

Moderna classificazione delle cardiomiopatie

Gaetano Thiene, Cristina Basso

Patologia Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e Terapie Speciali, Università degli Studi di Padova

Molti progressi sono stati fatti negli ultimi 25 anni, dall'epoca della prima classificazione delle cardiomiopatie¹. Sono state scoperte nuove entità, che hanno reso necessario una revisione², ma soprattutto sono state comprese le basi molecolari di molte forme.

La stessa definizione di cardiomiopia, intesa come malattia del miocardio a genesi sconosciuta, è ora superata, essendo state individuate diverse etiologie³. Nella presente rassegna prenderemo in

considerazione l'evoluzione del pensiero che si è avuta in tema di cardiomiopatie con l'individuazione di nuove forme e l'avvento della medicina molecolare.

La scoperta di nuove cardiomiopatie negli anni '80

Negli anni ottanta è stata svelata una nuova entità, ovvero la **cardiomiopia aritmogena del ventricolo destro**, una delle principali cause di morte improvvisa nel giovane e nell'atleta⁴. Trattasi di una particolare forma di malattia del muscolo cardiaco caratterizzata principalmente da una disfunzione elettrica, con tachicardia ventricolare tipo blocco di branca sinistra, originantesi da un ventricolo destro in preda ad una progressiva sostituzione fibroadiposa del miocardio (Fig. 1).

Sempre negli anni ottanta, con lo studio degli esemplari anatomici provenienti dal trapianto cardiaco, si è potuto osservare un'altra forma morbosa causa di insufficienza cardiaca, caratterizzata principalmente da disfunzione diastolica, ovvero la **cardiomiopia restrittiva primitiva**⁵. Trattasi di cuori

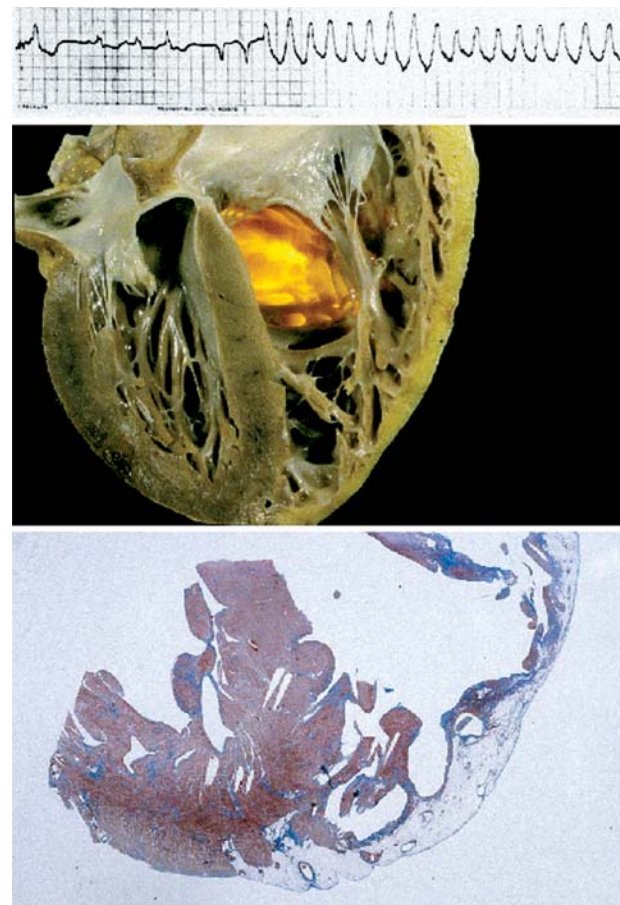


Fig. 1 - **Cardiomiopia aritmogena**: il ventricolo destro è caratterizzato da una sostituzione fibroadiposa transmurale del miocardio della parete libera ventricolare destra, causa di tachiaritmie tipo blocco di branca sinistra e fibrillazione ventricolare (colorazione Tricromica Heidenhein x0,5).

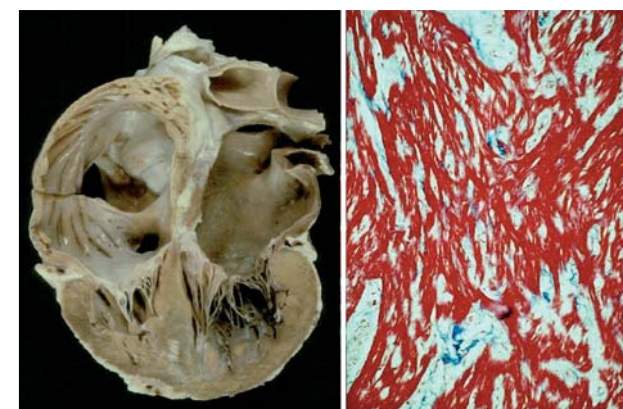


Fig. 2 - **Cardiomiopia restrittiva**: i ventricoli appaiono di normali dimensioni e spessore parietale, mentre gli atri sono enormemente dilatati. L'istologia del miocardio mostra un disarray (colorazione Tricromica Heidenhein x120).

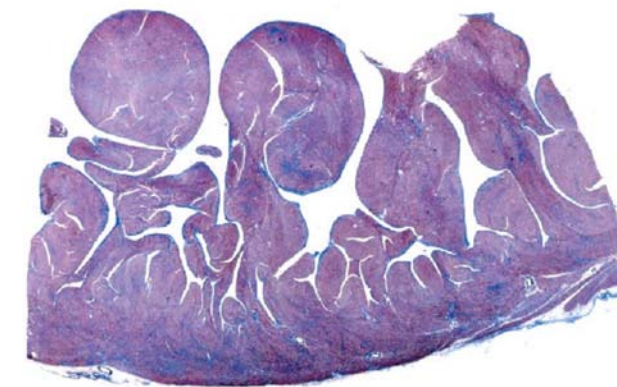
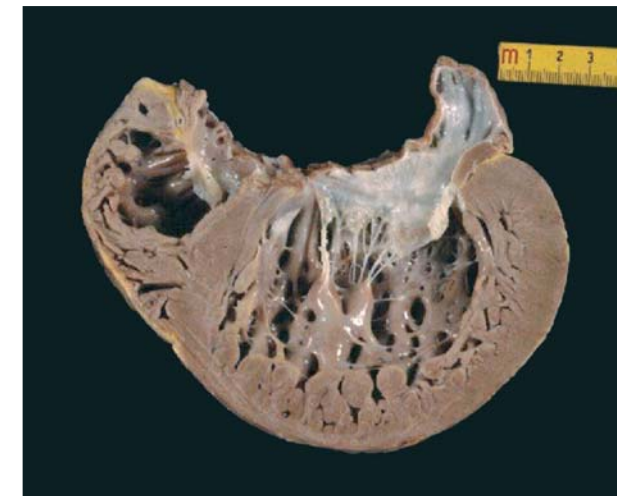


Fig. 3 - **Miocardio non compatto**: il ventricolo sinistro è assai dilatato e mostra grossolane trabecolature, con spazi intertrabecolari così profondi che l'endocardio quasi raggiunge l'epicardio (colorazione Tricromica Heidenhein x2).

con ventricoli piccoli e atri assai dilatati, nei quali la contrazione sistolica è conservata mentre è gravemente compromesso il rilasciamento diastolico, al punto da generare scompenso cardiaco congestizio (Fig. 2). La rigidità della parete è intrinseca ai

Cardiomiopatie non classificate	
WHO 1980	WHO 1995
Fibroelastosi endocardica	Fibroelastosi
Cardiomiopia istiocitaria	Miocardio non compatto
Miocardite di Fiedler (cellule giganti)	Cardiomiopia moderatamente dilatativa
	Cardiomiopatie mitocondriali

Tab. 1

Definizione di Cardiomiopia		
WHO 1980 Cardiomiopatie primitive ⁽¹⁾	WHO 1995 Cardiomiopatie primitive ⁽²⁾	AHA 2006 Cardiomiopatie primitive ⁽²³⁾
Malattie del muscolo cardiaco a genesi sconosciuta	Malattie del miocardio associate a disfunzione cardiaca	Malattie del miocardio associate a disfunzione elettrica o meccanica con (ma non necessariamente) ipertrofia o dilatazione inappropriata ventricolare, dovute a una varietà di cause, frequentemente genetiche
Malattie specifiche del muscolo cardiaco	Cardiomiopatie specifiche	Cardiomiopatie secondarie
Malattie del muscolo cardiaco a genesi sconosciuta o associate a disordini di altri sistemi	Malattie del muscolo cardiaco associate a disordini specifici cardiaci o sistemici	Il coinvolgimento miocardico è parte di disordini generalizzati sistemici (multiorgano)

Tab. 2

miociti che si presentano disorganizzati spazialmente ("disarray") e non è legata ad infiltrazione amiloidotica né tantomeno a costrizione pericardica. Questi cuori sono di peso e dimensioni normali (a parte gli atri) tanto che è stato introdotto il concetto del "paradosso del cuore piccolo che richiede trapianto"⁶.

Fra le cardiomegalie con disfunzione sistolica, sempre negli anni '80, è stata scoperta una cardiomiopia molto simile alla dilatativa, con deficit contrattile e dilatazione biventricolare⁷, caratterizzata da grossolane trabecolature di entrambi i ventricoli, con spazi intertrabecolari così profondi tali da avvicinare l'endocardio all'epicardio: il cosiddetto "**Miocardio non compatto**" (Fig. 3).

Questo cuore, filogeneticamente molto simile a quello dei serpenti, dove la circolazione coronarica proviene anche dalla cavità ventricolare, è dovuto ad un arresto dello sviluppo embrionale allo stadio dello "spongy myocardium", quando cioè la parete miocardica va incontro ad un rimodellamento con escavazioni, prima di assumere il definitivo aspetto compatto. Si potrebbe obiettare che questa sia una cardiomiopia congenita, essendo il difetto strutturale presente sin dalla nascita, ma per ora viene considerata una cardiomiopia e collocata fra le forme "non classificate"² (Tab. 1).

Revisione della definizione e della classificazione delle cardiomiopatie, Organizzazione Mondiale della Sanità 1996

La scoperta di queste nuove entità nosografiche ha reso necessario mettere mano alla classificazione del 1980 e fare con l'occasione sostanziali ritocchi, spesso oggetto di dibattiti e critiche.

Il 6-8 Giugno 1995 si riuniva a Ginevra una Task Force della Organizzazione Mondiale della Sanità e della Società Internazionale e Federazione di Cardiologia, i cui lavori venivano successivamente pubblicati in *Circulation*².

Prendendo atto che la causa di molte cardiomiopatie andava sempre più chiarendosi, venne cambiata la definizione del muscolo cardiaco da cause sconosciute a "malattia del miocardio associata a disfunzione cardiaca" (Tab. 2). Il termine "disfunzione" sta ad intendere un disturbo della funzione sia meccanica che elettrica nel miocardio, con ripercussioni profonde sul concetto di cardiomiopatia. Ovviamente

sono state aggiunte nella classificazione le nuove entità (restrittiva primitiva del miocardio e aritmogena) (Tab. 3) e il "miocardio non compatto" è stato inserito nella lista delle forme "non classificate" (Tab. 1).

Le forme secondarie, dette nel 1980 "malattie specifiche del muscolo cardiaco", sono state chiamate "cardiomiopatie specifiche" per unificare la terminologia (Tab. 2).

Purtroppo, il concetto di cardiomiopatia specifica venne ampliato a dismisura. Se da un lato vennero inserite le miocarditi di qualsiasi etiologia (infettive,

quali le virali, e non infettive, quali la sarcoide e la gigantocellulare) e chiamate cardiomiopatie infiammatorie, sempre per uniformare la terminologia, dall'altro furono aggiunte le cardiomiopatie ischemica, valvolare, ipertensiva, che nella classificazione del 1980 erano state tassativamente escluse (Tab. 4). Infatti, nel 1980 non erano state considerate cardiomiopatie le malattie del miocardio conseguenza di sovraccarichi di pressione o volume (ipertensione arteriosa sistemica e polmonare, rigurgito o stenosi valvolare, cardiopatie congenite) o di perfusione delle coronarie (cardiopia ischemica). È pur vero che in certe condizioni di sovraccarico o di ischemia

miocardica il grado di disfunzione contrattile è talora sproporzionato, al punto da dover invocare un fattore "miocardico" aggiuntivo, tuttavia il concetto di cardiomiopatia deve essere confinato ad una malattia esclusivamente del miocardio. In particolare, nel caso di ischemia, sono note disfunzioni contrattili dei miociti (miocardio stordito, miocardio letargico o ibernato), ma queste sono pur sempre effetti dell'ischemia, e non etichettabili come cardiomiopatie.

In sintesi, se da un lato la nuova classificazione del 1995 ha contribuito a fare dei passi avanti (riconoscimento di nuove entità morbose, unificazione della terminologia, miocarditi di qualsiasi etiologia definitivamente annoverate fra le cardiomiopatie), dall'altro ha introdotto delle ambiguità, aggiungendo fra le cardiomiopatie le sofferenze del miocardio conseguenza di malattia ischemica, disfunzione valvolare e ipertensione.

La definizione di cardiomiopatia deve tornare alla formula originaria, ovvero malattia del miocardio associata a disfunzione cardiaca meccanica o elettrica

Classificazione delle Cardiomiopatie Primitive		
WHO 1980 ⁽¹⁾	WHO 1995 ⁽²⁾	AHA 2006 ⁽²³⁾
Dilatativa	Dilatativa	Genetiche { Ipertrofica Aritmogena Miocardio non compatto Glicogenosi Disturbi di conduzione Miopatia mitocondriale Canalopatie
Ipertrofica	Ipertrofica	
Restrittiva (endocardica obliterativa)	Restrittiva { Endocardica obliterativa Primitiva miocardica	Miste { Dilatativa Restrittiva
		Acquisite { Infiammatoria Takotsubo Peri-partum Tachicardia-indotta Diabetica

Tab. 3

Classificazione delle Cardiomiopatie Secondarie		
WHO 1980 ⁽¹⁾ Malattie specifiche del miocardio	WHO 1995 ⁽²⁾ Cardiomiopatie specifiche	AHA 2006 ⁽²³⁾ Cardiomiopatie secondarie
Infettive	Ischemiche	Infiltrative
Metaboliche (endocrine, accumulo, infiltrative, deficienza nutritiva, amiloidosi)	Valvolari	Accumulo
Malattie sistemiche (malattie del connettivo, granulomi e infiltrazioni neoplastiche)	Iperensive	Tossicità
Eredo-familiari (distrofie muscolari, disordini neuromuscolari)	Infiammatorie	Endomiocardiche
Reazioni da ipersensibilità e tossicità (alcol, antraciline, etc.)	Metaboliche	Granulomatose
	Malattie sistemiche	Endocrine
	Distrofie muscolari	Cardio-facciali
	Disordini neuromuscolari	Neuromuscolari/ Distrofia muscolare
	Reazioni da ipersensibilità e tossicità	Deficienza nutritiva
	Peri-partum	Autoimmuni/ Malattie del collagene
		Squilibri elettrolitici
		Terapia antineoplastica

Tab. 4

ca, non conseguenza di ipertensione sistemica o polmonare, né di malattia coronarica, valvolare, congenita o pericardica.

Comprensione delle basi molecolari delle cardiomiopatie negli anni '90

Al di là delle problematiche tassonomiche e nosografiche, spesso di natura etimologica e semantica, i grandi contributi nello sviluppo delle conoscenze delle cardiomiopatie sono provenuti dalla biologia molecolare.

Nelle **cardiomiopatie infiammatorie**, l'impiego della PCR e RT-PCR ha potuto chiarire il ruolo non solo degli Enterovirus (tra i quali i coxsackie) ma anche degli Adenovirus quali agenti virali spiccatamente cardiotropici⁸. Enterovirus e Adenovirus condividono il cardiotropismo con lo stesso recettore a livello del sarcolemma⁹ e l'attivazione di una proteasi dà luogo ad una disintegrazione della distrofina con conseguente collasso strutturale dell'impalcatura del miocita.

Le tecniche di biologia molecolare si possono applicare non solo in vivo con la biopsia endomiocardica, ma anche postmortem, contribuendo ad una precisa definizione etiologica delle miocarditi, anche ai fini epidemiologici. Fra l'altro, queste tecniche sono

applicabili anche su materiale di archivio, ovvero su tessuto miocardico conservato in paraffina, contribuendo a risolvere casi rimasti nel passato senza diagnosi etiologica¹⁰.

A sua volta, la genetica molecolare ha fatto passi da gigante in tutte le cardiomiopatie primitive. Il 20-30% delle cardiomiopatie dilatative sono eredo-familiari, spesso associate a miopatie scheletriche o a malattie neuromuscolari¹¹. Si è potuto così stabilire che i geni difettosi nelle **cardiomiopatie dilatative famigliari** (autosomica dominante o legata al cromosoma X), codificano proteine dal citoscheletro quali la desmina, la distrofina e le glicoproteine ad essa associate, i sarcoglicani e i destroglicani la laminina II, tutte proteine del citoscheletro deputate alla trasmissione della forza contrattile¹¹. È per questa ragione che la cardiomiopatia dilatativa può essere considerata una malattia del citoscheletro^{12, 13}. Le stesse cardiomiopatie dilatative che sono esiti di miocardite virale, trovano la base molecolare della disfunzione nella sequela della azione litica della proteasi virale sul citoscheletro del complesso della distrofina⁹.

La **cardiomiopatia ipertrofica**, una malattia eredo-familiare a trasmissione autosomica dominante, si è rivelata essere essenzialmente una malattia del sarcomero, in quanto i geni difettosi sono quelli che codificano proteine sarcomeriche quali la catena pesante della β -miosina, la proteina C legata alla miosina, la α -tropomiosina, la troponina T e I^{11, 12}. Si tratta pertanto di una malattia della generazione della forza contrattile.

Anche la **cardiomiopatia restrittiva primitiva**, pure autosomica dominante, caratterizzata istologicamente da disarray al pari della cardiomiopatia ipertrofica, è stata provata essere una malattia del sarcomero, in quanto il gene difettoso è quello che codifica la troponina I¹⁴. È verosimile che l'alterata proteina ostacoli il processo di rilasciamento dei miofilamenti, dando luogo a una compromissione della diastole e a restrittività.

La **cardiomiopatia aritmogena**, malattia autosomica dominante ma anche recessiva nelle sue forme cardiocutanee (sindrome di Naxos e di Carvajal)¹⁵⁻¹⁷, si è rivelata sorprendentemente essere una patologia delle giunzioni intercellulari, ovvero dei desmosomi situati nei dischi intercalari¹⁸. Mutazioni o delezioni sono state trovate nei geni che codificano proteine desmosomiali quali la desmoplakina, la plakoglobina e plakofillina, la desmogleina e la desmocollina

na¹⁷. Lo stretch a livello della sottile parete del ventricolo destro darebbe luogo ad una sollecitazione meccanica e ad alterazioni strutturali dei desmosomi che precipitano una serie di eventi fino alla morte cellulare e sostituzione fibroadiposa, causa dell'instabilità elettrica^{18, 19}.

Lo sport, con aumentato ritorno venoso, sovraccarico di volume e dilatazione del ventricolo destro, favorirebbe non solo la progressione della malattia ma anche l'insorgenza di tachicardie ventricolari da rientro, a rischio anche di arresto cardiaco, così spiegando l'alta frequenza di morte improvvisa da cardiomiopatia aritmogena nei giovani atleti²⁰.

Classificazione molecolare delle cardiomiopatie

Il ritmo tumultuoso dell'avanzamento delle conoscenze, grazie alla genetica molecolare, ha posto la necessità di una revisione a soli 10 anni dalla nuova classificazione della Organizzazione Mondiale della Sanità del 1995². La cosa non deve sorprendere perché, nel processo di trasformazione della Medicina da arte a scienza e nell'ottica dell'evoluzione del pensiero medico-scientifico, l'inquadramento nosografico degli eventi morbosi è avvertito come un imperativo categorico. **Il quesito è se, alla luce delle recenti scoperte delle basi genico-molecolari delle cardiomiopatie, non sia venuto il momento di una classificazione molecolare**¹³.

La definizione di cardiomiopatia, intesa come malattia del miocardio associata a disfunzione cardiaca, amplia inoltre notevolmente il concetto di malattia primitiva del miocardio. La disfunzione primaria del miocita può essere infatti di natura **contrattile**, come classicamente intesa: è il caso della cardiomiopatia **dilatativa**, dove è compromessa la sistole, della cardiomiopatia **ipertrofica**, dove la contrazione può risultare perfino esuberante, e della restrittiva, nella quale è selettivamente compromessa la diastole.

Ma la disfunzione del miocita può anche essere di natura squisitamente **elettrica**, con o senza disfunzione contrattile sisto-diastolica e con o senza substrato visibile ad occhio nudo o al microscopio: è il caso della cardiomiopatia aritmogena, del blocco atrioventricolare e delle malattie dei canali ionici¹³. **Le sindromi del QT lungo e del QT corto** sono caratterizzate prevalentemente da mutazioni dei

geni che codificano per i canali del potassio; la **sindrome di Brugada**, con soprasslivellamento non ischemico del tratto ST, e la **malattia di Lenègre** con blocco atrioventricolare da mutazioni del gene che codifica per il canale del Sodio (SNC5A) (quest'ultima rappresenta una cardiomiopatia elettiva del miocardio specializzato del tessuto di conduzione) (Fig. 4); la **tachicardia polimorfa catecolaminergica da sforzo** da un difetto genetico del recettore rianodinico tipo 2 che governa la fuoriuscita del calcio dal reticolo sarcoplasmico e l'accoppiamento eccito-contrazione²¹. Con l'eccezione della malattia di Lenègre²², caratterizzata da fibrosi del tessuto di conduzione, tutte queste sindromi sono caratterizzate da cuore strutturalmente normale: la fragilità, che espone i pazienti a rischio di fibrillazione ventricolare e morte improvvisa, risiede nella instabilità elettrica di membrana. Il "substrato" è quello registrato all'ECG: allungamento o accorciamento del tratto QT, soprasslivellamento del tratto ST (ben visibili all'ECG di base) o tachicardia ventricolare da sforzo (con ECG di base normale e comparsa di aritmie solo durante sforzo con l'aumento della frequenza) (Fig. 5). Meglio ancora, il substrato alterato risiede a livello molecolare, dove una mutazione puntiforme, con il semplice cambio di una base del gene, può determinare una alterazione della sequenza della tripletta di basi che codifica un aminoacido e quindi una alterazione della proteina corrispondente (canale ionico o recettore del calcio) (Fig. 6). Le cardiomiopatie primitive ereditarie dovrebbero pertanto essere distinte in due grandi categorie:

- 1) **Cardiomiopatie con alterazioni strutturali:** dilatativa, ipertrofica, restrittiva, aritmogena, malattia di Lenègre.
- 2) **Cardiomiopatie senza alterazioni strutturali:**
 - sindromi del QT lungo e corto;
 - sindrome di Brugada;
 - tachicardia polimorfa ventricolare catecolaminergica.

Accettato il concetto che una cardiomiopatia può manifestarsi solo con un disturbo elettrico, in assenza di alterazioni strutturali, ed essere pertanto diagnosticabile più all'ECG che all'ecocardiogramma o alla risonanza magnetica, una classificazione delle **cardiomiopatie ereditarie** che tenga conto della causa genetica, ovvero del sovvertimento della funzione del miocita in relazione all'espressione mole-

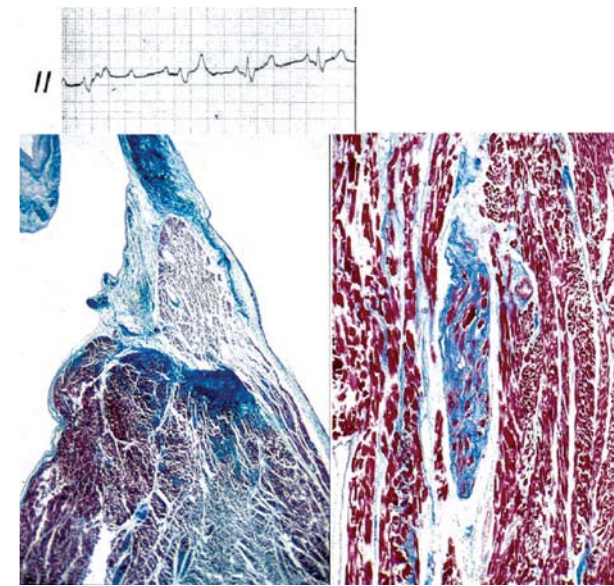


Fig. 4 - Sindrome di Lenègre con blocco AV:
 a) tracciato ECG con dissociazione fra attività elettrica atriale e ventricolare (colorazione Tricromica Heidenhein x6);
 b) la radice della branca sinistra, laddove origina dal fascio di His, appare in atrofia (colorazione Tricromica Heidenhein x30);
 c) la branca destra è interrotta da fibrosi, mentre il miocardio circostante appare normale.

colare del gene alterato¹³, potrebbe essere quella che lo distingue in **4 gruppi principali: cardiomiopatie del citoscheletro, delle giunzioni, del sarcomero e dei canali ionici** (vedi Tab. 5).

Nuova classificazione dell'American Heart Association

L'American Heart Association ha recentemente recepito queste idee, proponendo una nuova definizione e classificazione²³ (Tab. 2, 3, 4).

Classificazione genomica/Postgenomica delle cardiomiopatie ereditarie ⁽¹³⁾	
Cardiomiopatie del citoscheletro (= citoscheletropatie)	Cardiomiopatia dilatativa
Cardiomiopatie delle giunzioni cellulari (= desmosomopatie)	Cardiomiopatia aritmogena, sindromi cardiocutanee (Naxos, Carvajal)
Cardiomiopatie sarcomeriche (= sarcomeropatie)	Cardiomiopatia ipertrofica e restrittiva
Cardiomiopatie dei canali ionici (=canalopatie)	Sindrome di QT lungo e corto, Brugada, Catecolaminergica, malattia di Lenègre

Tab. 5

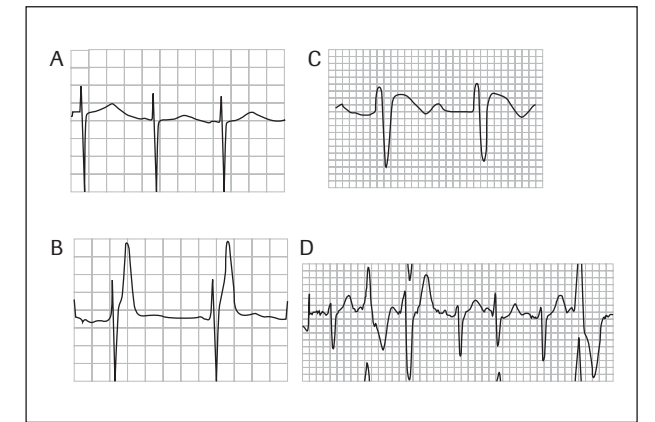


Fig. 5 - Tracciati ECG tipici delle cardiomiopatie da malattie dei canali ionici. A) QT lungo, B) QT corto, C) Brugada, D) tachicardia polimorfa da sforzo - test da sforzo al cicloergometro -.

a) Definizione

È stato accettato il concetto che la disfunzione possa essere sia meccanica che elettrica, che il cuore non necessariamente deve essere ipertrofico o dilatato, e che le cause possano essere varie, incluse quelle genetiche: **“Le cardiomiopatie sono un eterogeneo gruppo di malattie del miocardio associate a disfunzioni elettrica e/o meccanica che abitualmente (ma non necessariamente) mostrano una ipertrofia o dilata-**

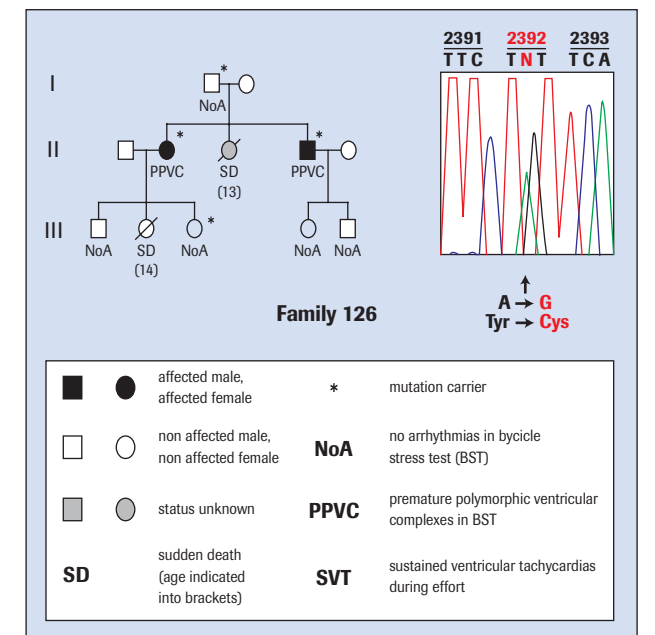


Fig. 6 - Cardiomiopatia eredo-familiare da mutazione del recettore rianodinico del calcio: la sostituzione puntiforme di una base determina il difetto dell'aminoacido corrispondente.

zione ventricolare inappropriata e sono dovute ad una varietà di cause, spesso di natura genetica”.

b) Classificazione

È stata reintrodotta la vecchia distinzione di cardiomiopatia **primitiva** e **secondaria** (sostituendo l'aggettivo specifico), considerando primitive quelle strettamente o prevalentemente confinate al muscolo cardiaco, e secondarie quelle in cui il coinvolgimento miocardico è parte di un

disordine generalizzato sistemico, multiorgano. **Le cardiomiopatie primitive sono state suddivise in tre grandi categorie (genetiche, acquisite, miste)** considerando fra le genetiche anche quelle caratterizzate da una disfunzione elettrica con cuore macroscopicamente e microscopicamente normale.

Si tratta di una proposta che sicuramente necessiterà in futuro di altra revisione, in relazione ai rapidi cambiamenti delle conoscenze che avverranno con il contributo della medicina molecolare.

Bibliografia

1. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-673.
2. Richardson P, McKenna W, 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: 841-842.
3. Sangiorgi M. Clinical and epidemiological aspects of cardiomyopathies: a critical review of current knowledge. *Eur J Intern Med.* 2003; 14: 5-17.
4. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-33.
5. Angelini A, Calzolari V, Thiene G, et al. Morphologic spectrum of primary restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1046-50.
6. Thiene G, Valente M, Angelini A, et al. Primary restrictive cardiomyopathy: the paradox of a small heart requiring transplantation. *Eur Heart J* 1989; 10: 251A.
7. Angelini A, Melacini P, Barbero F, et al. Evolutionary persistence of spongy myocardium in humans. *Circulation* 1999; 99: 2475.
8. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 11-25.
9. Badorf C, Lee GH, Lamphear BJ, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999; 5: 320-6.
10. Basso C, Carturan E, Calabrese F, Thiene G. Molecular diagnosis of acute myocarditis causing sudden death in young people. *Mod Pathol* 2005; 18: 57.
11. Ashrafian H, Watkins H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1251-64.
12. Bowles NE, Bowles KR, Towbin JA. The "final common pathway" hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz.* 2000; 25: 168-75.
13. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J* 2004; 25: 1772-1775.
14. Mogensen J, Kubo T, Duque M et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest.* 2003; 111: 209-16.
15. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion of plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; 335: 2219-24.
16. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genetics* 2000; 9: 2761-6.
17. Rampazzo A, Danielli GA. Advances in genetics: dominant forms. In: Marcus FI, Nava A, Thiene G (Eds). *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia - Recent advances.* Springer, Milano 2007; 7-14.
18. Basso C, Czarnowska E, Della Barbera M et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J* 2006; 27: 1847-54.
19. Basso C, Thiene G. Autopsy and endomyocardial biopsy findings. In: Marcus FI, Nava A, Thiene G (Eds). *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia - Recent advances.* Springer, Milano 2007; 29-44.
20. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1959-63.
21. Priori SG, Napolitano C. Role of genetic analyses in cardiology. Part I Mendelian diseases: cardiac channelopathies. *Circulation.* 2006; 113: 1130-5.
22. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet.* 1999; 23: 20-1.
23. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups, and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.