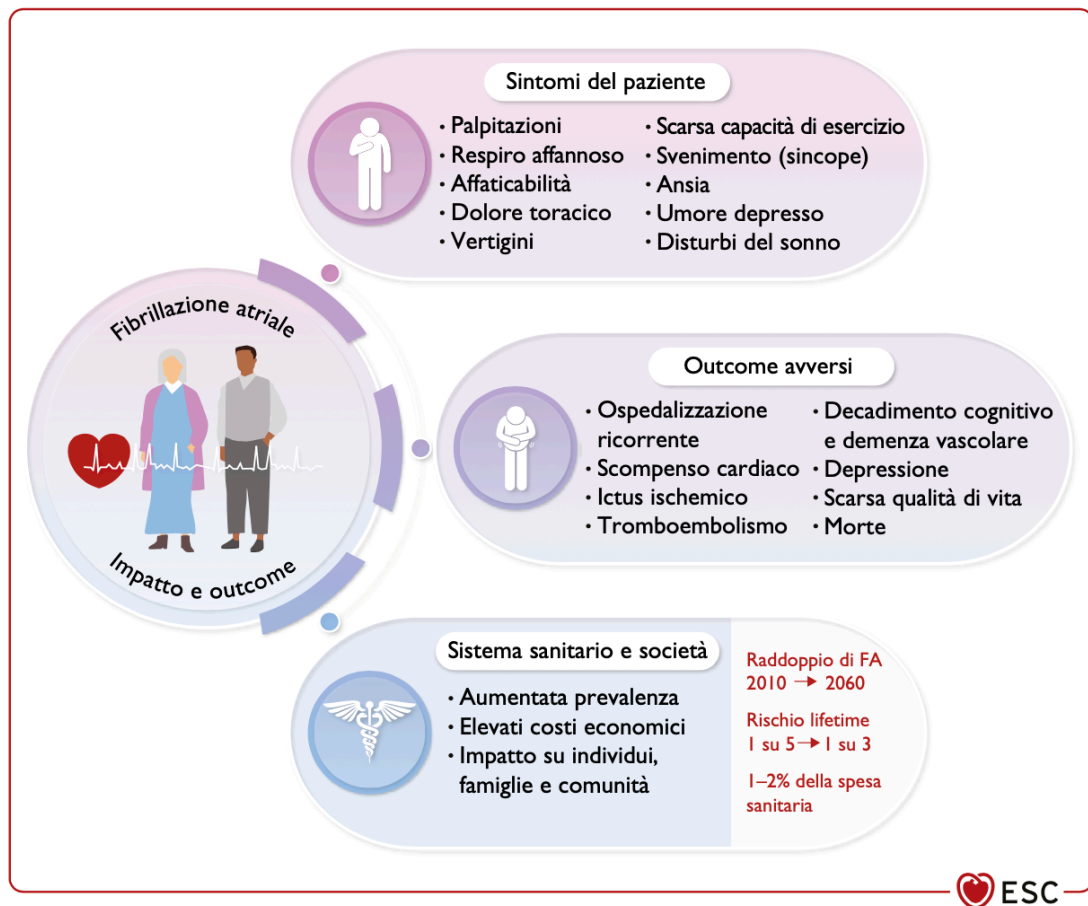


Figura 2.5 Impatto e outcome associati alla FA clinica (65)

2.8 Diagnosi

La diagnosi di FA viene posta mediante l'ECG standard a 12 derivazioni, che deve documentare l'assenza di onde P e di intervalli R-R irregolari. Secondo le linee guida ESC 2020, la registrazione di un episodio di ritmo FA di durata ≥ 30 secondi è considerata accettabile per diagnosticare definitivamente la patologia. (74)

Per la diagnosi di FA parossistica, il monitoraggio ECG ambulatoriale rappresenta lo standard di riferimento, applicato fino a sette giorni in base alla frequenza della sintomatologia. Qualora siano necessari periodi di monitoraggio superiore trova indicazione l'impiego di registratori loop impiantabili. Tali strumenti consentono non solo di determinare il profilo temporale della FA (parossistica versus persistente), ma anche di stabilire il carico di FA (durata complessiva, espressa in percentuale, degli episodi di FA

nell'arco di uno specifico periodo monitoraggio documentato) e la correlazione sintomatologia-ritmo elettrocardiografico.

Infine, l'ecocardiografia transtoracica rappresenta un'indagine chiave per valutare la coesistenza di disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia e/o dilatazione atriale sinistra. Quest'ultima costituisce un importante marcatore di severità della patologia, in grado di orientare i medici nella scelta del trattamento e nella valutazione della probabilità di successo terapeutico.

2.9 Screening

Fino a un terzo dei pazienti affetti da FA risulta completamente asintomatico al momento della diagnosi. L'identificazione precoce di tali pazienti consentirebbe il tempestivo avvio della terapia anticoagulante orale, fondamentale per la prevenzione primaria dell'ictus tromboembolico. Tuttavia, nonostante un incremento significativo nel tasso di rilevamento della FA, numerosi studi non hanno evidenziato significativi benefici sugli endpoint di ictus e mortalità. Pertanto, attualmente, lo screening sistematico della FA a livello di popolazione non trova indicazione nelle linee guida, le quali suggeriscono uno screening mirato riservato agli individui ad alto rischio. (74)

2.10 Terapia

AF-CARE

La gestione moderna della FA prevede un approccio integrato e incentrato sul paziente.

A questo proposito, le linee guida ESC 2024 per la gestione della FA hanno rielaborato e perfezionato gli approcci utilizzati in passato, con l'obiettivo di generare principi gestionali che possano migliorare l'assistenza clinica e, di conseguenza, l'outcome dei pazienti.

Nell'approccio AF-CARE (Figura 2.6) sono stati incorporati molti dei principi già consolidati nella gestione della FA, ma riformulati in un modello sistematico e orientato in funzione del pattern temporale, articolato su quattro pilastri essenziali di trattamento. La gestione condivisa con il paziente costituisce il punto essenziale dell'approccio AF-CARE, il quale riflette le crescenti evidenze scientifiche secondo cui le strategie terapeutiche per la FA siano più efficaci quando vengono trattate simultaneamente le patologie sistemiche concomitanti. (65)

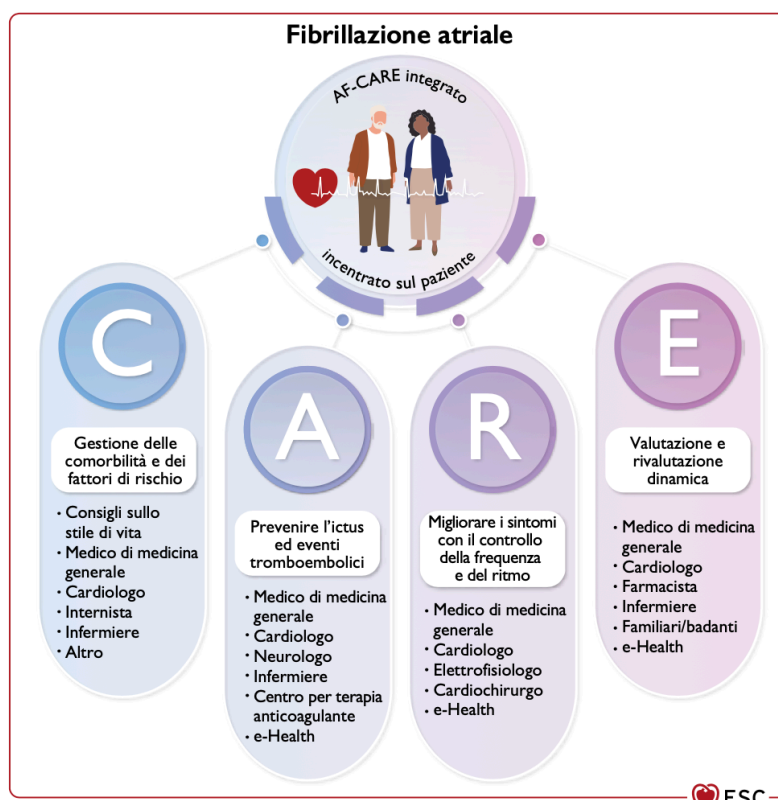


Figura 2.6 Approccio multidisciplinare alla gestione della FA (65)

Valutazione del rischio tromboembolico

La valutazione del rischio tromboembolico rappresenta un pilastro fondamentale nella gestione terapeutica della FA, in virtù del fatto che la presenza di questa aritmia si associa a un aumento di cinque volte del rischio di ictus rispetto alla popolazione generale.

I pazienti vengono stratificati attraverso il punteggio CHA₂DS₂-VA, illustrato nella Figura 2.7.

Componente del CHA ₂ DS ₂ -VA		Definizione e commenti	Punteggio*
C	Scompenso cardiaco cronico	Sintomi e segni di scompenso cardiaco (indipendentemente dai valori di FEVS, quindi compreso HFpEF, HFmrEF e HFrEF) o FEVS ≤40% in assenza di sintomi ^{261,262} .	1
H	Iipertensione	Pressione arteriosa a riposo >140/90 mmHg in almeno due occasioni o trattamento antipertensivo in atto. I valori target ottimali di PA associati al minor rischio di eventi cardiovascolari maggiori sono di 120-129/70-79 mmHg (o valori più bassi ragionevolmente conseguibili) ^{162,264} .	1
A	Età ≥75 anni	L'età è un determinante indipendente del rischio di ictus ischemico ²⁶⁵ . Il rischio correlato all'età è da considerarsi un continuum ma per motivi pratici all'età ≥75 anni vengono assegnati 2 punti.	2
D	Diabete mellito	Diabete mellito (di tipo 1 o di tipo 2), secondo i criteri attualmente accettati ²⁶⁶ , o in trattamento ipoglicemizzante.	1
S	Pregresso ictus, TIA o tromboembolismo arterioso	Pregressi eventi tromboembolici si associano ad un rischio estremamente elevato di recidiva e per tale motivo vengono assegnati 2 punti.	2
V	Malattia vascolare	CAD, come pregresso infarto miocardico, angina, pregressa rivascolarizzazione coronarica (chirurgica o percutanea) o evidenza di CAD all'angiografia o all'imaging cardiaco ²⁶⁷ OPPURE PVD, come claudicatio intermittens, pregressa rivascolarizzazione per PVD, intervento percutaneo o chirurgico sull'aorta addominale ed evidenza di placche aortiche complicate all'imaging (caratterizzate da componenti mobili, ulcerazione, pedunculazione o spessore ≥4 mm) ^{268,269} .	1
A	Età 65-74 anni	Per l'età 65-74 anni viene assegnato 1 punto.	1

Figura 2.7 Definizione aggiornata del CHA₂DS₂-VA score (65)

L'anticoagulazione dovrebbe essere considerata per i pazienti con punteggio ≥ 2 e dovrebbe essere presa in considerazione in quelli con punteggio =1. I nuovi anticoagulanti orali (NAO) dovrebbero essere preferiti al Warfarin, data la loro simile riduzione del rischio di ictus, il miglior profilo di rischio emorragico e la facilità d'uso, senza necessità di monitoraggio ematico di routine. Tuttavia, il Warfarin rimane il gold standard in pazienti con stenosi mitralica moderata-grave e valvole protesiche meccaniche. (75)

Occlusione dell'auricola sinistra

Gli eventi cerebrovascolari ischemici correlati alla FA originano dalla contrazione inefficace dell'atrio sinistro, condizione che favorisce la stasi ematica locale. In questo contesto, l'auricola sinistra costituisce la sede elettiva per la formazione di trombi. L'occlusione dell'auricola sinistra rappresenta una strategia terapeutica efficace nella profilassi del tromboembolismo senza la necessità di instaurare un regime di anticoagulazione orale a lungo termine. Tale procedura trova la sua principale indicazione nei pazienti che presentano controindicazioni all'anticoagulazione. (76)

Valutazione del rischio emorragico

La decisione di avviare la terapia anticoagulante richiede un attento bilanciamento rispetto al rischio emorragico individuale del paziente. Per fare ciò, la pratica clinica si avvale dei punteggi HAS-BLED e ORBIT, entrambi strumenti validati per valutare il rischio di sanguinamento (**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**). È fondamentale sottolineare come il riscontro di un alto rischio emorragico non costituisca necessariamente una controindicazione assoluta all'anticoagulazione, ma dovrebbe indurre i medici a correggere i fattori di rischio emorragico modificabili, quali l'ipertensione, l'abuso di alcool, antiaggreganti o antinfiammatori non necessari, oltre che prestare attenzione alla TAO (aderenza, controllo del TTR se in trattamento con AVK e verifica dell'interazioni farmacologiche). Inoltre, la

Risk factor	Points awarded
HAS-BLED: high risk (≥ 3)	
Uncontrolled hypertension: SBP >160 mmHg	1
Abnormal renal and/or hepatic function: dialysis dependent, transplant, serum creatinine >200 $\mu\text{mol/L}$, cirrhosis, bilirubin more than twice upper limit of normal, AST/ALT/ALP more than three times upper limit of normal	1 point for each
Stroke history: ischaemic or haemorrhagic	1
Bleeding history or predisposition: previous major haemorrhage or anaemia or severe thrombocytopenia	1
Labile INR: time in therapeutic range <60% in patient taking warfarin	1
Older patients: aged >65 years or with extreme frailty	1
Drugs or excessive alcohol drinking: concomitant use of antiplatelet or NSAID; and/or excessive alcohol intake per week	1 point for each
ORBIT score: low risk (0–2), medium risk (3), high risk (≥ 4)	
Older age: 75+ years	1
Reduced haemoglobin/haematocrit/history of anaemia: Hb <130 g/L in men, <120 g/L in women; haematocrit <40% in men, <36% in women	2
Bleeding history	2
Insufficient kidney function: eGFR <60 mL/dL/1.73 m ²	1
Treatment with antiplatelets	1
ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Hb = haemoglobin; INR = international normalised ratio; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; SBP = systolic blood pressure.	

Figura 2.8 Punteggio HAS-BLED e punteggio ORBIT (84)

stratificazione del rischio di sanguinamento rappresenta il criterio per pianificare la frequenza delle rivalutazioni cliniche una volta che il trattamento anticoagulante sia stato avviato. (77)

2.10.1 Controllo della frequenza

Il controllo farmacologico della frequenza rappresenta tipicamente l'approccio terapeutico iniziale, volto a ridurre la frequenza ventricolare rapida indotta dalla FA. Questa strategia si realizza mediante l'impiego di farmaci capaci di prolungare la refrattarietà del nodo atrioventricolare (NAV), tra cui i β -bloccanti, i calcio-antagonisti non diidropiridinici (diltiazem, verapamil), la digossina e, meno frequentemente, l'amiodarone. Il target ottimale di frequenza cardiaca nei pazienti con FA dipende dal contesto clinico, dal burden sintomatologico, dalla presenza di scompenso cardiaco e dall'eventuale combinazione con una strategia per il controllo del ritmo. (65) In condizioni di riposo, un obiettivo di frequenza cardiaca <110 bpm si è dimostrato non inferiore rispetto a un approccio più restrittivo; tuttavia, si raccomanda un obiettivo più restrittivo, <80 bpm in condizioni di riposo e <110 bpm durante l'esercizio fisico, qualora i pazienti rimangano sintomatici, vi sia il sospetto di una tachicardiomiopatia o sia presente un pacemaker biventricolare. (74) Il controllo della frequenza può tuttavia esacerbare quadri di bradicardia, in particolare nei pazienti affetti da una concomitante disfunzione del nodo del seno-atriale o un blocco atrioventricolare (configurando il quadro della sindrome tachicardia-bradicardia); pertanto, in tali circostanze potrebbe rendersi necessario l'impianto di un pacemaker, per consentire una titolazione sicura della terapia di controllo della frequenza.

Il controllo non farmacologico attraverso ablazione del nodo atrioventricolare e impianto di pacemaker ("ablate and pace"), costituisce una strategia terapeutica di elevata utilità per la gestione della FA permanente refrattaria alla terapia medica massimale associata a elevate frequenze ventricolari. L'ablazione del NAV interrompe in modo definitivo la conduzione del nodo atrio-ventricolare, determinando una dissociazione elettrica tra atri e ventricoli, consentendo il successivo controllo della frequenza ventricolare tramite un pacemaker precedentemente impiantato. (74) Il principale limite di questo approccio risiede nella dipendenza irreversibile dal pacemaker; pertanto, tale metodica è riservata a coorti selezionate di pazienti di età avanzata. Se ne evita l'applicazione nei soggetti più giovani, a meno che non risulti possibile conseguire un adeguato controllo della frequenza cardiaca

anche dopo aver considerato altre opzioni di trattamento sia farmacologiche che non farmacologiche. (65)

2.10.2 Controllo del ritmo

La strategia di controllo del ritmo presenta come obiettivo il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale; tale approccio è raccomandato nei pazienti che permangono sintomatici per la FA nonostante un adeguato controllo della frequenza, al fine di migliorarne la qualità della vita.

I dati emersi da studi degli ultimi anni hanno documentato un netto beneficio clinico derivante da un controllo precoce del ritmo (entro un anno dalla diagnosi di FA) rispetto al solo controllo della frequenza, associandosi a una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause, dell'ictus e dei principali eventi cardiovascolari avversi. (78)

2.10.2.1 Cardioversione elettrica

La cardioversione elettrica sincronizzata (CVE) rappresenta l'approccio terapeutico primario nella gestione d'emergenza della FA nei pazienti con compromissione emodinamica ed è eseguita anche in regime di elezione in quadri di FA persistente di recente insorgenza. L'intervento viene eseguito in regime di sedazione, utilizzando midazolam, propofol o etomidato.

Attualmente, l'impiego di defibrillatori bifasici costituisce lo standard, in virtù di un'efficacia terapeutica superiore rispetto ai dispositivi monofasici. (65) Per quanto concerne il posizionamento degli elettrodi cutanei, non è stata dimostrata una posizione ottimale degli elettrodi; una metanalisi comprendente 10 trial clinici randomizzati non ha evidenziato differenze significative nel ripristino del ritmo sinusale confrontando il posizionamento antero-posteriore con quello antero-laterale. (79)

La somministrazione immediata di vernakalant o il pretrattamento per un periodo di 3-4 giorni con flecainide, ibutilide, propafenone o amiodarone, si è dimostrata in grado di incrementare ulteriormente la probabilità di successo della procedura e di ridurre il rischio di recidive nel lungo termine. (65) In una metanalisi è stato evidenziato che un protocollo di pre e post-trattamento con amiodarone (200-800 mg/die per 1-6 settimane prima della cardioversione e 200 mg/die nelle settimane successive) migliora significativamente i risultati della CVE, con tassi più elevati di ripristino e mantenimento del ritmo sinusale. (80)

Al fine di minimizzare il rischio di ictus tromboembolico, la cardioversione in elezione richiede una profilassi anticoagulante per un periodo di almeno tre settimane prima della procedura, qualora la durata dell'episodio aritmico sia superiore alle 48 ore o rimanga indefinita. In caso contrario, laddove sia necessario effettuare la procedura in urgenza, questa dovrebbe essere preceduta da un'ecocardiografia transesofagea (TEE) per escludere la presenza di formazioni trombotiche all'interno dell'auricola sinistra.

2.10.2.2 Farmaci antiaritmici

I farmaci antiaritmici (AAD) trovano indicazione sia nel ripristino acuto del ritmo sinusale (cardioversione farmacologica) sia nella terapia cronica per mantenere il ritmo sinusale in pazienti affetti da FA parossistica ricorrente o persistente precoce. I farmaci comunemente impiegati includono flecainide, propafenone, sotalolo, dronedarone e amiodarone. Nel complesso, gli AAD hanno un'efficacia modesta, fatta eccezione per l'amiodarone, a scapito però di gravi effetti avversi legati all'utilizzo a lungo termine. Quando confrontati in termini di terapia di prima linea rispetto all'ablazione transcateretere, gli AAD mostrano risultati clinici decisamente peggiori, associandosi a un aumento della ricorrenza di aritmia atriale, a maggiori tassi di ospedalizzazione e a progressione della patologia. (81,82)

2.10.2.3 Ablazione transcateretere

L'ablazione transcateretere rappresenta una strategia cardine nel controllo del ritmo della FA. La tecnica più consolidata e supportata da solide evidenze cliniche consiste nell'isolamento elettrico delle vene polmonari, eseguito mediante radiofrequenza o crioablazione con palloncino. Ampi studi clinici hanno dimostrato un miglioramento significativo nei pazienti affetti da FA parossistica o persistente in termini di assenza di aritmia, beneficio sintomatico e qualità della vita. (74) Tuttavia, l'efficacia della procedura nei quadri di FA persistente ha tassi di successo inferiori in seguito alla prima ablazione, probabilmente a causa di trigger non provenienti dalle vene polmonari e di un substrato aritmico più consolidato.

Attualmente, le linee guida ESC raccomandano l'ablazione transcateretere per le forme di FA parossistica e persistente a seguito del fallimento o dell'intolleranza ad almeno un AAD; l'intervento può essere considerato di prima linea anche in coorti selezionate di pazienti sintomatici. Questa metodica è inoltre raccomandata in pazienti che presentano una concomitanza tra FA e insufficienza cardiaca, in particolare nel caso di sospetta

tachicardiomiopatia, associandosi a una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca, nonché a un miglioramento della funzione ventricolare sinistra. (83,84)

I costanti progressi tecnologici nei sistemi di ablazione e mappaggio hanno drasticamente migliorato il profilo di sicurezza e di efficacia della procedura. Sebbene le complicanze potenzialmente letali siano rare, il tamponamento cardiaco rimane la più frequente (~1%). Le complicanze più comuni restano legate all'accesso vascolare (2-4%). Altre possibili complicanze includono le stenosi delle vene polmonari, la paralisi del nervo frenico, la pericardite e, più raramente, l'ictus peri-procedurale e la fistola atrio-esofagea.

Ablazione con radiofrequenza (RFA)

La radiofrequenza rappresenta la prima fonte di energia introdotta nella pratica clinica e rimane tuttora ampiamente utilizzata. Il suo meccanismo d'azione si basa sulla generazione di calore, il quale determina una necrosi coagulativa del tessuto miocardico indotta dall'aumento della temperatura locale.

Numerosi trial clinici randomizzati hanno confrontato l'efficacia della RFA rispetto alla terapia farmacologica antiaritmica nella gestione della FA parossistica; in particolare, la superiorità della RFA è stata documentata in pazienti con refrattari ad almeno un farmaco antiaritmico, evidenziando un prolungamento del tempo alla prima recidiva aritmica. (85)

Un altro trial di Cosedis Nielsen et al. (86) ha confermato i benefici a lungo termine della RFA, dimostrando che, su un periodo di 24 mesi, il carico di FA (misurato come percentuale di tempo trascorso in FA durante il monitoraggio Holter), risultasse significativamente inferiore nel gruppo RFA rispetto al gruppo trattato con farmaci antiaritmici.

Circa le complicanze, la maggior parte si traducono in morbidità acuta piuttosto che in sequele a lungo termine. Tali complicanze sono spesso associate all'accesso vascolare, quali aneurismi femorali, fistole arterovenose o complicazioni emorragiche locali, che tuttavia non richiedono trattamento. Eventi avversi meno comuni includono l'effusione pericardica, il tamponamento cardiaco e la stenosi delle vene polmonari asintomatica o sintomatica. Una complicanza relativamente rara, sebbene una delle più temute, è la fistola atrioesofagea, gravata da una mortalità del 70-80% e generalmente fatale se non riconosciuta precocemente e trattata chirurgicamente. (87)

Crioablazione con palloncino (CBA)

La seconda fonte di energia ampiamente impiegata nella pratica clinica è la crioablazione con palloncino. Questa metodica si basa sull'impiego di un gas, il protossido di azoto, il quale riduce la temperatura a -40/-50 °C, congelando il tessuto miocardico bersaglio e determinandone la necrosi. A partire dal 2012 è entrata nella pratica clinica della CBA di seconda generazione, venendo rapidamente adottata dai principali centri di elettrofisiologia. Un ampio trial randomizzato ha dimostrato come la CBA costituisca un'alternativa sicura ed efficace rispetto alla terapia con farmaci antiaritmici nei pazienti con FA parossistica o persistente altamente sintomatica e refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico. (88)

Ulteriori dati a favore di questa procedura sono stati forniti dallo studio EARLY-AF (89), il quale ha introdotto un monitoraggio continuo del ritmo cardiaco. I risultati hanno confermato l'efficacia della crioablazione come trattamento iniziale per la FA parossistica sintomatica, mostrando un tasso significativamente inferiore di ricorrenza aritmica nel gruppo sottoposto alla crioablazione rispetto al gruppo sottoposto ai farmaci antiaritmici. Questo studio ha inoltre evidenziato il profilo di sicurezza della CBA, registrando un tasso di eventi avversi gravi minore rispetto al gruppo trattato con farmaci antiaritmici (rispettivamente 3.2% rispetto a 4%). (90) In questo contesto, la complicanza peri-procedurale più comune è risultata la paralisi transitoria del nervo frenico. (81)

Ablazione a campo pulsato (Pulsed Field Ablation, PFA)

Recentemente è stata introdotta nella pratica clinica una nuova tecnica, basata su una modalità energetica non termica, nota come ablazione a campo pulsato. Quest'ultima presenta una capacità di penetrazione tissutale più profonda rispetto alle tradizionali tecniche di ablazione termica (RFA e CBA). Il meccanismo d'azione della PFA si basa sull'applicazione di campi elettrici ad alto voltaggio e brevissima durata, determinando un'elettroporazione irreversibile nel tessuto bersaglio. (91) A differenza delle modalità termiche, le quali si affidano alla conduzione del calore o del freddo per creare lesioni, i campi elettrici generati con la PFA possono interessare un'area più ampia di tessuto, garantendo una maggiore penetrazione nella parete miocardica e una maggiore omogeneità delle lesioni. Gli studi preclinici e clinici hanno dimostrato come la PFA abbia un potenziale sovrapponibile nell'indurre la necrosi miocardica, riducendo al minimo l'impatto termico sulle strutture circostanti. (92)

Nel trattamento della FA parossistica ha mostrato un tasso di successo pari all'87,5%, associandosi a un significativo miglioramento della qualità di vita, alla riduzione dell'uso di farmaci antiaritmici, procedure di cardioversione e ospedalizzazioni. (93)

Tuttavia, attualmente non sono disponibili studi clinici randomizzati che confrontino la PFA con le tecniche di ablazione tradizionali RFA e CBA; una metanalisi di 11 studi che hanno confrontato la PFA e la CBA, ha dimostrato come la PFA comporti tempi procedurali più brevi, tassi di recidiva inferiori e un ridotto rischio di complicanze peri-procedurali rispetto alla CBA. (94)

Recentemente, l'utilizzo della recidiva aritmica superiore a 30 secondi come endpoint primario è stato criticato dalla letteratura scientifica, poiché considerato privo di significato clinico e sottostimante l'efficacia delle terapie ablativo. Pertanto, è stato suggerito come parametro il carico di aritmia atriale (FA burden) post-ablazione. Sulla base di questo endpoint, i dati derivanti dallo studio ADVENT hanno dimostrato una riduzione migliore del FA burden a un anno post-ablazione con PFA rispetto all'ablazione termica. (95)

La cardioselettività della PFA è considerata un grande vantaggio per ridurre le complicanze e la proliferazione fibrotica, traducendosi in un'incidenza di stenosi delle VP significativamente inferiore. (96)

Infine, una recente metanalisi che ha coinvolto 24 studi e 5203 pazienti, ha confrontato il profilo di sicurezza e l'efficacia acuta della PFA rispetto alle tecniche di ablazione termica, dimostrando come la PFA si associasse a tassi di complicanze peri-procedurali inferiori, pur raggiungendo tassi di successo e recidiva comparabili. (97) La complicanza più frequentemente riportata è il vasospasmo coronarico, ma nella quasi totalità dei casi decorre in forma subclinica e viene efficacemente gestito con nitroglicerina. (98)

3 FIBRILLAZIONE ATRIALE E CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

3.1 Incidenza e prevalenza

La prevalenza della FA nei pazienti con HCM risulta dalle 4 alle 6 volte superiore rispetto alla popolazione generale di pari età. Diversi studi epidemiologici hanno riportato un'incidenza annuale del 2-4% e una prevalenza lifetime stimata intorno al 20-30%, raggiungendo tassi fino al 40% in coorti di pazienti con HCM di età superiore ai 70 anni.

Nei pazienti con HCM, la FA è considerata un'aritmia a carattere progressivo e gravata da un rilevante impatto clinico. L'aritmia tende a manifestarsi parossistica in circa due terzi dei pazienti, mentre il restante terzo presenta un quadro di FA persistente/permanente. (99,100)

3.2 Patofisiologia della FA nella HCM

Le mutazioni genetiche che sottendono alla patogenesi della HCM determinano un disordine delle miofibrille (disarray miocardico) che esita, nel tempo, nello sviluppo di un'ipertrofia ventricolare sinistra. L'insorgenza della FA in questi pazienti riconosce un'eziologia verosimilmente multifattoriale, includendo fattori genetici, alterazioni strutturali e anomalie elettrofisiologiche. Sotto il profilo molecolare, la mutazione missenso Arg663His a carico del gene MYH7 è stata segnalata come fortemente associata a un aumentato rischio di FA, registrando una prevalenza del 47% in un periodo di follow-up di 7 anni. (101) Anche specifici polimorfismi a carico del gene del recettore dell'angiotensina II (AGTR1) sembrerebbero associati a una maggiore suscettibilità per lo sviluppo della FA nei pazienti con HCM. (102)

Inoltre, la HCM si associa a disfunzione diastolica, legata all'ipertrofia del ventricolo sinistro e alla sua ridotta compliance. Tale alterazione comporta un aumento della pressione telediastolica del VS, che a sua volta comporta un aumento del post-carico dell'atrio sinistro. Questo si traduce in una progressiva dilatazione atriale (definita da un diametro trasversale dell'atrio sinistro ≥ 40 mm o indice di volume dell'atrio sinistro ≥ 29 ml/m²) e in un rimodellamento dell'atrio sinistro, determinando anomalie strutturali ed elettrofisiologiche.

Le dimensioni e il volume dell'atrio sinistro si configurano come predittori indipendenti dello sviluppo di FA. (103) Numerosi studi hanno dimostrato una relazione lineare tra le dimensioni dell'atrio sinistro e il rischio di insorgenza dell'aritmia nei soggetti affetti da HCM, con un incremento del rischio di 2.4 volte per ogni aumento di 5 mm di diametro trasversale. (104,105)

Questo rimodellamento risulta esacerbato dal LVOTO e dal rigurgito mitralico correlato al SAM. A questo proposito, i pazienti con HCM ostruttiva presentano un rischio di FA di 1.5 volte maggiore rispetto ai pazienti con HCM non ostruttiva. L'intervento di miectomia chirurgica, il quale riduce/elimina permanentemente e completamente i gradienti e il rigurgito mitralico, sembrerebbe ridurre il rischio di FA, con una diminuzione documentata del 31% del tasso di FA dopo la miectomia rispetto ai pazienti con HCM ostruttiva trattata farmacologicamente. (106)

Inoltre, la HCM induce un disordine delle miofibrille atriali e una diffusa fibrosi atriale, costituendo un possibile substrato aritmico, in virtù della compromissione della conduzione intra e interatriale. Mentre nella popolazione priva di HCM il trigger patogenetico predominante per la FA parossistica è rappresentato dal focus ectopico nella vena polmonare (VP), il rimodellamento strutturale diffuso dell'atrio sinistro nei pazienti con HCM suggerisce che il focus nella VP potrebbe non essere l'unico trigger aritmico. Questa ipotesi spiega il motivo per cui l'ablazione della FA con il solo isolamento della VP si associ a tassi di efficacia inferiori nei pazienti affetti da HCM rispetto ai pazienti senza HCM. (107,108)

Tuttavia, i soli fattori emodinamici non sembrano sufficienti a spiegare in modo esaustivo la genesi della FA in tutti i pazienti affetti da HCM, suggerendo la possibilità di una coesistente miopatia atriale primaria. Infatti, circa il 10% dei pazienti con HCM sviluppa FA come unica complicanza maggiore, in assenza di sintomatologia attribuibile a insufficienza cardiaca, LVOTO o rigurgito mitralico; inoltre, circa il 20-30% dei pazienti non mostra alcun segno di ingrandimento dell'atrio sinistro, sia in termini di diametro trasversali che di volume. (109)

Tra gli ulteriori meccanismi fisiopatologici proposti figurano anche l'ischemia atriale, legata a una disfunzione microvascolare, e l'alterazione del metabolismo del calcio intracellulare, la quale si traduce in attività innescate. (110)

Infine, selezionate mutazioni a carico del gene MYH7 sono state associate a un aumentato rischio indipendente di FA, suggerendo una possibile predisposizione genetica per la FA. (111)

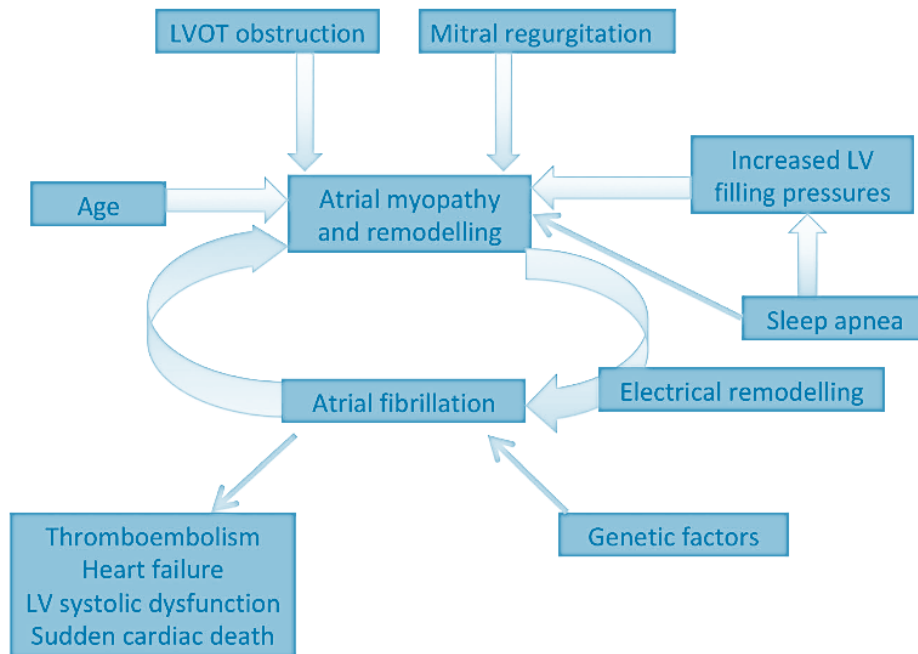


Figura 3.1 Patofisiologia e impatto clinico della FA in pazienti con HCM (110)

3.3 Fattori predittivi del rischio di FA nella HCM

Sebbene l'incremento dimensionale dell'atrio sinistro mostri una chiara correlazione con il rischio di FA nelle coorti di pazienti con HCM, questo singolo parametro presenta una limitata capacità di determinare la probabilità di sviluppare l'aritmia nel singolo paziente. (109) Le linee guida ESC del 2014 basavano la stratificazione del rischio di FA esclusivamente sul riscontro di un diametro trasverso ≥ 45 mm (11); tuttavia, si è constatato che più dei due terzi dei pazienti con HCM e FA presentano un diametro trasverso < 45 mm. (109)

Altri marcatori clinici associati a un incremento del rischio aritmico nella HCM includono l'età avanzata, la presenza di LVOTO e la disfunzione sistolica dell'atrio sinistro. (109)

In questo contesto, è stato recentemente validato il punteggio predittivo HCM-AF (Figura 3.2), testato su una coorte di oltre 2000 pazienti affetti da HCM. (112) Questo strumento utilizza 4 variabili cliniche, quali il diametro trasversale dell'atrio sinistro, la presenza di sintomatologia correlata all'insufficienza cardiaca, l'età alla valutazione attuale e l'età al

momento della diagnosi di HCM, fornendo stime individualizzate del rischio di sviluppare FA sintomatica a distanza di 2 e di 5 anni. Inoltre, sono stati individuati dalla letteratura scientifica altri fattori predittivi strutturali derivati dalle metodiche di imaging cardiaco. In particolare, uno studio su una coorte di 1360 pazienti con HCM ha dimostrato che un maggiore grado di ipertrofia settale, documentato mediante ecocardiografia e/o MRC, si associa a un rischio più elevato di FA. (113)

Clinical variable	HCM-AF score		Risk	HCM-AF score	Risk AF at 2 y, %	Risk AF at 5 y, %
	Range	Points				
Left atrium diameter, mm	24–29	+8	Low risk, <1.0%/y	8	0.4	1.0
	30–35	+10		9	0.5	1.2
	36–41	+12		10	0.6	1.4
	42–47	+14		11	0.7	1.7
	48–53	+16		12	0.9	2.1
	54–59	+18		13	1.0	2.5
	60–65	+20		14	1.3	3.0
				15	1.5	3.6
Age at clinical evaluation, y	10–19	+3		16	1.8	4.3
	20–29	+6		17	2.2	5.2
	30–39	+9	Intermediate risk, 1.0%–2.0%/y	18	2.6	6.2
	40–49	+12		19	3.1	7.4
	50–59	+15		20	3.8	8.9
	60–69	+18		21	4.5	10.6
Age at HCM diagnosis, years	70–79	+21	High risk, >2.0%/y	22	5.4	12.6
	0–9	+0		23	6.5	15.0
	10–19	–2		24	7.8	17.8
	20–29	–4		25	9.3	21.1
	30–39	–6		26	11.1	24.8
	40–49	–8		27	13.3	29.1
	50–59	–10		28	15.7	33.9
	60–69	–12		29	18.7	39.3
	70–79	–14		30	22.0	45.2
Heart failure symptoms (Yes/No)*	Yes	+3		31	25.9	51.5
	No	+0				

Figura 3.2 La tabella a sinistra mostra il punteggio di ogni variabile dello score HCM-AF; la tabella a destra mostra il rischio di sviluppare FA a 2 e a 5 anni (109)

3.4 Impatto clinico della FA in pazienti con HCM

L'insorgenza della FA nei pazienti affetti da HCM determina un impatto significativo sulla qualità di vita, associandosi a tassi più elevati di insufficienza cardiaca sintomatica, eventi tromboembolici e mortalità globale. (108)

Dal punto di vista fisiopatologico, la FA determina una perdita della contrazione atriale coordinata che, combinandosi con una ridotta compliance del ventricolo sinistro ipertrofico, si traduce in conseguenze emodinamiche. I pazienti con LVOTO possono sviluppare

ipotensione, pre-sincope o sincope a causa della riduzione della gittata cardiaca. Nel lungo termine, pazienti con HCM e FA hanno un tasso maggiore di progressione verso l'insufficienza cardiaca allo stadio terminale. (110)

La FA rappresenta un predittore indipendente di mortalità nei pazienti con HCM, associandosi a un rischio di morte fino a quattro volte superiore rispetto a pazienti con HCM in ritmo sinusale. Sebbene la maggior parte degli eventi fatali sia secondaria al tromboembolismo e alla progressione dell'insufficienza cardiaca, sono riportati anche alcuni casi di morte cardiaca improvvisa dovuta alla degenerazione della FA in tachicardia ventricolare, specialmente in presenza di pre-eccitazione. In uno studio su 480 pazienti con HCM, 107 hanno sviluppato FA durante un follow-up medio di 9.1 anni, associando l'aritmia a un rischio di mortalità significativamente più elevato (3% contro 1%). Inoltre, i pazienti che hanno sviluppato la FA in età più giovane (< 50 anni), hanno mostrato un più alto rischio di tromboembolismo e una prognosi peggiore. (114) Un altro studio su 4248 pazienti con HCM ha confermato che i pazienti con FA presentano una mortalità cardiovascolare (10.9% FA contro 4.9% non-FA) e non cardiovascolare (5.9% FA contro 3.2% non-FA) più elevata durante un periodo di follow-up di 10 anni. (105)

Infine, diversi studi hanno dimostrato come la presenza di FA aumenti il rischio di tromboembolismo sistemico (TE) nei pazienti con HCM. Una vasta metanalisi di 7381 pazienti ha rilevato un'incidenza di TE del 3,8% all'anno e una prevalenza complessiva del 27,1%. (115) Un altro studio su 480 pazienti ha rilevato che l'ictus ischemico è risultato 8 volte più frequente nel gruppo FA rispetto ai pazienti non-FA (21% FA; 2,6% non-FA). (114)

3.5 Trattamento della FA nei pazienti con HCM

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che modifiche adeguate dello stile di vita, quali un sano regime alimentare e una regolare attività fisica, sono in grado di ridurre significativamente l'incidenza della FA, di favorire la remissione e di migliorare il tasso di successo dell'ablazione. (116) Nonostante questi studi non abbiano incluso specificamente pazienti affetti da HCM, si raccomandano anche in questa popolazione interventi mirati allo stile di vita, parallelamente al trattamento delle comorbidità presenti, quali diabete, ipertensione, OSAS.

3.5.1 Controllo del ritmo vs controllo della frequenza

I pazienti con HCM mostrano una spiccata intolleranza alla FA; l'inefficacia della contrazione atriale compromette significativamente il riempimento del ventricolo sinistro, traducendosi in sintomi da insufficienza cardiaca, quali dispnea da sforzo e astenia. Sebbene diversi studi dimostrino risultati migliori nei pazienti trattati precocemente con strategie di controllo del ritmo, non sono disponibili dati analoghi per la coorte HCM. (109)

3.5.2 Controllo della frequenza

Nei pazienti asintomatici o minimamente sintomatici durante gli episodi di FA, una strategia di controllo della frequenza ventricolare si è dimostrata efficace. In questo scenario si impiegano β -bloccanti (quali metoprololo, propranololo, atenololo, nadololo) o calcio-antagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem), somministrati in regime monoterapia o in combinazione. Nei pazienti con instabilità emodinamica, l'infusione endovenosa di amiodarone a breve termine può essere considerata per ottenere un controllo della frequenza. (110)

La digossina trova indicazione, da sola o in associazione con β -bloccanti o calcio-antagonisti non diidropiridinici, nella gestione a lungo termine della FA permanente in presenza di sintomi di classe NYHA II-IV. Tuttavia, il suo impiego è controindicato in presenza di LVOTO, poiché le sue proprietà inotrope positive peggiorano l'ostruzione meccanica. (110) Mentre nella popolazione non-HCM il target di frequenza cardiaca ottimale a riposo è comunemente fissata a < 80 bpm, nei pazienti con HCM sono necessaria delle frequenze più basse per ridurre i sintomi di insufficienza cardiaca. (109).

Infine, l'ablazione del nodo AV nella HCM rappresenta un'opzione terapeutica come extrema ratio in caso di fallimento della terapia medica e dell'ablazione transcateretere. Tale procedura comporta infatti una dipendenza permanente dal pacing a lungo termine, il quale può favorire l'insorgenza di una disfunzione ventricolare sinistra e un aumento della mortalità. (108,117)

3.5.3 Controllo del ritmo

L'obiettivo delle strategie di controllo del ritmo risiede nella riduzione della frequenza e della durata degli episodi di FA, nel miglioramento della qualità di vita e nella prevenzione della progressione naturale della FA parossistica verso le forme persistente/permanente.

In alcuni pazienti affetti da HCM, la FA può presentarsi sporadicamente; è documentato infatti che circa il 25% dei pazienti sperimenta intervalli liberi da malattia della durata di diversi anni tra il primo episodio e il successivo. (109) Nei pazienti che sperimentano episodi parossistici isolati o infrequenti, si può pensare a un'iniziale strategia di attesa, ritardando gli interventi di controllo del ritmo finché le recidive di FA non diventano più frequenti. (109) Tuttavia, un tentativo precoce di controllo del ritmo appare vantaggioso nei pazienti giovani con HCM che presentano una FA persistente, poiché la persistenza nel tempo dell'aritmia determina una progressiva refrattarietà ai trattamenti. (74,118)

In quest'ottica, il successo clinico degli interventi terapeutici non dovrebbe essere definito esclusivamente dalla riduzione/abolizione del numero di episodi di FA, bensì soprattutto in funzione della riduzione del carico sintomatico avvertito dal paziente.

3.5.3.1 Farmaci antiaritmici

L'amiodarone si configura come il farmaco più efficace per il mantenimento del ritmo sinusale a lungo termine. Tuttavia, a causa delle sue tossicità extracardiache, che include la tossicità polmonare, epatica, tiroidea e oculare, viene spesso evitato come farmaco di prima linea, rimanendo però estremamente utile nei pazienti con episodi di FA ricorrenti refrattari ad altre strategie di controllo del ritmo. (109)

In passato, l'utilizzo di alcuni farmaci antiaritmici nella HCM, aveva sollevato preoccupazioni legate al loro potenziale proaritmico. Tuttavia, dati recenti hanno confermato che farmaci quali disopiramide, sotalolo e dofetilide possono essere impiegati in sicurezza in questi pazienti, purché sottoposti a uno stretto monitoraggio. (109)

Al contrario, vi sono pochi dati a disposizione circa l'impiego di dronedarone, flecainide, propafenone e chinidina in pazienti con HCM; poiché sono emerse problematiche di sicurezza nel loro utilizzo in altre forme di cardiopatie strutturali, queste molecole vengono generalmente evitate nei pazienti con HCM. (36,107)

Attualmente, vi sono pochi studi comparativi volti a confrontare l'efficacia dei singoli farmaci nella prevenzione delle recidive di FA. Di conseguenza, la selezione rimane guidata dai profili di sicurezza, dagli effetti collaterali e dalle preferenze del paziente, in modo simile alla gestione della FA nei pazienti senza HCM. (109)

3.5.3.2 Ablazione transcateretere

L'ablazione transcateretere riveste un ruolo molto importante nel controllo delle recidive della FA nei pazienti con HCM, qualora i farmaci antiaritmici siano inefficaci o mal tollerati. L'obiettivo dell'intervento consiste nell'eradicazione dei trigger della FA e il substrato atriale anomalo. Ampie metanalisi sull'efficacia di tale metodica hanno registrato un alto tasso di recidive, dimostrando una minore efficacia nella HCM rispetto ad altre malattie cardiache. (109) Nello specifico, dopo la singola ablazione transcateretere, l'assenza di ricorrenze aritmiche è stimato a circa il 50% a 1 anno e 35% a 3 anni, a fronte di circa il 75% e 50% documentati nei pazienti senza HCM. Di conseguenza, i pazienti con HCM richiedono spesso procedure multiple di ablazione (45% nella HCM vs 25% nei pazienti con altre cardiomiopatie) e una prosecuzione della terapia antiaritmica dopo la procedura. A questo proposito, le evidenze dimostrano che una strategia combinata di ablazioni multiple e di impiego continuativo di farmaci antiaritmici dopo l'ablazione, permette di ottenere un tasso di mantenimento del ritmo sinusale a cinque anni in una percentuale di pazienti con HCM fino al 70%. (109)

Attualmente non vi è ancora concordanza circa la strategia ottimale per l'ablazione della FA nella HCM. Alcuni ricercatori impiegano l'isolamento standard delle vene polmonari; altri gruppi prediligono un'ablazione più estesa, volta a includere lesioni nella parete posteriore dell'atrio sinistro, sebbene le recidive aritmiche siano state segnalate anche dopo strategie di ablazione più estese. (109)

A questo proposito, sono state impiegate diverse fonti di energia, non dimostrando però differenze significative circa i tassi di recidiva tra radiofrequenza e crioablazione. (119) La nuova tecnica di ablazione a campo pulsato (pulsed-field ablation) si configura come una strategia in rapida evoluzione, la quale potrebbe consentire un'ablazione più estesa ed efficace all'interno dell'atrio, a fronte di un minor rischio di complicanze, sebbene non sia ancora stata studiata specificatamente nella popolazione HCM. (120)

Sotto il profilo della sicurezza, la procedura è associata a un tasso di complicanze procedurali relativamente basso (circa 5%), rappresentato più comunemente da complicanze legate all'accesso vascolare. (119,121). Sebbene il tamponamento cardiaco e l'ictus siano eventi rari (< 1%), si verificano più frequentemente in pazienti con HCM rispetto a pazienti non-HCM. (119,121).

3.5.3.3 Ablazione chirurgica della FA

La miectomia settale chirurgica consente di trattare sia i sintomi dell'insufficienza cardiaca attraverso l'eliminazione del gradiente di efflusso e del rigurgito mitralico associato, sia di controllare direttamente la FA tramite un'ablazione chirurgica aggiuntiva (più frequentemente mediante l'isolamento delle vene polmonari o la Cox-Maze IV biatriale). Sebbene la tecnica Cox-Maze IV biatriale richieda molteplici incisioni all'interno degli atri, non incrementa significativamente il rischio operatorio, nonostante sia talvolta associata a un blocco AV di alto grado, con conseguente necessità di impianto di un pacemaker permanente. I pazienti con FA parossistica o persistente sottoposti a Cox-Maze IV biatriale riportano un'assenza di recidiva aritmica a 1 e 5 anni particolarmente elevata, attestandosi rispettivamente attorno al 90% e al 70%. (109)

Nonostante i tassi di successo dell'ablazione chirurgica appaiano superiori rispetto a quelli dell'ablazione transcateretere (Figura 3.3), un confronto diretto tra le due procedure risulta complesso. Infatti, la miectomia, normalizzando le pressioni sistoliche dell'atrio sinistro e del ventricolo sinistro, riduce significativamente la probabilità di recidive aritmiche. (109) Episodi di FA isolati entro i primi 2-3 mesi dopo la miectomia si riscontrano in circa il 30% dei pazienti. (122,123) Tali episodi non sembrano associarsi a un incremento del rischio ictus embolico a lungo termine, ma sembrerebbero in grado di predire il rischio di future recidive. (122)

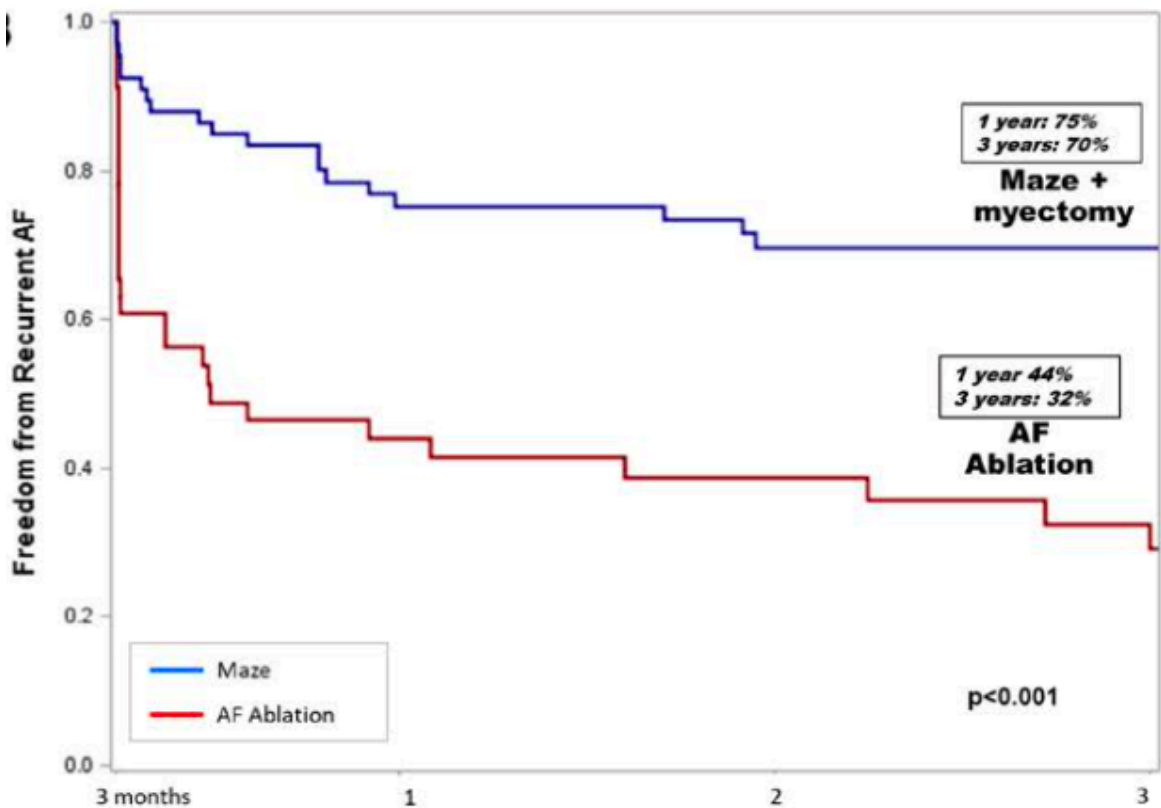


Figura 3.3 Assenza di recidiva di FA dopo ablazione transcattero o Cox-Maze IV (109)

3.5.3.4 Ablazione ibrida

L'ablazione ibrida rappresenta un approccio emergente, combinando l'ablazione chirurgica mininvasiva sulla superficie atriale epicardica con l'ablazione transcattero endocardica. Questa strategia è stata impiegata in pazienti con FA persistente senza HCM, dimostrando un'efficacia superiore alla sola ablazione transcattero. (124)

Più recentemente, questo approccio è stato proposto sia in pazienti con HCM e FA ricorrente dopo il fallimento dell'ablazione transcattero sia come strategia di ablazione iniziale in pazienti con FA persistente. Tuttavia, le evidenze cliniche relative ai benefici e all'efficacia a lungo termine rimangono attualmente limitate.

3.5.4 Qual è il ruolo dei nuovi inibitori della miosina?

Come precedentemente analizzato, il mavacamten agisce come inibitore della miosina cardiaca, riducendo la contrattilità del ventricolo sinistro e, di conseguenza, riducendo i gradienti di efflusso nella HCM ostruttiva.

Dal punto di vista della sicurezza clinica, emerge la preoccupazione che gli episodi di FA possano esporre i pazienti in terapia con mavacamten a un rischio maggiore di disfunzione sistolica. Gli studi EXPLORER-HCM e VALOR-HCM hanno evidenziato che il 20% dei pazienti andati incontro a episodi di FA durante il trattamento con mavacamten ha sviluppato una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e un declino persistente della funzione sistolica anche dopo l'ablazione della FA nonostante l'interruzione del trattamento. (40,125).

Inoltre, sembra che il mavacamten possa deprimere la funzione sistolica dell'atrio sinistro; si rendono pertanto necessari ulteriori studi longitudinali per determinare se tale disfunzione comporti un maggior rischio di sviluppo della FA. (126)

3.5.5 Profilassi dell'ictus embolico

In una vasta metanalisi che ha preso in esame una coorte di più di 7000 pazienti affetti da HCM e FA nell'arco di 25 anni, più di un quarto dei soggetti ha manifestato un ictus tromboembolico o un altro evento embolico, prevalentemente in pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante. (115) Uno degli aspetti più complessi nella gestione clinica risiede proprio nella stratificazione e nella predizione del rischio tromboembolico, poiché i punteggi di previsione, quali CHA2DS2-VASc, si sono dimostrati inaffidabili nei pazienti con HCM (127), con circa la metà dei casi di ictus embolici associati a punteggi di rischio più bassi. (109)

Per tali ragioni, nella HCM è stata adottata una strategia più aggressiva, riducendo la soglia per l'avvio della profilassi anticoagulante dopo il primo episodio di FA clinicamente manifesto.

Le evidenze scientifica hanno dimostrato che gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono molto efficaci nei pazienti con HCM, offrendo una protezione tromboembolica sovrapponibile, se non superiore, rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK). (128,129) Di conseguenza, i DOAC rappresentano oggi la terapia di prima linea per la maggior parte dei pazienti con HCM che sviluppano FA. (109)

4 STUDIO CLINICO

4.1 Obiettivo dello studio

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia sostenuta più comune nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (HCM) ed è associata a significative conseguenze cliniche (130,131). Di conseguenza, la tempestiva identificazione e le strategie efficaci di controllo del ritmo sono critiche in questa popolazione. Tuttavia, nonostante la sua importanza clinica, le caratteristiche elettrofisiologiche del substrato dell'atrio sinistro (LA) e le caratteristiche dell'elettrogramma intracardiaco (EGM) nei pazienti con HCM e FA rimangono caratterizzate in maniera incompleta (132). Il presente studio si propone di caratterizzare le proprietà del substrato dell'atrio sinistro in pazienti con HCM sottoposti ad ablazione transcatetere per FA.

4.2 Materiali e metodi

Ai fini dello studio, dal registro CHARISMA, sono stati sottoposti a screening per l'inclusione 438 pazienti consecutivi che si presentavano per l'ablazione a radiofrequenza di FA presso 7 centri europei. I pazienti senza mappe elettroanatomiche tridimensionali disponibili per la revisione sono stati esclusi. La geometria tridimensionale del LA è stata ricostruita utilizzando il catetere Orion e l'Opal Mapping System (Boston Scientific), e il LA è stato suddiviso in 34 regioni anatomicamente distinte, incluse le vene polmonari (PVs) sinistre e destre, la parete posteriore e la parete anteriore (Figura 4.1-A). Lo strumento di analisi della mappa Lumipoint (Boston Scientific) è stato sequenzialmente applicato a ciascuna regione del LA e gli EGM intracardiaci sono stati estratti dall'Opal Mapping System per l'analisi offline. Quindici pazienti che soddisfacevano i criteri basati sulle linee guida per HCM (1,24) sono stati identificati e accoppiati per propensione con 15 pazienti non-HCM con FA, al fine di confrontarne le caratteristiche del substrato del LA e i risultati ottenuti.

4.3 Risultati

Le caratteristiche demografiche basali, la dimensione atriale e la prevalenza di malattia valvolare erano paragonabili tra i pazienti con HCM e i pazienti di controllo (66.7% maschi, LVEF $60\pm 5\%$, volume atriale sinistro indicizzato 51 ± 24 ml/m²), fatta eccezione per l'età (57 ± 12 anni vs 70 ± 5 , $p=0.001$) e lo spessore del setto interventricolare (16.3 ± 8 mm vs 11.8 ± 1 mm, $p=0.001$) (Figura 4.1-B). I pazienti con HCM mostravano aree a voltaggio da intermedio a basso significativamente più grandi (ILVA; voltaggio bipolare <0.8 mV, abbiamo deciso di estendere il consueto cut-off di 0.5 mV per includere aree a voltaggio intermedio) come proporzione dell'area totale del LA ($19.0\pm 8\%$ vs $12.6\pm 6\%$, $p=0.024$) (Figura 4.1-C) e una percentuale più alta di EGM frammentati ($8.2\pm 4\%$ vs $4.7\pm 3\%$, $p=0.015$) (Figura 4.1-D). Regioni con ILVAs erano osservate più frequentemente nei pazienti con HCM rispetto ai controlli (46.5% vs 35.7% , $p<0.001$), particolarmente intorno alle PVs sinistre (58.1% vs 41.0% , $p=0.019$), alla parete posteriore (46.1% vs 34.5% , $p=0.043$) e alla parete anteriore (29.6% vs 17.8% , $p=0.031$) (Figura 4.1-E). Anche le regioni con EGM frammentati erano più prevalenti nei pazienti con HCM (27.5% vs 16.9% delle regioni, $p<0.001$), più prominentemente intorno alle PVs sinistre (28.6% vs 7.6% , $p<0.001$) (Figura 4.1-F). Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i gruppi nella durata dell'EGM (39.7 ± 16 ms vs 38.9 ± 12 ms, $p=0.939$) o nel numero di deflessioni (5.9 ± 1 vs 6.0 ± 1 , $p=0.805$). Durante un follow-up mediano di 517 [365-800] giorni, 11 (36.7%) pazienti hanno manifestato una recidiva di FA (7, 46.7% nel gruppo HCM vs 4, 26.7% nel gruppo di controllo, $p=0.047$), mentre 12 (40%) hanno manifestato qualsiasi aritmia atriale (AAs) (7, 46.7% vs 5, 33.3%, $p=0.85$). Il tempo alla recidiva di FA e AAs non differiva significativamente tra i gruppi (HR=4.4, 95% IC: da 0.9 a 21.0, $p=0.068$ per FA; HR=3.1, 95% IC: da 0.8 a 12.1, $p=0.103$ per qualsiasi AA). La proporzione di aree a basso voltaggio era associata alla recidiva di FA (HR=1.1, 95% IC: da 1.01 a 1.2, $p=0.026$) e mostrava una tendenza verso l'associazione con la recidiva di qualsiasi AA (HR=1.1, 95% IC: da 0.99 a 1.2, $p=0.071$).

4.4 Discussione

Le attuali evidenze riguardanti le strategie terapeutiche ottimali per la FA in pazienti con HCM rimangono limitate ed eterogenee (1,24). L'ablazione transcateretere è emersa come un'importante opzione terapeutica per la FA refrattaria alla terapia farmacologica nella

popolazione con HCM (133,134) essendo fattibile e generalmente sicura, con bassi tassi di complicanze (135). Tuttavia, i dati che definiscono le strategie di ablazioni ottimali rimangono scarsi e le caratteristiche elettrofisiologiche del substrato del LA nella HCM non sono ancora completamente comprese. Nell'ambito della valutazione del LA tramite risonanza magnetica cardiovascolare (MRC), non è stato ancora raggiunto un consenso definitivo e completamente validato in merito alle soglie ottimali della cicatrice atriale e alla definizione della parete atriale (136); inoltre, la variabilità delle segmentazioni e la non standardizzazione possono impattare sugli approcci di segmentazione automatizzata della fibrosi atriale (136). Questi dati hanno incoraggiato a valutare le caratteristiche atriali nei pazienti con HCM sottoposti ad ablazione di FA da un'altra prospettiva, focalizzandosi sulla mappatura atriale intracardiaca ad alta risoluzione. In questa analisi, la mappatura elettroanatomica ad alta densità rivela differenze significative nelle caratteristiche del substrato del LA tra pazienti con HCM e quelli con FA senza HCM. Nello specifico, i pazienti con HCM mostravano un maggiore carico di aree a voltaggio da intermedio a basso e una più alta prevalenza di EGM frammentati, coerentemente con un pattern più esteso di rimodellamento atriale.

Queste anomalie erano prevalentemente localizzate intorno alle PVs sinistre e alle pareti atriali adiacenti, evidenziando una distribuzione regionale dell'alterazione del substrato che potrebbe essere potenzialmente rilevante per il mantenimento della FA in questa popolazione. Si ritiene che il rimodellamento atriale nella HCM derivi da una combinazione di disfunzione diastolica cronica, elevate pressioni di riempimento ventricolare sinistro e progressiva dilatazione atriale (137). Questi meccanismi fisiopatologici possono promuovere fenomeni di fibrosi atriale e l'eterogeneità della conduzione, potendo manifestarsi come regioni a basso voltaggio e pattern complessi EGM durante la mappatura elettroanatomica. La più alta prevalenza di EGM frammentati osservata nella popolazione con HCM è coerente con il rallentamento della conduzione localizzata e la propagazione discontinua attraverso il tessuto atriale fibrotico.

La distribuzione regionale delle anomalie del substrato, particolarmente intorno alle PVs sinistre, potrebbe potenzialmente impattare sulla strategia procedurale. L'isolamento delle PVs rimane attualmente la pietra miliare dell'ablazione della FA, ma i pazienti con HCM mostrano spesso tassi di successo a lungo termine più bassi rispetto ad altre popolazioni con FA (133): in questo scenario, il rimodellamento atriale nella HCM può estendersi oltre gli osti delle PVs, contribuendo potenzialmente a un substrato aritmogeno persistente anche dopo le strategie standard di ablazione.

Infine, sebbene la valutazione della recidiva aritmica a breve termine non rappresentasse in modo assoluto lo scopo dello studio, si è osservato come l'estensione delle aree a basso voltaggio fosse significativamente associata alla recidiva di FA, suggerendo una potenziale associazione tra il rimodellamento atriale strutturale e la recidiva di FA.

Il presente studio risente tuttavia di alcuni limiti metodologici, quali il disegno osservazionale e la dimensione del campione relativamente contenuta, che riducono il potere statistico nel rilevare sottili differenze nei risultati. Inoltre, l'assenza di un intervallo di tempo standardizzato tra la diagnosi di HCM e l'ablazione della FA potrebbe aver influenzato il grado di rimodellamento atriale osservato.

4.5 Conclusioni

Il presente studio evidenzia le differenti caratteristiche del substrato del LA in pazienti con HCM sottoposti ad ablazione di FA, documentando una maggiore estensione di aree a basso voltaggio e una più frequente frammentazione dell'elettrogramma (EGM), particolarmente evidente nella regione circostante alle PVs sinistre.

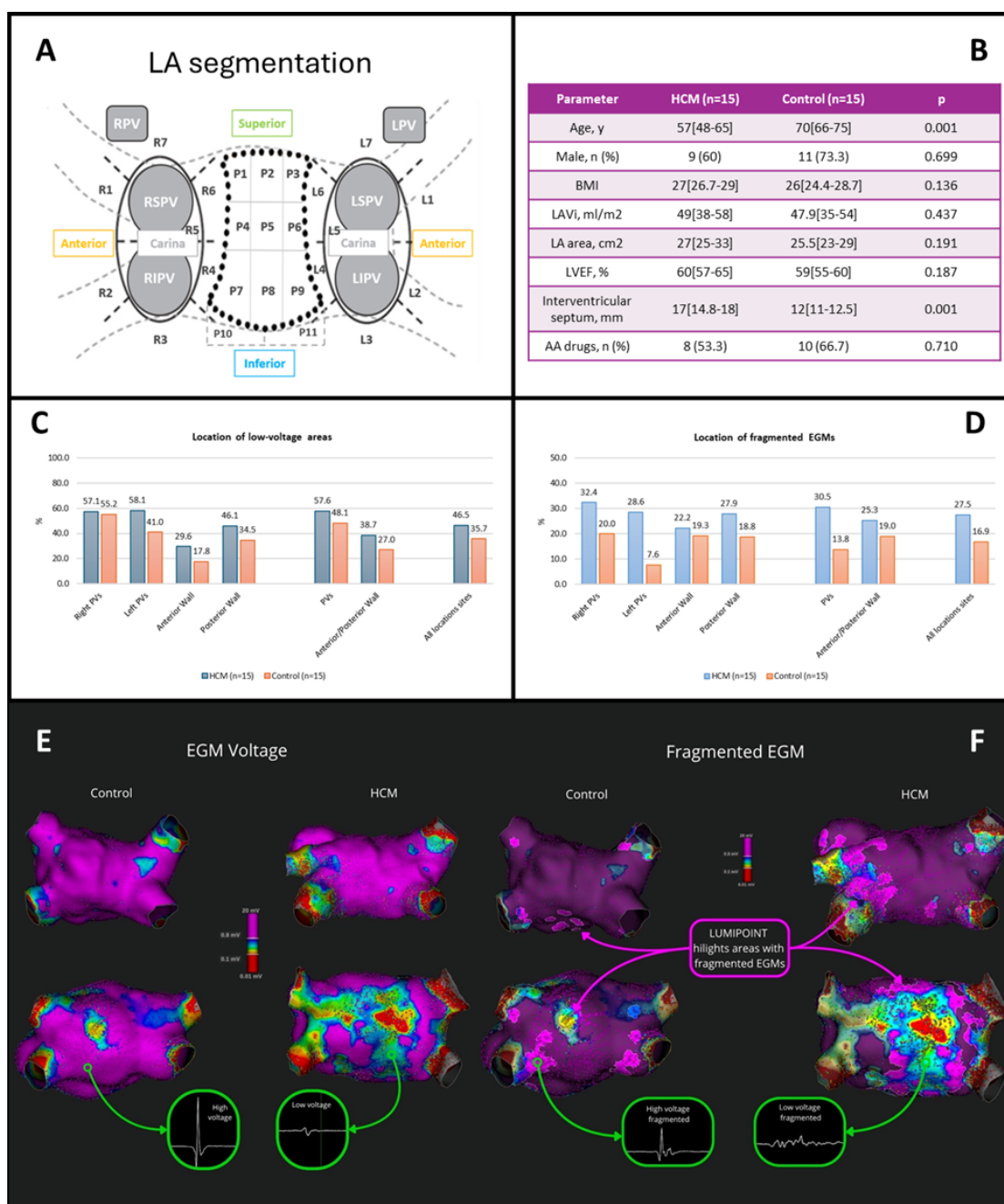


Figura 4.1 Pannello A: Segmentazione dell'atrio sinistro (vista postero-anteriore) in 34 regioni anatomicamente distinte, incluse le PVs destre e sinistre, la parete posteriore e la parete anteriore; Pannello B: Caratteristiche cliniche basali; Pannello C: Aree a voltaggio intermedio-basso in base ai gruppi di studio; Pannello D: Percentuale di EGM frammentati in base ai gruppi di studio; Pannello E: Esempio rappresentativo di mappaggio elettroanatomico tridimensionale di una regione caratterizzata da aree a voltaggio intermedio basso; Pannello F: Esempio rappresentativo di mappaggio elettroanatomico tridimensionale di una regione caratterizzata da EGM frammentati.

Bibliografia

1. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 4 giugno 2024;149(23):e1239–311. doi:10.1161/CIR.0000000000001250 PubMed PMID: 38718139.
2. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 1 febbraio 2022;79(4):372–89. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.002 PubMed PMID: 35086660.
3. Zhang Y, Adamo M, Zou C, Porcari A, Tomasoni D, Rossi M, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med*. giugno 2024;25(6):399. doi:10.2459/JCM.0000000000001616
4. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 7 settembre 1990;62(5):999–1006. doi:10.1016/0092-8674(90)90274-i PubMed PMID: 1975517.
5. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 15 settembre 2017;121(7):749–70. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311059 PubMed PMID: 28912181; PubMed Central PMCID: PMC5654557.
6. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm*. gennaio 2012;9(1):57–63. doi:10.1016/j.hrthm.2011.08.009 PubMed PMID: 21839045.
7. 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. aprile 2017;10(2):e001620. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001620 PubMed PMID: 28408708.
8. Bakalakos A, Monda E, Elliott PM. The Diagnostic and Therapeutic Implications of Phenocopies and Mimics of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* maggio 2024;40(5):754–65. doi:10.1016/j.cjca.2024.02.025 PubMed PMID: 38447917.
 9. Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 11 settembre 2025;393(10):1004–15. doi:10.1056/NEJMra2413445 PubMed PMID: 40888703.
 10. Beltrami M, Fedele E, Fumagalli C, Mazzarotto F, Girolami F, Ferrantini C, et al. Long-Term Prevalence of Systolic Dysfunction in MYBPC3 Versus MYH7-Related Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med.* agosto 2023;16(4):363–71. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003832 PubMed PMID: 37409452.
 11. 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.* 14 ottobre 2014;35(39):2733–79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284 PubMed PMID: 25173338.
 12. Ottaviani A, Mansour D, Molinari LV, Galanti K, Mantini C, Khanji MY, et al. Revisiting Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Current Practice and Novel Perspectives. *J Clin Med.* 1 settembre 2023;12(17):5710. doi:10.3390/jcm12175710 PubMed PMID: 37685777; PubMed Central PMCID: PMC10489039.
 13. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [citato 2 aprile 2026]. Disponibile su: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608>
 14. Ricci F, Banihashemi B, Pirouzifard M, Sundquist J, Sundquist K, Sutton R, et al. Familial risk of dilated and hypertrophic cardiomyopathy: a national family study in Sweden. *ESC Heart Fail.* febbraio 2023;10(1):121–32. doi:10.1002/ehf2.14171 PubMed PMID: 36169166; PubMed Central PMCID: PMC9871695.

15. Ranthe MF, Carstensen L, Øyen 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*. 15 settembre 2015;132(11):1013–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013478 PubMed PMID: 26276887.
16. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 7 aprile 2009;119(13):1703–10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.798314 PubMed PMID: 19307481.
17. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, Sorajja P. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 18 giugno 2013;61(24):2456–60. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.004 PubMed PMID: 23602778.
18. Zhang C, Liu R, Yuan J, Cui J, Hu F, Yang W, et al. Significance and Determinants of Cardiac Troponin I in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1 dicembre 2015;116(11):1744–51. doi:10.1016/j.amjcard.2015.09.006 PubMed PMID: 26434514.
19. Finocchiaro G, Sheikh N, Biagini E, Papadakis M, Maurizi N, Sinagra G, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. gennaio 2020;17(1):142–51. doi:10.1016/j.hrthm.2019.07.019 PubMed PMID: 31349064.
20. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1 marzo 2005;45(5):697–704. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.043 PubMed PMID: 15734613.
21. 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*. 3 settembre 2003;42(5):873–9. doi:10.1016/s0735-1097(03)00827-1 PubMed PMID: 12957435.
22. Wang W, Lian Z, Rowin EJ, Maron BJ, Maron MS, Link MS. Prognostic Implications of Nonsustained Ventricular Tachycardia in High-Risk Patients With

- Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* marzo 2017;10(3):e004604. doi:10.1161/CIRCEP.116.004604 PubMed PMID: 28314849.
23. Anwar AM, tenCate FJ. Echocardiographic evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: A review of up-to-date knowledge and practical tips. *Echocardiography.* ottobre 2021;38(10):1795–808. doi:10.1111/echo.15200 PubMed PMID: 34555207.
 24. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. [2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies]. *G Ital Cardiol.* novembre 2023;24(11 Suppl 1):e1–127. doi:10.1714/4127.41209 PubMed PMID: 37901944.
 25. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boyé P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 20 gennaio 2009;53(3):284–91. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.064 PubMed PMID: 19147047.
 26. Chan RH, Maron BJ, Olivotto 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.* 5 agosto 2014;130(6):484–95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094 PubMed PMID: 25092278.
 27. Dentamaro I, Dicorato MM, Falagario A, Cicco S, Dentamaro S, Correale M, et al. The Evolving Role of Cardiac Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis, Prognosis, and Clinical Practice. *Biomedicines.* settembre 2025;13(9):2138. doi:10.3390/biomedicines13092138
 28. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Ferrer V, Pérez-Caballero C, Sabater-Molina M, Tomé-Esteban MT, et al. Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 25 maggio 2021;10(11):2312. doi:10.3390/jcm10112312 PubMed PMID: 34070695; PubMed Central PMCID: PMC8198116.
 29. Seferović PM, Tsutsui H, Mcnamara DM, Ristić AD, Basso C, Bozkurt B, et al. Heart Failure Association, Heart Failure Society of America, and Japanese Heart Failure Society

- Position Statement on Endomyocardial Biopsy. *J Card Fail.* luglio 2021;27(7):727–43. doi:10.1016/j.cardfail.2021.04.010 PubMed PMID: 34022400.
30. 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.* 6 maggio 2003;107(17):2227–32. doi:10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54 PubMed PMID: 12707239.
 31. 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.* 12 novembre 2019;74(19):2333–45. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1057 PubMed PMID: 31699273; PubMed Central PMCID: PMC6905038.
 32. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart.* dicembre 2011;97(23):1957–60. doi:10.1136/heartjnl-2011-300364 PubMed PMID: 21890869.
 33. Bombard Y, Brothers KB, Fitzgerald-Butt S, Garrison NA, Jamal L, James CA, et al. The Responsibility to Recontact Research Participants after Reinterpretation of Genetic and Genomic Research Results. *Am J Hum Genet.* 4 aprile 2019;104(4):578–95. doi:10.1016/j.ajhg.2019.02.025 PubMed PMID: 30951675; PubMed Central PMCID: PMC6451731.
 34. Spracklen TF, Keavney B, Laing N, Ntusi N, Shaboodien G. Modern genomic techniques in the identification of genetic causes of cardiomyopathy. *Heart.* 10 novembre 2022;108(23):1843–50. doi:10.1136/heartjnl-2021-320424 PubMed PMID: 35140110.
 35. Deignan JL, Chung WK, Kearney HM, Monaghan KG, Rehder CW, Chao EC, et al. Points to consider in the reevaluation and reanalysis of genomic test results: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* giugno 2019;21(6):1267–70. doi:10.1038/s41436-019-0478-1 PubMed PMID: 31015575; PubMed Central PMCID: PMC6559819.
 36. 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: Executive Summary: A Report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 22 dicembre 2020;76(25):3022–55. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.044 PubMed PMID: 33229115.
37. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart.* aprile 2007;93(4):528–35. doi:10.1136/hrt.2005.063818 PubMed PMID: 17401074; PubMed Central PMCID: PMC1861503.
 38. 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.* 21 dicembre 2021;78(25):2505–17. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.065 PubMed PMID: 34915981.
 39. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. | *Circulation* [Internet]. [citato 20 aprile 2026]. Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.64.3.437>
 40. Olivotto 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.* 12 settembre 2020;396(10253):759–69. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X PubMed PMID: 32871100.
 41. 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. *JACC.* 12 luglio 2022;80(2):95–108. doi:10.1016/j.jacc.2022.04.048
 42. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks | *Circulation* [Internet]. [citato 20 aprile 2026]. Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534>
 43. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivotto 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.* 26 giugno 2021;397(10293):2467–75. doi:10.1016/S0140-6736(21)00763-7 PubMed PMID: 34004177.

44. 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*. 9 febbraio 2021;143(6):606–8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359 PubMed PMID: 33190524.
45. 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*. 14 ottobre 2021;64(19):14142–52. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c01290 PubMed PMID: 34606259.
46. Maron MS, Masri A, Choudhury L, Olivotto I, Saberi S, Wang A, et al. Phase 2 Study of Aficamten in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 3 gennaio 2023;81(1):34–45. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.020 PubMed PMID: 36599608.
47. 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*. 14 luglio 2009;54(3):234–41. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.079 PubMed PMID: 19589436.
48. 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*. 15 dicembre 2018;273:155–61. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.004 PubMed PMID: 30213605.
49. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, Cabalka AK, Hagler DJ, O’Leary PW, 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 Off Publ Am Soc Echocardiogr*. giugno 2008;21(6):684–8. doi:10.1016/j.echo.2007.11.006 PubMed PMID: 18187287.
50. 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*. luglio 1975;52(1):88–102. doi:10.1161/01.cir.52.1.88 PubMed PMID: 1169134.

51. 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*. 16 luglio 2013;128(3):209–16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000849 PubMed PMID: 23770748.
52. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 13 dicembre 2011;58(25):e212-260. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.011 PubMed PMID: 22075469.
53. 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*. gennaio 2019;157(1):306-315.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.08.062 PubMed PMID: 30279000.
54. Veselka J, Jensen M, Liebrechts M, Cooper RM, Januska J, Kashtanov M, et al. Alcohol septal ablation in patients with severe septal hypertrophy. *Heart*. marzo 2020;106(6):462–6. doi:10.1136/heartjnl-2019-315422 PubMed PMID: 31471463.
55. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 11 luglio 2015;386(9989):154–62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8
56. Turakhia MP, Shafrin J, Bogner K, Trocio J, Abdulsattar Y, Wiederkehr D, et al. Estimated prevalence of undiagnosed atrial fibrillation in the United States. *PLOS ONE*. 12 aprile 2018;13(4):e0195088. doi:10.1371/journal.pone.0195088
57. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union,

- from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 14 settembre 2013;34(35):2746–51. doi:10.1093/eurheartj/eh280
58. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 1 febbraio 2021;16(2):217–21. doi:10.1177/1747493019897870
 59. Zhang J, Johnsen SP, Guo Y, Lip GYH. Epidemiology of Atrial Fibrillation: Geographic/Ecological Risk Factors, Age, Sex, Genetics. *Card Electrophysiol Clin*. 1 marzo 2021;Risk Factors in Atrial Fibrillation: Appraisal of AF Risk Stratification13(1):1–23. doi:10.1016/j.ccep.2020.10.010
 60. Li YG, Lee SR, Choi EK, Lip GY. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Focus on Asian Patients. *Korean Circ J*. agosto 2018;48(8):665–84. doi:10.4070/kcj.2018.0190 PubMed PMID: 30073805; PubMed Central PMCID: PMC6072666.
 61. Steinberg JS, O’Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. luglio 2018;11(7):e006274. doi:10.1161/CIRCEP.118.006274 PubMed PMID: 30002065.
 62. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 3 settembre 1998;339(10):659–66. doi:10.1056/NEJM199809033391003 PubMed PMID: 9725923.
 63. Allessie MA, de Groot NMS, Houben RPM, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. dicembre 2010;3(6):606–15. doi:10.1161/CIRCEP.109.910125 PubMed PMID: 20719881.
 64. Bizhanov KA, Abzaliyev KB, Baimbetov AK, Sarsenbayeva AB, Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. gennaio 2023;34(1):153–65. doi:10.1111/jce.15759 PubMed PMID: 36434795.

65. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 29 settembre 2024;45(36):3314–414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176 PubMed PMID: 39210723.
66. Nayak S, Natarajan B, Pai RG. Etiology, Pathology, and Classification of Atrial Fibrillation. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc*. giugno 2020;29(2):65–71. doi:10.1055/s-0040-1705153 PubMed PMID: 32476807; PubMed Central PMCID: PMC7250635.
67. Schnabel RB, Pecun L, Ojeda FM, Lucerna M, Rzayeva N, Blankenberg S, et al. Gender differences in clinical presentation and 1-year outcomes in atrial fibrillation. *Heart*. luglio 2017;103(13):1024–30. doi:10.1136/heartjnl-2016-310406 PubMed PMID: 28228467; PubMed Central PMCID: PMC5529986.
68. Mannina C, Jin Z, Matsumoto K, Ito K, Biviano A, Elkind MSV, et al. Frequency of cardiac arrhythmias in older adults: Findings from the Subclinical Atrial Fibrillation and Risk of Ischemic Stroke (SAFARIS) study. *Int J Cardiol*. 15 agosto 2021;337:64–70. doi:10.1016/j.ijcard.2021.05.006 PubMed PMID: 33965468; PubMed Central PMCID: PMC8243841.
69. Kloosterman M, Crijns HJGM, Mulder BA, Groenveld HF, Van Veldhuisen DJ, Rienstra M, et al. Sex-related differences in risk factors, outcome, and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: results from the RACE II study. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 1 novembre 2020;22(11):1619–27. doi:10.1093/europace/euz300 PubMed PMID: 31747018; PubMed Central PMCID: PMC7657385.
70. Park YJ, Park JW, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Joung B, et al. Sex difference in atrial fibrillation recurrence after catheter ablation and antiarrhythmic drugs. *Heart*. 10 marzo 2023;109(7):519–26. doi:10.1136/heartjnl-2021-320601 PubMed PMID: 35332048; PubMed Central PMCID: PMC10086497.

71. Kupper N, van den Broek KC, Widdershoven J, Denollet J. Subjectively reported symptoms in patients with persistent atrial fibrillation and emotional distress. *Front Psychol.* 2013;4:192. doi:10.3389/fpsyg.2013.00192 PubMed PMID: 23630509; PubMed Central PMCID: PMC3634051.
72. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wiltink J, Wild PS, Sinning CR, et al. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PloS One.* 2013;8(12):e79109. doi:10.1371/journal.pone.0079109 PubMed PMID: 24324579; PubMed Central PMCID: PMC3850915.
73. Gleason KT, Dennison Himmelfarb CR, Ford DE, Lehmann H, Samuel L, Han HR, et al. Association of sex, age and education level with patient reported outcomes in atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 5 aprile 2019;19(1):85. doi:10.1186/s12872-019-1059-6 PubMed PMID: 30953478; PubMed Central PMCID: PMC6451250.
74. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-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.* 1 febbraio 2021;42(5):373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612 PubMed PMID: 32860505.
75. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 15 settembre 2022;387(11):978–88. doi:10.1056/NEJMoa2209051 PubMed PMID: 36036525.
76. Kümler T, Strange JE, Andersen NH. Percutaneous left atrial appendage occlusion discrepancy between randomised trials and clinical practice. *Open Heart.* ottobre 2022;9(2):e002079. doi:10.1136/openhrt-2022-002079 PubMed PMID: 36270714; PubMed Central PMCID: PMC9594568.
77. Saleh K, Haldar S. Atrial fibrillation: a contemporary update. *Clin Med.* settembre 2023;23(5):437–41. doi:10.7861/clinmed.2023-23.5.Cardio2 PubMed PMID: 37775166; PubMed Central PMCID: PMC10541273.

78. Han S, Jia R, Cen Z, Guo R, Zhao S, Bai Y, et al. Early rhythm control vs. rate control in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:978637. doi:10.3389/fcvm.2023.978637 PubMed PMID: 36815025; PubMed Central PMCID: PMC9939510.
79. Eid M, Abu Jazar D, Medhekar A, Khalife W, Javaid A, Ahsan C, et al. Anterior-Posterior versus anterior-lateral electrodes position for electrical cardioversion of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 21 ottobre 2022;43:101129. doi:10.1016/j.ijcha.2022.101129 PubMed PMID: 36304256; PubMed Central PMCID: PMC9593304.
80. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, et al. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 1 giugno 2019;21(6):856–63. doi:10.1093/europace/euy310 PubMed PMID: 30875422.
81. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, Wells GA, Bennett M, Essebag V, et al. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med.* 12 gennaio 2023;388(2):105–16. doi:10.1056/NEJMoa2212540 PubMed PMID: 36342178.
82. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, Koruth JS, Miller MA, Langan MN, et al. Assessment of Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for First-line Therapy of Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* giugno 2021;6(6):1–9. doi:10.1001/jamacardio.2021.0852 PubMed PMID: 33909022; PubMed Central PMCID: PMC8082432.
83. Simader FA, Howard JP, Ahmad Y, Saleh K, Naraen A, Samways JW, et al. Catheter ablation improves cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 16 febbraio 2023;25(2):341–50. doi:10.1093/europace/euac173 PubMed PMID: 36305545; PubMed Central PMCID: PMC9934993.
84. 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.* 1 febbraio 2018;378(5):417–27. doi:10.1056/NEJMoa1707855 PubMed PMID: 29385358.

85. 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*. 27 gennaio 2010;303(4):333–40. doi:10.1001/jama.2009.2029 PubMed PMID: 20103757.
86. 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*. 25 ottobre 2012;367(17):1587–95. doi:10.1056/NEJMoa1113566 PubMed PMID: 23094720.
87. Guo L, Ou S, Zhang S, Li D, Liang L, You B. Atrioesophageal fistula after atrial fibrillation ablation: a single-center experience with multicenter comparisons. *BMC Surg*. 2 dicembre 2025;26(1):9. doi:10.1186/s12893-025-03371-0 PubMed PMID: 41331615; PubMed Central PMCID: PMC12776963.
88. 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*. 23 aprile 2013;61(16):1713–23. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.064 PubMed PMID: 23500312.
89. 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*. 27 gennaio 2021;384(4):305–15. doi:10.1056/NEJMoa2029980
90. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, Deyell MW, Verma A, Macle L, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 26 novembre 2019;140(22):1779–88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042622 PubMed PMID: 31630538.
91. Batista Napotnik T, Polajžer T, Miklavčič D. Cell death due to electroporation - A review. *Bioelectrochemistry*. ottobre 2021;141:107871. doi:10.1016/j.bioelechem.2021.107871 PubMed PMID: 34147013.
92. Verma A, Haines DE, Boersma LV, Sood N, Natale A, Marchlinski FE, et al. Pulsed Field Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: PULSED AF Pivotal Trial. *Circulation*. 9 maggio 2023;147(19):1422–32.

- doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988 PubMed PMID: 36877118; PubMed Central PMCID: PMC10158608.
93. Long-Term Clinical Benefits of Pulsed Field Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation: Subanalyses From the Multicenter inspIRE Trial | Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology [Internet]. [citato 27 aprile 2026]. Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.124.013465>
94. Rudolph I, Mastella G, Bernlochner I, Steger A, von Olshausen G, Hahn F, et al. Efficacy and safety of pulsed field ablation compared to cryoballoon ablation in the treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J Open*. maggio 2024;4(3):oeae044. doi:10.1093/ehjopen/oeae044 PubMed PMID: 38933428; PubMed Central PMCID: PMC11200106.
95. Reddy VY, Mansour M, Calkins H, d'Avila A, Chinitz L, Woods C, et al. Pulsed Field vs Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Recurrent Atrial Arrhythmia Burden. *J Am Coll Cardiol*. 2 luglio 2024;84(1):61–74. doi:10.1016/j.jacc.2024.05.001 PubMed PMID: 38864538.
96. Mansour M, Gerstenfeld EP, Patel C, Natale A, Whang W, Cuoco FA, et al. Pulmonary vein narrowing after pulsed field versus thermal ablation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 1 febbraio 2024;26(2):euae038. doi:10.1093/europace/euae038 PubMed PMID: 38305503; PubMed Central PMCID: PMC10875916.
97. Aldaas OM, Malladi C, Aldaas AM, Han FT, Hoffmayer KS, Krummen D, et al. Safety and acute efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation with pulsed field ablation vs thermal energy ablation: A meta-analysis of single proportions. *Heart Rhythm O2*. ottobre 2023;4(10):599–608. doi:10.1016/j.hroo.2023.09.003 PubMed PMID: 37936671; PubMed Central PMCID: PMC10626185.
98. Reddy VY, Petru J, Funasako M, Kopriva K, Hala P, Chovanec M, et al. Coronary Arterial Spasm During Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation. *Circulation*. 13 dicembre 2022;146(24):1808–19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061497 PubMed PMID: 36134574.

99. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52. doi:10.1161/01.CIR.98.10.946
100. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*. maggio 1990;15(6):1279–85. doi:10.1016/s0735-1097(10)80014-2 PubMed PMID: 2329232.
101. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA, Kisslo J, Maron BJ, Seidman JG, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *Am J Cardiol*. 17 giugno 1999;83(12A):13H-18H. doi:10.1016/s0002-9149(99)00251-9 PubMed PMID: 10750581.
102. Tuluce K, Tuluce SY. Predictors of Atrial Fibrillation Risk in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Atr Fibrillation*. 2015;7(5):1200. doi:10.4022/jafib.1200 PubMed PMID: 27957152; PubMed Central PMCID: PMC5135220.
103. Arunachalam K, Maan A, Chu A. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Evidence-based Review About Mechanism, Complications and Management. *Crit Pathw Cardiol*. giugno 2020;19(2):87–9. doi:10.1097/HPC.0000000000000210 PubMed PMID: 32011359.
104. 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*. novembre 2021;7(11):1376–86. doi:10.1016/j.jacep.2021.04.004 PubMed PMID: 34217663; PubMed Central PMCID: PMC8605982.
105. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. maggio 2017;103(9):672–8. doi:10.1136/heartjnl-2016-309672 PubMed PMID: 27794017.
106. Rowin EJ, Cooper C, Carrick RT, Tsoi M, Maron BJ, Maron MS. Ventricular Septal Myectomy Decreases Long-Term Risk for Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 15 settembre 2022;179:70–3.

- doi:10.1016/j.amjcard.2022.05.032 PubMed PMID: 35835601; PubMed Central PMCID: PMC10028409.
107. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 1 febbraio 2022;79(4):390–414. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.021 PubMed PMID: 35086661.
 108. 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*. 19 dicembre 2017;136(25):2420–36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267 PubMed PMID: 28916640.
 109. Rowin EJ, Link MS, Maron MS, Maron BJ. Evolving Contemporary Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 28 novembre 2023;148(22):1797–811. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065037 PubMed PMID: 38011245.
 110. Garg L, Gupta M, Sabzwari SRA, Agrawal S, Agarwal M, Nazir T, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management. *Heart Fail Rev*. 1 marzo 2019;24(2):189–97. doi:10.1007/s10741-018-9752-6
 111. Hussein AA, Saliba WI, Barakat A, Bassiouny M, Chamsi-Pasha M, Al-Bawardy R, et al. Radiofrequency Ablation of Persistent Atrial Fibrillation: Diagnosis-to-Ablation Time, Markers of Pathways of Atrial Remodeling, and Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. gennaio 2016;9(1):e003669. doi:10.1161/CIRCEP.115.003669 PubMed PMID: 26763227; PubMed Central PMCID: PMC5349298.
 112. Carrick RT, Maron MS, Adler A, Wessler B, Hoss S, Chan RH, et al. Development and Validation of a Clinical Predictive Model for Identifying Hypertrophic Cardiomyopathy Patients at Risk for Atrial Fibrillation: The HCM-AF Score. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. giugno 2021;14(6):e009796. doi:10.1161/CIRCEP.120.009796 PubMed PMID: 34129346.
 113. Park KM, Im SI, Kim EK, Lee SC, Park SJ, Kim JS, et al. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Is the Extent of Septal Hypertrophy Important? *PloS One*.

- 2016;11(6):e0156410. doi:10.1371/journal.pone.0156410 PubMed PMID: 27258035; PubMed Central PMCID: PMC4892478.
114. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 20 novembre 2001;104(21):2517–24. doi:10.1161/hc4601.097997 PubMed PMID: 11714644.
 115. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. marzo 2014;100(6):465–72. doi:10.1136/heartjnl-2013-304276 PubMed PMID: 24014282.
 116. Sabzwari SRA, Garg L, Lakkireddy D, Day J. Ten Lifestyle Modification Approaches to Treat Atrial Fibrillation. *Cureus*. 24 maggio 2018;10(5):e2682. doi:10.7759/cureus.2682 PubMed PMID: 30050737; PubMed Central PMCID: PMC6059525.
 117. Cui H, Schaff HV, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, Lahr BD, et al. Conduction Abnormalities and Long-Term Mortality Following Septal Myectomy in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 6 agosto 2019;74(5):645–55. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.053 PubMed PMID: 31370956.
 118. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2 dicembre 2014;130(23):2071–104. doi:10.1161/CIR.0000000000000040 PubMed PMID: 24682348.
 119. 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. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 8 settembre 2021;23(9):1409–17. doi:10.1093/europace/euab022 PubMed PMID: 33930121.

120. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol.* maggio 2021;7(5):614–27. doi:10.1016/j.jacep.2021.02.014 PubMed PMID: 33933412.
121. 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.* 7 luglio 2020;9(13):e015721. doi:10.1161/JAHA.119.015721 PubMed PMID: 32573325; PubMed Central PMCID: PMC7670519.
122. Bataiosu R, Hoss S, Scolari FL, Cooper C, Tsoi M, Brahmbhatt DH, et al. Clinical Significance of Postoperative Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Undergoing Septal Myectomy. *Can J Cardiol.* dicembre 2023;39(12):1931–7. doi:10.1016/j.cjca.2023.06.415 PubMed PMID: 37355230.
123. Tang B, Song Y, Cheng S, Cui H, Ji K, Zhao S, et al. In-Hospital Postoperative Atrial Fibrillation Indicates a Poorer Clinical Outcome after Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* 20 febbraio 2020;26(1):22–9. doi:10.5761/atcs.0a.19-00108 PubMed PMID: 31588075; PubMed Central PMCID: PMC7046928.
124. DeLurgio DB, Crossen KJ, Gill J, Blauth C, Oza SR, Magnano AR, et al. Hybrid Convergent Procedure for the Treatment of Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: Results of CONVERGE Clinical Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* dicembre 2020;13(12):e009288. doi:10.1161/CIRCEP.120.009288 PubMed PMID: 33185144.
125. 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.* 14 marzo 2023;147(11):850–63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534 PubMed PMID: 36335531.
126. Wessly P, Lazzara GE, Buergler JM, Nagueh SF. Early Observations on Effects of Mavacamten on Left Atrial Function in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

- Patients. JACC Cardiovasc Imaging. dicembre 2023;16(12):1633–4. doi:10.1016/j.jcmg.2023.06.008 PubMed PMID: 37452821.
127. 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. agosto 2015;17(8):837–45. doi:10.1002/ejhf.316 PubMed PMID: 26183688; PubMed Central PMCID: PMC4737264.
 128. Dominguez F, Climent V, Zorio E, Ripoll-Vera T, Salazar-Mendiguchía J, García-Pinilla JM, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. Int J Cardiol. 1 dicembre 2017;248:232–8. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.010 PubMed PMID: 28811092.
 129. Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, Rader F. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: A review. Heart Rhythm. febbraio 2021;18(2):297–302. doi:10.1016/j.hrthm.2020.09.018 PubMed PMID: 33022393.
 130. Zörner CR, Schjerning AM, Jensen MK, Christensen AH, Tfelt-Hansen J, Tønnesen J, et al. Understanding the incidence of atrial fibrillation and stroke in hypertrophic cardiomyopathy patients: insights from Danish nationwide registries. Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 2 luglio 2024;26(7):euae177. doi:10.1093/europace/euae177 PubMed PMID: 38917047; PubMed Central PMCID: PMC11242463.
 131. Hughes RK, Thornton GD, Malcolmson JW, Pierce I, Khoury S, Hornell A, et al. Accurate diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy using explainable advanced electrocardiogram analysis. Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 30 marzo 2024;26(4):euae093. doi:10.1093/europace/euae093 PubMed PMID: 38588067; PubMed Central PMCID: PMC11057018.
 132. Efremidis M, Bazoukis G, Vlachos K, Prappa E, Anastasakis A, Megarisiotou A, et al. Atrial substrate characterization in patients with atrial fibrillation and hypertrophic

- cardiomyopathy: Evidence for an extensive fibrotic disease. *J Electrocardiol.* 2021;69:87–92. doi:10.1016/j.jelectrocard.2021.06.001 PubMed PMID: 34619440.
133. Ahluwalia N, Honarbakhsh S, Assadi R, Martin S, Mohiddin S, Elliott PM, et al. Impact of Catheter Ablation on Atrial Fibrillation Burden and Symptoms in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* dicembre 2024;10(12):2690–700. doi:10.1016/j.jacep.2024.08.018
 134. Pierri A, Albani S, Merlo M, Buongiorno AL, Ricotti A, Grilli G, et al. Transcatheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Adv.* maggio 2024;3(5):100899. doi:10.1016/j.jacadv.2024.100899
 135. Stabile F, Jaramillo S, Hakkeem B, Arrighini GS, Cangemi S, Di Lisi D, et al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiol.* 1 novembre 2025;254:56–62. doi:10.1016/j.amjcard.2025.06.026 PubMed PMID: 40581132.
 136. Peters DC, Lamy J, Sinusas AJ, Baldassarre LA. Left atrial evaluation by cardiovascular magnetic resonance: sensitive and unique biomarkers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 18 dicembre 2021;23(1):14–30. doi:10.1093/ehjci/jeab221 PubMed PMID: 34718484; PubMed Central PMCID: PMC8685602.
 137. Maron BJ, Haas TS, Maron MS, Lesser JR, Browning JA, Chan RH, et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy and susceptibility markers for atrial fibrillation identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol.* 15 aprile 2014;113(8):1394–400. doi:10.1016/j.amjcard.2013.12.045 PubMed PMID: 24589281.