

Raccomandazioni per il comportamento diagnostico-terapeutico da adottare nelle aritmie delle cardiopatie aritmogene nei pazienti in età pediatrica e nelle cardiopatie congenite dall'infanzia all'età adulta

Area di Aritmologia Pediatrica
dell'Associazione Italiana di Aritmologia
e Cardiolazione (AIAC)

Documento congiunto
Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiolazione (AIAC)-
Società Italiana di Cardiologia Pediatrica (SICP)

Fabrizio Drago¹ (Chairman), Gabriele Vignati² (Co-Chairman)
Raffaella Bloise³, Gabriele Bronzetti⁴, Luciano De Simone⁵,
Alfredo Di Pino⁶, Giovanni Fazio⁷, Alessandro Rimini⁸, Mario Salvatore Russo¹,
Berardo Sarubbi⁹, Massimo Stefano Silveti¹

¹Dipartimento Medico-Chirurgico di Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

²Cardiologia Pediatrica, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

³Cardiologia Molecolare, IRCCS, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

⁴Cardiologia Pediatrica e del Congenito Adulto, Università degli Studi, Bologna

⁵U.O. di Cardiologia Pediatrica, Ospedale A. Meyer, Firenze

⁶Cardiologia Pediatrica, Ospedale San Vincenzo, Taormina (ME)

⁷Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi, Palermo

⁸Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Giannina Gaslini, Genova

⁹Dipartimento di Cardiologia, Seconda Università degli Studi, Ospedale Monaldi, Napoli

Per la corrispondenza:

Dr. Fabrizio Drago

U.O. di Aritmologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma

e-mail: fabrizio.drago@opbg.net

INDICE

66	Introduzione	72	6. Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
67	1. Sindrome del QT lungo	73	7. Cardiomiopatia dilatativa
68	2. Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica	74	8. Cardiomiopatia ipertrofica
69	3. Sindrome del QT corto	75	9. Aritmie nelle cardiopatie congenite del bambino e dell'adulto
70	4. Sindrome di Brugada	80	10. Bradiaritmie
71	5. Sindrome di Wolff-Parkinson-White		

ABBREVIAZIONI

BAV	blocco atrioventricolare
CAVD	cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
CMI	cardiomiopatia ipertrofica
CPVT	tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica
ECG	elettrocardiogramma
FA	fibrillazione atriale
FV	fibrillazione ventricolare
ICD	cardioverter-defibrillatore impiantabile
LQTS	sindrome del QT lungo
MCI	morte cardiaca improvvisa
SEF	studio elettrofisiologico
SQTS	sindrome del QT corto
TV	tachicardia ventricolare

INTRODUZIONE

Sarebbe sicuramente più tranquillizzante, per un cardiologo pediatra, basare la sua attività diagnostico-terapeutica su dati estratti da ampie casistiche di pazienti o su risultati di grandi trial sull'uso di questo o quel protocollo diagnostico-terapeutico. Purtroppo, e da una parte per fortuna, alcune malattie nel bambino hanno un riscontro raro e alcuni trattamenti farmacologici o interventistici devono raramente essere usati. In tali situazioni si sviluppa, all'interno di ogni singolo centro, una forma di "artigianato locale" che nasce solo da "sensazioni mediche", da paure non scientificamente motivate, da esperienze acquisite nella popolazione dei pazienti adulti o addirittura da ansie genitoriali: questo, talvolta, sfocia in comportamenti diagnostico-terapeutici non giustificati o addirittura pericolosi.

In realtà negli ultimi anni, nelle varie società internazionali, si sta facendo un grande sforzo nel tentativo di raccogliere casistiche multicentriche o di sviluppare protocolli di trattamento comuni in modo da ottenere dati realmente significativi su cui poter sviluppare un comportamento diagnostico-terapeutico comune ed obiettivo. A tale riguardo, l'esempio più eclatante, a nostro avviso, è quello dato dalla North American Pediatric Electrophysiology Society con il Pediatric Radiofrequency Ablation Registry, che sta raccogliendo, da circa 15 anni, l'esperienza delle ablazioni transcateretere delle aritmie nei bambini di tutto il Nord America, allo scopo di fornire, attraverso l'elaborazione statistica di tutti i dati rilevati, informazioni utili alla corretta utilizzazione ed esecuzione di tale tecnica in pazienti così delicati.

Questo nostro lavoro è scaturito dall'esigenza di dare a tutti gli operatori dei suggerimenti su come comportarsi in campo diagnostico-terapeutico in caso di bambini ed adolescenti portatori di malattie cardiache aritmogene. Tali suggerimenti sono basati sui dati attualmente esistenti in letteratura e sull'esperienza accumulata dagli esperti dell'Area di Aritmologia Pediatrica dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (AIAC). In ultima analisi, questo documento nasce con lo scopo di raccomandare un comportamento, a nostro avviso, "equilibrato e giustificato" da adottare al fine di eliminare ogni forma di comportamento "locale" che possa aumentare in modo rilevante la morbilità per l'uso di tecniche diagnostico-terapeutiche a rischio, nel tentativo di ridurre una mortalità a volte grandemente sovrastimata.

Ci sembra importante sottolineare che tali raccomandazioni non vogliono essere delle linee guida, ma vogliono essere d'aiuto alle linee guida vigenti, che in alcuni casi, per evidenti difficoltà intrinseche nella loro stesura, rendono gli operatori perplessi sull'applicabilità nei pazienti più piccoli.

Per ogni patologia trattata, prima si sono fatti dei brevi cenni sulle più recenti acquisizioni nei pazienti in età pediatrica e poi sono state date, in riferimento a questi ultimi, le raccomandazioni sul comportamento diagnostico-terapeutico da adottare.

Per quanto riguarda i termini usati, il termine di "bambino" è stato impiegato per indicare la fascia di età compresa dalla nascita ai 12 anni e con l'espressione "morte improvvisa familiare" si è intesa quella occorsa in un membro della parentela più stretta (nonni, genitori, zii, fratelli e cugini di primo grado). Inoltre, si sono usati nelle raccomandazioni le espressioni "può essere considerato" o "deve essere considerato", quando si è voluto dare più o meno enfasi ad un suggerimento diagnostico-terapeutico, in quanto la tecnica da impiegare, nel caso specifico, può avere un impatto più o meno adeguato all'età, alle dimensioni corporee e alla fisiologia del paziente.

Infine, come si può notare, i suggerimenti sulle strategie da adottare per la gestione delle aritmie nelle cardiopatie congenite sono stati estesi ai pazienti di tutte le età. Ciò è dovuto al fatto che gli autori ritengono l'esperienza su tali patologie, e quindi il comportamento diagnostico-terapeutico da adottare, patrimonio indiscusso della cardiologia pediatrica.

1.

SINDROME DEL QT LUNGO

La sindrome del QT lungo (LQTS) è una patologia aritmogena su base genetica, caratterizzata nella maggioranza dei pazienti da un prolungamento dell'intervallo QT e dal rischio di aritmie ventricolari potenzialmente letali. La malattia può presentare trasmissione autosomica dominante, sindrome di Romano-Ward^{1,2} o autosomica recessiva, sindrome di Jervell e Lange-Nielsen, che è associata a sordità neurosensoriale^{3,4}. La LQTS è caratterizzata da eterogeneità genetica: ad oggi, infatti, sono noti un totale di 12 geni coinvolti nella malattia: 3 geni principali *KCNQ1* (LQT1) che codifica per i canali I_{Ks} , *KCNH2* (LQT2) che codifica per i canali I_{Kr} e *SCN5A* (LQT3), che codifica per il canale del sodio cardiaco, e 9 geni che coprono un numero ridotto di casi (<5%) e che spesso sono correlati a forme di LQTS associate a fenotipi particolari: le varianti LQT4 (*ANK2*)⁵, LQT5 (*KCNE1*), LQT6 (*KCNE2*), LQT7 (*KCNJ2*) (sindrome di Andersen)⁶, LQT8 (*CACNA1C*) (sindrome di Timothy)⁷, LQT9 (*CAV3*)⁸, LQT10 (*SCN4B*)⁹, LQT11 (*AKAP9*) e LQT12 (*SNTA1*).

La LQTS è caratterizzata da prolungamento della durata della ripolarizzazione ventricolare, con QTc >440 ms nei bambini e nei soggetti adulti di sesso maschile e QTc >460 ms nei soggetti di sesso femminile dopo la pubertà. È possibile che i pazienti presentino, oltre al prolungamento del QT, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare con onde T bifasiche o "notched". È possibile, inoltre, osservare in alcuni pazienti la presenza di blocco atrio-ventricolare (BAV) 2:1 funzionale e di fenomeni di alternanza battito/battito dell'onda T. L'aritmia più frequente nella LQTS è la torsione di punta che può degenerare in fibrillazione ventricolare (FV). Non raramente le aritmie sono a risoluzione spontanea.

Sono noti specifici *trigger* per le principali forme genetiche nella LQTS: nei pazienti LQT1, il più numeroso sottogruppo genetico, la maggior parte degli eventi cardiaci potenzialmente letali si verifica durante attivazione simpatica, prevalentemente indotta dall'esercizio. I pazienti LQT2 sono particolarmente sensibili alle emozioni e ai rumori improvvisi, quali lo squillo del telefono o quello della sveglia¹⁰; inoltre, le femmine LQT2 sembrano essere a più alto rischio nel periodo post-partum¹¹. I pazienti LQT3 presentano più frequentemente eventi in condizioni di riposo o nel sonno.

La terapia cardine nella LQTS è la terapia betabloccante^{12,13} che ha dimostrato una efficacia nella riduzione della mortalità nella popolazione di pazienti LQTS¹³. L'utilizzo di un dosaggio pieno di betabloccanti è raccomandato in tutti i casi (2-4 mg/kg die di propranololo in

tre/quattro somministrazioni die o 1-2 mg/kg die di nadololo in una somministrazione; il metoprololo sembra essere meno efficace e l'impiego dovrebbe essere limitato ai pazienti in cui è necessario utilizzare un farmaco selettivo per la presenza di comorbidità).

Nei pazienti LQT1, poiché gli eventi potenzialmente mortali si verificano in fase di attivazione simpatica, le terapie antiadrenergiche si dimostrano di elevata efficacia¹⁴⁻¹⁶. In questi pazienti deve essere limitata, di più rispetto agli altri, la pratica di attività sportiva intensa. I pazienti LQT2 hanno una risposta meno soddisfacente alla terapia betabloccante^{15,17}. I soggetti con QTc >500 ms sono da considerare ad alto rischio di aritmie e, pertanto, in questi pazienti va considerata l'indicazione ad impianto di defibrillatore (ICD) anche in prevenzione primaria^{15,16}.

I pazienti LQT3 non sono protetti dalla terapia betabloccante quanto gli altri due sottogruppi genetici e quindi terapie aggiuntive divengono necessarie. La mexiletina, bloccante del canale del sodio, può essere in grado di ridurre in maniera significativa l'intervallo QT¹⁸, antagonizzando il ritardo nell'inattivazione dei canali del sodio indotto dalla maggior parte delle mutazioni responsabili di questa variante di malattia¹⁹. Il 17% degli LQT3 sintomatici sviluppa arresto cardiaco o morte cardiaca improvvisa (MCI) nonostante la terapia betabloccante¹⁷, inoltre la probabilità di un primo evento fatale sembra maggiore negli LQT3^{15,16,20}. L'insieme di queste considerazioni rappresenta una forte motivazione a considerare l'impianto di un ICD.

La denervazione cardiaca simpatica di sinistra è stata associata a una riduzione a lungo termine della frequenza di eventi sincopali o arresto cardiaco, pur non dando una protezione del 100% da eventi aritmici. Questo intervento terapeutico può essere preso in considerazione per pazienti che hanno sincopi malgrado la terapia betabloccante e per tutti i pazienti con ICD che hanno tempeste aritmiche con interventi frequenti dell'ICD²¹.

In tutti i pazienti LQTS deve essere evitata la somministrazione di farmaci in grado di provocare un allungamento del QT (riferimento alla lista dei farmaci aggiornata sul sito www.azcert.org).

Raccomandazioni in età pediatrica

1. Modificazione dello stile di vita (limitazione dell'attività fisica e farmaci da evitare) in presenza di diagnosi clinica o molecolare.
2. La terapia betabloccante è indicata nei pazienti con diagnosi clinica di LQTS.
3. La terapia betabloccante può essere indicata in pazienti senza manifestazioni cliniche o elettrocardiografiche quando la diagnosi viene definita in base all'esito dell'analisi genetica.

4. L'utilizzo di mexiletina in associazione alla terapia betabloccante può essere indicato in pazienti LQT3 e, in alcuni casi, in pazienti LQT2.
5. La denervazione cardiaca simpatica di sinistra può essere considerata in pazienti che presentino aritmie/sincope nonostante terapia betabloccante ottimizzata e in pazienti impiantati con ICD con frequenti shock appropriati del dispositivo.
6. L'impianto di ICD in associazione all'uso di betabloccanti deve essere considerato per la prevenzione primaria della MCI, in soggetti considerati ad elevato rischio con QT >500 ms e LQT3 e LQT2.
7. L'impianto di ICD in prevenzione secondaria, in associazione all'uso di betabloccanti, è raccomandato in soggetti con precedente arresto cardiaco.
8. L'impianto di ICD in prevenzione secondaria, in associazione all'uso di betabloccanti/mexiletina, può essere indicato nei soggetti con pregressa sincope o tachicardia ventricolare in terapia betabloccante/mexiletina.

2. TACHICARDIA VENTRICOLARE POLIMORFA CATECOLAMINERGICA

La tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT) è una patologia aritmogena, che riconosce una base genetica (OMIM ID 604772), a cuore strutturalmente integro e con elettrocardiogramma (ECG) basale senza alterazioni significative.

È stata inizialmente descritta da Coumel et al.²² nel 1978 come disordine aritmico caratterizzato da tachicardia ventricolare (TV) polimorfa da stimolazione catecolaminergica, sincope e morte improvvisa, in forma sporadica o familiare. Con la sola eccezione di una bradicardia sinusale osservata nella maggioranza dei pazienti, l'ECG a riposo dei pazienti affetti da CPVT non presenta alterazioni: la conduzione atrioventricolare è normale, così come non si evidenziano anomalie significative all'ECG ad alta amplificazione suggestive per la presenza di potenziali tardivi²³.

L'attività fisica o uno stress emotivo acuto sono gli eventi scatenanti le aritmie nei soggetti affetti da CPVT. È interessante notare che lo sviluppo di tali disturbi del ritmo cardiaco è frequentemente riproducibile durante test ergometrico con una frequenza cardiaca soglia compresa fra circa 120 e 130 b/min. La complessità delle aritmie ventricolari aumenta all'aumentare del carico di lavoro, fino all'insorgenza di una TV sostenuta. Una TV definita bidirezionale – sulla base dell'alternanza battito-battito di 180° dell'asse del complesso QRS – è spesso il pattern caratteristico delle aritmie CPVT-correlate. È da osservare, tuttavia, che i pazienti affetti da CPVT possono presentare anche morfologie di TV polimorfe irregolari senza un'alternanza "costante" del vettore del QRS^{24,25} o

run di tachicardia sopraventricolare non sostenuta, indotti durante esercizio^{23,26}; alcuni soggetti affetti da CPVT inoltre possono manifestare, come primo e unico evento, una FV²⁴. Un evento sincopale, scatenato dall'attività fisica o da uno stress emotivo acuto, è spesso la prima manifestazione clinica delle CPVT; in alcuni casi, la morte improvvisa può essere la prima manifestazione della malattia in soggetti asintomatici²⁴. In circa il 30% dei casi è presente una storia familiare di una o più morti improvvise che, di solito, si verificano in età pediatrica, anche se tali eventi possono manifestarsi anche dopo i 20 anni. Anche per quanto riguarda la sintomatologia, essa generalmente compare nella prima infanzia, ma sono stati descritti casi di comparsa dei sintomi in età adulta^{23,24}. In questi casi l'assenza di evidenze di anomalie strutturali del cuore porta alla diagnosi *post-mortem* di FV idiopatica²⁴. Nella popolazione di pazienti descritta da Leenhardt et al.²³ l'età media al primo evento era 7.8 ± 4 anni, dati molto simili a quelli riportati da Priori et al.²⁷ nei pazienti con CPVT genotipizzati sul gene *hRyR2* (8 ± 2 anni). Una distribuzione familiare del fenotipo è stata descritta sin dal 1969²⁸ e successivamente confermata da Coumel et al.²² nel 1978, da Leenhardt et al.²³ nel 1995 e da Fisher et al.²⁹ nel 1999. Inoltre l'analisi della trasmissione deponeva a favore di una trasmissione autosomica dominante^{23,29}. Nel 2000 è stato dimostrato che mutazioni a carico del gene *hRyR2* sono responsabili di CPVT autosomica dominante^{27,30}. Nel 2001 Lahat et al.³¹ hanno descritto una variante di CPVT ad ereditarietà autosomica recessiva, con mutazioni a carico del gene *CASQ2*, che codifica per la calsequestrina. Entrambi i geni (*hRyR2* e *CASQ2*) svolgono un ruolo cruciale nel meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione²⁶ e sono coinvolti nel rilascio degli ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico prima che avvenga la contrazione dei miociti. Mutazioni a carico del gene *hRyR2* sono presenti in circa il 50% dei pazienti con diagnosi clinica di CPVT²⁴. Questo ci fa ipotizzare la presenza di ulteriori geni malattia e perciò un'eterogeneità genetica, ma al momento attuale non sono stati associati altri geni alla variante autosomica dominante delle CPVT. Le informazioni disponibili hanno permesso di evidenziare che l'età di insorgenza della malattia è più avanzata nei pazienti non genotipizzati su *hRyR2* rispetto ai portatori di mutazioni (8 ± 2 vs 20 ± 12 anni) e che, all'interno di questo sottogruppo, i maschi hanno un rischio aritmico, in giovane età, più elevato (rischio relativo 4.2)²⁴. L'incidenza di eventi cardiaci dalla nascita non è differente tra il gruppo di pazienti genotipizzati e quello dei non genotipizzati: entrambi i gruppi presentano, infatti, la maggior parte degli eventi aritmici durante l'infanzia e, dall'età

di 20 anni, più del 60% dei pazienti presenta un primo evento cardiaco (sincope o arresto cardiaco)²⁴.

Il trattamento antiadrenergico con betabloccanti è il cardine della terapia nei pazienti affetti da CPVT^{23,24}. Pur essendo limitata l'esperienza, l'amiodarone ed i farmaci antiaritmici di classe I appaiono inefficaci²³, anche se recentemente Watanabe et al.³² e Wilde et al.³³ hanno dimostrato che la flecainide previene le aritmie in un modello murino di CPVT; lo stesso farmaco inibisce completamente le aritmie in due pazienti precedentemente sintomatici nonostante la terapia convenzionale³².

La stimolazione elettrica programmata non è utile nella diagnosi e nella stratificazione del rischio dal momento che i pazienti con CPVT non sono inducibili^{23,24}. D'altro canto il pattern aritmico, altamente riproducibile durante esercizio, facilita non solo la diagnosi, ma anche il monitoraggio della terapia. Il trattamento con betabloccanti a dosaggio pieno in cronico permette di prevenire recidive aritmiche in alcuni pazienti^{23,24}, ma in circa il 40% dei casi il controllo delle aritmie non è soddisfacente nonostante il tentativo di ottimizzare la terapia con ripetuti controlli sotto sforzo e Holter. In questi casi appare indicato l'utilizzo di un ICD anche in considerazione del fatto che vi sono evidenze di interventi appropriati del dispositivo nella metà dei pazienti impiantati, in terapia betabloccante, dopo un follow-up medio di 2 anni²⁴. Recentemente Wilde et al.³³ hanno dimostrato che la denervazione cardiaca simpatica di sinistra è stata efficace per il controllo delle aritmie in 3 pazienti che non rispondevano adeguatamente alla terapia betabloccante. Questo approccio terapeutico potrebbe essere preso in considerazione per soggetti con tempeste aritmiche in-trattabili, al fine di ridurre gli interventi dell'ICD.

Raccomandazioni in età pediatrica

1. Modificazione dello stile di vita (limitazione dell'attività fisica) in presenza di diagnosi clinica o molecolare.
2. La terapia betabloccante è indicata nei pazienti con diagnosi clinica di CPVT basata sulla presenza di aritmie spontanee o indotte dallo sforzo.
3. La terapia betabloccante può essere indicata in pazienti senza manifestazioni cliniche quando la diagnosi viene definita in base all'esito dell'analisi genetica.
4. L'utilizzo di calcioantagonisti in associazione alla terapia betabloccante può essere indicato in pazienti che presentino aritmie nonostante terapia betabloccante ottimizzata.
5. L'utilizzo di flecainide in associazione alla terapia betabloccante può essere indicato in pazienti che presentino aritmie nonostante terapia betabloccante ottimizzata.
6. La denervazione cardiaca simpatica di sinistra può essere considerata in pazienti che presentino aritmie nonostante terapia betabloccante ottimizzata ed in pazienti

impiantati con ICD con frequenti shock appropriati del dispositivo.

7. L'impianto di ICD in associazione all'uso di betabloccanti può essere considerato per la prevenzione primaria della MCI, in soggetti con scarsa risposta alla terapia betabloccante o betabloccante in associazione con altri antiaritmici.
8. L'impianto di ICD in prevenzione secondaria in associazione all'uso di betabloccanti è raccomandato in soggetti con precedente arresto cardiaco.
9. L'impianto di ICD in prevenzione secondaria in associazione all'uso di betabloccanti può essere indicato nei soggetti con pregressa sincope o TV in terapia betabloccante.

3. SINDROME DEL QT CORTO

La sindrome del QT corto (SQTS) è una malattia elettrica cardiaca primitiva su base genetica descritta per la prima volta nel 2000³⁴. Familiare (autosomica dominante) o sporadica, manifesta o occulta, è comunque rara (circa 50 casi descritti)³⁵⁻³⁸.

È caratterizzata da QTc corto, con valori limite diversi nei differenti lavori (<300-340 ms)^{34,36-38}, onde T strette e appuntite, simmetriche e non, con relativo prolungamento dell'intervallo *Tpeak-Tend* e con aumento della dispersione transmurale della ripolarizzazione. Le anomalie del QT e della dispersione transmurale della ripolarizzazione sono maggiori alle basse frequenze cardiache, perciò le tachiaritmie si verificano maggiormente in questa situazione, ma possono verificarsi anche durante stimolazione adrenergica.

La sindrome è geneticamente eterogenea; sono state, infatti, descritte 5 varianti genetiche definite come SQT 1-5³⁹⁻⁴², con difetto a carico dei geni:

1. *KCNH2* (aumento della funzione di I_{Kr}),
2. *KCNQ1* (aumento della funzione di I_{Ks}),
3. *KCNJ2* (aumento della funzione di I_{K1}),
4. *CACNA1C* (riduzione della funzione $Ca_v1.2$, I_{Ca}),
5. *CACNB2b* (riduzione della funzione $Ca_v\beta 2b$, I_{Ca}).

Anche la presentazione clinica è molto eterogenea, con uno spettro che va dalla totale asintomaticità fino all'arresto cardiaco come prima manifestazione, comprendendo inoltre palpitazioni, sincopi, episodi di flutter o fibrillazione atriale (FA), extrasistolia ventricolare o TV³⁷. I sintomi e le aritmie possono verificarsi anche in neonati, bambini e giovani adulti^{37,38}.

Lo studio elettrofisiologico (SEF) dimostra un periodo refrattario effettivo atriale e ventricolare corto (<200 ms), inducibilità di flutter atriale o FA anche con singolo extrastimolo; tuttavia, la sensibilità per l'inducibilità di FV è

solo del 50%³⁷. Inoltre, non è ancora chiaro se l'inducibilità di FV sia predittiva di outcome sfavorevoli. La semplice manipolazione del catetere nel ventricolo destro può facilmente indurre FV e questo sembra una caratteristica della SQTS³⁸.

Le forme SQT 4-5⁴², dovute a ridotta funzione del canale del calcio, presentano come peculiarità elettrocardiografica la presenza di un soprasslivellamento del tratto ST in V1-V2 tipo Brugada (spontaneo o indotto da ajmalina) e QTc relativamente lungo (330-360 ms).

La terapia della SQTS^{38,42,43} si basa essenzialmente sull'impianto dell'ICD. L'impianto dell'ICD è però problematico nei bambini, per diversi motivi: piccole dimensioni, difficoltà tecniche, alto rischio di complicazioni, motivi psicologici⁴⁴. Nella SQTS, la presenza di ampie e precoci onde T può causarne l'*oversensing* con risultante doppio conteggio e quindi terapie inappropriate.

I farmaci antiaritmici che prolungano la durata del potenziale d'azione, inibendo I_{Kr} (ma anche I_{to} , I_{K1} , I_{Ks}), sono stati presi in considerazione nel trattamento della SQTS^{38,42}. A tutt'oggi, anche con una limitata esperienza con test elettrofarmacologico, sono stati proposti l'idrochinidina, la disopiramide e il propafenone. L'idrochinidina allunga il QT e il periodo refrattario effettivo ventricolare, rende la FV non inducibile, normalizza il rapporto QT-RR. Dieci pazienti sono stati trattati per un tempo mediano di 29 mesi, senza sintomi³⁷. La disopiramide è stata utilizzata in 2 pazienti (>QTc, >periodo refrattario effettivo ventricolare, <Tpeak-Tend) e il propafenone si è dimostrato efficace in alcuni pazienti nel prevenire le recidive di FA parossistica, senza avere effetto sulla durata della ripolarizzazione ventricolare e sul QT. La flecainide, il sotalolo e l'ibutilide si sono dimostrati inefficaci; l'amiodarone può prevenire sintomi dipendenti da aumentato tono adrenergico³⁸. Non sono state descritte esperienze con i betabloccanti.

Raccomandazioni in età pediatrica

1. Nel bambino e nell'adolescente asintomatico è opportuno eseguire annualmente esami cardiologici non invasivi.
2. Nel bambino asintomatico, se c'è storia familiare di MCI, può essere considerata la terapia farmacologica. La genetica positiva rafforza la raccomandazione.
3. Nell'adolescente asintomatico, se c'è storia familiare di MCI e/o genetica positiva, può essere eseguito il SEF. Se durante SEF si assiste ad inducibilità di FA/TV/FV può essere considerata la terapia farmacologica che poi è opportuno ritestare. Se si assiste ad induzione di aritmie ventricolari minacciose in terapia antiaritmica può essere considerato l'impianto di ICD.
4. Nel bambino e nell'adolescente sintomatico: ICD in caso di sincope o arresto cardiaco rianimato, terapia farmacologica in tutti gli altri casi.

4.

SINDROME DI BRUGADA

La sindrome di Brugada è un'entità clinica introdotta nel 1992, responsabile negli adulti di circa il 4% di tutte le morti improvvise e del 20% delle morti improvvise nei soggetti con cuore sano⁴⁵⁻⁴⁸. È una malattia ereditaria, con carattere autosomico dominante ed è caratterizzata da un tipico ECG che presenta un soprasslivellamento del tratto ST in V1-V3 a morfologia caratteristica⁴⁹⁻⁵⁶. La diagnosi di Brugada ruota, infatti, intorno al tipico modello di ECG, il cosiddetto ECG di tipo 1, che può essere presente sia spontaneamente sia dopo test di provocazione con flecainide⁴⁹⁻⁵².

In circa il 20-30%, a seconda delle casistiche, dei pazienti affetti da sindrome di Brugada sono state evidenziate mutazioni del gene per *SCN5A*, codificante per la subunità alfa del canale cardiaco del sodio. Non tutti i pazienti clinicamente affetti da sindrome di Brugada presentano alterazioni a livello di tale gene. Negli ultimi anni sono stati identificati altri geni: *GPD1L*, *CACNA1C*, *CACNB2b*, *KCNE3*, *SCN1B*, *HCN4* e *SCN3B*. La frequenza del loro coinvolgimento causale nella malattia è molto bassa; infatti mutazioni di questi geni sono state identificate in pochissime famiglie⁵³⁻⁵⁷. La penetranza della malattia è molto variabile e la malattia stessa decorre spesso senza sintomatologia clinica di rilievo. Il primo segno può, in alcuni casi, essere la morte improvvisa ed è pertanto fondamentale l'individuazione della malattia e la stratificazione prognostica dei pazienti affetti⁵⁸⁻⁶¹.

Vi è un consenso generale nel definire pazienti ad alto rischio di MCI coloro i quali hanno avuto un pregresso arresto cardiaco. In tali pazienti è fortemente raccomandato l'impianto dell'ICD⁶²⁻⁶⁵.

La familiarità per MCI è un fattore prognostico sfavorevole, così come anche la presenza di precedenti episodi sincopali o l'evidenza di aritmie maligne rilevate alle registrazioni Holter. In tali pazienti vi è un'indicazione al SEF. Nella maggior parte dei pazienti però tali condizioni non sono presenti⁶⁶⁻⁶⁸.

Esistono oggi controversie sul trattamento dei pazienti considerati a basso rischio⁶⁹. Alcuni autori suggeriscono l'esecuzione routinaria del SEF per stratificare nel modo migliore il rischio di MCI, dal momento che sono inducibili TV o FV in una elevata percentuale di pazienti ad alto rischio e che è frequentemente negativo nei pazienti che, pur mostrando un pattern di Brugada all'ECG, sono asintomatici e hanno una storia familiare negativa. Tuttavia l'indicazione diagnostico-prognostica del SEF non è unanimemente accettata e oggi non viene applicata comunemente, dal momento che alcuni

gruppi ed un lavoro di metanalisi hanno dimostrato lo scarso valore predittivo positivo e negativo del SEF per la stratificazione prognostica nei pazienti Brugada a basso rischio⁷⁰⁻⁷².

Nonostante i notevoli progressi che hanno caratterizzano gli ultimi 15 anni, poco note sono la prevalenza, la *flow-chart* diagnostica ottimale e la storia naturale di questa malattia in età pediatrica. La diagnosi di sindrome di Brugada si fonda su criteri elettrocardiografici specifici atti alla valutazione del tratto ST-T nelle derivazioni precordiali destre. Nei bambini, di età compresa tra 6 e 12 mesi, è spesso presente una discreta prevalenza delle sezioni destre con un complesso QRS e una fase di ripolarizzazione che possono determinare molti falsi positivi/negativi⁷³⁻⁷⁶. Nella diagnostica della sindrome di Brugada nell'adulto uno *step* importante è il test alla flecainide, necessario per slantizzare pattern sospetti. Sebbene l'uso della flecainide a scopo terapeutico sia di comune impiego anche in bambini molto piccoli, allo stato attuale non esistono evidenze scientifiche circa il suo utilizzo a scopo diagnostico nei bambini. Peraltro tale farmaco è notevolmente proaritmico nel bambino.

I dati riguardanti l'utilizzo del SEF come indicatore prognostico nei bambini affetti da Brugada sono relativi ad un solo studio in letteratura⁷⁷, in cui gli autori hanno sottoposto a tale metodica 6 bambini su 30, e ad oggi non si ritiene indicato⁷⁸.

È noto che l'utilizzo di alcuni farmaci e alcune condizioni metaboliche (soprattutto la febbre alta) possono slantizzare il pattern elettrocardiografico e scatenare aritmie in pazienti affetti da sindrome di Brugada (si rimanda al sito www.brugadadrugs.org).

Raccomandazioni in età pediatrica

1. Si suggerisce di eseguire un ECG durante febbre (>38°C) nei bambini con familiarità positiva per sindrome di Brugada ed ECG negativo o con pattern non di tipo 1.
2. Nei bambini con presenza di familiarità positiva per MCI/arresto cardiaco può essere considerato il test alla flecainide.
3. Nei bambini con sincope e pattern elettrocardiografico di tipo 1 spontaneo può essere considerato l'utilizzo del SEF a scopo prognostico.
4. Nei soggetti con pattern elettrocardiografico di tipo 1 e storia di arresto cardiaco è indicato l'impianto di ICD.
5. Nei soggetti con pattern elettrocardiografico di tipo 1 e storia di sincope recidivanti a riposo o durante febbre, può essere considerato l'impianto di ICD in presenza di familiarità e SEF positivo.
6. Nei bambini asintomatici (familiari di probandi sicuramente affetti o genetica positiva o pazienti con pattern di tipo 1) è sufficiente l'esecuzione di controlli elettrocardiografici standard e Holter con cadenza annuale.

5.

SINDROME DI WOLFF-PARKINSON-WHITE

La sindrome di Wolff-Parkinson-White nasce da una incompletezza nel processo di isolamento tra atri e ventricoli. In alcuni individui (circa 1/500 nati vivi), infatti, persistono dalla vita fetale singoli o multipli fasci di miocardio che collegano atri e ventricoli e fungono da "ponti elettrici" sullo scheletro cardiaco in aggiunta al nodo atrioventricolare. Tali vie di conduzione accessorie, essendo costituite da cellule del miocardio di lavoro, hanno conduzione "tutto o nulla" e generalmente più rapida del nodo atrioventricolare, determinando una "preeccitazione ventricolare". L'espressione elettrocardiografica della preeccitazione ventricolare è data dalla presenza, all'ECG di base, di un intervallo PR corto, dell'onda delta, che slarga il complesso QRS nella sua componente iniziale, e di inversione della ripolarizzazione.

La popolazione di pazienti con preeccitazione ventricolare è costituita sia da soggetti completamente asintomatici, che dai cosiddetti portatori della sindrome di Wolff-Parkinson-White, che possono sviluppare aritmie quali tachicardie parossistiche sopraventricolari da macrorientro, FA condotta, parzialmente o totalmente, ai ventricoli lungo la via anomala in modo più o meno rapido a seconda delle capacità conduttive anterograde della via stessa. I pazienti con la sindrome di Wolff-Parkinson-White presentano sintomi che possono variare dalla palpitazione alla sincope ed eccezionalmente alla morte improvvisa. Quest'ultima riconosce come causa la degenerazione in FV di episodi di FA con conduzione rapidissima lungo la via anomala⁷⁹⁻⁸¹. In ogni età della vita un soggetto con preeccitazione ventricolare, sino ad allora asintomatico, può diventare improvvisamente sintomatico, e ciò che è più temibile è che la sindrome può eccezionalmente esordire con la morte improvvisa. Da molti anni si discute su quali elementi basare la stratificazione del rischio aritmico in particolare nei soggetti asintomatici.

Un'elevata vulnerabilità atriale (intesa come possibilità di induzione alla stimolazione programmata di FA sostenuta) e ad un basso periodo refrattario anterograde della via anomala (<240 ms a riposo e <210 ms sotto sforzo), dati questi facilmente ottenibili con il SEF transesofageo o endocavitario, sono ormai i parametri a cui viene data più importanza, in particolare se associati alla presenza spontanea o indotta di tachicardia sopraventricolare e/o alla coesistenza di connessioni atrioventricolari multiple⁸²⁻⁹⁰.

Nell'ambito dei pazienti affetti da preeccitazione ventricolare, i bambini costituiscono una popolazione parti-

colare per numerose ragioni: 1) la preeccitazione manifesta scompare nel 36% dei casi durante l'età evolutiva, 2) il fascio accessorio nei bambini ha un periodo refrattario effettivo fisiologicamente più breve rispetto all'adulto, 3) il miocardio ha una maggior stabilità elettrica come conseguenza soprattutto delle minori dimensioni del cuore e ciò spiega 4) anche la minor incidenza di FA, 5) circa il 50% dei soggetti è asintomatico⁹¹.

Mentre è ormai chiaro che il bambino sintomatico a qualsiasi età sia da trattare, sia per migliorare la sua qualità di vita sia per ridurre o azzerare il rischio di morte improvvisa (che è a tutte le età più alto nel soggetto sintomatico), l'atteggiamento da tenere nel bambino asintomatico è tuttora oggetto di controversie.

Alcune importanti esperienze di singolo centro riportano che l'1.8% dei bambini asintomatici con preeccitazione ventricolare manifesta può morire improvvisamente, mentre, di contro, altre accurate metanalisi di casistiche riportate in letteratura documentano un rischio di morte improvvisa nei bambini asintomatici pari a 0.00012 pazienti/anno (rischio quindi trascurabile)⁹²⁻⁹⁴.

In quest'ambito, il valore della stratificazione prognostica non invasiva è decisamente relativo. L'ecocardiogramma, l'ECG dinamico delle 24 ore secondo Holter e il test ergometrico non sembrano in grado di fornire informazioni utili alla stratificazione prognostica, anche se la scomparsa della preeccitazione ventricolare in seguito a lieve tachicardizzazione o la sua intermittenza sono, più o meno giustamente, riconosciuti parametri predittivi di alta refrattarietà del fascio accessorio^{95,96}. Ancora una volta sono il SEF transesofageo e/o endocavitario a rappresentare l'unico strumento utile per la stratificazione del rischio.

Rimane però da valutare se i parametri utilizzati nell'adulto siano applicabili anche nell'età pediatrica; inoltre è oggetto di discussione l'età in cui sia indicato eseguire la valutazione elettrofisiologica.

Come detto in precedenza le caratteristiche elettriche della preeccitazione nel bambino differiscono rispetto all'adulto: dai lavori presenti in letteratura sembrerebbe che il rischio di eventi aritmici maggiori derivi dai seguenti fattori: basso periodo refrattario anterogrado della via anomala (<210 ms a riposo e <190 ms da sforzo), inducibilità di FA sostenuta (>30 s) preeccitata, inducibilità di tachicardia sopraventricolare. Il rischio elevato è definito dalla contemporanea presenza di tutti i tre dati sopra descritti, un elemento di rischio aggiuntivo è poi rappresentato dalla coesistenza di vie anomale multiple⁹²⁻⁹⁴.

Per quanto riguarda il momento in cui sottoporre il soggetto asintomatico a valutazione elettrofisiologica, in

letteratura non vi sono dati concordi. Poiché la FA in assenza di cardiopatia è un evento eccezionale nei primi anni di vita, la valutazione elettrofisiologica potrebbe essere rinviata all'epoca preadolescenziale (10-12 anni di vita) o adolescenziale, momento in cui, non solo la FA inizia ad essere più frequente, ma diviene anche obbligatoria la valutazione medico-sportiva ai fini dell'idoneità agonistica.

In età pediatrica la validità del SEF transesofageo ai fini della stratificazione del rischio è ormai universalmente riconosciuta. La sua scarsa invasività e la sua facile esecuzione in mani esperte lo rendono metodica di elezione nella valutazione del rischio aritmico⁹⁷⁻⁹⁹.

Il SEF endocavitario si rende necessario in quei soggetti in cui l'alta refrattarietà dell'atrio non permetta di valutare, durante stimolazione esofagea programmata, la conduzione dell'impulso attraverso il nodo, quindi l'inducibilità di tachicardia sopraventricolare, e quando nei soggetti più grandi, e in accordo con i genitori, si voglia far seguire alla valutazione anche l'ablazione transcatetere in caso di documentato alto rischio¹⁰⁰.

Raccomandazioni in età pediatrica

1. L'ablazione transcatetere è raccomandata nei bambini sintomatici in caso di:
 - pregresso arresto cardiaco,
 - sintomatologia grave nonostante terapia farmacologica,
 - scarsa compliance o effetti collaterali o avversi della terapia.
2. Il SEF transesofageo per la valutazione del rischio negli asintomatici può essere considerato nei bambini ed è sicuramente da consigliare nei soggetti >12 anni.
3. Possibile alternativa è il SEF endocavitario, meglio se eseguito in centri di riconosciuta esperienza e con ampia casistica pediatrica per procedure invasive.
4. Il SEF transesofageo (o in alternativa endocavitario) nell'asintomatico può essere ripetuto nei soggetti con parametri elettrofisiologici di rischio *borderline* ed in coloro che in follow-up presentino sintomi sospetti.

6. CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (CAVD) è una malattia primitiva del muscolo cardiaco caratterizzata da una progressiva atrofia della muscolatura del ventricolo, in genere destro, con conseguente sostituzione adiposa o fibroadiposa, sia regionale che diffusa. Dal 1995, dopo la revisione della "Definizione e Classificazione delle Cardiomiopatie" dell'Organizza-

zione Mondiale della Sanità, la malattia, una volta definita displasia aritmogena, è stata inserita tra le cardiomiopatie¹⁰¹. L'incidenza di tutte le forme di CAVD si aggira intorno a 1/5000 nati, con picchi di 4.4/1000 in alcune zone¹⁰². L'espressione clinica della malattia è estremamente rara nei bambini. Nei parenti degli affetti è riportata un'incidenza del 50%, in accordo con il tipo di trasmissione mendeliana autosomica dominante, anche se a penetranza incompleta (non esistono dati sulla correlazione genotipo-fenotipo). L'analisi di famiglie con casi di malattia ha portato all'identificazione, ad oggi, di 10 loci diversi, indipendentemente implicati nelle determinazioni della malattia. È stato riconosciuto il ruolo chiave svolto dalle interazioni tra i componenti intracellulari della placca desmosomica (la plakoglobina, la desmoplakina, la desmogleina e la plakophilina)¹⁰³⁻¹⁰⁵. Recentemente è stato osservato che una diminuzione dei livelli del segnale della plakoglobina all'analisi immunostochimica di materiale biotico endomiocardico è un test altamente sensibile e specifico per la diagnosi di CAVD¹⁰⁶. La variante definita "Naxos disease", a differenza delle altre forme di CAVD, è trasmessa con carattere autosomico recessivo e si associa a cheratosi palmo-plantare e capelli lanosi. Il gene è localizzato sul cromosoma 17q21 e codifica per la plakoglobina, proteina coinvolta nell'adesione intercellulare dei cardiomiociti¹⁰⁷.

I criteri per la diagnosi di CAVD sono stati stabiliti dalla Task Force del Working Group on Myocardial and Pericardial Disease della Società Europea di Cardiologia e della World Heart Federation of Cardiology^{108,109}. Oltre il 90% dei pazienti con CAVD presenta alterazioni elettrocardiografiche^{110,111}. Recenti acquisizioni in letteratura:

- è stata rilevata una correlazione tra presenza di potenziali tardivi e quantità di tessuto fibroso alla biopsia endomiocardica nonché di compromessa funzione ventricolare destra¹¹²;
- il fattore predittivo più importante di morte improvvisa è una dispersione del QRS >40 ms¹¹³;
- è stata osservata una correlazione tra prolungamento dell'onda S da V1 a V3 e severità della malattia, confermando il valore prognostico dell'ECG¹¹⁰;
- il mappaggio elettroanatomico tridimensionale aumenta l'accuratezza della diagnosi di CAVD attraverso l'identificazione di aree di bassi potenziali che corrispondono ad aree con perdita di miocardio e sostituzione fibroadiposa¹¹⁴⁻¹¹⁹;
- il SEF ha un valore limitato nell'identificare i pazienti a rischio di aritmie letali¹²⁰⁻¹²².

I casi di CAVD pediatrici descritti sono sporadici, l'esordio è spesso un quadro di compromissione emodinamica o la morte improvvisa aritmica¹²³⁻¹²⁷. Le differenze sostanziali tra pazienti pediatrici e adulti affetti da CAVD, riportate in letteratura, sono: ricorrenza della sincope (23.5 vs 0%), coppie ventricolari, "bulging" sottotricuspidale evidenziato con l'eco e il rilievo autoptico di sostituzione prevalentemente fibrosa negli adolescenti rispetto a una prevalenza di tessuto adiposo negli adulti. Il test da sforzo e il SEF non sono test efficaci per evocare TV e per valutare il rischio aritmico¹²⁸. Nella maggior parte dei pazienti sono presenti aritmie ventricolari (da extrasistoli isolate a FV) e alterazioni ecocardiografiche già contemplate nei criteri diagnostici validi per l'adulto^{129,130}. I criteri diagnostici proposti per l'adulto possono essere applicati anche in età pediatrica¹³¹.

La risonanza magnetica ha ancora scarso valore diagnostico nella CAVD in età pediatrica, ma potrebbe avere un ruolo diverso nel follow-up¹³².

Raccomandazioni in età pediatrica

1. Nei soggetti affetti da CAVD il test da sforzo deve essere eseguito anche se ha un limitato valore nella stratificazione del rischio.
2. Il SEF può essere eseguito nel paziente sintomatico con Holter e prova da sforzo negativi, ma ha un limitato valore nella stratificazione del rischio.
3. Nei pazienti con aritmie ventricolari complesse emodinamicamente tollerate deve essere considerata la terapia farmacologica antiaritmica. Il sotalolo è il farmaco di prima scelta.
4. L'ablazione transcateretere, eventualmente guidata dal mappaggio elettroanatomico tridimensionale, deve essere considerata nei pazienti con TV sostenuta monomorfa, ben tollerata emodinamicamente e refrattaria alla terapia farmacologica o nei casi di effetti collaterali indesiderati da farmaci.
5. Per l'impianto di ICD, non essendoci sufficienti dati in letteratura sulla stratificazione del rischio del bambino, si rimanda alle linee guida dell'adulto.

7. CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

La cardiomiopatia dilatativa è una condizione eterogenea e multifattoriale caratterizzata da dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro con esito in scompenso cardiaco congestizio. Si tratta della cardiomiopatia più diffusa. L'incidenza si aggira sullo 0.5/100 000, la prevalenza sul 2.5/100 000^{133,134}.

È prevalentemente idiopatica (due terzi). Nel restante terzo l'etiologia più rappresentata è la miocardite (50%), seguita dalle malattie neuromuscolari (25%). Può essere

familiare nel 20-35% dei casi, con diversi tipi di ereditarietà (autosomica dominante, autosomica dominante preceduta da disturbo di conduzione, autosomica recessiva, legata al cromosoma X, mitocondriale). Parte dei pazienti con BAV completo congenito può presentare o sviluppare una cardiomiopatia dilatativa.

I criteri diagnostici includono: segni clinici di scompenso cardiaco e dilatazione cardiaca. I parametri ecocardiografici prevedono una dimensione telediastolica del ventricolo sinistro due deviazioni standard oltre il normale, con frazione di accorciamento <25-31% o frazione di eiezione <35-55%.

La terapia medica si basa su diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, betabloccanti/carvedilolo, antialdosteronici, digossina, anticoagulanti, antiaritmici (gli antiaritmici come l'amiodarone e la digossina nell'adulto hanno dimostrato una riduzione dei ricoveri ma non della mortalità).

Le aritmie sono un'importante causa di ospedalizzazione e mortalità, essendo presenti fino al 50% dei casi. Aritmie sopraventricolari e ventricolari sono associate spesso a disturbi di conduzione. La presenza di aritmie peggiora la prognosi.

La morte improvvisa rende conto del 50% della mortalità complessiva ed è più frequente in pazienti con aritmie ventricolari all'Holter (tre quarti dei pazienti con aritmie ventricolari vs 1/18 senza aritmie ventricolari). La prognosi è peggiorata non solo dalle aritmie ipercinetiche ventricolari, ma anche dai disturbi di conduzione maggiori (mortalità più alta nei portatori di pacemaker vs i non portatori).

La sincope è un importante precursore di morte improvvisa. Il tasso di morte o trapianto a 1 e 5 anni è rispettivamente del 31% e 46%¹³⁵. Bassa frazione di eiezione, età >1 anno, scompenso e sincope costituiscono fattori di rischio indipendenti. Data l'eterogeneità della condizione, la stratificazione prognostica è molto difficile. A tal fine il SEF non è utile. Non sono disponibili come nell'adulto marker di rischio di recente introduzione quali *T-wave alternans* e *late enhancement* alla risonanza magnetica.

Tra le terapie non convenzionali, la resincronizzazione cardiaca è quella di più recente applicazione. Diversamente dall'adulto dove sono disponibili studi randomizzati, in ambito pediatrico sono stati pubblicati solo studi retrospettivi. Questi lavori sono incoraggianti verso la diffusione della terapia di resincronizzazione cardiaca (miglioramento sintomi, aumento della frazione di eiezione), tenendo conto di due estremi: quelle che ri-

spondono meglio sono le cardiomiopatie dilatative secondarie a pacing, mentre i ventricoli destri sistemici sono i più deludenti¹³⁶. I nuovi dispositivi e cateteri rendono applicabile la tecnica anche in pazienti relativamente piccoli.

L'ICD è un presidio consolidato nel trattamento delle aritmie ventricolari maggiori secondarie a cardiomiopatie o malattie primariamente elettriche. Anche la cardiomiopatia dilatativa può avvalersi di questa terapia. Non sono disponibili studi randomizzati in età pediatrica. L'esperienza finora acquisita dimostra l'utilità dell'ICD come profilassi secondaria della morte improvvisa o come profilassi primaria in caso di frazione di eiezione <30%, di tachicardie ventricolari o sincopi inspiegate, o come ponte al trapianto¹³⁷.

La ventricolotomia parziale sinistra (intervento di Batista) è stata eseguita raramente in età pediatrica e sono riportati pochissimi casi. Purtroppo, la cardiomiopatia dilatativa costituisce la principale indicazione a trapianto cardiaco in età pediatrica. La sopravvivenza a 1 anno è dell'80%, a 5 anni del 75% (mortalità del 50% nel primo anno e poi del 3%/anno).

Raccomandazioni in età pediatrica

1. Le aritmie ventricolari e la sincope sono indicatori prognostici di morte improvvisa. Analogamente all'adulto, in pazienti con frazione di eiezione <30% che non migliori con terapia medica massimale, deve essere considerato l'ICD.
2. Se lo scompenso cardiaco non è controllato dalla terapia medica deve essere considerata la resincronizzazione cardiaca (pacing biventricolare associato o meno ad impianto di ICD) soprattutto nelle forme secondarie a cardiostimolazione cronica (post-pacing).
3. Non è ancora definita l'utilità di *loop recorder* impiantabili come ausilio decisionale verso l'impianto di ICD nei casi dubbi.

8. CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) può riscontrarsi in età pediatrica in forma isolata o nel contesto di sindromi genetiche¹³⁸. Le sindromi più frequentemente associate a CMI sono la sindrome di Noonan, la sindrome di Leopard, la neurofibromatosi, la sindrome di Turner e l'ataxia di Friedreich. Nel contesto sindromico l'interessamento miocardico è spesso biventricolare e il decorso cardiologico è più comunemente dominato dallo scompenso cardiaco.

La CMI è la più comune causa di MCI nel bambino e nell'adolescente. La MCI è rara nei primi anni di vita e

presenta un picco nella prima età adolescenziale (12-13 anni di età)¹³⁹⁻¹⁴¹.

Nel follow-up del bambino con CMI è consigliata una valutazione annuale con metodiche non invasive¹³⁸⁻¹⁴⁶:

- anamnesi (cardiopalmi e/o sincope specie se da sforzo),
- ECG (criteri di voltaggio e/o aritmie),
- Holter 24-48 ore (aritmie sopraventricolari e ventricolari),
- test ergometrico (aritmie, incremento pressorio),
- ecocardiogramma (spessore settale, ostruzione all'efflusso, funzione globale, insufficienza mitralica),
- la risonanza magnetica cardiaca, da riservare a casi selezionati, può aiutare nella stratificazione prognostica valutando il grado di fibrosi miocardica (*delayed enhancement*).

L'analisi genetica, mirata all'identificazione di genotipi ad elevato rischio di MCI, dovrebbe essere riservata a casi selezionati e dovrebbe essere integrata ai parametri di rischio nella stratificazione prognostica¹⁴⁷.

Il SEF non sembra avere un ruolo nella stratificazione prognostica del paziente ed andrebbe riservato solo a casi selezionati, come ad esempio nel bambino con sincope di natura non chiara o cardiopalmo senza evidenza di aritmie spontanee e/o all'Holter¹⁴⁸⁻¹⁵².

Il SEF e l'ablazione transcateretere sono consigliati nel bambino con CMI e associata sindrome di Wolff-Parkinson-White¹⁵³.

La stratificazione prognostica del bambino con CMI per ciò che riguarda la MCI si basa sull'identificazione dei seguenti fattori di rischio^{141,153-156}:

- pregresso arresto cardiaco o TV sostenuta insorta spontaneamente;
- storia familiare di MCI correlata alla CMI, in un parente vicino o in più soggetti della stessa famiglia;
- sincope inspiegata soprattutto se innescata dallo sforzo;
- TV non sostenuta all'Holter;
- ridotto incremento pressorio o risposta ipotensiva allo sforzo fisico;
- ipertrofia ventricolare sinistra estrema con uno spessore del setto interventricolare >190% del 95° centile per l'età.

La terapia medica più frequentemente utilizzata è costituita dai betabloccanti (propranololo, metoprololo, atenololo, bisoprololo). In particolare la somministrazione di betabloccanti ad elevato dosaggio sembra ridurre il rischio di MCI. I calcioantagonisti non diidropiridinici, principalmente il verapamil, vengono utilizzati in monoterapia o in associazione con i betabloccanti. Il loro

ruolo nella prevenzione della morte improvvisa non è ben definito^{153,156}.

Il ruolo dell'ICD in prevenzione primaria è controverso. L'indicazione all'impianto dovrebbe tenere in considerazione l'età di massima incidenza della morte improvvisa (12-13 anni di età) e la presenza di più fattori di rischio^{141,148-156}.

Raccomandazioni in età pediatrica

1. Valutazione annuale con metodiche non invasive.
2. Il SEF non ha un ruolo definito e pertanto non ha un ruolo definito nella stratificazione prognostica.
3. In prevenzione primaria, per l'impianto di ICD, la presenza di alcuni fattori predittivi di MCI quali l'elevato spessore settale, gli elevati voltaggi elettrocardiografici nelle derivazioni degli arti, nonché la presenza di familiarità per MCI sembrano delineare un profilo di rischio aumentato nel bambino asintomatico in terapia.
4. In prevenzione secondaria, l'impianto di ICD è indicato a) in bambini con CMI e pregressa morte improvvisa abortita, b) nei soggetti con sincope di verosimile origine aritmica o TV sostenuta documentata all'ECG in terapia medica piena.

9. ARITMIE NELLE CARDIOPATIE CONGENITE DEL BAMBINO E DELL'ADULTO

Le cardiopatie congenite rappresentano a tutt'oggi la più frequente causa di morte nel bambino al di sotto del primo anno di vita nei paesi industrializzati; la moderna cardiologia e cardiocirurgia hanno però profondamente modificato la qualità di vita e la sopravvivenza di questi pazienti. Nel primo anno di vita e nell'infanzia la maggioranza degli eventi mortali si verifica in ambito ospedaliero, spesso in pazienti gravemente compromessi sul piano emodinamico; nella seconda infanzia e nel giovane adulto, viceversa, c'è un progressivo aumento della mortalità per morte improvvisa su base aritmica in pazienti che svolgono le loro normali attività, ritenuti in condizioni cliniche soddisfacenti o stabilizzate; ciò rende cruciale l'individuazione di sottogruppi a rischio di aritmie maligne¹⁵⁷⁻¹⁶⁰.

Le tachiaritmie

Le tachiaritmie cardiache rappresentano una delle maggiori cause di invalidità, di riduzione della capacità funzionale e di morte improvvisa nel follow-up a medio e lungo termine dei cardiopatici congeniti in età pediatrica e adulta.

L'atto chirurgico lascia delle cicatrici a livello miocardico. La dilatazione atriale o ventricolare, conseguente a sovraccarichi di volume e/o pressione degli atri e/o dei ventricoli dovuti a sequele emodinamiche postoperatorie, comporta la comparsa di aree di fibrosi miocardica. Le cicatrici, insieme alle aree di fibrosi, modificano l'eccitoconduzione venendo a creare il substrato aritmogeno delle tachiaritmie postoperatorie.

Sebbene tutti i tipi di tachiaritmia possono manifestarsi in questo gruppo di pazienti, sono le tachicardie "incisionali" che rappresentano la forma aritmica di più frequente riscontro. Le cicatrici a livello delle pareti atriali o ventricolari delimitano, con le strutture fibrose adiacenti, dei corridoi di tessuto protetto (istmi critici), nei quali spesso è possibile una conduzione rallentata e unidirezionale dello stimolo elettrico. Un tale substrato anatomico-funzionale predispone all'innescamento e al mantenimento di una tachicardia da macroritmo localizzata a livello degli atri o dei ventricoli.

La terapia farmacologica si è dimostrata scarsamente efficace nel trattamento delle aritmie in tali pazienti, perché gravata da un'elevata incidenza di effetti indesiderati, primi fra tutti quelli inotropi e cronotropi negativi in soggetti spesso affetti da disturbi della conduzione e/o deficit della funzione contrattile ventricolare. La terapia elettrica, d'altra parte, è complicata in molti casi dalla particolare anatomia congenita e/o post-chirurgica, che può rappresentare un ostacolo insormontabile al posizionamento di cateteri endocavitari per procedure ablativo o per l'impianto di ICD¹⁶¹.

Difetto interatriale post-correzione chirurgica

Pazienti sottoposti ad intervento correttivo per difetto interatriale (*ostium primum* o *secundum*) sono a particolare rischio di tachicardie parossistiche sopraventricolari nel follow-up a medio e lungo termine. La presenza di aritmie atriali in epoca preoperatoria, l'età avanzata al momento dell'intervento, la disfunzione ventricolare sinistra, le aumentate dimensioni atriali, determinano un incremento in tali pazienti del rischio di FA nel corso del follow-up postoperatorio. Inoltre, lo stesso intervento correttivo rappresenta elemento determinante nella genesi del flutter atriale o di tachicardie ectopiche. Queste ultime originano per lo più da focolai automatici nei pressi dell'incannulazione delle vene cave; per il flutter invece è stato richiamato un meccanismo più complesso: un macroritmo attraverso l'istmo della cava inferiore e l'anulus tricuspide o attraverso le aree a lenta conduzione che circondano il *patch* interatriale e la sede dell'atriotomia destra^{162,163}.

Canale atrioventricolare completo

Oltre ad aritmie atriali del tutto sovrapponibili a quelle presenti nei difetti interatriali semplici, nel canale atrioventricolare completo, sono particolarmente frequenti aritmie ventricolari con un'incidenza pari a circa un terzo dei casi, essendo per lo più correlate a disfunzione ventricolare sinistra residua.

Difetto interventricolare post-correzione chirurgica

Aritmie ventricolari si verificano in una percentuale fra il 3% e il 6% circa dei pazienti con difetti interventricolari non operati, incidenza che tende ad aumentare nei soggetti operati attraverso un approccio transventricolare destro, rispetto a quelli con approccio combinato transatriale e transpolmonare¹⁶⁴.

Trasposizione dei grossi vasi

In questa cardiopatia aritmie atriali si verificano sia dopo interventi palliativi che dopo interventi correttivi. L'intervento di settostomia secondo Rashkind e la septectomia secondo Blalock-Hanlon predispongono ad elevata incidenza di tachicardie atriali ectopiche o da rientro; nell'intervento secondo Mustard il setto viene completamente esciso, quindi tale condizione è responsabile della formazione di aree a lenta attivazione e ripolarizzazione frammentata, substrato favorevole all'induzione di aritmie da rientro. In ampie casistiche è stato dimostrato che nel follow-up postoperatorio, una percentuale fino al 50% presenta aritmie atriali, in special modo flutter atriale e FA. Mediante SEF endocavitario, è stato dimostrato che, in pazienti operati secondo Mustard, tachicardie atriali o flutter sarebbero dovute a macroritmi attorno alle aree di incisione; zone critiche nell'innescamento e mantenimento dell'aritmia sarebbero quelle fra il "baffle" atriale e il seno coronarico e fra l'atriotomia e l'anulus tricuspide. La presenza di flutter atriale, oltre a condizionare la qualità della vita del paziente, è un fattore prognostico negativo *quoad vitam*, precludendo a morte improvvisa. Studi su ampie casistiche hanno evidenziato un rischio di morte improvvisa aumentato di circa 5 volte rispetto ai controlli in presenza di un'anamnesi positiva per flutter atriale. Altre aritmie atriali, come la tachicardia atriale automatica, possono rientrare nel quadro della disfunzione del nodo seno-atriale. A questo proposito, l'intervento con tecnica di Senning non sembra presentare maggiori garanzie¹⁶⁵⁻¹⁶⁹.

In pazienti sottoposti ad intervento di *switch* arterioso l'incidenza di aritmie sopraventricolari è sensibilmente ridotta (intorno al 5%), mentre quella di aritmie ventri-

colari severe è dello 0.5%. Le aritmie ventricolari in tali pazienti hanno, per lo più, una genesi ischemica, essendo dovute a fenomeni di *kinking* o danno intinale delle arterie coronarie danneggiate durante la deconnessione e il riposizionamento successivo¹⁷⁰.

Cardiopatie congenite complesse corrette con intervento di Fontan

In pazienti sottoposti ad intervento di Fontan aritmie atriali sono particolarmente frequenti e rappresentano una delle principali determinanti della mortalità e morbidità. Nell'immediato postoperatorio dal 20% al 30% dei pazienti sono affetti per lo più da tachicardia ectopica o giunzionale, che in genere tende a risolversi senza una terapia specifica. Nel follow-up a lungo termine, invece, l'incidenza risulta pari al 20-40% dei casi e nella maggior parte dei casi è da riferirsi a tachicardie da rientro intra-atriale. Tachiaritmie atriali si verificano con una minore incidenza in pazienti sottoposti a connessione totale cavo-polmonare, rispetto a quelli con connessione atrio-polmonare, forse per una minor pressione atriale destra¹⁷¹⁻¹⁷⁴.

Tetralogia di Fallot

Dedichiamo una trattazione un po' più specifica a questo argomento per la sua importanza epidemiologica e per la discussione che ancora suscita in letteratura la gestione di questi pazienti nel follow-up. Il maggior numero di morti improvvise in pazienti operati per cardiopatie congenite è appannaggio della tetralogia di Fallot; tutti i lavori concordano sul fatto che le aritmie maligne sono un fenomeno tardivo, che insorge a distanza di almeno 20 anni dall'intervento; la prevalenza di TV sostenuta e morte improvvisa dopo 35 anni dall'intervento è riportata con percentuali rispettivamente dell'11.9% e 8.3%; una metanalisi di 39 studi, che comprendono in tutto 4627 pazienti, dimostrerebbe che la combinazione di disfunzione ventricolare ed aritmie ventricolari complesse è primariamente correlata a morte improvvisa; tuttavia sono stati individuati più di 20 fattori di rischio. La base per lo sviluppo delle aritmie ventricolari è probabilmente legata all'alterazione miocardica e alla fibrosi che determinerebbero l'istaurarsi di fenomeni di rientro. È stato prospettato che tali aritmie abbiano un'origine complessa, emergendo da tutti i punti manipolati chirurgicamente, ovvero dall'endocardio del ventricolo destro, dal punto di sutura diretta o dal *patch* di chiusura del difetto interventricolare o, infine, dal *patch* di allargamento dell'infundibolo. Tali aree a lenta conduzione rappresenterebbero le barriere at-

torno alle quali la tachicardia circola. Gatzoulis et al.¹⁷⁵ hanno studiato correlazioni elettromeccaniche in 41 pazienti, omogenei per tipo di intervento, in un follow-up medio di 17 anni, osservando che l'associazione di due parametri semplici come il rapporto cardio-toracico >0.54 e la durata del QRS >180 ms correlava in modo significativo con le aritmie più a rischio. D'Alto et al.¹⁷⁶ si sono concentrati sulla dispersione dell'intervallo QTc: in una popolazione di 66 pazienti operati per tetralogia di Fallot questo parametro è risultato l'unico in grado di correlare in modo indipendente con l'incidenza di aritmie ventricolari più gravi. Controverso il ruolo del SEF: una parte di elettrofisiologi asserisce che una TV indotta nel corso dello studio ha valore prognostico solo quando è sostenuta e morfologicamente identica all'aritmia clinica, altri enfatizzano l'importanza di ogni tipo di TV indotta, anche non sostenuta. Anche se comunemente accettato, non c'è alcuna prova che una TV indotta al SEF sia un segno prognostico sfavorevole in pazienti asintomatici. Un lavoro piuttosto datato osserva un'associazione fra inducibilità di TV al SEF e positività dei potenziali tardivi ventricolari, mentre un lavoro recente evidenzia una correlazione fra potenziali tardivi ed episodi di TV spontanea. La disfunzione ventricolare destra valutata con ecocardiografia Doppler, con Doppler tissutale o con risonanza magnetica è apparsa correlare con i parametri di rischio elettrocardiografici come durata del QRS, dispersione del QTc e del JT; la risonanza magnetica con la metodica del *late enhancement* riveste oggi un ruolo importante per la ricerca della fibrosi ventricolare destra, considerata a rischio per aritmie complesse; l'entità dell'insufficienza polmonare è stata anch'essa invocata in passato quale fattore di rischio indipendente; recentemente, invece, la sua importanza sembra ridimensionata. Merita infine una menzione dettagliata un recente lavoro retrospettivo sui risultati dell'impianto di ICD su 121 pazienti, con tempo medio dall'intervento di 24 anni: in un gruppo l'indicazione era stata data con criteri di prevenzione primaria (sincope, QRS >180 ms, vertigini, TV inducibile) e in un altro come prevenzione secondaria (TV sostenuta o FV resuscitata). Gli shock appropriati furono nel 23% nei pazienti del primo gruppo e nel 30.2% nel secondo; gli shock per TV polimorfa o FV furono del 3.6% e del 4.2%/anno rispettivamente nel primo e secondo gruppo. Gli indici predittivi di shock in un'analisi multivariata sono risultati una pressione telediastolica >12 mmHg, una durata del QRS >180 msec, inducibilità di TV sostenuta, insufficienza tricuspide moderata-severa, tempo di correzione >30 anni¹⁷⁵⁻¹⁸³.

Opzioni terapeutiche

Le opzioni terapeutiche per il trattamento delle aritmie nei cardiopatici congeniti comprendono, come negli individui senza cardiopatie congenite, il trattamento farmacologico, l'ablazione transcateretere, l'uso di ICD, l'uso di pacemaker e la terapia chirurgica¹⁸⁴.

Terapia farmacologica

Nella scelta della terapia farmacologica è necessario considerare non solo il tipo di aritmia da trattare, ma anche la cardiopatia congenita sottesa, l'eventuale correzione chirurgica con i nuovi rapporti anatomici presenti, il grado di disfunzione ventricolare, il potenziale effetto inotropo negativo del farmaco utilizzato, il rischio di alterata conduzione a livello del nodo seno-atriale o del nodo atrioventricolare, l'eventuale effetto proaritmico del farmaco che si intende utilizzare. Ad esempio, dopo interventi di chirurgia intra-atriale, la funzione del nodo seno-atriale e del nodo atrioventricolare può essere variamente alterata e farmaci comunemente utilizzati (betabloccanti, verapamil, digossina, amiodarone, flecainide, propafenone, sotalolo) possono precipitare un'eventuale disfunzione del nodo seno-atriale o del nodo atrioventricolare o sopprimere focolai di scappamento "alti", determinando bradiaritmie di diversa gravità. I pazienti sottoposti a chirurgia intra-atriale, pertanto, dovrebbero essere monitorati con attenzione quando iniziano una terapia antiaritmica. Alcuni farmaci antiaritmici, inoltre, possono determinare un allungamento dell'intervallo QT (chinidina, procainamide, disopiramide, amiodarone, sotalolo), che provoca, a sua volta, un aumentato rischio di aritmie ventricolari maggiori e di torsione di punta. Con la possibile eccezione dell'amiodarone, per il quale il rischio di torsione di punta sembra essere relativamente basso, gli altri farmaci vanno sospesi se l'intervallo QTc aumenta del 25% rispetto al basale. I farmaci di classe IC (flecainide e propafenone) infine, notevolmente efficaci nel trattamento delle aritmie ipercinetiche sopraventricolari in soggetti a cuore strutturalmente sano, possono essere proaritmici in soggetti sottoposti ad interventi cardiocirurgici per cardiopatie congenite.

Terapie non farmacologiche

Ablazione transcateretere. La terapia non farmacologica nei cardiopatici congeniti (prevalentemente adulti) con aritmie ipercinetiche offre una valida alternativa all'approccio tradizionale e talora rappresenta il trattamento di elezione. L'ablazione transcateretere con radiofrequenza, ad esempio, è la terapia di scelta nel soggetto

con sindrome di Wolff-Parkinson-White associata a una cardiopatia congenita; anche la tachicardia reciprocante da rientro nodale può essere trattata in modo elettivo con metodica a radiofrequenza. Tale procedura può essere legata a un rischio lievemente maggiore di BAV completo, per la presenza di possibili varianti anatomiche del sistema di conduzione rispetto a soggetti senza cardiopatie congenite. La *tachicardia atriale ectopica*, il *flutter atriale* e le *tachicardie "incisionali" sopraventricolari o ventricolari* rappresentano un altro comune *target* delle procedure di ablazione transcateretere con radiofrequenza. Nonostante i continui e significativi miglioramenti ottenuti nelle metodiche di ablazione, tali procedure risultano ancora particolarmente complesse, quando effettuate in pazienti con cardiopatie congenite sottoposti a intervento chirurgico di correzione. Le difficoltà sono dovute fondamentalmente alla complessa anatomia di tali pazienti, che da un lato complica gli accessi alle camere cardiache, soprattutto quelle atriali (trasposizione corretta dei grossi vasi sottoposta ad intervento di Mustard o Senning), dall'altro fornisce il substrato per circuiti di rientro non convenzionali e, pertanto, più difficili sia da localizzare che da trattare. La tecnica ablativa prevede, successivamente all'identificazione con l'*entrainment* di un sito critico, la creazione di una lesione completa di un istmo protetto compreso fra le barriere anatomiche (anelli valvolari, vasi, ecc.) e chirurgiche (*patch*, suture). Un successo acuto e stabile nel tempo è ottenibile nel 70% dei pazienti trattati. Tuttavia, in alcuni casi, un'accurata ricostruzione anatomo-elettrofisiologica, basata sul SEF convenzionale, non sempre è soddisfacente, richiede lunghi tempi di fluoroscopia, con una modesta percentuale di successo a distanza. Il *mappaggio elettrofisiologico convenzionale* risulta frequentemente difficile a causa dell'esistenza di multiple vie di rientro, della presenza di elettrogrammi atriali frazionati e di bassa ampiezza e di circuiti "atipici" sempre differenti. Talvolta però non si riesce ad identificare un istmo soltanto con tale tecnica; spesso infatti la complessa anatomia atriale dopo la chirurgia rende difficile individuare con la fluoroscopia l'esatta posizione dei cateteri in relazione a strutture anatomiche e zone cicatriziali. L'introduzione di sistemi di mappaggio non convenzionale tridimensionale ha sicuramente migliorato l'approccio a tali aritmie, consentendo sia di ottenere migliori risultati, che di ridurre i tempi procedurali e di esposizione a radiazioni ionizzanti¹⁸⁵⁻¹⁹².

Chirurgia delle aritmie. Il ricorso alla chirurgia per il trattamento delle aritmie è prevalentemente limitato alle condizioni che richiedono comunque un intervento

chirurgico per la cardiopatia di base (ad es. anomalia di Ebstein, mega-atrio destro isolato, reintervento per tetralogia di Fallot, conversione di una Fontan atrio-polmonare in Fontan extracardiaca cavo-polmonare) o in quei casi in cui l'ablazione transcatetere risulti inefficace.

La procedura di ablazione chirurgica del circuito aritmico, che utilizza radiofrequenza o crioenergia, viene effettuata mediante la tecnica di Cox-Maze, che consiste nel compartimentalizzare entrambi gli atri o esclusivamente l'atrio destro al fine di sottrarre aree atriali al circuito delle aritmie. A tal riguardo, uno degli esempi di tecnica chirurgica di più alto livello e di più alta efficacia terapeutica è la tecnica di compartimentalizzazione atriale destra e sinistra suggerita da Mavroudis nella conversione degli interventi di Fontan atrio-polmonare a Fontan extracardiaca^{193,194}.

Alternativamente, la procedura di ablazione chirurgica delle aritmie, preceduta da un SEF, può essere condotta in maniera più limitata, a completare le linee determinate da pregresse cicatrici chirurgiche (atriotomie, *patch*), al fine di chiudere eventuali istmi a lenta conduzione, attraverso i quali passano i circuiti di attivazione dei macrorientri.

Se lo *stretch* elettromeccanico determinato da condizioni anomale di carico volumetrico e/o pressorio è ormai accettato come una delle cause determinanti delle aritmie ventricolari nei cardiopatici congeniti adulti, è stato anche dimostrato che in alcune condizioni come la tetralogia di Fallot, l'unico modo per evitare nel follow-up a lungo termine la ricorrenza di fenomeni aritmici ventricolari, è quello di combinare l'intervento chirurgico, che mira al miglioramento dello stato emodinamico (ad es. posizionamento di un condotto all'efflusso ventricolare destro) con l'intervento di ablazione chirurgica dei circuiti aritmici^{195,196}.

Defibrillatore automatico: indicazioni e limiti tecnici all'impianto. L'impianto di ICD (o di dispositivi che offrano la doppia opzione antibradicardia-antitachicardia) è raccomandato nel trattamento delle aritmie minacciose per la vita anche in pazienti con cardiopatie congenite. Tuttavia, le difficoltà legate al posizionamento endocavitario dei cateteri, con la necessità di approcci misti endocavitari-epicardici, impone una selezione attenta dei pazienti cui viene proposta tale opzione.

Quanto alle indicazioni all'impianto dell'ICD, le comuni linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association non considerano i cardiopatici congeniti adulti come un gruppo differente

rispetto ad altre categorie. D'altra parte non esistono studi in letteratura che paragonino i rischi/benefici della terapia medica rispetto all'impianto dell'ICD nelle cardiopatie congenite; in linea di massima, nei cardiopatici congeniti adulti l'indicazione all'impianto dell'ICD è ristretta esclusivamente alla prevenzione secondaria. Nonostante l'elevato numero di fattori di rischio identificati per aritmie minacciose, non è stato ancora possibile identificarne alcuni in grado di selezionare i pazienti che potrebbero beneficiare dell'impianto dell'ICD in prevenzione primaria; in alcuni studi, sia pure condotti su campioni esigui, è stato osservato che è possibile avere erogazione di shock efficaci anche in pazienti senza disfunzione ventricolare e QRS non particolarmente allungato. L'outcome dei cardiopatici congeniti adulti con ICD evidenzia che l'erogazione di shock (appropriati o no) è funzione della durata del follow-up. A 60 mesi dall'impianto circa il 40% dei pazienti ha avuto l'erogazione di almeno uno shock appropriato e il 60% almeno uno shock inappropriato. In cardiopatici congeniti adulti sottoposti ad impianto di ICD vengono mediamente erogati 2.8 shock/anno, con una distribuzione di circa il 50% fra shock appropriati e inappropriati; 1.5 shock appropriati/anno vs 1.3 shock inappropriati. Le cause degli shock inappropriati sono equamente distribuite fra *oversensing*, tachicardie sinusali e fibrillazione/flutter atriale. Il rischio di "failure" del catetere, che raggiunge in talune casistiche l'incidenza di oltre il 20% a 5 anni, è legato alle dimensioni del paziente all'impianto, in termini di altezza, peso e superficie corporea, che condizionano rottura e dislocazione del catetere. L'impianto epicardico dei cateteri rappresenta una valida opzione in presenza di specifiche condizioni, come shunt intracardiaci o in talune condizioni anatomiche quali la correzione secondo Fontan nel ventricolo unico, o la correzione secondo Mustard/Senning nella trasposizione dei grossi vasi. In taluni casi è possibile l'impianto mediante un approccio pericardico diretto attraverso un'incisura sottotifoidea o mediante ministernotomia^{197,198}.

Raccomandazioni

1. Valutazione almeno annuale del rischio aritmico negli adolescenti e nei giovani adulti con metodiche non invasive (ECG Holter, test da sforzo). Nel bambino i controlli possono essere diradati in assenza di sequele clinicamente e/o emodinamicamente significative.
2. Il SEF presenta scarsa sensibilità e scarsa specificità nella stratificazione del rischio. Pertanto è indicato solo in particolari condizioni: a) qualora si voglia testare l'efficacia della terapia farmacologica in atto; b) nei casi di sintomatologia (palpitazioni, sincopi e presincopi) non spiegata

dagli studi non invasivi; c) in caso di TV inducibile prima di chirurgia riparativa per ristare l'inducibilità dopo il rimodellamento ventricolare post-chirurgico.

3. Nell'utilizzo della terapia farmacologica antiaritmica è necessario sempre valutare, oltre che il successo nella prevenzione delle tachiaritmie, il possibile impatto, in termini funzionali, di effetti bradiaritmici o comunque proaritmici e il possibile effetto inotropo negativo.
4. L'ablazione transcateretere dei substrati aritmici sopraventricolari e/o ventricolari è da prospettarsi quale opzione terapeutica solo qualora la terapia farmacologica antiaritmica si sia dimostrata inefficace nella prevenzione dei fenomeni tachiaritmici o abbia determinato importanti effetti negativi funzionali e/o proaritmici.
5. In prevenzione primaria, soprattutto nel congenito adulto, l'impianto di ICD non è indicato, se non nei pazienti ad elevato rischio di morte improvvisa (con TV non sostenuta ed almeno due dei seguenti fattori di rischio: QRS >180 ms, QTc e dispersione del QTc patologici, elevato rapporto cardio-toracico, disfunzione biventricolare, importanti sequele emodinamiche) in attesa di trapianto cardiaco o in cui un intervento cardiocirurgico correttivo non sia ipotizzabile (anche per cause extracardiache).
6. In prevenzione secondaria (con arresto cardiaco correlato a TV e/o FV), l'impianto di ICD è sicuramente indicato nei pazienti non operabili. Nei pazienti con importanti sequele emodinamiche operabili è necessaria una rivalutazione post-intervento.
7. La "chirurgia" delle aritmie è indicata esclusivamente nelle condizioni che richiedono comunque un intervento chirurgico per la cardiopatia di base per la presenza di importanti residui e/o sequele emodinamiche, o in casi selezionati in cui l'ablazione transcateretere sia risultata inefficace e la terapia farmacologica non sia possibile o si sia dimostrata inefficace.

10. BRADIARITMIE

In cardiopatici congeniti adulti, disturbi bradiaritmici possono essere dovuti ad alterazioni dell'intero sistema di formazione e conduzione dell'impulso, dal nodo seno-atriale al tessuto specializzato di Purkinje e si possono manifestare immediatamente dopo l'intervento di correzione chirurgica o a notevole distanza di tempo, nel corso del follow-up¹⁹⁹⁻²⁰¹.

Difetto interatriale

In pazienti operati di difetto interatriale, si possono verificare disfunzioni del nodo seno-atriale, sia a seguito dell'incannulazione della vena cava superiore, sia, più frequentemente, a seguito del danno prodotto dalla sutura e dal posizionamento del *patch*, con una naturale maggiore incidenza negli interventi di correzione di difetti tipo seno venoso e nei pazienti con anomalie dei ritorni venosi polmonari. Nel complesso, episodi prolungati di bradicardia sinusale o arresti sinusali si veri-

cano in circa il 5% dei soggetti operati. Nei pazienti operati di difetto interatriale tipo *ostium secundum*, il BAV di secondo e terzo grado è del tutto raro²⁰².

Canale atrioventricolare

A differenza di quanto accade nei difetti tipo *ostium secundum*, nei difetti interatriali tipo *ostium primum*, l'incidenza di BAV di grado avanzato supera il 10% dei casi. In tali pazienti, infatti, il *patch* è in genere posizionato nei pressi del nodo atrioventricolare e del fascio di His, normalmente dislocati, in tale patologia, in posizione postero-inferiore, verso l'ostio del seno coronarico. Il danno del sistema di conduzione atrioventricolare tende poi ad assumere proporzioni rilevanti nei pazienti operati di canale atrioventricolare. Un BAV transitorio si verifica in circa un terzo dei casi, con un'incidenza di blocco completo permanente, nell'immediato postoperatorio, del 7-10% e nel successivo follow-up tardivo del 2-5%²⁰³.

Difetto interventricolare

In pazienti con difetto interventricolare perimembranoso sottoaortico, la chiusura del difetto, sia spontanea, sia a seguito di interventi correttivi, si associa ad elevata incidenza di disturbi della conduzione atrioventricolare, dal semplice blocco di branca, al blocco bifascicolare, fino al BAV completo, con una maggiore incidenza nei casi che richiedono l'intervento correttivo per via transventricolare rispetto a quello transatriale destro. Nell'immediato postoperatorio, un BAV completo transitorio ha una incidenza tra il 5% e il 30% circa, mentre quello definitivo tra l'1% e il 2%. Il rischio di BAV completo non si esaurisce nell'immediato postoperatorio, ma tende a crescere con il procedere del follow-up, avendo una frequenza maggiore nei soggetti che avevano già sperimentato un blocco parossistico. In soggetti sottoposti a chiusura percutanea del difetto interventricolare perimembranoso l'incidenza di BAV iatrogeno non è trascurabile (fino al 4% nei piccoli pazienti), anche se ad oggi non esistono dati di follow-up a lungo termine²⁰⁴⁻²⁰⁶.

Tetralogia di Fallot

Nella tetralogia di Fallot, il fascio di His normalmente è localizzato in posizione postero-inferiore rispetto al difetto da malallineamento, con la branca destra che decorre lungo il suo margine anteriore. Tale condizione anatomica spiega l'elevata incidenza di disturbi della conduzione, in special modo sottohissiani e della branca destra, conseguenti all'intervento correttivo.

Nell'immediato postoperatorio, fino a circa un quarto dei pazienti lamenta BAV completo parossistico che prelude, nel corso del follow-up, a blocco bifascicolare nel 50% dei casi, ed a BAV completo definitivo nel 2% circa^{200,201,207}.

Trasposizione dei grossi vasi

Nei soggetti operati per trasposizione dei grossi vasi, fenomeni bradiaritmici si verificano sia nei soggetti operati di correzione intra-atriale secondo Mustard o Senning, che in quelli operati di *switch* arterioso. L'intervento secondo Mustard comporta un'elevata incidenza di disturbi della formazione e della conduzione dell'impulso. Il nodo del seno risulta danneggiato sia direttamente, sia per lesione a carico dell'arteria del nodo del seno. La distruzione di tessuto atriale determina aree di lenta attivazione atriale e di dispersione della refrattarietà così estese da risultare in porzioni atriali elettricamente isolate, permettendo la simultanea presenza di ritmi atriali indipendenti nell'atrio di destra e in quello di sinistra. Una certa insufficienza cronotropa, in risposta all'esercizio fisico, sembra, d'altra parte, invariabilmente presente in tutti i pazienti. L'utilizzo della tecnica di Senning non sembra dare migliori risultati nella prevenzione dei disturbi bradiaritmici.

In ampie casistiche, l'impianto di un pacemaker definitivo si è reso necessario in circa il 7-10% dei casi a 10 anni dall'intervento, e in circa il 10-15% a 15 anni^{165,208-213}.

Trasposizione congenitamente corretta dei grossi vasi

Nella trasposizione congenitamente corretta dei grossi vasi è presente un sistema di conduzione atrio-ventricolare anomalo che può dare origine a diversi gradi di BAV. Un nodo atrioventricolare normalmente localizzato in sede posteriore può essere assente o incapace di svolgere la propria azione di conduzione, mentre un nodo atrioventricolare accessorio, localizzato anteriormente, prosegue attraverso un lungo fascicolo che passa anteriormente al cono della polmonare e continua biforcandosi nelle branche destra e sinistra del sistema di conduzione. Se il nodo atrioventricolare accessorio anteriore è incapace di provvedere alla conduzione infranodale, alla nascita è presente un BAV completo associato, in genere, ad un ritmo di scappamento sopraventricolare (originante dal nodo atrioventricolare accessorio), con QRS stretto. L'incidenza di BAV completo nativo nella trasposizione congenitamente corretta è variabile dal 15% al 25%^{214,215}.

Cardiopatía congenita complessa corretta con intervento di Fontan

In pazienti sottoposti ad intervento di Fontan il BAV completo si registra in oltre il 10% dei casi, nell'immediato postoperatorio. Nel follow-up a lungo termine, invece, l'incidenza di disfunzione seno-atriale si registra in circa il 50% dei pazienti. L'elevata incidenza di tale complicanza postoperatoria è giustificata dal fatto che nell'atresia della tricuspide, l'arteria del nodo seno-atriale origina dalla coronaria sinistra in oltre il 60% dei pazienti ed è perciò suscettibile di danno per l'inserzione del condotto venoso nel tetto dell'atrio destro^{216,217}.

Impianto di pacemaker

L'impianto di pacemaker endocavitario in cardiopatici congeniti adulti può presentare notevoli difficoltà tecniche legate al posizionamento endocavitario dei cateteri, con la necessità talora di approcci misti endocavitari-epicardici.

La presenza di comunicazioni interatriali e/o inter-ventricolari residue impone una controindicazione assoluta all'impianto endocavitario di cateteri, per il possibile rischio tromboembolico, a meno della presenza di terapia anticoagulante cronica. In tali casi deve essere prospettata la possibilità di una stimolazione epicardica^{184,218-220}.

Raccomandazioni

1. Valutazione annuale del rischio aritmico con metodiche non invasive (ECG Holter, test da sforzo). In pazienti con pressoché completa *restitutio ad integrum* la cadenza del controllo può essere diradata.
2. Il SEF non è utile per l'indicazione all'impianto del pacemaker in quanto questo è condizionato dalla presenza di sintomi (sincopi, lipotimie, vertigini, incapacità funzionale) e non necessariamente dall'accertata presenza di disfunzione nodale seno-atriale e/o nodale atrioventricolare. Pertanto è indicato solo in casi di sintomatologia (sincopi e presincopi) non spiegata dagli studi non invasivi.
3. L'impianto di dispositivi del tipo *loop recorder* è consigliato in quei pazienti che presentino sintomi (presincopi, sincopi) non sicuramente correlabili con l'attuale stato funzionale del nodo seno-atriale e del sistema conduttivo nodale atrioventricolare (all'ECG dinamico secondo Holter, test da sforzo e SEF endocavitario).
4. In taluni selezionati casi l'impianto del pacemaker può essere richiesto, in cardiopatici congeniti adulti, quale "supporto" a terapia antiaritmica e/o terapia per lo scompenso cardiaco (betabloccanti), qualora sia dimostrata l'assoluta necessità e/o insostituibilità della terapia farmacologica con accertati effetti cronotropi e batmotropi negativi.
5. Per l'indicazione all'impianto di pacemaker si rimanda alle linee guida.

BIBLIOGRAFIA

- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. *Clin Pediatr* 1963;45:656-83.
- Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964;54:103-6.
- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68.
- Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006;113:783-90.
- Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003;421:634-9.
- Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype. *Circulation* 2005;111:2720-6.
- Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Cav1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004;119:19-31.
- Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation* 2006;114:2104-12.
- Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, et al. Sodium channel beta 4 subunit mutation causes congenital long QT syndrome [abstract]. *Heart Rhythm* 2006;3(Suppl):S34.
- Wilde AA, Jongbloed RJ, Doevendans PA, et al. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:327-32.
- Khositseth A, Tester DJ, Will ML, Bell CM, Ackerman MJ. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004;1:60-4.
- Moss AJ, Schwartz PJ. 25th Anniversary of the International Long-QT Syndrome Registry: an ongoing quest to uncover the secrets of long-QT syndrome. *Circulation* 2005;111:1199-201.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616-23.
- Zareba W, Moss AJ, Sheu G, et al.; International LQTS Registry. Location of mutation in the KCNQ1 and phenotypic presentation of long QT syndrome. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2003;14:1149-53.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;292:1341-4.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
- Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995;92:3381-6.
- Dumaine R, Wang Q, Keating MT, et al. Multiple mechanisms of Na⁺ channel-linked long-QT syndrome. *Circ Res* 1996;78:916-24.
- Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998;339:960-5.
- Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004;109:1826-33.
- Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvain Y. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978;40(Suppl):28-37.
- Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-9.
- Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69-74.
- Swan H, Piippo K, Viitasalo M, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2035-42.
- Marks AR, Priori S, Memmi M, Kontula K, Laitinen PJ. Involvement of the cardiac ryanodine receptor/calcium release channel in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cell Physiol* 2002;190:1-6.
- Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2000;103:196-200.
- Green JR Jr, Korovetz MJ, Shanklin DR, DeVito JJ, Taylor WJ. Sudden unexpected death in three generations. *Arch Intern Med* 1969;124:359-63.
- Fisher JD, Krikler D, Hallidie-Smith KA. Familial polymorphic ventricular arrhythmias: a quarter century of successful medical treatment based on serial exercise-pharmacologic testing. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2015-22.
- Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:485-90.
- Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001;103:2822-7.
- Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;15:380-3.
- Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008;358:2024-9.
- Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;94:99-102.
- Gussak I, Bjerregaard P. Short QT syndrome - 5 years of progress. *J Electrocardiol* 2005;38:375-7.
- Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-70.
- Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27:2440-7.
- Maury P, Extramiana F, Sbragia P, et al. Short QT syndrome. Update on a recent entity. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:779-86.
- Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004;109:30-5.

40. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004;109:2394-7.
41. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005;96:800-7.
42. Patel C, Antzelevitch C. Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes. *Pharmacol Ther* 2008;118:138-51.
43. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1494-9.
44. Drago F, Fazio G, Silvetti MS, Oricchio G, Michelon G. A successfully novel ICD implantation and medical treatment in a child with LQT syndrome and self-limiting ventricular fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;118:e108-e112.
45. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
46. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-6.
47. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005;2:429-40.
48. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002;106:2514-9.
49. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:577-83.
50. Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005;111:257-63.
51. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-7.
52. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1004-7.
53. Skinner JR, Chung SK, Montgomery D, et al. Near-miss SIDS due to Brugada syndrome. *Arch Dis Child* 2005;90:528-9.
54. Suzuki H, Torigoe K, Numata O, Yazaki S. Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1277-80.
55. Wang Q, Li Z, Shen J, Keating MT. Genomic organization of the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel. *Genomics* 1996;34:9-16.
56. Wren C, O'Sullivan JJ, Wright C. Sudden death in children and adolescents. *Heart* 2000;83:410-3.
57. Yamakawa Y, Ishikawa T, Uchino K, et al. Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children. *Circ J* 2004;68:275-9.
58. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:771-4.
59. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Quiret JC. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol* 2000;86:91-4.
60. Probst V, Evain S, Gournay V, et al. Monomorphic ventricular tachycardia due to Brugada syndrome successfully treated by hydroquinidine therapy in a 3-year-old child. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:97-100.
61. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000;355:808-9.
62. Sanatani S, Mahkseed N, Vallance H, Brugada R. The Brugada ECG pattern in a neonate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:342-4.
63. Sreeram N, Simmers T, Brockmeier K. The Brugada syndrome: its relevance to paediatric practice. *Z Kardiol* 2004;93:784-90.
64. Beaufort-Krol GC, van den Berg MP, Wilde AA, et al. Developmental aspects of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome on the basis of a single SCN5A mutation in childhood. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:331-7.
65. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(7 Pt 1):1551-3.
66. Forest MG, De Peretti E, Bertrand J. Hypothalamic-pituitary-gonadal relationships in man from birth to puberty. *Clin Endocrinol* 1976;5:551-69.
67. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Brugada syndrome: a decade of progress. *Circ Res* 2002;91:1114-8.
68. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999;85:803-9.
69. Keller DI, Rougier JS, Kucera JP, et al. Brugada syndrome and fever: genetic and molecular characterization of patients carrying SCN5A mutations. *Cardiovasc Res* 2005;67:510-9.
70. Pasquie JL, Sanders P, Hocini M, et al. Fever as a precipitant of idiopathic ventricular fibrillation in patients with normal hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1271-6.
71. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:680-5.
72. Gillette PC. The mechanisms of supraventricular tachycardia in children. *Circulation* 1976;54:133-9.
73. Benson DW, Wang DW, Dymment M, et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest* 2003;112:1019-28.
74. Rossenbacker T, Carroll SJ, Liu H, et al. Novel pore mutation in SCN5A manifests as a spectrum of phenotypes ranging from atrial flutter, conduction disease, and Brugada syndrome to sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2004;1:610-5.
75. Smits JP, Koopmann TT, Wilders R, et al. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *J Mol Cell Cardiol* 2005;38:969-81.
76. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1853-60.
77. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 2007;115:2042-8.
78. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007;28:2126-33.
79. Guize L, Soria R, Chaouat JC, Chretien JM, Houe D, Le Heuzey JY. Prevalence and course of Wolff-Parkinson-White syndrome in a population of 138,048 subjects *Ann Med Interne* 1985;136:474-8.
80. Sorbo MD, Buja GF, Miorelli M, et al. The prevalence of the Wolff-Parkinson-White syndrome in a population of 116,542 young males. *G Ital Cardiol* 1995;25:681-7.
81. Brembilla-Perrot B, Aliot E, Louis P, et al. Outcome of 195 patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1987;80:271-7.

82. Klein GJ, Yee R, Sharma AD. Longitudinal electrophysiologic assessment of asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White electrocardiographic pattern. *N Engl J Med* 1989;320:1229-33.
83. Auricchio A, Klein H, Trappe HJ, Becht I, Wenzlaff P, Iacono A. Syncope in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: clinical data, electrophysiologic substrate and prognostic value. *Cardiologia* 1989;34:879-84.
84. Gaita F, Giustetto C, Riccardi R, Mangiardi L, Brusca A. Stress and pharmacologic tests as methods to identify patients with Wolff-Parkinson-White syndrome at risk of sudden death. *Am J Cardiol* 1989;64:487-90.
85. Attoyan C, Haissaguerre M, Dartigues JF, Le Metayer P, Warin JF, Clementy J. Ventricular fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome. Predictive factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:889-97.
86. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, Cox JL. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:690-5.
87. Brembilla-Perrot B, Holban I, Houriez P, Beurrier D, Claudon O, Vancon AC. Does patient age influence the indications for investigating asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome? *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:1523-7.
88. Brembilla-Perrot B, Holban I, Houriez P, Claudon O, Beurrier D, Vancon AC. Influence of age on the potential risk of sudden death in asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1514-8.
89. Hamada T, Hiraki T, Ikeda H, et al. Mechanisms for atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:223-9.
90. Delise P, D'Este D, Bonso A, et al. Different degrees of risk of high-frequency atrial fibrillation in symptomatic and asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. Electrophysiologic evaluation. *G Ital Cardiol* 1987;17:127-33.
91. Perry JC, Garson A Jr. Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in children: early disappearance and late recurrence. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1215-20.
92. Pappone C, Manguso F, Santinelli R, et al. Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1197-205.
93. Santinelli V, Radinovic A, Manguso F, et al. The natural history of asymptomatic ventricular pre-excitation a long-term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:275-80.
94. Delise P, Sciarra L. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White: what to do. Extensive ablation or not? *J Cardiovasc Med* 2007;8:668-74.
95. Klein GJ, Gulamhusein SS. Intermittent preexcitation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:292-6.
96. Medeiros A, Iturralde P, Guevara M, Mendoza C, Colin L. Sudden death in intermittent Wolff Parkinson White syndrome *Arch Cardiol Mex* 2001;71:59-65.
97. Volkmann H, Kuhnert H, Dannberg G. Electrophysiological evaluation of tachycardias using transesophageal pacing and recording. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:2044-7.
98. Benson DW Jr, Dunnigan A, Beneditt DG. Follow-up evaluation of infant paroxysmal atrial tachycardia: transesophageal study. *Circulation* 1987;75:542-9.
99. Drago F, Turchetta A, Calzolari A, et al. Detection of atrial vulnerability by transesophageal atrial pacing and the relation of symptoms in children with Wolff-Parkinson-White syndrome and in a symptomatic control group *Am J Cardiol* 1994;74:400-1.
100. Sarubbi B, D'Alto M, Vergara P, et al. Electrophysiological evaluation of asymptomatic ventricular pre-excitation in children and adolescents. *Int J Cardiol* 2005;98:207-14.
101. Richardson P, McKenna WJ, Bristow M, et al. 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.
102. Thiene G, Basso C, Danieli G, Rampazzo A, Corrado D, Nava A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a still underrecognized clinical entity. *Trends Cardiovasc Med* 1997; 7:84-90.
103. McRae CA, Birchmeier W, Thierfelder L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: moving toward mechanism. *J Clin Invest* 2006;116:1825-8.
104. Asimaki A, Syrris P, Wichter T, Matthias P, Saffitz JE, McKenna WJ. A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2007;81:964-73.
105. Kies P, Bootsma M, Bax J, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: screening, diagnosis, and treatment. *Heart Rhythm* 2006;3:225-34.
106. Asimaki A, Tandri H, Huang H, et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2009;360:1075-84.
107. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119-24.
108. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group on Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;71:215-8.
109. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Group on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *Circulation* 2000;101:E101-E106.
110. Nasir K, Bomma C, Tandri H, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation* 2004;110:1527-34.
111. Peters S, Trummel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2008;5: 1417-21.
112. Turrini P, Angelini A, Thiene G, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:1214-9.
113. Turrini P, Corrado D, Basso C, Nava A, Baucé B, Thiene G. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:3075-80.
114. Corrado D, Basso C, Leoni L, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2005;111:3042-50.
115. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992;86:29-37.
116. Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, et al. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachy-

- cardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:2293-8.
117. Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, et al. Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 2005;111:3209-16.
 118. Bakir I, Brugada P, Sarkozy A, Vandepitte C, Wellens F. A novel treatment strategy for therapy refractory ventricular arrhythmias in the setting of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Europace* 2007;9:267-9.
 119. Peters S. Left ventricular impairment in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: what we can learn from angiography. *Cardiology* 1995;86:473-6.
 120. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-91.
 121. Budzikowski AS, Daubert JP, Sesselberg HW, et al. Non-inducibility of ventricular tachycardia does not prevent low likelihood of appropriate therapy in patients with ARVD [abstract]. *Heart Rhythm* 2007;4:S122.
 122. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 1843-52.
 123. 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.
 124. Pawel BR, de Chadarevian JP, Wolk JH, Donner RM, Vogel RL, Braverman P. Sudden death in childhood due to right ventricular dysplasia: report of two cases. *Pediatr Pathol* 1994; 14:987-95.
 125. Fontaine G, Fontaliran F, Frank R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies: clinical forms and main differential diagnoses. *Circulation* 1998;97:1532-5.
 126. Patterson MW, De Souza E. Two-dimensional echocardiographic diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia presenting as frequent ventricular extrasystoles in a child. *Pediatr Cardiol* 1988;9:41-3.
 127. Wong AR, Razak NA, Al-Hadlaq SM, Al-Jarallah AS. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in an 11-year-old girl and typical echocardiographic features. *Pediatr Cardiol* 2008;29:427-30.
 128. Daliento L, Turrini P, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:655-64.
 129. Chan EL, Shannon KM, Klitzner TS. A pediatric case report on arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Congenit Heart Dis* 2008;3:132-7.
 130. Karagoz T, Ozer S, Talim B. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia presenting with severe right heart failure leading to abdominal ascites in a child. *Acta Cardiol* 2005;60:546-50.
 131. Turrini P, Basso C, Daliento L, Nava A, Thiene G. Is arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy a paediatric problem too? *Images Paediatr Cardiol* 2001;6:18-37.
 132. Fogel MA, Weinberg PM, Harris M, Rhodes L. Usefulness of magnetic resonance imaging for the diagnosis of right ventricular dysplasia in children. *Am J Cardiol* 2006;97:1232-7.
 133. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867-76.
 134. Burch M, Siddiqi SA, Celermajer DS, Scott C, Bull C, Deanfield JE. Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome. *Br Heart J* 1994;72:246-50.
 135. Wilkinson JD, Sleeper LA, Alvarez JA, Bublik N, Lipshultz SE; Pediatric Cardiomyopathy Study Group. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007. *Prog Pediatr Cardiol* 2008;25:31-6.
 136. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, et al.; Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Paediatric Cardiology. Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart* 2009;95:1165-71.
 137. Alexander ME, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Bevilacqua LM, Berul CI. Implications of implantable cardioverter defibrillator therapy in congenital heart diseases and pediatrics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:72-6.
 138. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non referral-based patient population. *Circulation* 2000;102: 858-64.
 139. Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1405-9.
 140. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982;65:1388-94.
 141. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profile. *JAMA* 1996;276:199-204.
 142. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-73.
 143. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1596-601.
 144. Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, Dick M 2nd. Sudden cardiac death and the use implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. The Pediatric Electrophysiology Society. *Circulation* 1993;87:800-7.
 145. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-8.
 146. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1283-8.
 147. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE, et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome: a statement for healthcare professionals from the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Disease in the Young, and Basic Science, American Heart Association. *Circulation* 1998;98:1460-71.
 148. Watkins H. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:422-4.
 149. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
 150. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336:775-85.
 151. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:873-9.
 152. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure re-

- sponse in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:278-84.
153. Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, McCrindle BW. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1943-50.
 154. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1521-6.
 155. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-85.
 156. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Riesenfeld T, Holmgren D, Ergander U. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young* 2005;15:632-42.
 157. Harrison DA, Connelly M, Harris L, Luk C, Webb GD, McLaughlin PR. Sudden cardiac death in the adult with congenital heart disease. *Can J Cardiol* 1996;12:1161-3.
 158. Sarubbi B, Stone S, Somerville J. Sudden death in grown-up congenital heart (GUCh) patients: a 26-year population-based study [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(Suppl A):538A.
 159. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:245-51.
 160. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:534-45.
 161. Walsh EP. Interventional electrophysiology in patients with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:3224-34.
 162. Bink-Boelkens MT, Meuzelaar KJ, Eygelaar A. Arrhythmias after repair of secundum atrial septal defect: the influence of surgical modification. *Am Heart J* 1988;115:629-33.
 163. Gatzoulis MA, Freeman MA, Siu SC, Webb GD, Harris L. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med* 1999;340:839-46.
 164. Houyel L, Vaksman G, Fournier A, Davignon A. Ventricular arrhythmias after correction of ventricular septal defects: importance of surgical approach. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1224-8.
 165. Deanfield J, Camm J, McCartney F, et al. Arrhythmia and late mortality after Mustard and Senning operation for transposition of the great arteries. An eight-year prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:569-76.
 166. Gewillig M, Cullen S, Mertens B, Lesaffre E, Deanfield J. Risk factors for arrhythmias and death after Mustard operation for simple transposition of the great arteries. *Circulation* 1991;84(5 Suppl):III187-III192.
 167. Gillette PC, Kugler JD, Garson A Jr, Gutgesell HP, Duff DF, McNamara DG. Mechanisms of cardiac arrhythmias after the Mustard operation for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1980;45:1225-30.
 168. Vetter VL, Tanner CS, Horowitz LN. Inducible atrial flutter after the Mustard repair of complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:428-35.
 169. Calzolari A, Drago F, Guccione P, et al. Monitoraggio del ritmo cardiaco dopo intervento di Mustard per trasposizione delle grandi arterie. *G Ital Cardiol* 1986;16:635-42.
 170. Rhodes LA, Wernovsky G, Keane JF, et al. Arrhythmias and intracardiac conduction after the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:303-10.
 171. Balaji S, Gewillig M, Bull C, de Leval MR, Deanfield JE. Arrhythmias after the Fontan procedure. Comparison of total cavopulmonary connection and atriopulmonary connection. *Circulation* 1991;84(5 Suppl):III162-III167.
 172. Cecchin F, Johnsrude CL, Pery JC, Friedman RA. Effect of age and surgical technique on symptomatic arrhythmias after the Fontan procedure. *Am J Cardiol* 1995;76:386-91.
 173. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1735-41.
 174. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J* 1992;68:199-204.
 175. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechano-electrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995; 92:231-7.
 176. Daliento L, Caneve F, Turrini P, et al. Clinical significance of high-frequency, low-amplitude electrocardiographic signals and QT dispersion in patients operated on for tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1995;76:408-11.
 177. Deanfield JE, McKenna WJ, Presbitero P, et al. Ventricular arrhythmia in unrepaired and repaired tetralogy of Fallot. Relation to age, timing of repair, and haemodynamic status. *Br Heart J* 1984;52:77-81.
 178. Garson A Jr, Randall DC, Gillette PC, et al. Prevention of sudden death after repair of tetralogy of Fallot: treatment of ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:221-7.
 179. Roos-Hesselink J, Pelroth MG, McGhie J, Spitaels S. Atrial arrhythmias in adults after repair of tetralogy of Fallot. Correlations with clinical, exercise, and echocardiographic findings. *Circulation* 1995;91:2214-9.
 180. Daliento L, Rizzoli G, Menti L, et al. Accuracy of electrocardiographic and echocardiographic indices in predicting life threatening ventricular arrhythmias in patients operated for tetralogy of Fallot. *Heart* 1999;81:650-5.
 181. Horowitz LN, Vetter VL, Harken AH, Josephson ME. Electrophysiologic characteristics of sustained ventricular tachycardia occurring after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1980;46:446-52.
 182. Russo G, Folino AF, Mazzotti E, Rebellato L, Daliento L. Comparison between QRS duration at standard ECG and signal-averaging ECG for arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:288-92.
 183. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation* 2008;117:363-70.
 184. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al.; Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1035-84.
 185. Lesh MD, Van Hare GF, Fitzpatrick AP, Griffin JC, Chu E. Curbing reentrant atrial arrhythmias. Targeting protected zones of slow conduction by catheter ablation. *J Electrocardiol* 1993;26(Suppl):194-203.
 186. Kalman JM, VanHare GF, Olgin JE, Saxon LA, Stark SI, Lesh MD. Ablation of "incisional" reentrant atrial tachycardia complicating surgery for congenital heart disease. Use of entrainment to define a critical isthmus of conduction. *Circulation* 1996;93:502-12.
 187. Triedman JK, Alexander ME, Berul CI, Bevilacqua LM, Walsh EP. Electroanatomic mapping of entrained and exit zones in patients with repaired congenital heart disease and intra-atrial reentrant tachycardia. *Circulation* 2001;103:2060-5.
 188. Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia

- after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow "focal" ablation. *Circulation* 2001;103:699-709.
189. Morwood JG, Triedman JK, Berul CI, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in children and young adults with congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2004;1:301-8.
 190. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation* 2007;116:2241-52.
 191. Papagiannis J, Maounis T, Laskari C, Theodorakis GN, Ramos S. Ablation of atrial tachycardias with radiofrequency current after surgical repair of complex congenital heart defects. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:268-77.
 192. Eisenberger M, Fox DJ, Earley MJ, Fitzpatrick AP, Davidson NC. Atrioventricular node reentrant tachycardia ablation in a patient with congenitally corrected transposition of the great vessels using the CARTO mapping system. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;19:129-32.
 193. Gandhi SK. Atrial arrhythmia surgery in congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;20:119-25.
 194. Mavroudis C, Backer CL, Deal BJ, Johnsrude C, Strasburger J. Total cavopulmonary conversion and maze procedure for patients with failure of the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:863-71.
 195. Oosterhof T, Vliegen HW, Meijboom FJ, Zwinderman AH, Bouma B, Mulder BJ. Long-term effect of pulmonary valve replacement on QRS duration in patients with corrected tetralogy of Fallot. *Heart* 2007;93:506-9.
 196. Sarubbi B, Calvanese R, Cappelli Bigazzi M, Santoro G, Russo MG, Calabrò R. Electrophysiological changes following balloon valvuloplasty and angioplasty for aortic stenosis and coarctation of aorta: clinical evidence for mechano-electrical feedback in humans. *Int J Cardiol* 2004;93:7-11.
 197. Kral MA, Sponitz HM, Hordof A, Bigger JT Jr, Steiberg JS, Livelli FD Jr. Automatic implantable cardioverter defibrillator implantation for malignant ventricular arrhythmias associated with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1989;63:118-9.
 198. Stephenson EA, Batra AS, Knilans TK, et al. A multicenter experience with novel implantable cardioverter defibrillator configurations in the pediatric and congenital heart disease population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:41-6.
 199. Bharati S, Lev M. Conduction system in cases of sudden death in congenital heart disease many years after surgical correction. *Chest* 1986;90:861-8.
 200. Bharati S, Lev M. The myocardium, the conduction system, and general sequelae after surgery for congenital heart disease. In: Engle MA, Perloff JK, eds. *Congenital heart disease after surgery: benefits, residua, sequelae*. New York, NY: Yorke Medical Books, 1983.
 201. Natterson PD, Perloff JK, Klitzner TS, Stevenson WG. Electrophysiologic abnormalities: unoperated occurrence and postoperative residua and sequelae. In: Perloff JK, Child JS, eds. *Congenital heart disease in adults*. 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1998.
 202. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med* 1990;323:1645-50.
 203. Ho SY, Rossi MB, Mehta AV, Hegerty A, Lennox S, Anderson RH. Heart block and atrioventricular septal defect. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985;33:362-5.
 204. Godman MJ, Roberts NK, Izukawa T. Late postoperative conduction disturbances after repair of ventricular septal defect and tetralogy of Fallot. Analysis by His bundle recordings. *Circulation* 1974;49:214-21.
 205. Hobbins SM, Izukawa T, Radford DJ, Williams WG, Trusler GA. Conduction disturbances after surgical correction of ventricular septal defect by the atrial approach. *Br Heart J* 1979;41:289-93.
 206. Butera G, Chessa M, Carminati M. Percutaneous closure of ventricular septal defects. State of the art. *J Cardiovasc Med* 2007;8:39-45.
 207. Karpawich PP, Jackson WL, Cavitt DL, Perry BL. Late-onset unprecedented complete atrioventricular block after tetralogy of Fallot repair: electrophysiologic findings. *Am Heart J* 1987;114:654-6.
 208. Byrum CJ, Bove EL, Sondheimer NM, Kavey RW, Blackman MS. Sinus node shift after the Senning procedure compared with the Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1987;60:346-50.
 209. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:194-201.
 210. Drago F, Turchetta A, Calzolari A, et al. Early identification of patients at risk for sinus node dysfunction after Mustard operation. *Int J Cardiol* 1992;35:27-32.
 211. Marquez-Montes J, O'Connor F, Burgos R, Hernandez C, Montero C, Castillo-Olivares JL. Comparative electrophysiological evaluation of atrial activation and sinoatrial node function following Senning and Mustard procedures: an experimental study. *Ann Thorac Surg* 1983;36:692-9.
 212. Hesslein PS, Gutgesell HP, Gillette PC, McNamara DG. Exercise assessment of sinoatrial node function following the Mustard operation. *Am Heart J* 1982;103:351-7.
 213. Menahem S, Ranjit MS, Stewart C, Brawn WJ, Mee RB, Wilkinson JL. Cardiac conduction abnormalities and rhythm changes after neonatal anatomic correction of transposition of the great arteries. *Br Heart J* 1992;67:246-9.
 214. Daliendo L, Corrado D, Buja G, John N, Nava A, Thiene G. Rhythm and conduction disturbances in isolated, congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1986;58:314-8.
 215. Wilkinson JL, Smith A, Lincoln C, Anderson RH. Conducting tissues in congenitally corrected transposition with situs inversus. *Br Heart J* 1978;40:41-8.
 216. Cromme-Dijkhuis AH, Hess J, Hahlen K, Henkens CM, et al. Specific sequelae after Fontan operation at mid- and long-term follow-up: arrhythmia, liver dysfunction and coagulation disorders. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1126-32.
 217. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J* 1992;68:199-204.
 218. Moltedo JM, Rosenthal GL, Delaney J, Mello D, Snyder CS. The utility and safety of temporary pacing wires in postoperative patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:515-6.
 219. Stephenson EA, Kaltman JR. Current state of the art for use of pacemakers and defibrillators in patients with congenital cardiac malformations. *Cardiol Young* 2006;16(Suppl 3):151-6.
 220. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;117: e350-e408.

