

Cardiomiopatie 2008

Una riflessione a proposito delle recenti classificazioni dell'American Heart Association e del Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases della Società Europea di Cardiologia

Gianfranco Sinagra, Michele Moretti, Andrea Di Lenarda, Bruno Pinamonti, Alessandro Salvi, Furio Silvestri, Rossana Bussani, Fulvio Camerini

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Trieste

(G Ital Cardiol 2008; 9 (5): 309-313)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 12 dicembre 2007; nuova stesura l'8 febbraio 2008; accettato l'11 febbraio 2008.

Per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Sinagra

*S.C. di Cardiologia
Dipartimento
Cardiovascolare
Università degli Studi
Ospedali Riuniti
Strada di Fiume, 447
34100 Trieste
E-mail:
gianfranco.sinagra@
aots.sanita.fvg.it*

La storia

Sebbene casi di malattie del miocardio fossero già stati sporadicamente descritti nel lontano passato^{1,2}, il termine e il concetto di "cardiomiopatia" (CMP) vengono introdotti per la prima volta in medicina solo nel 1957 ad opera di Brigden³ mentre risale al 1961 il primo tentativo, effettuato da Goodwin et al.⁴, di approccio sistematico a quello che al tempo rappresentava un incerto ed oscuro gruppo di malattie.

Del resto, due decenni dopo la pubblicazione di questi lavori pionieristici, il persistere di sostanziali carenze conoscitive sulle CMP, in particolare sulla loro eziologia, è ben documentato dal primo report della Task Force della WHO/ISFC (1980)⁵, in cui veniva proposta la definizione, rivelatasi quanto mai effimera, di "malattie del muscolo cardiaco da causa ignota". Nello stesso documento, oltre ad essere identificate le tre principali forme di CMP (dilatativa, ipertrofica e restrittiva), veniva suggerita per le malattie del miocardio da causa nota od associate a disordini sistemici la definizione di "malattie specifiche del muscolo cardiaco".

Negli anni successivi, il progresso delle conoscenze è stato molto rapido ed essenzialmente caratterizzato dall'identificazione di nuove entità come la CMP aritmogena del ventricolo destro, la CMP restrittiva nella quale la restrizione è localizzata nel miocardio e non nell'endocardio, la forma poco dilatata, il miocardio non compatto, ecc. Inoltre, in alcuni casi era stato possibi-

le identificare un'eziologia, come ad esempio una mutazione genetica nella CMP ipertrofica⁶ od un'infezione virale in alcune forme di CMP dilatativa⁷.

Queste novità erano recepite dalla Task Force della WHO/ISFC del 1995⁸, ad opera della quale risultava radicalmente modificata la definizione di CMP, non più "malattie del muscolo cardiaco da causa ignota" ma "malattie del miocardio associate a disfunzione cardiaca". Sulla base di criteri alquanto opinabili, in tale documento venivano incluse tra le CMP anche le forme ischemica, valvolare ed ipertensiva (Tabella 1).

È da notare che in entrambi i documenti WHO/ISFC, l'approccio alla definizione e classificazione delle CMP era essenzialmente basato su criteri anatomo-morfologici e funzionali e sul fenotipo clinico. Gli anni successivi hanno visto però l'irruzione nella medicina clinica, ed in particolare in cardiologia, della biologia e della genetica molecolare. In numerose CMP, veniva dimostrata un'origine genetica ed in molti casi identificate mutazioni geniche che potevano interessare varie strutture cellulari come il sarcomero, il citoscheletro, i canali ionici o le proteine responsabili dell'adesione tra cellula e cellula⁹.

Le nuove proposte

È merito di Thiene et al.¹⁰ aver posto a questo punto il problema dell'opportunità di riconsiderare i criteri per l'inquadramento nosografico delle CMP proponendo, alme-

Tabella 1. Le classificazioni delle cardiomiopatie (CMP) dal 1980 al 2007.

	1980 ⁵	1995 ⁸	AHA 2006 ¹¹	ESC WG 2007 ¹²
Definizione	Malattie del muscolo cardiaco da causa ignota	Malattie del miocardio associate a disfunzione cardiaca	Malattie del miocardio associate a disfunzione meccanica e/o elettrica che usualmente (ma non invariabilmente) mostrano ipertrofia o dilatazione ventricolare inappropriata e che sono dovute ad una varietà di cause che frequentemente sono genetiche	Disordine miocardico nel quale è il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale, in assenza di malattia coronarica, ipertensiva, valvolare o congenita sufficiente a causare l'anomalia miocardica osservata
Tipi	CMP ipertrofica CMP dilatativa CMP restrittiva CMP non classificate	CMP ipertrofica CMP dilatativa CMP restrittiva CMP aritmogena del ventricolo destro CMP non classificate	<i>CMP primarie</i> (localizzate esclusivamente o in maniera preminente nel miocardio) - Genetiche CMP ipertrofica CMP aritmogena del ventricolo destro LVNC Malattie da accumulo di glicogeno Difetti di conduzione Miopatie mitocondriali "Channellopatie" - Miste CMP dilatativa CMP restrittiva - Acquisite CMP infiammatorie CMP provocate da stress (tako-tsubo) CMP peripartum CMP indotte da tachicardia CMP in infanti di madri con DM insulino-dipendente	CMP ipertrofica CMP dilatativa CMP restrittiva CMP aritmogena del ventricolo destro CMP non classificate <i>Ogni tipo viene ulteriormente suddiviso in forme</i> - Familiari/genetiche - Non familiari/non genetiche
	Malattie specifiche del miocardio (da causa nota o associate a disordini di altri sistemi) <i>Exclude:</i> Malattie del miocardio causate da ipertensione polmonare, sistemica, coronaropatie, valvulopatie, malattie congenite	Cardiomiopatie specifiche (associate a malattie cardiache specifiche o a disordini di altri sistemi) <i>Include:</i> CMP ischemica, valvolare, ipertensiva	<i>CMP secondarie</i> (associate a disordini sistemici multiorgano) <i>Exclude:</i> Malattie del miocardio causate da ipertensione polmonare, sistemica, coronaropatie, valvulopatie, malattie congenite	<i>Non distinzione fra forme primarie e secondarie</i> <i>Exclude:</i> Malattie del miocardio causate da ipertensione polmonare sistemica, coronaropatie, valvulopatie, malattie congenite

AHA = American Heart Association; DM = diabete mellito; ESC WG = European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases; LVNC = non compattazione del ventricolo sinistro.

no per le forme familiari, una “genomic post-genomic classification”. La questione è stata di recente affrontata, in verità con approcci sostanzialmente difforni, da un panel dell’American Heart Association (AHA, 2006)¹¹ e, successivamente, dal Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases della Società Europea di Cardiologia (ESC)¹².

Nel documento dell’AHA¹¹, le CMP vengono definite come “un gruppo eterogeneo di malattie del miocardio associate a disfunzione meccanica e/o elettrica, che usualmente (ma non invariabilmente) mostrano ipertrofia o dilatazione ventricolare inappropriata e sono dovute ad una varietà di cause che risultano frequentemente genetiche”. Il panel dell’AHA¹¹ critica la classificazione “dilatazione-ipertrofica-restrittiva” che, secondo i suoi membri, “dovrebbe venir probabilmente abbandonata”, mentre propone di distinguere le CMP in “primarie” (nelle quali la patologia è unicamente o prevalentemente localizzata a livello cardiaco) e “secondarie” (nelle quali l’interessamento del miocardio è parte di un disordine generalizzato sistemico). Inoltre, le forme primarie vengono a loro volta suddivise, in base all’eziologia, in genetiche, miste ed acquisite.

Il documento dell’ESC¹² nasce con l’intento di condividere con quello dell’AHA i limiti insiti nella classificazione WHO/ISFC del 1995 ma anche di contestarne la proposta di un nuovo inquadramento nosografico incentrato sulla genomica. Il suggerimento dell’AHA di riclassificare le CMP in rapporto alla presenza di un determinato difetto genetico viene infatti giudicata difficilmente praticabile, dato che in cardiologia clinica l’iter diagnostico richiede usualmente l’iniziale dimostrazione di un fenotipo morfologico e/o funzionale. Per tale ragione, il Working Group dell’ESC¹² ritiene che “anche quando il difetto genetico è conosciuto in una famiglia, l’identificazione di una malattia clinicamente rilevante in un portatore di gene richiede la dimostrazione di un fenotipo morfologico ... [omissis] ... una classificazione clinicamente orientata, nella quale le malattie del miocardio sono raggruppate in accordo alla morfologia ed alla funzione ventricolare, rimane il metodo più utile per diagnosticare e trattare pazienti e famiglie con malattie della muscolo cardiaco”. Il documento dell’ESC riflette anche sull’aleatorietà dello schema CMP primarie/CMP secondarie proposto dall’AHA. Infatti, le forme inquadrate come primarie possono, almeno in alcuni casi, essere associate ad un interessamento anche importante extracardiaco, mentre affezioni causa di forme considerate secondarie possono talora interessare preminentemente il cuore.

Va dato merito ad entrambi i documenti di aver tentato di affrontare in maniera organica la spinosa questione delle miocarditi e, in particolare, della loro possibile evoluzione in CMP (cosiddette CMP infiammatorie). Peraltro, il posizionamento, sia ad opera dell’AHA¹¹ che dell’ESC¹², delle miocarditi/CMP infiammatorie tra le forme acquisite non tiene in debito conto il fatto che una base predisponente genetica è probabi-

le che possa giocare un ruolo chiave nell’evoluzione di una miocardite attiva in una CMP dilatativa. Va anche osservato come in entrambi i documenti l’impiego dei termini “miocardite-CMP infiammatoria” e di quello di “CMP dilatativa” (con riferimento alla possibile evoluzione della miocardite) risulti per certi versi ambiguo, probabile compendio di un background di conoscenze sulla malattia largamente incompleto con tutte le incertezze che ne derivano all’atto di dover operare una chiara definizione e classificazione della stessa.

A questo punto, può sorgere legittimamente il dubbio se questo rincorrersi di definizioni e classificazioni sia veramente utile alla comunità medico-scientifica, contribuendo a chiarire le conoscenze ed a razionalizzarne l’implementazione nella pratica clinica, o non debba piuttosto venir considerato un esercizio intellettuale, con limitate ricadute sul piano operativo. In tal senso, sebbene rappresenti sicuramente un valido contributo al fine di una più esaustiva descrizione nosografica delle CMP¹³, il documento dell’AHA¹¹ appare soffrire di un approccio al problema per certi versi troppo astratto e quindi non pienamente confacente a quelle che sono le necessità inerenti alla pratica clinica. Per contro, l’approccio dell’ESC¹², pur potendo configurare una semplificazione eccessiva di un problema nosografico così complesso come quello delle CMP¹³, sembra maggiormente adatto a rispondere a quelle che sono le esigenze e le istanze della pratica clinica.

Noi pensiamo sia da condividere l’opinione di chi ritiene che, nell’ambito di patologie complesse caratterizzate da un rapido incremento delle conoscenze, gli sforzi classificativi devono avere soprattutto il fine di dare sistematicità alle conoscenze stesse e di favorirne la comprensione e le ricadute operative, organizzando le varie patologie in base ad aspetti morfologici comuni o specifiche anomalie biochimiche o genetiche¹². L’arrangiamento delle malattie in categorie razionali è dunque utile nella clinica per la loro comprensione e la loro gestione diagnostico-terapeutica. Naturalmente, come ricordava nel 1982 Goodwin¹⁴, “ogni classificazione è necessariamente incompleta e funziona come un ponte tra la completa ignoranza e la comprensione totale” e deve essere soggetta ad una periodica revisione critica.

In questa ottica, noi crediamo che possano valere per le CMP le stesse considerazioni che sono state fatte per i tumori da Paolo Vineis¹⁵, vale a dire che per molte malattie complesse una classificazione “monotetica”, basata su un solo criterio classificativo, non è oggi possibile essendoci degli iati fra definizione morfologica, quadri clinici ed alterazioni molecolari. In particolare, una CMP clinicamente definita e considerata in passato come una singola entità, può in realtà essere il risultato di mutazioni di geni differenti (eterogeneità genetica), così come mutazioni dello stesso gene possono essere causa di differenti entità cliniche (eterogeneità fenotipica)¹⁵. Sono da ricordare inoltre il ruolo, peraltro oggetto di discussione e non del tutto definito, dei virus cardio-

tropici e gli incerti rapporti tra virus e fattori genetici¹⁶. Per tali ragioni sembra più opportuna una classificazione “politetica”, basata cioè su una pluralità di criteri o perlomeno tale da permettere di considerare la molteplicità di fattori e di interazioni tra fattori diversi. Vineis¹⁵ ricorda, parafrasando Wittgenstein, che la definizione di cancro (nel nostro caso, le CMP) è come una corda attorcigliata, fatta da tante fibre diverse, nessuna delle quali è lunga quanto la corda stessa, ovvero nessun criterio è da solo sufficiente per definire la malattia.

Quali criteri seguire nell'impostazione di una nuova classificazione delle cardiomiopatie?

In accordo con l'ESC¹², noi riteniamo che la classificazione delle CMP dovrebbe essere clinicamente orientata per poter realmente risultare di pratico aiuto per l'inquadramento diagnostico e terapeutico dei pazienti¹⁷. Pertanto, la classificazione morfologico-funzionale delle CMP (forme dilatativa, ipertrofica, restrittiva, destra) non andrebbe abbandonata.

Viceversa, la modalità classificativa suggerita dall'AHA¹¹ ed essenzialmente centrata sull'eziologia delle CMP (forme genetiche, miste, acquisite) non appare condivisibile in quanto, è bene ribadirlo, il primo approccio diagnostico in malattie di differente eziologia si basa sulle caratteristiche di presentazione clinica (sintomi e segni, anomalie strumentali e di laboratorio) e non sui meccanismi eziopatogenetici. Allo stesso modo, pur non dimenticando i grandi progressi compiuti dalla genetica molecolare, è prematuro e non consigliabile (e su ciò esiste ampio consenso)^{11,12} formulare una classificazione basata sulla genomica. Anche in questo caso, è da ricordare che un iter diagnostico non inizia con l'identificazione del difetto genico, che un'analisi genetica molecolare è attualmente disponibile solo per un limitato numero di CMP familiari¹⁸ ed, infine, come imprevedibili e complessi siano i rapporti tra alterazioni geniche e fenotipo.

Già in passato era stata discussa l'opportunità di considerare nel gruppo delle CMP alcune aritmie ventricolari idiopatiche¹⁹. Più di recente, l'argomento è stato riproposto da Thiene et al.¹⁰ e successivamente recepito dal panel dell'AHA¹¹ con la proposizione di includere tra le CMP anche le aritmie di origine genetica (QT lungo, QT breve, sindrome di Brugada, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica, fibrillazione ventricolare idiopatica). Queste “channelopathies” possono venir a tutti gli effetti considerate come delle “disfunzioni elettriche del miocardio”¹¹. Seppur razionale dal punto di vista teorico, l'inclusione di queste aritmie, che pongono specifici problemi di diagnosi e terapia, all'interno delle CMP (tradizionalmente caratterizzate da alterazioni strutturali e funzionali del miocardio) appare tuttavia una scelta di limitata utilità sul piano prettamente clinico.

La Task Force della WHO/ISFC del 1995⁸ aveva proposto di includere nel gruppo delle CMP le forme ischemiche, valvolari ed ipertensive nelle quali la dilatazione e la ridotta performance contrattile “non sono spiegate dalla malattia causale”. Tale soluzione era sembrata molto opinabile e sia il documento dell'AHA¹¹ che quello dell'ESC¹² escludono i casi di disfunzione del ventricolo sinistro che sono la “conseguenza diretta di altre anomalie cardiovascolari” (in particolare occlusioni coronariche, malattie valvolari, ipertensione arteriosa, cardiopatie congenite). La decisione è empiricamente motivata dal Working Group dell'ESC¹² dal fatto che “la diagnosi e il trattamento di questi disordini interessano di solito aspetti clinici ben differenti da quelli incontrati nella maggioranza delle CMP”. Questa indicazione, supportata dall'autorevolezza dei proponenti, dovrebbe venir seguita anche se è probabile che, nel linguaggio corrente, sentiremo ancora usare per parecchio tempo ed impropriamente termini quali “CMP ischemica” e “CMP ipertensiva”.

Conclusioni

Tutte le classificazioni appaiono imperfette, suscettibili di critica e vanno pertanto considerate provvisorie, in particolare quando riferite a patologie complesse e sulle quali le conoscenze sono in rapida evoluzione.

Una classificazione delle CMP deve essere metodologicamente rigorosa ma allo stesso tempo caratterizzata dalla necessaria flessibilità, capace quindi di recepire ed integrare le molteplici acquisizioni scientifiche ma anche di essere un valido strumento a supporto della pratica clinica quotidiana.

La proposta di nuovi approcci classificativi alle CMP è senza dubbio interessante ma, perlomeno in questa fase storica, il loro tradizionale inquadramento, basato sul fenotipo morfo-funzionale e clinico, continua a rappresentare uno strumento della massima utilità pratica e, pertanto, non deve essere abbandonato.

La diagnosi basata sul fenotipo deve venir obbligatoriamente completata dalla ricerca dell'eziologia ed una distinzione tra forme “familiari-genetiche” e forme “non familiari-non genetiche” appare pertanto ragionevole; nei casi di origine genetica, la diagnosi dovrà venir perfezionata con l'identificazione del gene interessato e dell'alterazione molecolare responsabile della malattia. La definizione di tutti questi aspetti sarà importante per un'esatta diagnosi, per lo screening dei familiari e per la prevenzione e la programmazione delle terapie correnti e di quelle future.

Bibliografia

1. Morgagni GB. Delle sedi e cause delle malattie anatomicamente indagate. Traduzione italiana di Maggesi P. Vol II. Firenze: Tipografia di Sansone Coen, 1839: 15.

2. Schmincke A. Ueber linkseitige muskulöse Conusstenosen. *Dtsch Med Wochenschr* 1907; 33: 2082-3.
3. Brigden W. Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957; 273: 1179-84, 1243-9.
4. Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, Bishop MB. Clinical aspects of cardiomyopathy. *BMJ* 1961; 1: 69-79.
5. WHO/ISFC Task Force. Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-3.
6. Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989; 321: 1372-8.
7. Giacca M, Severini GM, Mestroni L, et al. Low frequency of detection by nested polymerase chain reaction of enterovirus ribonucleic acid in endomyocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1033-40.
8. 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: 841-2.
9. Bowles KR, Bowles NE. Genetics of inherited cardiomyopathies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 683-97.
10. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J* 2004; 25: 1772-5.
11. 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: 1807-16.
12. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-6.
13. Thiene G, Corrado D, Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine. *Eur Heart J* 2008; 29: 144-6.
14. Goodwin JF. The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982; 48: 1-18.
15. Vineis P. *Equivoci bioetici*. Torino: Codice Edizioni, 2006: 57-9.
16. Poller W, Kuhl U, Tschoepe C, Pauschinger M, Fechner H, Schultheiss HP. Genome-environment interactions in the molecular pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *J Mol Med* 2005; 83: 579-86.
17. Sinagra G, Di Lenarda A, Moretti M, et al. The challenge of cardiomyopathies in 2007. *J Cardiovasc Med*, in press.
18. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 27.
19. Sangiorgi M. Clinical and epidemiological aspects of cardiomyopathies: a critical review of current knowledge. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 5-17.