

È POSSIBILE PREVENIRE LA MORTE IMPROVVISA NEL GIOVANE?

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

**Dipartimento di Scienze Medico Diagnostiche e Terapie Speciali,
Università degli Studi di Padova.**

Il drammatico evento della morte improvvisa, ovvero quel decesso che avviene istantaneamente (entro un'ora dall'esordio dei sintomi) in soggetti sani o il cui stato di malattia non faceva presagire un esito così repentino¹, non risparmia i giovani. La frequenza riportata è di 1-8 su 100.000 giovani/anno nell'intervallo di età fra 1-35 anni^{2,3}. Il paradosso è che la morte improvvisa può colpire giovani sportivi dalle capacità anche eccezionali di prestazione meccanica cardiovascolare⁴. Essi sono portatori di malattie occulte che rendono vulnerabile il cuore a cortocircuiti elettrici, in grado di scatenare una fibrillazione ventricolare con arresto cardiaco⁵.

Il rischio di morte improvvisa è tre volte più frequente nei giovani atleti che in quelli sedentari²; ciò non è dovuto allo sforzo per sé (la fatica e l'affanno sono fattori autolimitanti), bensì all'esistenza di malattie mascherate. Esse possono manifestarsi con sintomi anche apparentemente minori (palpitazioni, dolori di petto, vertigini, sincope), che non vanno però sottovalutati in quanto possono rappresentare un campanello d'allarme. Spesso, infatti, la morte improvvisa può essere la prima e ultima manifestazione di malattia.

Malattie a rischio di morte improvvisa nel giovane

Malattie delle arterie coronarie

Rappresentano il 25-30% (Fig.1) di tutte le morti improvvise giovanili. Possono essere di natura congenita (*anomalie congenite delle arterie coronarie*, di origine e decorso)^{6,7} oppure acquisita (*aterosclerosi coronarica precoce*)^{8,9}. In quest'ultimo caso, esistono fattori predisponenti (familiarità, fumo, obesità, ipertensione) che dovrebbero consigliare l'esame del sangue per il profilo lipidico (colesterolo). La diagnosi di malattia coronarica purtroppo può

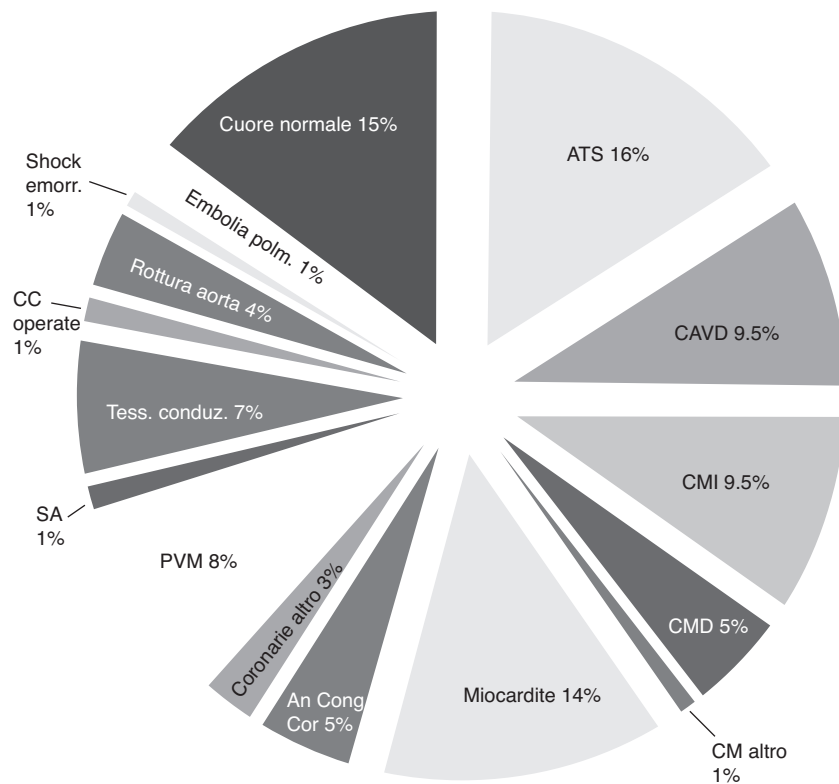


Fig. 1. Distribuzione percentuale delle varie cause di morte improvvisa giovanile in circa 500 casi studiati nella Regione Veneto dal 1980.

sfuggire all'elettrocardiografia (ecg) e necessitare di una visualizzazione dell'albero arterioso coronarico per l'identificazione.

Malattie del miocardio

Sono generalmente malattie eredo-familiari (e pertanto trasmissibili), dovute a difetti di geni che codificano proteine fondamentali per la struttura e funzione dei cardiomiociti. Rendono conto del 30-40% delle morti improvvise giovanili.

La *cardiomiopatia ipertrofica* è caratterizzata da un'ipertrofia asimmetrica del ventricolo sinistro, dovuta a difetti genetici delle proteine contrattili (malattie del sarcomero). Dà alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche ed è facilmente diagnosticabile attraverso un ecocardiogramma (Eco)¹⁰. Sotto sforzo, e non solo, può dar luogo all'insorgenza di tachiaritmie, fibrillazione ventricolare e morte improvvisa¹¹.

La cardiomiopatia aritmogena è invece una malattia prevalente del ventricolo destro, dovuta a difetti dei geni che codificano proteine che tengono adesi i cardiomiociti a livello delle giunzioni intercellulari (malattia del desmoso-

ma) ¹². Il miocardio muore progressivamente e va incontro a sostituzione da parte di tessuto connettivo e adiposo ¹³. È caratterizzata da tipiche anomalie ecg della depolarizzazione e ripolarizzazione e da grossolane alterazioni morfofunzionali all'Eco ¹². L'alterazione scatena aritmie, anche fatali, soprattutto sotto sforzo ¹⁴.

La miocardite è un'inflammazione del miocardio, abitualmente dovuta ad infezioni virali ¹⁵. Si accompagna generalmente a febbre e lo sforzo fisico può precipitare una morte improvvisa. I giovani, durante un attacco febbrile, dovrebbero astenersi dall'attività sportiva.

Malattie delle valvole cardiache

Rendono conto del 10% delle morti improvvise nei giovani ¹⁶.

Il *prolasso della valvola mitrale*, inteso come ispessimento ed esuberanza dei lembi della valvola mitrale, può associarsi ad aritmie cardiache, anche minacciose per la vita ⁴. Si sospetta all'auscultazione del cuore e si diagnostica facilmente con l'ecocardiografia. Sono state descritte forme eredo-familiari e l'unico gene identificato finora in una forma legata al cromosoma X codifica la filamina A ¹⁷.

La *stenosi valvolare aortica* dà segno di sé con un soffio cardiaco ben udibile e si accompagna a ipertrofia del ventricolo sinistro, visibile all'ecg e all'Eco. Può manifestarsi con sincope e anche arresto cardiaco improvviso sotto sforzo ¹⁸.

Malattie del tessuto di conduzione del cuore

Un 3-4% delle morti improvvise giovanili è imputabile ad anomalie del tessuto di conduzione ¹⁶. Il cuore si contrae perché eccitato da uno stimolo elettrico, che si origina e distribuisce lungo tutto il miocardio mediante un circuito specializzato. La *preeccitazione ventricolare*, legata all'esistenza di fascicoli atrio-ventricolari anomali (cosiddetta *sindrome di Wolff-Parkinson-White*), è ben visibile all'ecg sotto forma di PQ corto e onda delta ¹⁹. È un difetto congenito, non ereditario. La connessione anomala può essere interrotta senza grossi pericoli attraverso una "ablazione" effettuata da un catetere introdotto nelle cavità cardiache.

Il *blocco atrio-ventricolare*, spesso di origine ereditaria, può manifestarsi eccezionalmente in età giovanile ed è facilmente curabile con un pace-maker. La forma eredo-familiare è dovuta ad una progressiva fibrosi del fascio di His e delle branche per una mutazione del canale del sodio ²⁰.

Malattie dei canali ionici

Complessivamente, le malattie dei canali ionici spiegano il 15-20% delle morti improvvise giovanili. Trattasi di malattie eredo-familiari nelle quali il cuore non presenta alterazioni strutturali ed è apparentemente normale. Mostra solo alterazioni elettrocardiografiche della depolarizzazione-ripolarizzazione legate a difetti genetici dei canali che aprono e chiudono i flussi di sodio, potassio e calcio attraverso le membrane dei cardiomiociti. Appartengono a questa categoria la *sindrome del QT lungo* ²¹ e la *sindrome del QT corto* (il QT è l'intervallo fra le onde di depolarizzazione e ripolarizzazione all'elettrocardio-

gramma)²², nonché la *sindrome di Brugada con sopraslivellamento del ST*²³. Esse sono legate a difetti genetici delle pompe del potassio e del sodio, facilmente identificabili all'ecg.

La *sindrome catecolaminergica* è invece dovuta a difetti genetici del rilascio del calcio dalle cisterne sarcoplasmatiche dei cardiomiociti (il calcio è lo ione che accoppia l'eccitazione elettrica alla contrazione meccanica)^{24,25}. È una malattia particolarmente infida e maligna perché non dà segni di sé all'elettrocardiogramma a riposo, ma solo in quello da sforzo, quando si supera la soglia di 120-125 battiti al minuto, anche per emozione, potendo scatenare una fibrillazione ventricolare²⁶.

Cardiopatie congenite

Spiegano l'1-2% delle morti improvvise giovanili. Tutte le cardiopatie congenite, particolarmente quelle operate, sono caratterizzate da un certo grado di instabilità elettrica del cuore, che le pone particolarmente a rischio sforzo fisico²⁷. Lo sviluppo di una sindrome di Eisenmenger aggrava la situazione.

Malattie dell'aorta

Rendono conto del 4-5% di tutte le morti improvvise. L'aorta, la grande "autostrada" della circolazione arteriosa, che nasce dal ventricolo sinistro e distribuisce sangue a tutto l'organismo, può improvvisamente esplodere per una fragilità delle sue pareti. È il caso della *sindrome di Marfan*, malattia eredo-familiare mendeliana dominante dovuta a mutazioni del gene della fibrillina, e della *valvola aortica bicuspid*, cardiopatia congenita abitualmente non trasmissibile^{4,18}. Entrambe le malattie sono associate ad una dilatazione dell'aorta ascendente e la diagnosi è affidata all'ecocardiografia^{28,29}.

Diagnosi precoce

La maggior parte di queste patologie cardiache occulte sono sospettabili all'ecg (cardiomiopatie, blocchi, preeccitazione ventricolare, malattie dei canali ionici, etc.).

L'impiego dell'ecg può pertanto servire per identificare i soggetti a rischio e risultare salvavita.

L'introduzione della legge in Italia, dal 1980³⁰, che prevede la visita medica obbligatoria per l'idoneità allo sport agonistico con l'impiego dell'ecg, ha portato ad una riduzione del 90% delle morti improvvise in giovani atleti nella Regione Veneto nell'intervallo 1980-2004³¹ (Fig. 2).

Questo è dovuto in gran parte all'aumento delle conoscenze e al perfezionamento dei criteri diagnostici delle cardiomiopatie e alla promozione dell'educazione continua dei cardiologi dello sport. I risultati più spettacolari sono stati infatti raggiunti nella prevenzione della morte improvvisa da cardiomiopatie. Un esempio è dato dalla cardiomiopatia ipertrofica, che trova nell'ecocardiogramma (esame di 2° livello) il gold standard diagnostico, ma che è sospettabile nell'85% dei casi già all'ecg (esame di 1° livello)¹⁰. Inoltre, l'esperienza cumulata nelle morti improvvise da cardiomiopatia aritmogena negli an-

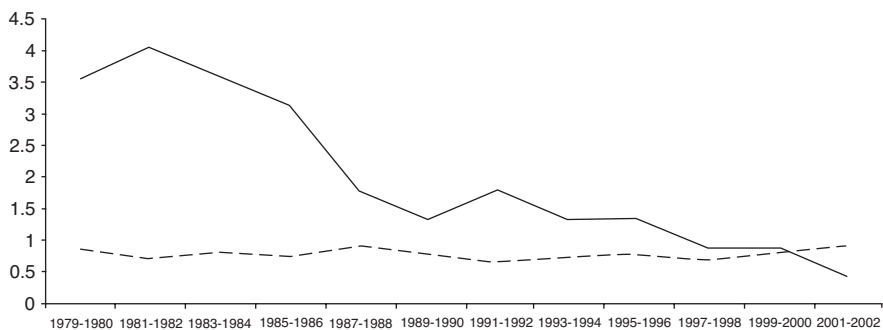


Fig. 2. Grafico che illustra la netta diminuzione (90%) del fenomeno “morte improvvisa” nel giovane atleta (linea continua) nell’intervallo 1980-2004 nella Regione Veneto, a confronto con la mortalità nei giovani non atleti (linea tratteggiata) che si dimostra invece essere costante (da Corrado et al³¹).

ni '80 ha dimostrato come semplici extrasistoli ventricolari tipo blocco di branca sinistra e onde T invertite nelle precordiali >V1 possono essere un segnale anche se aspecifico, allarmante¹⁴, tale da consigliare approfondimenti di secondo livello (Eco, ecg Holter, test da sforzo, ecg ad alta risoluzione).

L’ecg è pertanto un formidabile strumento di screening per far sorgere il sospetto di cardiopatia occulta a rischio³².

Purtroppo, nel nostro paese, l’unica occasione di screening per il giovane è rappresentata dalla visita per l’idoneità allo sport agonistico (negli altri paesi in verità non c’è nemmeno questa). Con la scomparsa dell’obbligatorietà al servizio militare si è persa infatti l’opportunità (almeno per i maschi) di essere sottoposti ad ecg durante la visita di leva.

C’è da chiedersi perché l’obbligatorietà sia limitata allo sport agonistico, quando in realtà è la quantità più che la qualità dello sforzo che pone il soggetto a rischio.

Nelle palestre sportive è previsto solo un certificato di cosiddetta “buona e robusta costituzione”. Nelle scuole la visita scolastica è un semplice esame obiettivo, senza l’impiego di alcuna strumentazione. In buona sostanza, dal momento che solo 1 su 10 giovani fa sport agonistico, il 90% non ha la possibilità di essere sottoposto ad un ecg e di essere pertanto identificato se portatore di malattia occulta.

Fra l’altro, un 15-20% dei casi di morte improvvisa colpisce giovani affetti da malattie dei canali ionici, che presentano precise anomalie ecg, in assenza di alterazioni strutturali del cuore e la cui diagnosi pertanto non è possibile all’eco o alla risonanza.

È evidente che solo l’impiego dell’esame elettrocardiografico consente l’identificazione precoce e la messa in atto di misure preventive, di stile di vita o di terapia, farmacologica e non.

D’altra parte, vi sono malattie valvolari (prolasso mitrale, sindrome di Marfan, valvola aortica bicuspidale) che possono essere silenti all’ecg e presentare segni solo all’esame obiettivo (soffi, click). In questi casi l’eco costituisce il gold standard diagnostico. Però la valvola aortica bicuspidale, condizione a rischio di dissezione spontanea dell’aorta, e lo stesso prolasso mitralico, a ri-

schio di morte improvvisa elettrica, possono sfuggire al sospetto diagnostico in assenza di segni auscultatori. C'è da chiedersi se non siano ormai maturi i tempi per un impiego obbligatorio dell'eco oltre che dell'ecg già allo screening di 1° livello.

Vi sono infine patologie delle arterie coronarie, sia congenite che acquisite, che possono sfuggire all'esame ecg, anche a quello eseguito sotto sforzo. Per quanto concerne il sospetto e l'identificazione di aterosclerosi coronarica ostruttiva precoce, l'esistenza di fattori di rischio (familiarità di cardiopatia ischemica, fumo, obesità, ipertensione, abuso di sostanze quali la cocaina) deve indurre ad approfondimenti diagnostici (es. profilo lipidico del sangue) e, in casi selezionati, ad una visualizzazione dell'albero arterioso coronarico, possibilmente con coronarografia non invasiva, tipo angio-tac multislice.

Complessivamente, nel 30-40% dei casi la morte improvvisa nei giovani è dovuta a malattie eredo-familiari. Una volta sospettata la malattia genetica a carattere mendeliano, dominante o recessivo, si impone nel giovane a rischio l'analisi molecolare alla ricerca della mutazione, nonché lo screening cardiologico e genetico nei parenti di primo grado per l'identificazione di eventuali portatori asintomatici del gene malattia. È evidente che l'estensione dell'esame clinico e genetico molecolare ai familiari può risultare salvavita.

Va sottolineato come la visita cardiologica, prima dello sport e di qualsiasi attività fisica impegnativa, ma anche idealmente in giovani con vita sedentaria, miri non solo ad identificare i soggetti affetti da malattie a rischio, ma anche a assicurare la stragrande maggioranza di quei giovani che sono perfettamente sani, non portatori di malattia alcuna, per consentire loro di vivere e praticare un'attività fisica, anche sportiva professionale, in perfetta tranquillità e senza timori.

Come prevenire la morte improvvisa giovanile

Per poter fare prevenzione primaria, l'imperativo categorico è l'identificazione del soggetto a rischio mediante diagnosi precoce (Fig. 3).

È tempo di voltare pagina nello screening cardiologico dei giovani, senza riservarlo solo allo sport competitivo, ma estendendolo anche allo sport non competitivo e, ancor meglio, a tutti i giovani di età compresa fra i 16 e i 18 anni, non necessariamente impegnati nello sport, favorendo il controllo cardiologico con l'ecg nella visita scolastica.

Gli interventi si possono fare a vari livelli. Lo sforzo è un trigger. La squalifica dallo sport, per i portatori di cardiopatie a rischio e l'adozione di uno stile di vita sedentario o l'opzione per uno sport non impegnativo (golf, arco, etc.) sono già di per sé salvavita. La netta diminuzione della mortalità negli atleti ne rappresenta una prova incontrovertibile³¹.

Si può intervenire sui meccanismi aritmici con terapia farmacologica o interventistica con ablazione. In particolare, i farmaci antiaritmici hanno un effetto protettivo e vengono presi profilatticamente nei soggetti portatori di malattie genetiche, anche se asintomatici.

Il defibrillatore impiantabile è a sua volta un salvavita e va perentoriamente indicato in soggetti rianimati da arresto cardiaco o con episodi sincopali cardiaci o con documentata tachicardia ventricolare³³. I defibrillatori semiautomatici (e l'istruzione per il loro uso) vanno assicurati in qualsiasi luogo

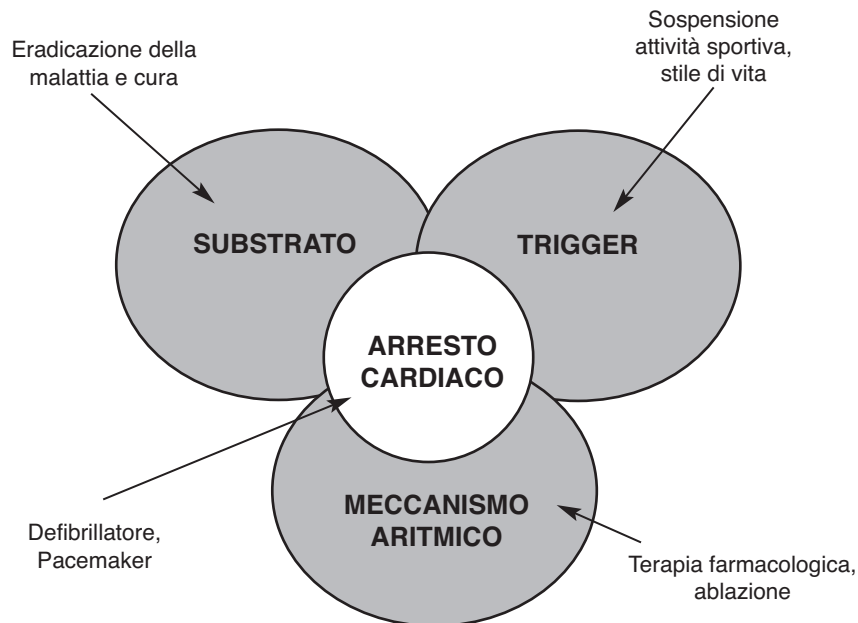


Fig. 3. Rappresentazione schematica dei vari livelli di intervento per la prevenzione della morte improvvisa nel giovane e nell'atleta. La diagnosi precoce rappresenta la "conditio sine qua non" per il successo di qualsiasi intervento preventivo.

pubblico, dalla scuola ai campi sportivi, dalle discoteche agli stadi, così come succede per gli estintori anti-incendio.

Rimane infine il problema della cura delle malattie, intervenendo nei meccanismi etiologici. La disponibilità di topi transgenici, che replicano le malattie monogeniche nell'animale da esperimento, favorirà certamente la comprensione dei meccanismi biologici, quali la comparsa e la progressione del danno, per poter scoprire terapie etiologiche, oltre che sintomatiche³⁴.

Il pericolo di trasmissione delle malattie monogeniche può teoricamente essere prevenuto attraverso la fecondazione in vitro e la diagnosi pre-impianto con la selezione degli embrioni o, meglio ancora sul piano etico, con la selezione di ovociti dal patrimonio genetico privo della mutazione patogena.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Goldstein S. The necessity of a uniform definition of sudden coronary death: witnessed death within 1 hour of the onset of acute symptoms. *Am Heart J* 1982; 103:156-9
- 2) Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1959-6
- 3) Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents.

- J Am Coll Cardiol 1985; 5(6 Suppl):118B-121B
- 4) *Thiene G, Basso C, Corrado D.* Cardiovascular causes of sudden death. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ. Cardiovascular pathology. 3rd Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001; 326-74
 - 5) *Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L.* Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990; 89:588-96
 - 6) *Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G.* Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1493-501
 - 7) *Frescura C, Basso C, Thiene G, Corrado D, Pennelli T, Angelini A, Daliento L.* Anomalous origin of coronary arteries and risk of sudden death: a study based on an autopsy population of congenital heart disease. *Hum Pathol* 1998; 29:689-95
 - 8) *Corrado D, Basso C, Poletti A, Angelini A, Valente M, Thiene G.* Sudden death in the young: is coronary thrombosis the major precipitating factor? *Circulation* 1994; 90:2315-23
 - 9) *Corrado D, Thiene G, Buja GF, Pantaleoni A, Maiolino P.* The relationship between growth of atherosclerotic plaques, variant angina and sudden death. *Int J Cardiol* 1990; 26:361-7
 - 10) *Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G.* Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *New Engl J Med* 1998; 339:364-9
 - 11) *Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A.* Hypertrophic cardiomyopathy: pathologic evidence of ischemic damage in young sudden death victims. *Hum Pathol* 2000; 31:988-98
 - 12) *Marcus FI, Nava A, Thiene G.* Arrhythmogenic RV cardiomyopathy/dysplasia: recent advances. Milano Springer, 2007
 - 13) *Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996; 94:983-91
 - 14) *Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N.* Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318:129-33
 - 15) *Calabrese F, Thiene G.* Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res* 2003; 60:11-25
 - 16) *Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G.* Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001; 50:290-300
 - 17) *Kyndt F, Gueff t JP, Probst V, Jaafar P, Legendre A, Le Bouffant F, et al.* Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation* 2007; 115:40-9
 - 18) *Thiene G, Ho SY.* Aortic root pathology and sudden death in youth: review of anatomical varieties. *Appl Pathol* 1986; 4:237-45
 - 19) *Basso C, Corrado D, Rossi L, Thiene G.* Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* 2001;103:269-75
 - 20) *Probst V, Kyndt F, Allouis M, Schott JJ, Le Marec H.* Genetic aspects of cardiac conduction defects. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96:1067-73
 - 21) *Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ.* Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:18
 - 22) *Ga ta F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R et al.* Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108:965-970
 - 23) *Napolitano C, Priori SG.* Brugada syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:35
 - 24) *Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al.* Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Gen* 2001; 10:189-94

- 25) *Priori S, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al.* Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103:196-200
- 26) *Bauce B, Rampazzo A, Basso C, Bagattin A, Daliento L, Tiso N, et al.* Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: early diagnosis of asymptomatic carriers. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:341-9
- 27) *Basso C, Frescura C, Corrado D, Muriago M, Angelini A, Daliento L, et al.* Congenital heart disease and sudden death in the young. *Hum Pathol* 1995; 26:1065-72
- 28) *Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Basso C, Thiene G.* Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999; 82:19-22
- 29) *Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, Basso C, Siviero P, Maggi S, et al.* Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008; 29:472-9
- 30) *Decree of the Italian Ministry of Health, February 18, 1982.* Norme per la tutela sanitaria dell'attività sportiva agonistica [rules concerning the medical protection of athletic activity]. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* March 5, 1982:63
- 31) *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; 296:1593-601
- 32) *Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, et al.* Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010; 31:243-59
- 33) *Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108:3084-91
- 34) *Pilichou K, Remme CA, Basso C, Campian ME, Rizzo S, Barnett P, et al.* Myocyte necrosis underlies progressive myocardial dystrophy in mouse *dsg2*-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Exp Med* 2009; 206:1878-802