

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA: CHI L'AVREBBE MAI DETTO CHE È UNA MALATTIA GENETICA DELLE GIUNZIONI INTERCELLULARI?

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

Patologia Cardiovascolare, Università degli Studi di Padova.

La sequenza dello sviluppo delle conoscenze nel campo della cardiomiopatia aritmogena è un paradigma di come la Medicina progredisca solo apparentemente in maniera casuale, in quanto esiste, anche se non sempre avvertito, un preciso nesso evolutivo. Come è noto, la cardiomiopatia aritmogena è una malattia del muscolo cardiaco associata a disfunzione sia elettrica che meccanica (“cardiomiopatia”), che si presenta clinicamente con aritmie a rischio di morte improvvisa elettrica (“aritmogena”) e patologicamente con trasformazione fibroadiposa del miocardio, soprattutto ventricolare destro (“del ventricolo destro”) ¹ (Fig. 1).

Nel 1736 veniva pubblicata postuma, a Napoli, l'opera monumentale di Giovanni Maria Lancisi “De Motu Cordis et Aneurysmatibus” ² (Fig. 2). Nel capitolo (*caput*) V, intitolato “De Hereditaria ad Cordis Aneurysmata Constitutione: De Cordis Prolapsu” paragrafo (*propositio*) XLVII dal titolo “Exponuntur Exempla Hereditaria ad Cordis Aneurysmata Constitutionis” (esporremo alcuni esempi ereditari di predisposizione agli aneurismi del cuore), veniva riportata la storia di una famiglia di quattro generazioni con palpitazioni, scompenso cardiaco, dilatazione e aneurismi del ventricolo destro, e soprattutto morte improvvisa.

Il primo caso nell'era moderna venne pubblicato da Osler nel 1905 ³ con il nome di “parchment heart” (cuore pergamenaceo) e lo stesso caso nuovamente da Segal nel 1950 ⁴. È interessante notare come si trattasse di un cuore con coinvolgimento biventricolare, come si evince anche dalle illustrazioni che accompagnano la pubblicazione. C'è una bellissima raffigurazione poetica della malattia del 1872, descritta da George Eliot nel suo “Middlemarch” ⁵, «*You are suffering from what is called fatty degeneration of the heart, a disease which was first described by Laennec... It is my duty to tell you that death from the disease is often sudden...*» («*Tu sei affetto da quella che è chiamata degenerazione grassa del cuore, malattia già descritta da Laennec... È mio*



Fig. 1. Quadri macroscopici e microscopici di cardiomiopatia aritmogena.
a) Ventricolo sinistro macroscopicamente sano; b) Ventricolo destro con aneurisma transluminabile; c) Atria miocardica con sostituzione fibroadiposa transmurale all'esame istologico nella parete libera del ventricolo destro.



Fig. 2. Ritratto e opera di Giovanni Maria Lancisi, dove è riportata per la prima volta la storia di una famiglia di quattro generazioni con cardiomiopatia aritmogena.

dovere informarti che la morte dovuta a questa malattia è spesso improvvisa...»).

Nel 1952 Uhl pubblicava nel Bulletin of Johns Hopkins Hospital ⁶ il caso di un infante di 6 mesi con una malformazione cardiaca precedentemente mai descritta, ovvero l'assenza pressoché totale del miocardio nel ventricolo destro («A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of myocardium of the right ventricle»). Il cuore venne descritto come estremamente ingrandito, con il ventricolo destro dilatato, assenza del miocardio, epicardio ed endocardio pressoché adiacenti con parete papiracea ("paper-thin"), endocardio spalmato da trombo e assenza di infiltrato infiammatorio. Si trattava pertanto di un difetto strutturale ("assenza di miocardio") presente già alla nascita, ovvero di una cardiopatia congenita. Va sottolineato come questo bambino non fosse affetto da aritmie, bensì da scompenso cardiaco congestizio. Il termine "malattia di Uhl" è stato in seguito impropriamente impiegato per descrivere la cardiomiopatia aritmogena, che invece non è una cardiopatia congenita bensì un processo distrofico acquisito con il tempo e geneticamente determinato.

Nel 1961, il Prof. Sergio Dalla Volta, dell'Università di Padova, segnalava l'esistenza di pazienti che all'esame emodinamico presentavano una curva di pressione ventricolare destra di tipo atriale ("auricularization of right ventricular pressure curve"), in assenza di significative aritmie e con quadro di scompenso ventricolare destro ⁷ (Fig. 3). Questa osservazione venne confermata successivamente anche in altri pazienti nel 1964 ⁸. È interessante ricordare come il paziente originale descritto dal Prof. Dalla Volta sia stato sotto-



Fig. 3. Il primo caso descritto a Padova dal Professor Sergio Dalla Volta nel 1961, sottoposto a trapianto cardiaco 35 anni dopo. A) Lavoro originale; b) Foto del professor Dalla Volta; c,d) Risonanza magnetica ex vivo e foto macroscopica del cuore da cardiectomia per trapianto cardiaco.

posto a trapianto cardiaco nel 1995 e come il cuore presentasse un aspetto papiraceo del ventricolo destro, enormemente dilatato, mentre il ventricolo sinistro fosse pressoché di dimensioni conservate (Fig. 3).

Il primo caso autoptico all'Università di Padova risale al 1970, in una donna di 43 anni, deceduta per embolia polmonare. Il referto di autopsia (effettuata dal Prof. Vito Terribile) parla non solo di ventricolo destro estremamente dilatato, con trombosi murale e "adipositas cordis", ma anche di miocardiosclerosi del ventricolo sinistro (Fig. 4).

Il peculiare carattere di disfunzione elettrica nella malattia venne enfatizzato nel 1978 da Fontaine, che per primo registrò il ritardo di depolarizzazione caratterizzato da un'onda distinta, al termine del complesso QRS, che chiamò onda epsilon ⁹.

Nel 1982 Frank Marcus, insieme a Guy Fontaine e Robert Frank a Parigi, riportarono una serie di 24 casi, tutti adulti, caratterizzati da aritmie ventricolari destre, spesso sotto forma di tachicardie ventricolari tipo blocco di branca sinistra ¹⁰. Si trattava della prima descrizione del quadro clinico della malattia, che metteva in luce la disfunzione elettrica in assenza di ischemia miocardica. Questi autori individuaronò nel ventricolo destro la sede dello sviluppo di aneurismi (entrata, apice e uscita del ventricolo destro), conosciuta da allora con il nome di "triangolo della displasia". Essi impiegarono il termine "displasia" sia per descrivere la natura, a loro avviso congenita, del processo patologico sia per sottolineare la diversa composizione citologica del miocardio (fibroadiposi).

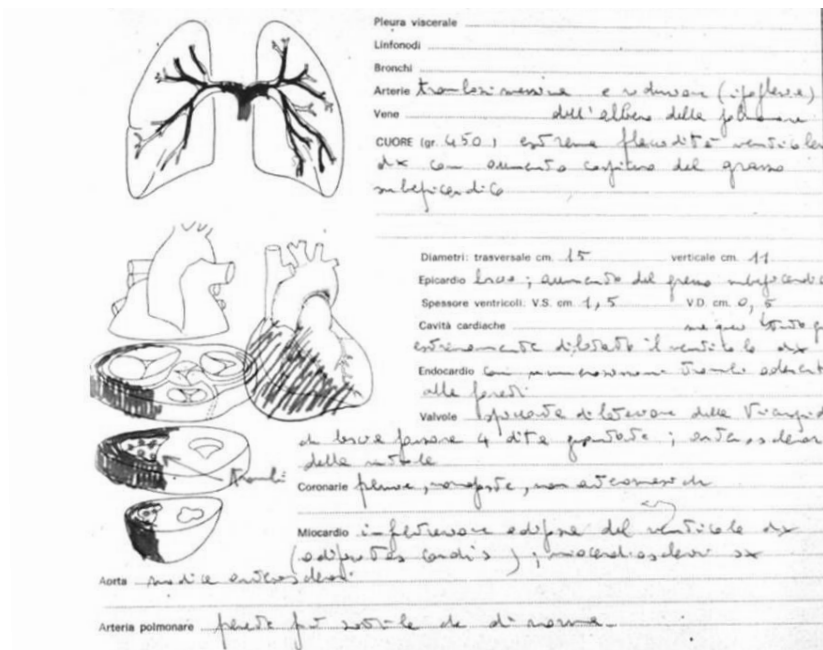


Fig. 4. Verbale del primo caso autoptico di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro all'Università di Padova (autopsia effettuata dal Prof. Vito Terribile nel 1970).

Nel frattempo, a Padova, Andrea Nava cominciava a raccogliere una serie di famiglie ¹¹ con un quadro clinico simile a quello descritto da Marcus e Fontaine. Essi compresero così come si fosse di fronte ad una malattia mendeliana autosomica dominante, con penetranza variabile, fornendo la prima dimostrazione che si trattava di una malattia monogenica. Nava et al dimostrarono successivamente che la forma familiare si manifesta con segni e sintomi verso l'età adolescenziale, confermando il fenotipo tardivo ed acquisito del processo patologico, anche se geneticamente determinato ¹².

Sempre a Padova, contemporaneamente, Gaetano Thiene iniziava ad effettuare autopsie di giovani deceduti improvvisamente con malattia del ventricolo destro. Significativa è la prima osservazione di un medico neolaureato, deceduto improvvisamente durante una partita di tennis nel Maggio 1979. Il giovane si fermò all'estremità del campo di gioco prendendosi il polso e stramazando al suolo. Il 4 Ottobre 1978, alla vigilia dell'esame di Clinica Medica, aveva scritto sul suo diario "*tachicardia ventricolare tipo blocco di branca sinistra*" molto probabilmente non si trattava di un appunto di studio, bensì della diagnosi ECG che gli era stata fatta quel giorno in occasione di un episodio di palpitazione. La fidanzata raccontò successivamente che palpitazioni erano state avvertite dal giovane anche durante rapporti sessuali.

Nell'articolo pubblicato da Gaetano Thiene nel New England Journal of Medicine del Gennaio 1988, dal titolo "Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in the young" ¹³, la cardiomiopatia aritmogena risultava sorprendentemente essere la principale causa di morte improvvisa nei giovani (20%) ed avvenire quasi costantemente sotto sforzo. L'ECG, quando disponibile, mostrava alterazioni con onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre ed extrasistoli/tachicardie ventricolari tipo blocco di branca sinistra. La morte improvvisa aveva rappresentato spesso il primo segno della malattia.

Nell'editoriale di Barry Maron, che accompagnava la pubblicazione, la cardiomiopatia del ventricolo destro veniva riconosciuta come un'altra causa, fino allora negletta, di morte improvvisa nel giovane ¹⁴.

Una lettera, sul New England Journal of Medicine, di una coppia di medici dell'isola di Naxos ¹⁵, riferendosi all'articolo di Thiene, richiamava l'attenzione su una malattia da loro pubblicata già nel 1986 sul British Heart Journal ¹⁶, pure caratterizzata da un quadro clinico simile alla cardiomiopatia aritmogena, avente una trasmissione eredo-familiare autosomica recessiva e caratterizzata da un interessamento cutaneo sotto forma di cheratosi palmo-plantare e capelli riccioluti. Studi anatomico-patologici confermarono l'identità della patologia cardiaca della cosiddetta "malattia di Naxos" con quella della cardiomiopatia aritmogena ¹⁷. Non fu subito colto il possibile legame fra l'interessamento cardiaco e cutaneo, ovvero i tratti citologici simili fra cardiomiocita e cellula epidermica. Enormi progressi vennero fatti negli anni '90 nella diagnostica clinica, con l'impiego dell'ecocardiografia, dell'angiografia, dell'ECG ad alta risoluzione, della risonanza magnetica, della biopsia endomiocardica ¹⁸.

Nel 1990 Domenico Corrado dimostrò come la cardiomiopatia aritmogena rappresentasse una vera calamità fra gli atleti ¹⁹. Riconosciuta da Cristina Basso ²⁰ la natura distrofica del processo patologico, la cardiomiopatia aritmogena venne inclusa fra le cardiomiopatie nella nuova classificazione della WHO ²¹. Successivamente, la stessa descrisse la cardiomiopatia aritmogena in modelli animali spontanei, quali cani e gatti ^{22,23}.

La comunità scientifica, nazionale e internazionale, guardava con scetticismo l'interesse su questa nuova malattia, che si andava delineando distinta da altre malattie non ischemiche del muscolo cardiaco. Molti furono i critici e i detrattori, che sostenevano come la scuola Padovana enfatizzasse a dismisura un'entità nosografica non meglio definita e di difficile diagnosi. Ma molti di essi dovettero poi riconoscere l'evidenza di una malattia apparentemente minore ma a rischio incombente di aritmie ventricolari maligne. È proprio vera l'affermazione di Mevil C. Sosman «You see only what you look for; you recognize only what you know» (*vedi solo quello che cerchi, riconosci solo quello che sai*). Sir James Mackenzie, a questo proposito, affermava «There are three stages in the history of every medical discovery. When it is first announced, people say that it is not true. Then, a little later, when its truth has been borne in on them, so that it can no longer be denied, they say it is not important. After that, if its importance becomes sufficiently obvious, they say that anyhow it is not new» (*Ci sono tre stadi nella storia di ogni scoperta in Medicina. Quando viene annunciata per la prima volta, la gente dice che non è vera. Poco dopo, quando la verità affiora al punto che non può essere più negata, gli stessi affermano che non è così importante. Dopo di che, se l'importanza diventa ovvia, essi dicono che comunque non è una novità*).

Nel 1994 vennero definiti i criteri diagnostici. In mancanza di un singolo "gold standard", la diagnosi risulta dalla sommatoria di criteri maggiori e minori di malattia: storia familiare di malattia e/o morte improvvisa, alterazioni ECG della depolarizzazione, conduzione e ripolarizzazione, aritmie ad origine ventricolare destra, alterazioni morfo-funzionali del ventricolo destro, evidenza di sostituzione fibroadiposa nel miocardio ventricolare destro ²⁴. L'impiego di questi criteri diagnostici risulterà particolarmente utile nell'identificazione di soggetti affetti durante l'esame per idoneità allo sport e determinante nella prevenzione, con un netto calo di morte improvvisa negli atleti ²⁵.

Altri fondamentali passi avanti vennero fatti con l'impiego della risonanza magnetica con "gadolinio" per l'identificazione della sostituzione fibroadiposa ²⁶ e con l'impiego del mappaggio elettro-anatomico nell'identificazione di aree a scarso voltaggio elettrico, corrispondenti alla trasformazione fibroadiposa del miocardio ventricolare destro ²⁷. L'impiego del defibrillatore impiantabile è risultato particolarmente efficace nella prevenzione secondaria della morte improvvisa, con 25% dei soggetti ad alto rischio salvati da morte improvvisa con elettroshock e ritorno a ritmo sinusale dopo episodio di tachi-fibrillazione ventricolare ²⁸.

Ma gli sviluppi più affascinanti sono venuti dalla genetica. Una volta riconosciuto che la malattia era monogenica, con le tecniche di associazione (linkage analysis) fu possibile individuare diverse regioni cromosomiche e successivamente, con la scoperta di geni malattia, confermare l'eterogeneità genetica (geni multipli, stessa espressione fenotipica) ²⁹⁻³⁶. Furono comunque i ricercatori di Naxos, in collaborazione con il gruppo di Bill McKenna di Londra, ad intuire come il legame nella loro forma recessiva, tra alterazioni cutanee e miocardiche, potesse risiedere in un difetto dei desmosomi. Ricercatori dermatologi, studiosi di cheratosi palmoplantare ereditaria, avevano localizzato le proteine difettose nel desmosoma, apparato di giunzione intercellulare comune al cardiomiocita e all'epitelio. Costruendo un topo knock-out per plakoglobina ³⁷, una γ -catenina del desmosoma il cui gene era localizzato nel cro-

mosoma 17, osservarono come la sua rimozione (knock-out) avesse effetti devastanti nel cuore già in età embrionale, portando a scomparsa dei desmosomi e a rottura spontanea del cuore. I ricercatori di Naxos, in base a queste osservazioni, individuaronò nello stesso locus il gene della malattia di Naxos³⁸, che successivamente venne dimostrato, con il sequenziamento genico, corrispondere ad una delezione del gene della plakoglobina²⁹. Si trattava pertanto della prima dimostrazione che la cardiomiopatia aritmogena, nella sua forma recessiva, fosse dovuta ad un difetto genetico di una proteina desmosomiale.

Contemporaneamente veniva dimostrato come un'altra sindrome eredo-familiare cardiocutanea, a carattere recessivo, descritta in Ecuador da Luis Carvajal Huerta, fosse dovuta ad una mutazione della desmoplakina³⁹. La morte improvvisa in un bambino della stessa famiglia descritta originariamente da Carvajal, permise lo studio del cuore inviato a St. Louis a Jeff Saffitz e consentì a Gaetano Thiene, mediante un viaggio finalizzato allo scopo, di dimostrare trattarsi di una cardiomiopatia aritmogena biventricolare, con interessamento aneurismatico tipico del ventricolo destro, dilatazione e trombosi murali del ventricolo sinistro, e con trasformazione prevalentemente fibrosa del miocardio⁴⁰.

L'immediata verifica genetica, nelle famiglie del Prof. Nava a Padova, portò Alessandra Rampazzo all'identificazione di mutazioni nel gene di desmoplakina anche nelle forme autosomiche dominanti di cardiomiopatia aritmogena⁴¹. Correlazioni genotipo-fenotipo con esemplari anatomici evidenziano, per la prima volta nella cardiomiopatia aritmogena, il coinvolgimento frequente e prevalente del ventricolo sinistro in soggetti portatori di mutazioni nel gene di desmoplakina⁴², al punto che oggi è preferibile parlare di cardiomiopatia aritmogena, sacrificando la specificazione "ventricolare destra".

Nel frattempo una forma di cardiomiopatia aritmogena con tachicardie polimorfe da sforzo era stata associata nel 2001 ad una mutazione missenso del gene del recettore rianodinico-2, deputato al rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmico liscio per l'accoppiamento eccito-contrazione⁴³. Successivamente venne dimostrato che in realtà non si trattava della tipica cardiomiopatia aritmogena, bensì di una cardiomiopatia aritmica identificabile con la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica descritta per la prima volta da Coumel nel 1978⁴⁴.

Tutti gli altri geni che codificano proteine del disco intercalare vennero successivamente indagati in pazienti affetti da cardiomiopatia aritmogena, forma autosomico-dominante non sindromica, e trovati mutati in percentuale variabile: plakofillina-2, desmogleina-2, desmocollina-2⁴⁵⁻⁴⁸.

La cardiomiopatia aritmogena venne così definitivamente inquadrata come una malattia genetica delle giunzioni intercellulari, che nelle forme recessive può essere associata a manifestazioni cutanee (cosiddette sindromi cardiocutanee) (Fig. 5).

Studi di microscopia elettronica in biopsie di pazienti con cardiomiopatia aritmogena e difetti genetici delle proteine giunzionali hanno rivelato alterazioni ultrastrutturali dei desmosomi, ipotizzando una possibile rottura dei dischi intercalari quale causa di morte cellulare, acquisita progressivamente ma geneticamente determinata⁴⁹.

Trovati i geni malattia (per ora solo nel 50% dei casi eredo-familiari clinicamente affetti) si sono aperti due grandi filoni di ricerca⁵⁰.

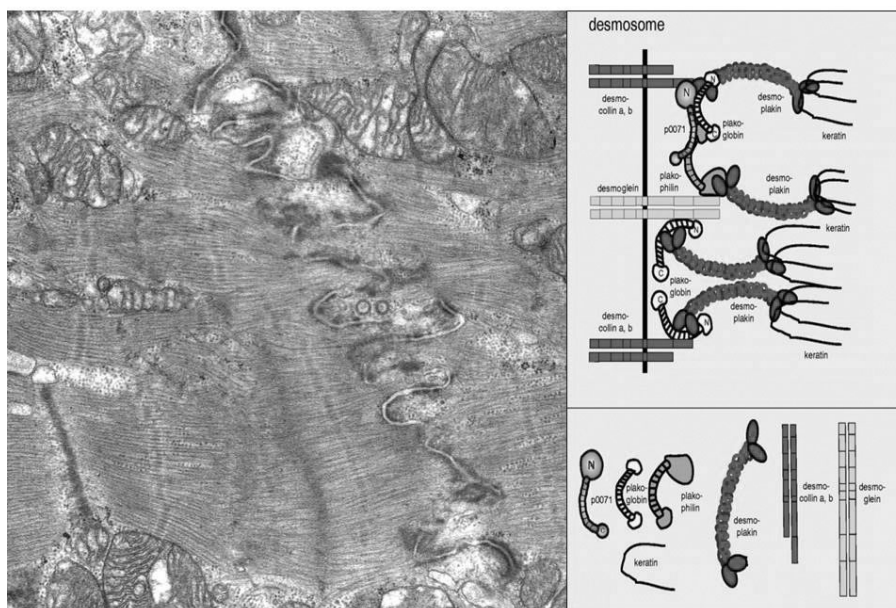


Fig. 5. Disco intercalare alterato alla microscopia elettronica (a) e schema del desmosoma alla giunzione meccanica (b) con le varie proteine coinvolte da mutazioni patogene.

Il primo è rappresentato dalla potenzialità di screening genetico delle famiglie dei pazienti con gene malato, per la diagnosi precoce e per l'identificazione dei cosiddetti portatori sani, ovvero dei soggetti che non hanno ancora espresso clinicamente la malattia ma che potrebbero essere a rischio di svilupparla. Altrettanto importante è l'individuazione, attraverso screening genetico, dei soggetti sani (non-portatori del gene malattia, ovvero il 50% secondo le leggi mendeliane della trasmissione autosomica dominante), per la loro rassicurazione riguardo lo stile di vita e l'assenza di rischio di ricorrenza di malattia nei discendenti.

Lo screening genetico comincia ad essere impiegato anche per l'idoneità allo sport, nei giovani appartenenti a famiglie con cardiomiopatia aritmogena e mutazione nota.

La seconda strada è la generazione di topi transgenici con il gene malattia (knock-in, knock-out, sovra-espressione). In tempi recenti, sono stati generati e studiati topi mutati per i geni di plakoglobina, desmoplakina e plakofilina. Per di più, Kalliopi Pilichou di Padova ha generato, in collaborazione al gruppo di Connie Bezzina di Amsterdam, un topo transgenico per desmogleina-2⁵¹. In questo modello animale è stata riprodotta e studiata la stessa mutazione individuata in uno dei pazienti affetti studiati dal Prof. Nava⁴⁶. La somiglianza della malattia riprodotta nel topo con la cardiomiopatia aritmogena dell'uomo è davvero impressionante: sostituzione fibrosa, dilatazione e aneurismi ventricolari, aritmie, morte improvvisa, tutte manifestazioni clinico-patologiche che compaiono a distanza dalla nascita, riproducendo pertanto l'origine e la progressione della malattia in relazione all'età.



Fig. 6. Il gruppo di studio interdisciplinare europeo della cardiomiopatia aritmogena a Naxos, Grecia nel 1998. Si riconoscono da sinistra: Barbara Bauce, Guy Fontaine, Cristina Basso, Nikos Protonotarios, Gaetano Thiene, Katarzyna Wlodarska, Andrea Nava, Elzbieta Czarnowska, Thomas Wichter, Loizos Antoniades, Gian Antonio Danieli, Bill McKenna.

La generazione di topi transgenici potrà contribuire non solo alla comprensione degli eventi patogenetici, dei quali per ora si conosce ancora molto poco, ma anche all'individuazione di possibili interventi terapeutici non meramente sintomatici. La terapia attuale infatti è palliativa ed è sostanzialmente rappresentata dalla cura e prevenzione delle aritmie (farmaci, ablazione, defibrillatori)⁵². Bloccare l'origine e la progressione del fenomeno biologico che sta alla base di questa cardiomiopatia geneticamente determinata sarà possibile solo quando comprenderemo i meccanismi molecolari della malattia.

I risultati finora ottenuti e quelli futuri sono stati e saranno possibili anche grazie a progetti internazionali che hanno consentito il continuo confronto e la sana competizione tra tutti gli studiosi coinvolti nella ricerca, diagnosi e cura della cardiomiopatia aritmogena⁵³ (Fig. 6).

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups, and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16
- 2) *Lancisi G. M.* De motu cordis et aneurysmatibus. Caput V, 1736
- 3) *Osler W.* The Principles and Practice of Medicine, 6th eds 1905; p 820
- 4) *Segal H.N.* "Parchment Heart" (Osler), *Am Heart J* 1950; 40:948-950
- 5) *Eliot G.* Middlemarch: A Casebook Swinden, Patrick (ed.) 1872

- 6) *Uhl H.S. M.* A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of myocardium of the right ventricle. *John Hopkins Hospital Bull* 1952; 91:197-209
- 7) *Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E.* "Auricularization" of the right ventricular pressure curve. *Am Heart J* 1961; 61:25
- 8) *Dalla Volta S, Fameli O, Maschio G.* The clinical and hemodynamic syndrome of auricularisation of the right ventricle. (Apropos of 4 personal cases). *Arch Mal Coeur Vaiss* 1965; 58:1129-43
- 9) *Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Vedel J, Grosogoeat Y, Cabrol C, Facquet J.* Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: Study of mechanisms and selection for surgery. In: *Kulbertus HE* (ed.): *Re-entrant arrhythmias: Mechanisms and Treatment*. Lancaster, PA, MTP Publishers 1977; 334-350
- 10) *Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosogoeat Y.* Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; 65:384-398
- 11) *Nava A, Thiene G, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Buja GF, Martini B, Stritoni P, Fasoli G.* Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:1222-28
- 12) *Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli GA, Thiene G.* Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2226-33
- 13) *Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N.* Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *New Engl J Med* 1988; 318:129-133
- 14) *Maron BJ.* Right Ventricular Cardiomyopathy: another cause of sudden death in the young. *New Engl J Med* 1988; 318:178-180
- 15) *Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Scampardonis G.* Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 319:174-176
- 16) *Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, Alexopoulous D, Gezerlis P, Simitsis S, Scampardonis G.* Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J* 1986; 56:321-326
- 17) *Basso C, Tsatsopoulou A, Thiene G, Anastasakis A, Valente M, Protonotarios N.* "Petrified" right ventricle in long-standing Naxos arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104:E132-133
- 18) *Nava A, Rossi L, Thiene G.* *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy /Dysplasia*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science BV 1997
- 19) *Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N.* Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990; 89:588-596
- 20) *Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996; 94:983-991
- 21) *Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyaryfas I, Martin I, Nordet P.* Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-2
- 22) *Fox PR, Maron BJ, Basso C, Liu SK, Thiene G.* Spontaneously occurring arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the domestic cat: A new animal model similar to the human disease. *Circulation* 2000; 102:1863-70
- 23) *Basso C, Fox PR, Meurs KM, Towbin JA, Spier AW, Calabrese F, Maron BJ, Thiene G.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: a new animal model of human disease. *Circulation* 2004; 109:1180-85

- 24) *McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71:215-218
- 25) *Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G.* Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296:1593-1601
- 26) *Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, Rosen B, Lima JA, Calkins H, Bluemke DA.* Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:98-103
- 27) *Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, Tarantini G, Napolitano M, Turrini P, Ramondo A, Daliento L, Nava A, Buja G, Iliceto S, Thiene G.* Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy /displasia. *Circulation* 2005; 111:3042-50
- 28) *Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanolto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes NA 3rd, Buja G, Thiene G.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003; 108:3084-91
- 29) *McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, Norman M, Baboonian C, Jeffery S, McKenna WJ.* Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; 355:2119-24
- 30) *Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, Zimbello R, Simonati B, Basso C, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA.* Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1200-06
- 31) *Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S, Grossmann KS, Drenckhahn J, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L.* Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004; 36:1162-64
- 32) *Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, Bauce B, Carraro G, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA, Rampazzo A.* Regulatory mutations in transforming growth factor-beta 3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res* 2005; 65:366-373
- 33) *Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, Frigo G, Vettorri A, Valente M, Towbin J, Thiene G, Danieli G A, Rampazzo A.* Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113: 1171-79
- 34) *Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, McKenna W J.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet* 2006; 79:978-984
- 35) *Asimaki A, Syrris P, Wichter T, Matthias P, Saffitz J E, McKenna W J.* A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2007; 81:964-973
- 36) *Merner N D, Hodgkinson K A, Haywood A F M, Connors S, French V M, Drenckhahn J-D, Kupprion C, Ramadanova K, Thierfelder L, McKenna W, Galla-*

- gher B, Morris-Larkin L, Bassett A S, Parfrey P S, Young T-L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet* 2008; 82:809-821
- 37) Ruiz P, Brinkmann V, Ledermann B, Behrend M, Grund C, Thalhammer C, Vogel F, Birchmeier C, Günthert U, Franke WW, Birchmeier W. Targeted mutation of plakoglobin in mice reveals essential functions of desmosomes in the embryonic heart. *J Cell Biol* 1996; 135:215-225
- 38) Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Needham EW, Houlston RS, Cliff S, Otter MI, Murday VA, Mattu RK, McKenna WJ. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation* 1998; 97:2049-58
- 39) Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, Whittock N, Leigh IM, Stevens HP, Kelsell DP. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000; 9:2761-66
- 40) Kaplan SR, Gard JJ, Carvajal-Huerta L, Ruiz-Cabezas JC, Thiene G, Saffitz JE. Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13:26-32
- 41) Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, Zimbello R, Simionati B, Basso C, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1200-06
- 42) Bauce B, Basso C, Rampazzo A, Beffagna G, Daliento L, Frigo G, Malacrida S, Settimo L, Danieli G, Thiene G, Nava A. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J* 2005; 26:1666-75
- 43) Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, Larderet G, Brahmhatt B, Brown K, Bauce B, Muriago M, Basso C, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001; 10:189-194
- 44) Coumel P, Fidelle J and Lucet V. Catecholamine-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978; 40 (Suppl):28-37
- 45) Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S, Grossmann KS, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004; 36:1162-64
- 46) Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, Frigo G, Vettorri A, Valente M, Towbin J, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113:1171-79
- 47) Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet* 2006; 79:978-984
- 48) Beffagna G, De Bortoli M, Nava A, Salamon M, Lorenzon A, Zaccolo M, Mancuso L, Sigalotti L, Bauce B, Occhi G, Basso C, Lanfranchi G, Towbin JA, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Missense mutations in desmocollin-2 N-terminus, associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, affect intracellular localization of desmocollin-2 in vitro. *BMC Med Genet* 2007; 8:65.
- 49) Basso C, Czarnowska E, Della Barbera M, Bauce B, Beffagna G, Wlodarska EK,

- Pilichou K, Ramondo A, Lorenzon A, Wozniak O, Corrado D, Daliento L, Danieli GA, Valente M, Nava A, Thiene G, Rampazzo A.* Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J* 2006; 27:1847-54
- 50) *Marcus FI, Nava A, Thiene G.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: recent advances. Milan: Springer Verlag, 2007
- 51) *Pilichou K, Basso C, Remme CA, Bauce B, Campian ME, de Bakker MTJ, Tan HL, Wilde AAM, Thiene G, Bezzina CR.* Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: morphofunctional phenotype in Desmoglein_2 transgenic mice. *Eur Heart J* 2008; 29(Abstract Supplement):739
- 52) *Thiene G, Bauce B, Corrado B, Nava A, Basso C.* La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. I farmaci antiaritmici e la rinuncia agli sforzi fisici intensi sono sufficienti per rendere "buona" la prognosi? *Atti XXIII Simposio Conoscere e Curare il Cuore, Essebiemme Editore, Noceto (PR) 2006, 187-196*
- 53) *Basso C, Wichter T, Danieli GA, Corrado D, Czarnowska E, Fontaine G, McKenna WJ, Nava A, Protonotarios N, Antoniadis L, Wlodarska K, D'Alessi F, Thiene G.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical registry and database, evaluation of therapies, pathology registry, DNA banking. *Eur Heart J* 2004; 25:531-4