

Rassegne

Come è cambiata la storia naturale della cardiomiopatia dilatativa. Una revisione del Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste

Andrea Di Lenarda, Bruno Pinamonti, Luisa Mestroni*, Alessandro Salvi, Gastone Sabbadini, Dario Gregori**, Andrea Perkan, Massimo Zecchin, Elisa Carniel, Rossana Bussani§, Furio Silvestri, Tullio Morgera§§, Fulvio Camerini, Gianfranco Sinagra, per il Gruppo di Studio sulle Malattie del Miocardio (vedi Appendice)

Struttura Complessa di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, Trieste, *Cardiovascular Institute and Adult Medical Genetics Program, University of Colorado, Denver, CO, USA, **Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia, Università degli Studi, Torino, §Istituto di Anatomia Patologica, Università degli Studi, Trieste, §§Struttura Complessa di Cardiologia, Ospedale San Polo, Monfalcone (GO)

Key words:

Beta-blockers;
Dilated cardiomyopathy;
Prognosis; Sudden
cardiac death.

© 2004 CEPI Srl

Il Registro delle Malattie del Miocardio è stato supportato dall'Associazione Amici del Cuore di Trieste, dalla Fondazione Telethon (Progetto 1024), dalla Camera di Commercio di Trieste e dal progetto NIH/NHLBI (Progetto 1RO1 HL69071-01) in collaborazione con il Cardiovascular Institute and Adult Medical Genetics Program dell'Università del Colorado, Denver, CO, USA.

Lavoro presentato in parte e pubblicato negli Atti del Convegno "Conoscere e Curare il Cuore 2003" (Firenze, 7-9 marzo 2003).

Ricevuto il 20 maggio 2003; nuova stesura l'11 marzo 2004; accettato il 12 marzo 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Di Lenarda

Struttura Complessa di Cardiologia
Ospedali Riuniti
Strada di Fiume, 447
34100 Trieste
E-mail: dilenar@univ.ts.it

Dilated cardiomyopathy (DCM), a heart muscle disease characterized by ventricular dilation and dysfunction, is a leading cause of mortality and morbidity. In the present paper we will consider the main results of studies on the natural history of DCM in 581 consecutive patients prospectively enrolled and systematically followed in the Heart Muscle Disease Registry of Trieste in the last 25 years.

In the last decades prognosis of DCM significantly improved over time, mainly as a consequence of optimized treatment with ACE-inhibitors and beta-blockers. However, a strong heterogeneity of prognosis was observed among patients both in familial and sporadic cases. Early diagnosis and treatment allowed to recognize two distinct subgroups, one with a rapidly progressive downhill course, high mortality and urgent indication to heart transplantation, another with a more favorable outcome.

Long-term optimized treatment with ACE-inhibitors (in 90% of cases) and beta-blockers (in 87% of cases) was associated with a remarkable clinical improvement in 50% of patients and apparent "healing" in 16% of cases. A systematic and accurate echocardiographic follow-up showed in these cases a significant improvement of the left ventricular ejection fraction (LVEF) with "reverse remodeling", frequently associated with a decrease of severity of functional mitral regurgitation and regression of the restrictive filling pattern. The response to optimal treatment showed a strong relation to long-term outcome. The 8-year transplant-free survival, starting from the evaluation at 2 years, was 31% in patients with persistent NYHA class III-IV, 64% in NYHA class I-II and LVEF \leq 40%, 83% in NYHA class I-II and LVEF $>$ 40% and 94% in patients with apparent "healing" ($p < 0.0001$). Long-term follow-up showed a significant clinical progression of the disease in 33% of cases, independently of the initial clinical response to treatment.

Predictive factors of a favorable response to beta-blocker treatment associated with ACE-inhibitors were a history of mild hypertension, an early diagnosis and treatment and the presence of sinus tachycardia. The risk of sudden death was increased particularly in patients with long-term persistent or progressive left ventricular dilation and dysfunction. A rigorous pharmacological approach (optimization of beta-blockers, withdrawal or decrease of dosage of digitalis), and selective non-pharmacological strategy (automated implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in high-risk patients) are potentially effective to decrease the incidence of sudden death during long-term follow-up.

In conclusion, the Heart Muscle Disease Registry of Trieste gave us in the last 25 years new insights into the natural history of DCM, underlying the importance of a rigorous and systematic approach both at clinical presentation and during long-term follow-up on optimized medical treatment.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (4): 253-266)

Introduzione

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) è una malattia del muscolo cardiaco caratterizzata da una riduzione della contrattilità e da una dilatazione del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli¹ ed è un'importante causa di mortalità, morbilità e frequente indicazione al trapianto cardiaco (TC).

Negli Stati Uniti la prevalenza della malattia è stata stimata intorno allo 0.04%² con un'incidenza dello 0.005-0.006%/anno^{2,3}. L'incidenza autoptica calcolata su 5252 autopsie eseguite a Trieste negli anni 1987-1989 è stata stimata dello 0.004%/anno, quella clinico-autoptica dello 0.007%/anno⁴. Considerato che la diagnosi di CMPD è stata formulata al riscontro autop-

tico nel 95% dei pazienti, pur avendo la maggioranza di questi presentato in vita segni e/o sintomi della malattia ed essendo deceduti per cause cardiache, e il numero elevato dei pazienti asintomatici tuttora non diagnosticati, è presumibile che la reale incidenza e prevalenza della malattia sia sensibilmente più elevata (probabilmente intorno allo 0.2%). A questo proposito appare interessante considerare che nel registro SPIC (Studio Policentrico Italiano Cardiomiopatie) la diagnosi di CMPD è stata posta in fase presintomatica in un'elevata percentuale dei casi (35%), espressione questa di una sempre maggiore attenzione clinica dei cardiologi verso questa patologia e della sempre maggiore disponibilità di metodiche diagnostiche, come l'ecocardiografia, in grado di rilevare iniziali alterazioni di morfologia, volume e cinetica ventricolare⁵.

L'eziologia della CMPD può essere familiare/genetica, virale e/o autoimmune, alcolica/tossica, o associata ad una malattia cardiovascolare specifica, in cui il grado di disfunzione miocardica non sia completamente spiegato da una condizione di sovraccarico o da un'estensione del danno ischemico¹. Tuttavia, consistente rimane il gruppo di pazienti in cui la causa rimane "idiopatica".

Nel 1999, lo Studio Collaborativo Europeo⁶ ha proposto una standardizzazione della metodologia di diagnosi e reclutamento dei pazienti con CMPD familiare. I criteri definiti per la diagnosi di CMPD erano la presenza di una disfunzione ventricolare sinistra, definita come una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) < 45% all'ecocardiogramma bidimensionale o all'angiografia tradizionale o radioisotopica, e/o una frazione di accorciamento dei diametri ventricolari < 25% all'ecocardiogramma M-mode, ed un diametro telediastolico del ventricolo sinistro > 117% del valore corretto per età e superficie corporea.

Criteri di esclusione erano la presenza di ipertensione arteriosa (> 160/100 mmHg), una significativa coronaropatia (stenosi > 50% in uno dei maggiori rami coronarici), una storia di abuso cronico di alcool (> 100 g alcool/die), tachiaritmie sopraventricolari sostenute e sintomatiche, malattie sistemiche, pericardiche, cardiache congenite e la presenza di cuore polmonare.

La CMPD veniva definita "familiare" in presenza di 2 o più individui affetti in una famiglia od in presenza di un parente di primo grado, che abbia avuto una morte improvvisa, documentata ed inaspettata, ad un'età < 35 anni. Sono stati inoltre formulati dei criteri maggiori e minori che definivano lo stato clinico dei membri della famiglia di pazienti con CMPD⁶ distinguendoli in affetti, non affetti e non classificati ("unknown").

La prognosi della CMPD è stata considerata in passato molto severa con una mortalità intorno al 50% nei primi 2 anni dalla diagnosi^{7,8}. Studi più recenti hanno dimostrato invece che, accanto a pazienti con scompenso cardiaco (SC) severo e rapidamente progressivo, ve ne sono altri con decorso clinico stabile o che possono mostrare un miglioramento talora sorprendente. È

interessante notare come la morfologia e pendenza delle curve di sopravvivenza varino notevolmente negli studi pubblicati. In alcuni^{9,10} la mortalità è omogeneamente progressiva con pendenze costanti delle curve, mentre in altri^{11,12} la mortalità è maggiore all'inizio, con un appiattimento delle curve dopo i primi 4-5 anni, probabilmente secondario ad una stabilizzazione o ad un miglioramento clinico-strumentale in un consistente sottogruppo di casi¹². Una diagnosi precoce in uno stadio meno avanzato di malattia^{13,14} e l'uso di trattamenti potenzialmente in grado di modificare la prognosi come gli ACE-inibitori ed i betabloccanti¹⁵⁻¹⁸ hanno contribuito a migliorare la prognosi dei pazienti con CMPD^{5,10,14,16}.

Molti autori hanno cercato di identificare i fattori prognostici nella CMPD nel tentativo di selezionare in maniera appropriata i pazienti da candidare precocemente al TC od a forme più aggressive di trattamento. Non ci sono dati univoci sul valore prognostico dei diversi parametri considerati, ma alcuni fattori risultano importanti ed utili indici per una corretta stratificazione dei pazienti. Sulla base dei dati disponibili in letteratura e dell'esperienza maturata in questi anni, è opinione comune che solo una valutazione completa del paziente, utilizzando quindi dati anamnestici e clinici, parametri strumentali invasivi e non invasivi, sia alla diagnosi che nel corso del follow-up, può permettere una stratificazione prognostica attendibile.

Materiali e metodi

Il Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste.

Negli ultimi 25 anni, presso la Struttura Complessa di Cardiologia di Trieste, è stato sviluppato il Registro delle Malattie del Miocardio con l'obiettivo di archiviare ed analizzare i dati clinici e strumentali relativi ad una popolazione di pazienti, selezionati prospetticamente secondo criteri clinici omogenei e seguiti con un rigoroso protocollo di follow-up, in terapia medica ottimizzata. Il Registro è parte di un progetto internazionale di studio del National Institute of Health statunitense sull'epidemiologia e caratterizzazione eziologica della CMPD, in collaborazione con l'Università del Colorado.

Dal 1° gennaio 1978 al 31 dicembre 2002, sono stati arruolati nel Registro delle Malattie del Miocardio un totale di 1208 pazienti con CMPD (n = 581), miocardite (n = 70), cardiopatia ischemica ed ipertensiva ad evoluzione dilatativo-ipocinetica (n = 232), cardiomiopatia ipertrofica (n = 95), cardiomiopatia destra (n = 85) ed altre malattie del miocardio secondarie, non classificabili od in fase iniziale (n = 145).

La diagnosi di CMPD è stata formulata in 581 casi, in accordo con i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità¹. All'arruolamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione completa clinica e strumentale, che includeva lo studio emodinamico con co-

ronarografia e biopsia endomiocardica. Le modalità di esecuzione ed interpretazione degli esami strumentali sono state precedentemente descritte¹⁸. Dopo un utilizzo più estensivo nei primi anni di esperienza, dal 1996 l'indicazione alla biopsia endomiocardica è stata limitata ai pazienti con SC di recente insorgenza (< 12 mesi), significativa disfunzione ventricolare sinistra (FEVS < 40%) e storia clinica suggestiva di miocardite.

A tutti i soggetti arruolati è stato proposto un follow-up seriato clinico-strumentale a 6, 12, 24 mesi e successivamente ogni 2 anni o più frequentemente sulla base delle specifiche necessità cliniche.

Nel corso di questi anni è stato sviluppato un database informatizzato che utilizza un motore Oracle e funziona in rete locale Novel presso l'Ambulatorio dello Scompensamento Cardiaco e Malattie del Miocardio. Esso soddisfa tutte le caratteristiche dei software relazionali più avanzati. Il sistema di sviluppo utilizzato per l'interfaccia cliente possiede tutte le caratteristiche di un sistema RAD (Rapid Application Development) client/server. I dati possono essere trasferiti ai comuni fogli elettronici o programmi di analisi statistica. Il software è composto da una serie di tabelle corrispondenti alla valutazione clinica, strumentale e alla terapia farmacologica, oltre ad una sezione dedicata agli eventi fatali e non fatali.

Risultati

Per la presente analisi sono stati elaborati i dati relativi a 581 pazienti con CMPD arruolati dal 1978 al 2002 nel Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste e seguiti prospetticamente per un follow-up medio di 8 anni con un numero totale di 2700 controlli clinico-strumentali. Le caratteristiche principali della nostra popolazione al momento della diagnosi sono riassunte nella tabella I. L'età media è risultata di 44.8 ± 15.3 anni con prevalenza del sesso maschile (79%), la classe NYHA media era 2.0 ± 0.9 , la FEVS $31.0 \pm 10.8\%$ e il diametro telediastolico del ventricolo sinistro di 67 ± 10 mm. Per lo scopo di questa revisione sono stati identificati alcuni aspetti critici relativi alla malattia che sono stati fatti oggetto di analisi separata.

Come è cambiata la storia naturale della cardiomiopatia dilatativa negli ultimi 25 anni?

A dispetto dei notevoli progressi compiuti nella terapia farmacologica e nella diagnosi precoce della disfunzione ventricolare sinistra, la prevalenza e le ospedalizzazioni per SC sono in progressivo aumento così come la mortalità nella popolazione generale rimane elevata (44% a 3 anni dalla prima ospedalizzazione per SC nella città di Trieste), simile a quella di molte neoplasie maligne. L'età media avanzata dei pazienti (72% > 75 anni) spiega almeno in parte questi dati¹⁹. Una ten-

Tabella I. Caratteristiche clinico-strumentali alla diagnosi in 581 pazienti con cardiomiopatia dilatativa arruolati nel Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste (1978-2002).

Età (anni)	44.8 ± 15.3
Sesso maschile (%)	79
Scompensamento cardiaco (%)	80.9
Durata scompensamento cardiaco (mesi)	16.8 ± 27.5
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	124.7 ± 16.3
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79.4 ± 10.8
Frequenza cardiaca (b/min)	79.0 ± 15.7
Indice cardiaco (l/min/m ²)	3664.4 ± 1138.3
PCAP (mmHg)	12.0 ± 7.8
PAP media (mmHg)	19.4 ± 9.7
DTDVS (mm)	67 ± 10
FEVS (eco) (%)	31.0 ± 10.8
Tempo di decelerazione onda E (ms)	164.2 ± 69.3
Insufficienza mitralica	1.1 ± 1.0
Tachicardia ventricolare (/ora)	0.1 ± 1.0
Tempo di esercizio (s)	613.6 ± 240.4
Betabloccanti (%)	54.8
Dose equivalente metoprololo (mg)	97.0 ± 52.8
ACE-inibitori (%)	72.4
Dose equivalente enalapril (mg)	21.1 ± 12.3
Digitale (%)	69.0
Anticoagulanti (%)	17.8
Amiodarone (%)	20.2
Diuretici (%)	55.9

DTDVS = diametro telediastolico ventricolare sinistro; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; PAP = pressione arteriosa polmonare; PCAP = pressione capillare arteriosa polmonare.

denza alla riduzione della mortalità negli studi di popolazione emerge dallo studio Framingham dove è stata dimostrata una riduzione del 12% degli eventi, per ognuna delle decadi di osservazione, negli ultimi 50 anni²⁰.

Nel caso dei registri prospettici, i pazienti sono generalmente selezionati, in trattamento ottimizzato e seguiti con follow-up sistematico in Ambulatori dedicati, tutti fattori potenzialmente in grado di influenzare favorevolmente l'outcome dei pazienti¹⁰.

In una nostra precedente esperienza¹⁰ su 235 pazienti con CMPD arruolati dal 1978 al 1992, era stato osservato un progressivo miglioramento della sopravvivenza a 2 e 4 anni, rispettivamente dal 74 e 54% nel gruppo di pazienti arruolati nel quinquennio 1978-1982, all'88 e 72% nei pazienti arruolati dal 1983 al 1987 ed infine al 90 e 83% nel terzo gruppo di pazienti arruolati dal 1988 al 1992 ($p = 0.02$). I pazienti arruolati più di recente risultavano più giovani, in uno stadio meno avanzato di malattia e più frequentemente in trattamento con ACE-inibitori e betabloccanti. La sopravvivenza, tuttavia, differiva significativamente nei tre gruppi anche dopo stratificazione per la severità clinica della malattia.

Più recentemente l'osservazione è stata estesa a 432 pazienti con CMPD studiati dal 1978 al 1997, suddivisi in due coorti corrispondenti alle due decadi di arruolamento (gruppo 1: 95 pazienti arruolati dal 1978 al 1987; gruppo 2: 337 pazienti arruolati dal 1988 al

1997)¹⁶. I pazienti non si differenziavano per la maggioranza delle variabili cliniche esaminate, ad eccezione di un più frequente trattamento con ACE-inibitori, betabloccanti, digitale ed anticoagulanti ed un minore utilizzo della terapia con amiodarone nella coorte più recente.

La sopravvivenza libera da TC a 2, 5 e 10 anni risultava rispettivamente dell'82, 60 e 44% nel gruppo 1 e del 91, 80 e 63% nel gruppo 2 ($p = 0.0001$) (Fig. 1). L'analisi delle curve di sopravvivenza dimostrava chiaramente un miglioramento della prognosi nella coorte più recente dovuta principalmente ad una riduzione dell'incidenza di morte per deficit di pompa o della necessità di TC, mentre non era stata osservata una riduzione dell'incidenza di morte improvvisa inattesa (Fig. 2). La frequenza degli eventi totali (incluse le ospedalizzazioni cardiovascolari) era ugualmente ridotta nella coorte più recente. Tuttavia, in questo caso, a differenza delle curve di sopravvivenza, dopo i primi anni di follow-up, l'andamento delle curve era parallelo, sug-

gerendo una simile progressione della malattia a lungo termine nelle due coorti.

Dal confronto della popolazione di pazienti con CMPD (184 pazienti) e quella con SC ad eziologia ischemica (92 pazienti, match per età e sesso) emerge, in quest'ultima, un maggior impegno clinico ed emodinamico ed un minor grado di dilatazione ventricolare sinistra, senza significative differenze nella funzione ventricolare sinistra. Inoltre, all'arruolamento, i pazienti ischemici erano meno frequentemente trattati con ACE-inibitori e betabloccanti, ma più frequentemente con vasodilatatori (ed in particolare nitrati). L'effetto della terapia sui sintomi e sulla funzione ventricolare sinistra era significativamente meno evidente nei pazienti ischemici, probabilmente in relazione alla minore reversibilità della disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale (57% dei casi). Anche la sopravvivenza libera da TC e quella libera da eventi totali a 5 anni è risultata peggiore nella coorte ischemica (rispettivamente 67 vs 79%, $p = 0.01$ e 25 vs 51%, $p = 0.007$)²¹.

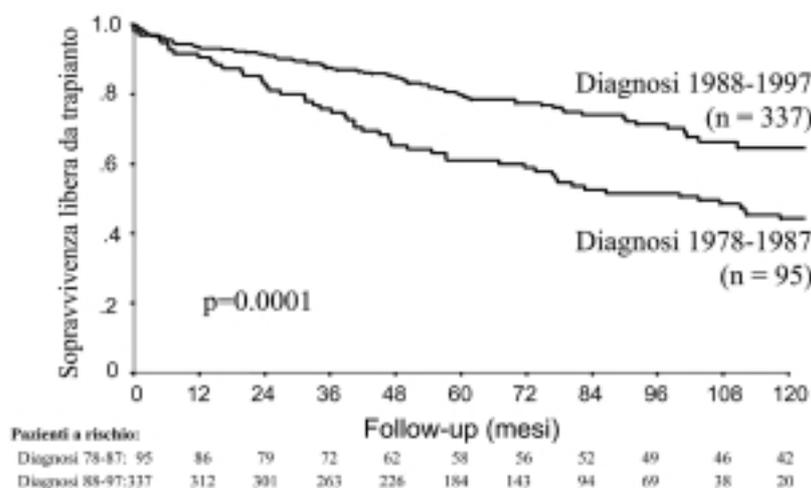


Figura 1. Curve di sopravvivenza libera da trapianto cardiaco in due coorti di pazienti con cardiomiopatia dilatativa arruolati nel Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste in due decadi successive (1978-1987: $n = 95$; 1988-1997: $n = 337$).

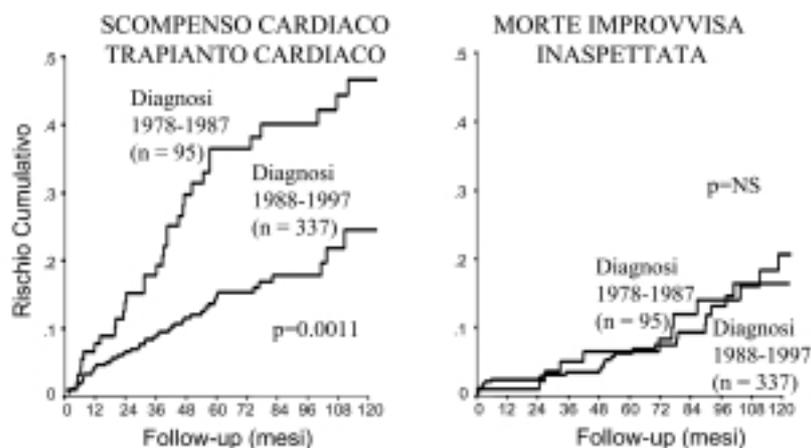


Figura 2. Rischio cumulativo di morte per scompenso cardiaco o trapianto (a sinistra) e morte improvvisa (a destra) in due coorti di pazienti con cardiomiopatia dilatativa arruolati nel Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste in due decadi successive (1978-1987: $n = 95$; 1988-1997: $n = 337$).

Estendendo l'analisi alla coorte con cardiopatia ipertensiva ad evoluzione dilatativo-ipocinetica (in assenza di malattia coronarica significativa), se da un lato non emergevano differenze di outcome significative rispetto ai pazienti con CMPD, dall'altro era evidente una maggiore reversibilità della disfunzione ventricolare sinistra, in particolare nei casi diagnosticati precocemente, prima della comparsa o nel primo anno dall'esordio dello SC.

Il ruolo della diagnosi e del trattamento precoce

La durata dei sintomi di SC non è risultata correlata alla sopravvivenza nella maggior parte degli studi ove è stata analizzata^{8,12}, probabilmente in relazione alla presenza di due sottogruppi di pazienti con CMPD accomunati dall'esordio recente ma con prognosi sostanzialmente diversa. Tuttavia, un inquadramento precoce ed un trattamento aggressivo dei casi con SC severo di recente insorgenza permette di discriminare il sottogruppo dei pazienti che rispondono favorevolmente alla terapia, da quelli con SC refrattario, che frequentemente necessitano di trattamenti alternativi urgenti, come il TC^{9,10,14,22}.

Steimle et al.²², in una serie consecutiva di 297 pazienti valutati per TC, hanno identificato 49 pazienti con CMPD e scompenso ad esordio recente (≤ 6 mesi). Il 27% dei pazienti con esordio recente erano migliorati precocemente nel corso del follow-up, dimostrando a 3 anni dall'arruolamento una sopravvivenza significativamente migliore rispetto ai pazienti non migliorati. Questi ultimi, a loro volta, mostravano una mortalità a breve termine tendenzialmente peggiore rispetto ai pazienti con più lunga durata dei sintomi di SC.

Il significato prognostico di una diagnosi ed inizio del trattamento precoce, in una fase preclinica della malattia o entro 6 mesi dall'esordio dello SC, è stato analizzato in 343 pazienti con CMPD arruolati nel nostro Registro dal 1978 al 1997¹⁴. Il confronto tra i tre gruppi (disfunzione ventricolare sinistra asintomatica: $n = 91$; SC di recente insorgenza, ≤ 6 mesi: $n = 132$; SC cronico, > 6 mesi: $n = 120$) ha evidenziato una stretta correlazione tra presenza e durata dello SC con i classici indicatori di severità della malattia, mentre non erano significative le differenze per quanto riguarda il trattamento. I pazienti con diagnosi di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica dimostravano una migliore sopravvivenza libera da TC se confrontata con l'intero gruppo dei pazienti con SC (a 2, 5 e 8 anni 91, 87 e 73 vs 84, 66 e 59%; $p = 0.0015$), pur essendo evidente un avvicinamento delle curve di sopravvivenza dopo il sesto anno di follow-up.

Più recentemente è stata analizzata la risposta clinico-strumentale alla terapia ottimizzata e la prognosi a lungo termine in un gruppo di pazienti con CMPD asintomatici all'arruolamento nel Registro²³. Dei 447 pazienti inclusi tra il 1986 e il 2000, 307 (68.7%) erano in

classe NYHA II-IV, mentre 140 (31.3%) risultavano asintomatici (classe NYHA I: $n = 71$, 50.7%, con storia precedente di SC stabilizzato in terapia). Tra i 140 pazienti asintomatici, le modalità di esordio o riconoscimento clinico più frequente erano le aritmie (31.9%), un esame strumentale di routine patologico (30.6%) o lo screening per sospetta CMPD familiare (33.8%). Rispetto ai pazienti in classe NYHA II-IV, i pazienti asintomatici erano più giovani, mostravano una migliore tolleranza allo sforzo massimale, una meno severa dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro, una minore compromissione emodinamica ed erano meno frequentemente trattati con ACE-inibitori e betabloccanti. Una uguale tendenza, anche se meno marcata, era presente nel confronto tra pazienti asintomatici con e senza storia precedente di SC.

I pazienti con CMPD asintomatici all'arruolamento mostravano una buona sopravvivenza ma una significativa morbilità a lungo termine. La sopravvivenza libera da TC a 5 e 10 anni è risultata, rispettivamente, nella coorte con classe NYHA II-IV del 73 e 57%, in quella con classe NYHA I e storia di SC del 94 e 84% ed in quella con classe NYHA I e senza storia di SC del 92 e 89% ($p < 0.0001$ tra classe NYHA II-IV e classe NYHA I; $p = NS$ tra classe NYHA I con e senza anamnesi di SC). Ugualmente la sopravvivenza libera da TC e ospedalizzazioni a 5 e 10 anni è risultata nella coorte con classe NYHA II-IV del 48 e 32%, in quella con classe NYHA I e storia di SC del 74 e 57% ed in quella con classe NYHA I senza storia di SC del 62 e 58% ($p = 0.0005$ tra classe NYHA II-IV e classe NYHA I; $p = NS$ tra classe NYHA I con e senza anamnesi di SC).

Dopo 24 mesi di terapia ottimizzata la FEVS era ugualmente migliorata nei pazienti asintomatici (classe NYHA I) ed in quelli sintomatici (classe NYHA II-IV). Tuttavia, all'ultimo controllo (dopo 6-8 anni) vi era una tendenza al peggioramento della funzione sistolica più evidente nei pazienti appartenenti alla coorte degli asintomatici (peggiore FEVS $\geq 10\%$; classe NYHA I vs 2-4: 40 vs 12%, $p = 0.003$). Globalmente, almeno metà dei pazienti diagnosticati in una fase asintomatica della malattia manifestava a lungo termine una progressione della malattia in termini di comparsa dei sintomi (35%), progressione della disfunzione ventricolare sinistra (40%), ospedalizzazioni cardiovascolari (43%), TC o morte (13%). Con i limiti dell'analisi retrospettiva, il trattamento betabloccante si dimostrava efficace nel migliorare la sopravvivenza libera da TC anche nei pazienti asintomatici.

La storia naturale della cardiomiopatia dilatativa familiare

La presenza di una familiarità nella CMPD depone a favore di un ruolo importante svolto dai fattori genetici nel 20-50% dei casi²⁴⁻²⁶. La CMPD familiare è una malattia geneticamente e fenotipicamente eterogenea³.

Sono noti 20 geni mutati in pazienti con CMPD familiare che codificano per proteine del citoscheletro determinando un'alterazione nella trasmissione della forza tra i miociti, in opposizione con quanto dimostrato nella cardiomiopatia ipertrofica in cui si ha un'alterazione nella generazione della forza da parte dei miociti²⁷. Recentemente sono state identificate mutazioni a carico del sarcomero e della membrana nucleare interna, così che è stata proposta la teoria che anche nella CMPD potrebbero essere coinvolti difetti nella generazione della forza. Mutazioni diverse in geni codificanti proteine contrattili genererebbero differenti segnali di trasmissione intracellulare con conseguente fenotipo di CMPD o di cardiomiopatia ipertrofica²⁸.

Ad oggi non ci sono parametri clinici o morfologici che consentano di riconoscere una forma familiare da una sporadica. Dati precedenti suggeriscono che si tratti di stadi differenti della stessa malattia piuttosto che di differenti malattie³.

Nella nostra popolazione, costituita da 560 soggetti arruolati tra il gennaio 1978 ed il giugno 2002, l'80% circa presentava una CMPD sporadica, mentre il rimanente 20% era affetto da una forma familiare. All'arruolamento i probandi risultavano più giovani dei pazienti con CMPD sporadica e presentavano uno stadio meno avanzato di malattia, espresso da una storia più breve di SC, da una più bassa classe funzionale e da una migliore tolleranza allo sforzo. Alla valutazione ecocardiografica non vi erano differenze significative in termini di dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra, né in termini di aritmie ipocinetiche od ipercinetiche. La sopravvivenza libera da TC risultava simile nei probandi e nei soggetti con CMPD sporadica (Fig. 3), così come la sopravvivenza libera da ospedalizzazioni.

Se si considerano le diverse forme di CMPD familiare, quella a trasmissione autosomica dominante con isolato interessamento cardiaco era la più comune^{4,24,25}. Nella nostra popolazione rappresentava circa il 50%

dei casi ed era caratterizzata da una variabile età di comparsa, una prevalente classe funzionale NYHA I-II, una storia di SC nella maggioranza dei casi ed in un terzo dei casi da una severa disfunzione ventricolare sinistra. L'attivazione del sistema immunitario sembrava rappresentare un marker di questo tipo di forma familiare. La sopravvivenza era simile a quella dei pazienti con CMPD sporadica, con una sopravvivenza a 96 mesi del 78%.

La forma autosomica recessiva era meno frequente (9%). All'arruolamento, i pazienti erano più giovani, con una storia di SC e di aritmie nella maggioranza dei casi. La prognosi era più severa per una frequente evoluzione verso lo SC refrattario.

La forma *X-linked* si presentava con una frequenza dell'8% circa ed era causata da mutazioni del gene della distrofina (proteina del citoscheletro con importanti funzioni di stabilità di membrana e di trasmissione della forza nei miociti scheletrici e cardiaci). Il quadro clinico era caratterizzato nei maschi da una severa disfunzione miocardica, in genere a comparsa entro i 30 anni di vita, mentre le femmine portatrici della mutazione mostravano un'insorgenza più tardiva ed una minore espressività clinica. In questi pazienti, pur potendosi osservare un lieve incremento dei livelli di creatinfosfochinasi, non vi erano, per definizione, i sintomi della distrofia muscolare. La biopsia muscolare scheletrica dimostrava comunque anomalie immunoistologiche, utili elementi di diagnosi. La prognosi nei pazienti di sesso maschile era particolarmente severa.

Nella forma autosomica dominante con interessamento muscolare scheletrico e/o difetti di conduzione (5%) i pazienti sono più giovani di quelli con pura forma autosomica dominante, essendo tutti i casi diagnosticati prima dei 40 anni. L'interessamento cardiaco si manifesta spesso con disturbi della conduzione, aritmie atriali e ventricolari, mentre l'interessamento muscolare è variabile. L'interessamento muscolare scheletrico

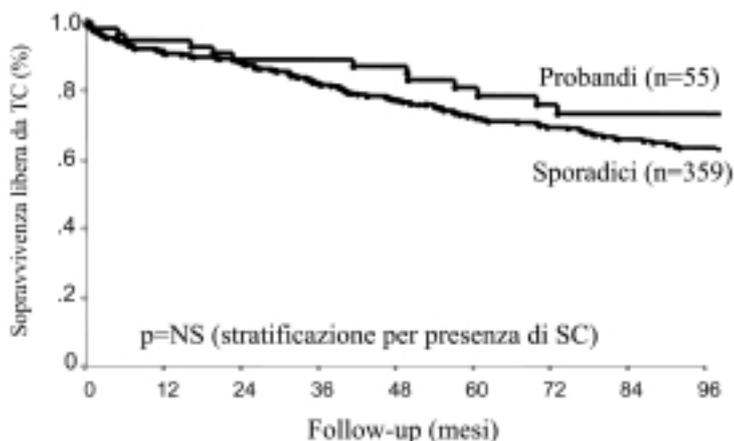


Figura 3. Curve di sopravvivenza libera da trapianto cardiaco (TC) in 55 probandi con cardiomiopatia dilatativa familiare e 359 pazienti con cardiomiopatia dilatativa sporadica arruolati nel Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste. Le curve sono state confrontate dopo stratificazione per la presenza di scompenso cardiaco (SC) alla diagnosi.

(Emery-Dreyfuss, distrofia dei cingoli) può essere assente o di grado lieve. Nella stessa famiglia possono presentarsi diversi fenotipi con valori variabili di creatinfosfochinasi. La prognosi è generalmente severa, con un terzo dei pazienti destinati al TC. Il gene responsabile di questa forma è quello della lamina A/C²⁹ (componenti della lamina nucleare, struttura filamentosa che supporta la membrana nucleare più interna). Mutazioni diverse di questo gene possono produrre un fenotipo di CMPD caratterizzato da disturbi del sistema di conduzione ed interessamento muscolare scheletrico di grado variabile^{30,31}.

Nella nostra popolazione³² mutazioni eterozigoti della lamina erano presenti in 12 soggetti appartenenti a 4 famiglie, 3 con una forma autosomica dominante (10% dei pazienti con CMPD familiare) ed uno con CMPD sporadica. Predittori clinici dello stato di portatore della mutazione risultavano la presenza di aritmie sopraventricolari, di difetti della conduzione (blocco atrioventricolare e/o necessità di pacemaker), un coinvolgimento muscolare scheletrico, comprendente segni clinici od istologici di distrofia muscolare, ed aumentati livelli di creatinfosfochinasi (67 vs 7%, $p = 0.002$). La FEVS ed i parametri emodinamici non erano significativamente diversi nei due gruppi, mentre i portatori mostravano una minore dilatazione ventricolare sinistra. I portatori della mutazione della lamina erano caratterizzati da una peggiore prognosi rispetto agli altri soggetti affetti non portatori della mutazione. Otto su 12 soggetti portatori della mutazione della lamina erano deceduti o trapiantati o avevano mostrato un severo peggioramento della funzione ventricolare tra la terza e la quinta decade di vita. Rispetto ai pazienti non portatori della mutazione, il rischio relativo di morte cardiovascolare era del 2.6 ($p = 0.05$), quello di morte cardiovascolare o TC era del 3.48 ($p = 0.001$) e di eventi maggiori, morte cardiovascolare o TC era del 2.2 ($p = 0.01$).

Valore prognostico della risposta clinico-strumentale in terapia medica ottimizzata

Il ruolo prognostico della risposta clinico-strumentale in terapia medica è stato raramente analizzato in letteratura. Un miglioramento della FEVS di almeno 5 punti percentuali è stato associato ad una miglior prognosi nello studio V-HeFT³³.

Nel nostro Registro è stata analizzata la risposta clinico-strumentale dopo 24 mesi di trattamento in 280 pazienti con CMPD arruolati tra il 1987 ed il 1997 e seguiti prospetticamente per almeno 12 mesi presso l'Ambulatorio dello Scompensio Cardiaco³⁴. Il 90% dei pazienti era in trattamento con ACE-inibitori (dose equivalente di enalapril 27 ± 13 mg) e l'87% con beta-bloccanti (dose equivalente di metoprololo 143 ± 62 mg). All'arruolamento i pazienti sono stati classificati in tre gruppi in accordo con la severità della limitazione funzionale e della disfunzione ventricolare sinistra. Ventidue per cento dei pazienti appartenevano al gruppo 1, con malattia più severa (classe NYHA III-IV), 63% al gruppo 2, di gravità intermedia (classe NYHA I-II + FEVS < 40%), 15% al gruppo 3 con malattia più lieve (classe NYHA I-II + FEVS $\geq 40\%$).

Dopo 24 ± 12 mesi di trattamento 10% dei pazienti sono stati riclassificati nel gruppo 1, 43% nel gruppo 2 e 31% nel gruppo 3. Il 16% dei casi, asintomatico e con normalizzazione della funzione e dimensioni del ventricolo sinistro, sono stati inseriti nel gruppo 4. La sopravvivenza libera da TC nei quattro gruppi, a partire dal controllo a 2 anni, è risultata rispettivamente del 59, 81, 93 e 95% a 4 anni e del 31, 64, 83 e 94% a 8 anni ($p < 0.0001$) (Fig. 4). All'ultimo controllo il 57% dei pazienti risultava stabile dal punto di vista clinico-strumentale rispetto alla classificazione a 24 mesi, il 10% era migliorato, mentre il 33% era significativamente peggiorato.

Una normalizzazione clinico-strumentale (classe NYHA I + FEVS $\geq 50\%$ + diametro telediastolico ven-

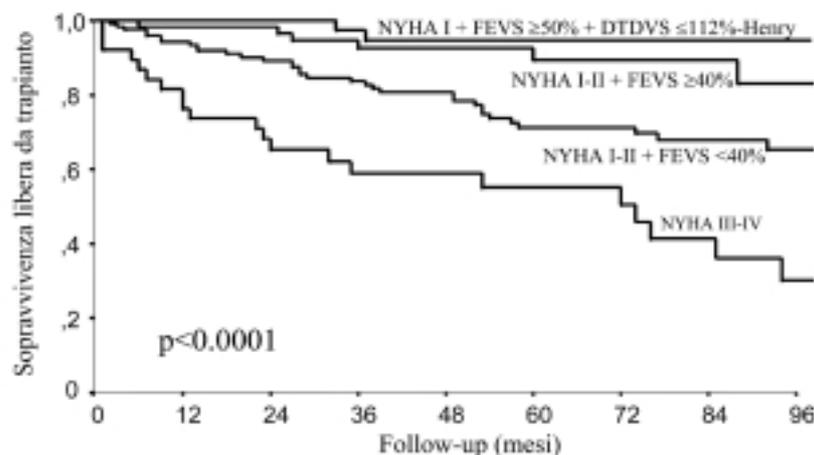


Figura 4. Curve di sopravvivenza libera da trapianto in pazienti classificati sulla base della risposta clinico-strumentale dopo 2 anni di terapia in quattro gruppi. Gruppo 1: classe NYHA III-IV; gruppo 2: classe NYHA I-II e frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) < 40%; gruppo 3: classe NYHA I-II e FEVS $\geq 40\%$; gruppo 4: classe NYHA I + FEVS $\geq 50\%$ + diametro telediastolico ventricolare sinistro (DTDVS) $\leq 112\%$ del normale secondo la formula di Henry⁶.

tricolare sinistro $\leq 112\%$ del limite normale calcolato con formula di Henry) in terapia ottimizzata è stata dimostrata nel 25% dei pazienti in almeno un controllo clinico-strumentale nel corso del follow-up. L'incidenza di nuovi casi di normalizzazione era risultata maggiore a 12 (7%) ed a 24 mesi (11%), mentre la prevalenza risultava massima tra 24 e 48 mesi (16%). Una diagnosi di malattia in una fase preclinica o entro 6 mesi dalla comparsa dello SC (odds ratio 1.75, $p = 0.002$), l'assenza di un blocco di branca sinistro (odds ratio 0.60, $p = 0.009$) ed un minore diametro telediastolico ventricolare sinistro (odds ratio 0.94, $p = 0.02$) risultavano i parametri predittivi indipendenti di normalizzazione clinico-strumentale. Tuttavia, anche in questi pazienti con eccezionale risposta clinico-strumentale emergeva una progressiva tendenza al peggioramento nel corso del follow-up in più della metà dei casi. Globalmente, dei 69 pazienti con "apparente guarigione" solo 26 (38%) mantenevano tale stato all'ultimo controllo.

Recentemente è stato analizzato il significato clinico e prognostico delle variazioni precoci dei parametri eco-Doppler di funzione ventricolare in trattamento ottimizzato. Dopo 6 mesi i pazienti dimostravano un significativo miglioramento dei volumi e della geometria del ventricolo sinistro, dell'area dell'atrio sinistro e dell'estensione dell'insufficienza mitralica al color Doppler. Significativamente migliorata era anche la funzione di pompa del ventricolo sinistro e destro ed il tempo di decelerazione dell'onda E al Doppler transmitralico. Tali variazioni sono risultate più evidenti nel sottogruppo di pazienti più severi, ma dimostravano una nuova tendenza al peggioramento a lungo termine³⁵.

Particolare interesse è stato poi rivolto all'insufficienza mitralica funzionale, considerata un fattore prognostico negativo in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra³⁶. Nella nostra casistica³⁷, un'insufficienza mitralica significativa (grado 2-4+, area del jet al color Doppler $> 4 \text{ cm}^2$) è stata riscontrata nel 33% dei casi. Essa correlava con una peggiore classe funzionale, una maggiore dilatazione del ventricolo e dell'atrio sinistro, una più severa disfunzione ventricolare sinistra e destra ed una maggior frequenza del pattern di riempimento restrittivo ($p < 0.05$). L'insufficienza mitralica si era ridotta in maniera significativa ai controlli in trattamento ottimizzato, in particolare nel sottogruppo di pazienti con insufficienza mitralica più severa (area del jet da 6.5 ± 2.8 a $3.6 \pm 4.4 \text{ cm}^2$, $p < 0.0001$), rimanendo stabile ai controlli successivi.

All'analisi multivariata sulla sopravvivenza libera da TC che includeva sia i dati alla prima valutazione che quelli a 6 mesi in terapia ottimizzata, solo i parametri ottenuti a 6 mesi sono risultati significativamente correlati con la prognosi, ed in particolare la FEVS, l'area dell'insufficienza mitralica e dell'atrio sinistro e la frazione di accorciamento delle aree del ventricolo destro³⁷. In accordo con le conclusioni di un recente studio in pazienti trattati con terapia betabloccante³⁸ una

precoce reversibilità del rimodellamento e della disfunzione ventricolare e dell'insufficienza mitralica in terapia ottimizzata fornisce utili informazioni prognostiche.

Significato prognostico del riempimento ventricolare sinistro

Uno dei primi impieghi clinici dell'ecocardiografia Doppler è stato lo studio del riempimento ventricolare sinistro attraverso l'analisi della curva Doppler di flusso transmitralico. Lo spettro di alterazioni varia dal quadro da "anormale rilasciamento" (caratterizzato da onda E di velocità ridotta con lenta decelerazione ed onda A prevalente), al quadro opposto, detto "pattern restrittivo", con prevalenza dell'onda E e rapida decelerazione, che si riscontra in caso di ridotta compliance ventricolare³⁹.

Numerosi studi hanno dimostrato in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare una correlazione tra presenza di un pattern restrittivo ed una pressione capillare polmonare elevata^{40,41}, una classe funzionale NYHA avanzata ed un ridotto consumo miocardico di ossigeno al test da sforzo^{42,43}.

Il significato prognostico del pattern restrittivo è stato dimostrato dal nostro gruppo nella CMPD⁴⁴ in una popolazione di 79 pazienti del Registro. Il gruppo di pazienti con pattern restrittivo (46%) presentava segni clinici e strumentali compatibili con uno stadio più avanzato di malattia. I dati più interessanti di questo studio sono derivati dall'analisi della sopravvivenza libera da TC. Durante un follow-up di 22 ± 14 mesi, tutti i pazienti deceduti o trapiantati presentavano all'arruolamento un pattern restrittivo, che risultava la più potente variabile prognostica indipendente. Una successiva analisi⁴⁵ dell'evoluzione a breve termine del riempimento ventricolare sinistro in 110 pazienti consecutivi con CMPD ha dimostrato, dopo 3 mesi di terapia con ACE-inibitori e betabloccanti, la regressione del pattern restrittivo in più della metà dei casi, associata ad un progressivo miglioramento del quadro clinico-strumentale ed un'ottima sopravvivenza libera da TC (100% a 1 e 2 anni, 97% a 4 anni) (Fig. 5). Al contrario, il sottogruppo di pazienti con persistente pattern restrittivo manteneva una significativa disfunzione ventricolare sinistra sintomatica ed una ridotta sopravvivenza (65% a 1 anno, 46% a 2 anni e 13% a 4 anni) (Fig. 5). La persistenza di un pattern restrittivo in terapia ottimizzata è risultata un parametro predittivo più specifico ed accurato rispetto al suo riscontro solo alla diagnosi. Una rivalutazione ecocardiografica precoce in pazienti con pattern restrittivo appare quindi molto informativa dal punto di vista prognostico nella CMPD. Infine anche la ricomparsa tardiva di un riempimento restrittivo nel nostro Registro ed in accordo con altri autori su pazienti con SC di varia eziologia^{46,47} identifica un sottogruppo di pazienti ad elevato rischio di eventi.

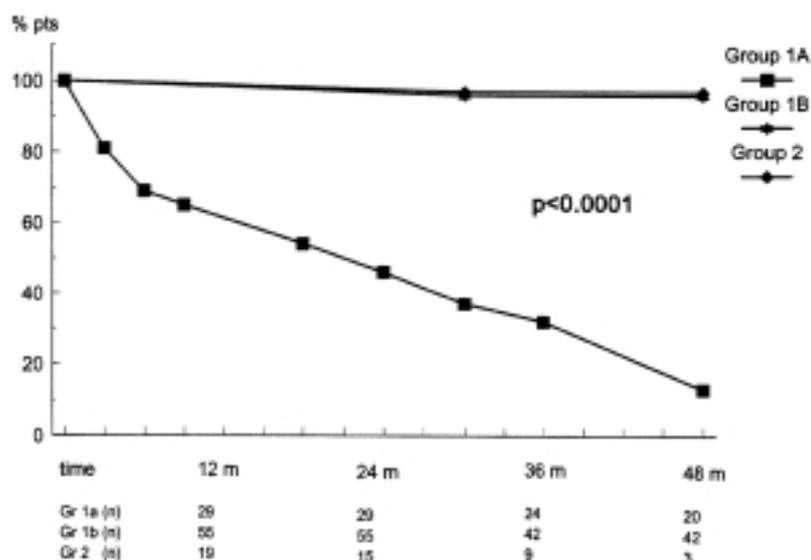


Figura 5. Curve di sopravvivenza libera da trapianto in 110 pazienti con cardiomiopatia dilatativa suddivisi in tre coorti sulla base della persistenza o regressione del pattern di riempimento del ventricolo sinistro di tipo restrittivo dopo 3 mesi di terapia ottimizzata. Gruppo 1A: riempimento restrittivo persistente; gruppo 1B: riempimento restrittivo reversibile; gruppo 2: riempimento non restrittivo. Da Pinamonti et al.⁴⁵, modificata.

Fattori predittivi di risposta alla terapia betabloccante

Nei primi anni '90, in assenza di trial conclusivi sull'efficacia del trattamento betabloccante, appariva prioritario l'obiettivo di identificare i potenziali responder da avviare al trattamento. In una esperienza su 94 pazienti, con severa disfunzione ventricolare sinistra (FEVS $27 \pm 9\%$) stabile dal punto di vista emodinamico, trattati per almeno 2 anni con metoprololo (126 ± 42 mg/die), sono stati analizzati i fattori predittivi di miglioramento clinico-strumentale¹⁷, definito secondo uno score basato sulla FEVS, sul diametro telediastolico, sui parametri Doppler di funzione diastolica, sulla capacità di esercizio e sulla classe funzionale NYHA.

La presenza di una lieve ipertensione (140/90-170/100 mmHg) risultava il più importante parametro predittivo di miglioramento (87 vs 39% dei pazienti normotesi; odds ratio 2.2, $p = 0.007$). Tra i pazienti con normale pressione arteriosa, quelli in classe NYHA I-II, con una FEVS non estremamente compromessa (tra 20 e 33%) ed una frequenza cardiaca più elevata mostravano una maggiore probabilità di miglioramento clinico-strumentale in terapia con betabloccanti.

Abbiamo successivamente analizzato più approfonditamente il rapporto tra frequenza cardiaca e miglioramento in una popolazione di 98 pazienti del nostro Registro⁴⁸. L'attivazione simpatica ed il consensuale incremento della frequenza cardiaca rappresentano infatti uno dei principali presupposti fisiopatologici dell'efficacia della terapia con farmaci betabloccanti^{49,50}. Le caratteristiche clinico-strumentali comuni erano rappresentate da un ritmo sinusale, una FEVS $\leq 40\%$ ed una storia di normale pressione arteriosa. Dopo stabi-

lizzazione clinica in terapia con digitale, diuretici ed ACE-inibitori, i pazienti sono stati trattati con metoprololo a dosi crescenti (dose media finale 149 ± 59 mg/die) e sono stati classificati dopo 2 anni dall'inizio del trattamento betabloccante in migliorati (49%) o non migliorati (51%) in base allo score clinico-strumentale sopra descritto.

Il confronto tra questi due gruppi ha ribadito come la frequenza cardiaca a riposo rappresenti uno dei principali parametri predittivi di miglioramento dopo inizio della terapia betabloccante. Tuttavia, tale relazione appare complessa e non lineare. La probabilità di miglioramento risultava direttamente proporzionale alla frequenza cardiaca fino ad un limite di 100-120 b/min, superato il quale tale probabilità scendeva rapidamente. Un simile rapporto si riproduceva in particolar modo nei pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra, caratterizzati da una maggiore attivazione neuroendocrinale. È probabile quindi che nei pazienti con tachicardia sinusale $> 100-120$ b/min, la frequenza cardiaca perda il suo significato predittivo di miglioramento, essendo piuttosto espressione del severo e scarsamente reversibile impegno clinico-emodinamico.

Infine è stato analizzato con tecniche morfometriche su biopsia endomiocardica il ruolo della fibrosi endomiocardica in un sottogruppo di 45 pazienti con CMPD⁵¹. In questo studio la fibrosi non risultava significativamente correlata né allo stadio della malattia, né alla risposta alla terapia betabloccante. Tuttavia, mentre la fibrosi pericellulare era ugualmente distribuita tra responder e non responder alla terapia, la forma perivascolare e/o focale risultava correlata ad una probabilità di miglioramento lievemente più elevata (odds ratio 5.23), anche se non statisticamente significativa all'analisi multivariata.

Ruolo prognostico dello studio della riserva contrattile nella cardiomiopatia dilatativa

Un lavoro del nostro gruppo recentemente pubblicato⁵² ha analizzato il significato prognostico della risposta al test eco-dobutamina in un gruppo di pazienti consecutivi con CMPD. Alcuni studi recenti hanno dimostrato un significato prognostico favorevole di una risposta al farmaco nella CMPD⁵³⁻⁵⁵. Nella nostra analisi il test eco-dobutamina è stato eseguito alla diagnosi prima di iniziare il trattamento betabloccante. Il test è stato considerato positivo in presenza di un significativo miglioramento della FEVS (> 10 punti) e di una regressione del pattern restrittivo (se presente nella valutazione di base). La risposta positiva al test (43%) si correlava ad un quadro clinico-strumentale meno severo ed a una migliore sopravvivenza libera da TC (100% a 1 e 2 anni, 92% a 3 anni, rispetto a 69% a 1 e 2 anni e 56% a 3 anni, $p = 0.009$). Tuttavia, la risposta al farmaco in acuto non risultava predittiva di miglioramento della funzione ventricolare in terapia betabloccante, mentre predittiva era l'assenza di un blocco di branca sinistro all'elettrocardiogramma ed una dose più elevata del betabloccante. Pur risultando un significativo parametro prognostico all'analisi multivariata, la risposta al test non sembrava dimostrare un rilevante potere prognostico additivo rispetto alle comuni variabili clinico-strumentali, e quindi di limitato impiego clinico nella selezione dei pazienti per TC.

Le aritmie ventricolari e la morte improvvisa

La valutazione del ruolo prognostico delle aritmie ventricolari complesse è sicuramente controversa. Benché alcuni autori abbiano riportato una correlazione significativa tra frequenza e grado di complessità delle aritmie ventricolari e l'incidenza di morte cardiaca improvvisa^{56,57} altri non hanno confermato tale correlazione^{12,58}. Hofmann et al.⁵⁶ e Meinertz et al.⁵⁷ hanno dimostrato che le aritmie ventricolari complesse (> 20 coppie nelle 24 ore e/o > 20 episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta nelle 24 ore nello studio di Meinertz et al.) predicono un'elevata probabilità di morte improvvisa in presenza di una FEVS < 40%.

La stimolazione elettrica programmata non sembra avere nei pazienti con CMPD un ruolo predittivo di morte improvvisa⁵⁹. In una nostra esperienza condotta negli anni 1989-1996, avevamo studiato prospetticamente il significato prognostico dei dati elettrocardiografici ed aritmologici in 78 pazienti consecutivi con CMPD e senza storia di aritmie ventricolari sintomatiche⁶⁰. All'arruolamento e prima di iniziare una terapia betabloccante (successivamente estesa al 90% dei casi) e/o antiaritmica (amiodarone o sotalolo nel 36% dei casi) discriminanti prognostiche predittive di sopravvivenza libera da TC risultavano la FEVS (sopravvivenza a 8 anni del 64% nel gruppo con FEVS < 30%, vs

89% in quello con FEVS $\geq 30\%$, $p < 0.05$) e la durata dell'intervallo HV (61% se HV > 55 ms vs 88% se HV ≤ 55 ms, $p < 0.01$), mentre quelle predittive di sopravvivenza libera da morte improvvisa e tachicardia ventricolare sostenuta erano il blocco di branca sinistro (sopravvivenza a 8 anni 61% con blocco di branca sinistro, vs 95% senza blocco di branca sinistro, $p < 0.05$) e la durata dell'intervallo HV (74% se HV > 55 ms, vs 98% se HV ≤ 55 ms, $p = 0.01$). La presenza di tachicardie ventricolari non sostenute, potenziali tardivi e tachicardie ventricolari inducibili allo studio elettrofisiologico e la percentuale morfometrica di fibrosi endomiocardica non dimostravano invece significatività prognostica.

La severità della disfunzione ventricolare sinistra è stata indicata come un parametro predittivo indipendente non solo di morte totale ma anche improvvisa^{61,62}. Nello studio ESVEM⁶¹ una riduzione di 5 punti della FEVS si associava ad un incremento del rischio di eventi aritmici fatali del 15%. Anche la dilatazione ventricolare sinistra sembrava identificare un sottogruppo di pazienti a rischio elevato⁶³. Nello studio di Grimm et al.⁶³, particolarmente elevato era il rischio aritmico nei pazienti con diametro telediastolico ventricolare sinistro > 70 mm e tachicardia ventricolare non sostenuta.

La variabilità dei trattamenti e dell'andamento della malattia ed il tempo generalmente lungo che intercorre tra la prima osservazione e l'evento finale sono solo alcune delle ragioni di difficoltà nell'identificare i parametri predittivi di morte improvvisa nel singolo paziente. La nostra analisi⁶⁴ è stata condotta su 343 pazienti consecutivi arruolati dal 1978 al 1997 nel Registro. Il rischio cumulativo di eventi (decesso, TC e morte improvvisa "abortita") è risultato del 30% a 5 anni e del 54% a 10 anni (6.43 eventi/100 pazienti-anno) (Fig. 6).

Al contrario della morte per SC (ridottasi da 4.93/100 pazienti-anno nei primi 5 anni a 1.58/100 pazienti-anno successivamente, $p = 0.006$), l'incidenza di morte improvvisa si concentrava nei primi mesi di follow-up ed a lungo termine (da 1.44/100 pazienti-anno nei primi 5 anni a 2.38/100 pazienti-anno successivamente, $p = \text{NS}$), diventando la prima causa di morte nei pazienti con follow-up > 5 anni. Il fenomeno poteva essere almeno in parte spiegato dall'elevata probabilità iniziale di miglioramento clinico-strumentale in terapia con ACE-inibitori e betabloccanti¹⁷ con conseguente riduzione principalmente del rischio di morte per SC ed un aumento del numero e del tempo di esposizione dei pazienti a rischio di morte improvvisa.

È interessante rilevare come, mentre nessuna variabile alla prima valutazione risultava predittiva di morte improvvisa, al contrario, la persistenza all'ultimo controllo di una marcata dilatazione (diametro telediastolico ventricolare sinistro ≥ 38 mm/m²) associata ad una severa disfunzione del ventricolo sinistro (FEVS $\leq 30\%$) risultavano fattori predittivi indipendenti ($p = 0.010$) di morte improvvisa ad 1 anno. La terapia beta-

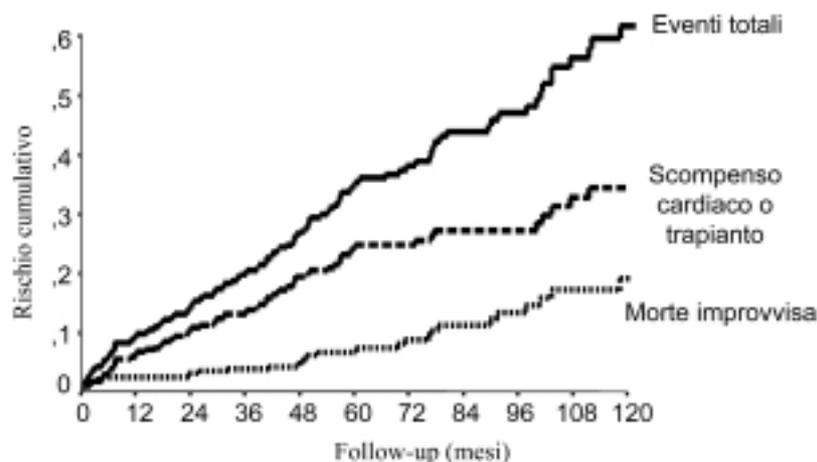


Figura 6. Curve di sopravvivenza per mortalità totale e trapianto cardiaco, morte per scompenso o trapianto cardiaco e morte improvvisa in 343 pazienti arruolati nel Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste dal 1978 al 1997. Da Zecchin et al.⁶⁴, con il permesso dell'Editore.

bloccante si associava inoltre ad un rischio ridotto di morte improvvisa (anche se solo ai limiti della significatività statistica).

Alla luce di questa esperienza, sono state poste indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico in prevenzione primaria in un gruppo di pazienti selezionati con CMPD, considerati "ad elevato rischio" di morte improvvisa. Tale popolazione attualmente consiste di 27 pazienti con lunga storia di malattia, clinicamente stabili in terapia medica ottimizzata, severa disfunzione e dilatazione ventricolare sinistra (FEVS $\leq 30\%$, diametro telediastolico ventricolare sinistro ≥ 70 mm), storia di tachicardie ventricolari non sostenute ed in 4 pazienti con familiarità per morte improvvisa⁶⁵. I dati preliminari dimostrano un'elevata incidenza (41%) di interventi appropriati del defibrillatore a 12 mesi dall'impianto. Pur non potendo considerare tutti gli interventi appropriati del defibrillatore paragonabili alla morte improvvisa, appare evidente in questa nostra esperienza preliminare l'utilità del device in un sottogruppo di pazienti ad elevato rischio di morte improvvisa.

Un altro punto interessante da considerare di questo studio è il dato di una maggiore frequenza della terapia digitalica all'ultimo controllo nei pazienti deceduti improvvisamente (96 vs 69% rispettivamente, $p < 0.05$). Tale osservazione, in accordo con l'aumento degli eventi aritmici registrati nello studio DIG⁶⁶, in pazienti con prevalente eziologia ischemica, potrebbe suggerire uno sfavorevole rapporto rischio-beneficio di tale terapia almeno nei pazienti in uno stadio meno avanzato della malattia.

Prendendo spunto da tale osservazione, abbiamo quindi analizzato l'effetto della sospensione della terapia digitalica in 94 soggetti con CMPD migliorati (classe NYHA I, FEVS $\geq 40\%$) dopo 2 anni di terapia medica ottimizzata con ACE-inibitori e betabloccanti⁶⁷. Secondo il giudizio clinico del cardiologo dell'Ambulatorio dello Scompenso Cardiaco, in 40 pazienti è sta-

ta sospesa la terapia digitalica (dose media 0.24 mg/die) mentre in 54 è stata mantenuta a lungo termine (dose media 0.26 mg/die). Al momento della sospensione della terapia digitalica, i pazienti dimostravano una minore dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra (diametro telediastolico ventricolare sinistro 30 ± 3 vs 32 ± 4 mm/m², $p = 0.02$; FEVS 51 ± 6 vs $48 \pm 7\%$, $p = 0.009$). A 4 anni, i due gruppi mostravano una simile e significativa tendenza al peggioramento dei sintomi (≥ 1 classe NYHA) e della funzione ventricolare sinistra (≥ 10 punti di FEVS). Inoltre la sospensione della digitale risultava correlata ad un rischio di eventi aritmici di quasi 5 volte inferiore al gruppo dei pazienti trattati cronicamente (odds ratio 0.21, $p = 0.002$). Non è chiaro nella nostra casistica il ruolo favorente gli eventi aritmici di elevati livelli sierici di digossina.

Conclusioni

La disponibilità di un Registro prospettico a lungo termine su una consistente popolazione di pazienti arruolata sulla base di criteri clinici omogenei, ha permesso in questi anni di analizzare diversi aspetti della storia naturale e della prognosi dei pazienti con CMPD.

La prognosi di questa patologia rimane severa con una probabilità di morte o TC che si avvicina al 40% a 10 anni dalla diagnosi. Tuttavia, nel corso degli ultimi 20 anni, la disponibilità di farmaci sempre più efficaci nel trattamento dello SC, ed il loro inizio in una fase sempre più precoce della malattia, ha permesso di migliorare sensibilmente l'outcome, in particolare per una riduzione degli eventi secondari allo SC. Il miglioramento delle conoscenze in tema di eziologia genetica sta inoltre fornendo utili informazioni clinico-prognostiche nel sottogruppo di pazienti con familiarità. I programmi di screening familiare permettono un precoce riconoscimento della malattia nei portatori del difetto genico, permettendo talora un precoce intervento terapeutico.

L'utilizzo estensivo della terapia con ACE-inibitori e betabloccanti garantisce un significativo miglioramento in circa la metà dei pazienti ed una completa normalizzazione clinico-strumentale in circa un quarto dei casi. La risposta clinico-strumentale alla terapia ha un importante significato prognostico. Tuttavia, il miglioramento pur potendo persistere a lungo, è spesso transitorio e la maggioranza dei casi dimostra una significativa progressione clinica dopo 5-8 anni malgrado l'ottimizzazione terapeutica.

Il rischio di morte improvvisa cresce con il passare degli anni, in particolare nei pazienti con persistente o progressiva dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro a lungo termine. L'elevata frequenza di eventi aritmici maggiori nel lungo termine induce a mantenere uno stretto follow-up ed a prendere in considerazione il ruolo potenzialmente favorevole del defibrillatore automatico in prevenzione primaria per un sottogruppo selezionato di pazienti con CMPD.

Riassunto

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD), malattia del miocardio caratterizzata da dilatazione e disfunzione ventricolare, è un'importante causa di morbilità e mortalità. In questo lavoro vengono presentati i principali risultati ottenuti dall'analisi della storia naturale della CMPD su 581 pazienti arruolati negli ultimi 25 anni nel Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste e seguiti con controlli periodici.

La prognosi della CMPD è significativamente migliorata nel tempo, principalmente in conseguenza del trattamento ottimizzato, pur emergendo un'evidente eterogeneità sia nella forma familiare-genetica che in quella sporadica. Una diagnosi precoce ha permesso di identificare un sottogruppo di pazienti a rapida evoluzione fatale ed indicazioni a trapianto urgente, ottimizzando al contrario l'efficacia della terapia nel gruppo a prognosi più favorevole.

Una terapia a lungo termine con ACE-inibitori (nel 90% dei casi) e betabloccanti (nell'87%) si è associata ad un significativo miglioramento della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ed un *reverse remodeling* del ventricolo sinistro, con riduzione dell'insufficienza mitralica e regressione del pattern di riempimento restrittivo, in almeno il 50% dei pazienti dopo 2 anni di trattamento, con una transitoria "normalizzazione" dei parametri nel 16% dei casi. La risposta al trattamento ha dimostrato un notevole impatto prognostico. La sopravvivenza libera da trapianto a 8 anni, a partire dalla valutazione clinico-strumentale a 2 anni, è risultata del 31% nei pazienti con persistente classe NYHA III-IV, del 64% in classe NYHA I-II e FEVS $\leq 40\%$, dell'83% in classe NYHA I-II e FEVS $> 40\%$ e del 94% nei pazienti "normalizzati" ($p < 0.0001$). Dopo 6-8 anni di follow-up, il 33% dei pazienti dimostrava un significativo peggioramento clinico-stru-

mentale, indipendentemente dall'iniziale risposta al trattamento.

Fattori predittivi di risposta favorevole all'associazione di una terapia betabloccante con gli ACE-inibitori sono risultati una storia di lieve ipertensione, il trattamento in una fase precoce della malattia ed una tachicardia sinusale. La morte improvvisa ha dimostrato un'incidenza crescente nel lungo termine, in particolare nei casi con persistente o progressiva dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra. Un attento approccio farmacologico (ottimizzazione della terapia betabloccante, sospensione o riduzione di dose della digitale) ed un selettivo approccio non farmacologico (defibrillatore automatico in prevenzione primaria) appaiono misure potenzialmente efficaci sulla morte improvvisa a lungo termine.

In conclusione, l'analisi del Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste ha fornito negli ultimi 25 anni utili informazioni sulla storia naturale della CMPD, confermando l'importanza di un approccio rigoroso alla diagnosi e di un follow-up sistematico a lungo termine in terapia ottimizzata.

Parole chiave: Betabloccanti; Cardiomiopatia dilatativa; Morte cardiaca improvvisa; Prognosi.

Appendice

Gruppo di Studio sulle Malattie del Miocardio

Rossana Bussani, Fulvio Camerini, Elisa Carniel, Milla Davanzo, Cinzia Di Chiara, Andrea Di Lenarda, Lorella Dreas, Dario Gregori, Gerardina Lardieri, Fulvia Longaro, Laura Massa, Luisa Mestroni, Daniela Miani, Michele Moretti, Tullio Morgera, Andrea Perkan, Bruno Pinamonti, Cristina Pitzorno, Serena Rakar, Gastone Sabbadini, Alessandro Salvi, Giulio Scherl, Laura Vitali-Serdoz, Furio Silvestri, Gianfranco Sinagra, Cristiana Zanchi, Massimo Zecchin.

Bibliografia

1. 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.
2. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989; 80: 564-72.
3. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 181-90.
4. Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A, et al. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. *Eur Heart J* 1997; 18: 117-23.
5. Gavazzi A, De Maria R, Porcu M, et al. Cardiomiopatia dilatativa: una nuova storia naturale? L'esperienza dello Studio Multicentrico Italiano Cardiomiopatie (SPIC). *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1109-25.
6. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for

- the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 93-102.
7. Gavazzi A, Lanzarini L, Cornalba C, et al. Dilated (congestive) cardiomyopathy. *G Ital Cardiol* 1984; 14: 492-8.
 8. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-6.
 9. Komajda M, Jais JP, Reeves F, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 824-31.
 10. Di Lenarda A, Secoli G, Perkan A, et al. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: 46-51.
 11. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-33.
 12. Diaz RA, Obasohan A, Oakley CM. Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1987; 58: 393-9.
 13. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, et al. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population-based study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 117-23.
 14. Di Lenarda A, Hlede S, Sabbadini G, et al. Il miglioramento della prognosi nella cardiomiopatia dilatativa idiopatica: il ruolo della diagnosi precoce e della terapia medica ottimizzata. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1452-62.
 15. Sinagra G, Sabbadini G, Di Lenarda A, et al. Come è cambiata la terapia medica dello scompenso cardiaco alla luce dei grandi trial clinici. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 97-115.
 16. Di Lenarda A, Sabbadini G, Gortan R, et al. Has the prognosis of idiopathic dilated cardiomyopathy improved in the community? The Heart Muscle Disease Registry of Trieste. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 169A.
 17. Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, et al. Metoprolol in dilated cardiomyopathy: is it possible to identify factors predictive of improvement? *J Card Fail* 1996; 2: 87-102.
 18. Sinagra G, Boccanelli S, Camerini F, et al. Beta-bloccanti nello scompenso cardiaco. Esperienze e suggerimenti per l'impiego clinico. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 61-70.
 19. Di Lenarda A, Goliani P, Grella M, Sabbadini G, Driussi M, Sinagra G. Le statistiche ospedaliere come strumento di studio epidemiologico: lo scompenso cardiaco a Trieste. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 58-70.
 20. Levy D, Kenchaiah S, Larson M, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1347-402.
 21. Massa L, Vitali-Serdoz L, Di Lenarda A, et al. Prognostic stratification and long-term follow-up of optimally treated patients with ischemic cardiomyopathy. The Trieste Heart Failure Registry. (abstr) *Eur J Heart Fail* 2002; 1 (Suppl 1): 18.
 22. Steimle AE, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy after referral for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 553-9.
 23. Di Lenarda A, Sinagra G, Sabbadini G, et al. Long-term follow-up in asymptomatic dilated cardiomyopathy treated with beta-blockers. The Heart Muscle Disease Registry of Trieste. (abstr) *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl): 637.
 24. Michels VV, Moll PP, Miller FA, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 77-82.
 25. Grunig E, Tasman JA, Kucherer H, Franz W, Kubler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 186-94.
 26. Gregori D, Rocco C, Miodic S, Mestroni L. Estimating the frequency of familial dilated cardiomyopathy in the presence of misclassification errors. *J Appl Stat* 2001; 28: 53-62.
 27. Sinagra G, Di Lenarda A, Brodsky GL, et al, for the Heart Muscle Disease Study Group. New insights into the molecular basis of familial dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2001; 2: 280-6.
 28. Kamisago M, Sharma SD, De Palma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 343: 1688-96.
 29. Brodsky GL, Muntoni F, Miodic S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L. A lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation* 2000; 101: 473-6.
 30. Jacobs PM, Hanson EL, Crispell KA, et al. Novel lamin A/C gene mutations in two families with dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *J Card Fail* 2001; 7: 249-56.
 31. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 981-90.
 32. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 771-80.
 33. Cintron G, Johnson G, Francis G, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): 17-23.
 34. Driussi M, Di Lenarda A, Sabbadini G, et al. Valore prognostico della risposta alla terapia ottimizzata nella cardiomiopatia dilatativa. Il Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste. (abstr) *Ital Heart J* 2001; 2 (Suppl 2): 57.
 35. Gortan R, Pinamonti B, Di Lenarda A, Sabbadini G, Driussi M, Sinagra G. Reverse left ventricular remodeling in optimally treated dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic significance. (abstr) *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (Suppl 1): 1.
 36. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144: 524-9.
 37. Pinamonti B, Gortan R, Di Lenarda A, Carniel E, Vitali-Serdoz L, Sinagra G. Functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy: evolution in tailored medical treatment and prognostic significance. (abstr) *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (Suppl 1): 1.
 38. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Giubbini R, Manca C, Dei Cas L. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J* 2003; 145: 292-9.
 39. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-40.
 40. Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1630-7.
 41. Pozzoli M, Capomolla S, Pinna G, Cobelli F, Tavazzi L. Doppler echocardiography reliably predicts pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure with and without mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 883-93.
 42. Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation

- to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1288-95.
43. Tabet JY, Logeart D, Geyer C, et al. Comparison of the prognostic value of left ventricular filling and peak oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1864-71.
 44. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 808-15.
 45. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-12.
 46. Traversi E, Pozzoli M, Cioffi G, et al. Mitral flow velocity changes after 6 months of optimized therapy provide important hemodynamic and prognostic information in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1996; 132: 809-19.
 47. Temporelli PL, Corrà U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1591-7.
 48. Perkan A, Di Lenarda A, Sinagra G, et al. Predictive value of heart rate in dilated cardiomyopathy treated with metoprolol. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 1106-12.
 49. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
 50. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
 51. Sinagra G, Rakar S, Zecchin M, et al. Nonpredictive value of fibrosis in dilated cardiomyopathy treated with metoprolol. *Cardiovasc Pathol* 1996; 5: 21-8.
 52. Pinamonti B, Perkan A, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G. Dobutamine echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 49-61.
 53. Scrutinio D, Napoli V, Passantino A, Ricci A, Lagioia R, Rizzon P. Low-dose dobutamine responsiveness in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to exercise capacity and clinical outcome. *Eur Heart J* 2000; 21: 927-34.
 54. Ramahi TM, Longo MD, Cadariu AR, et al. Dobutamine-induced augmentation of left ventricular ejection fraction predicts survival of heart failure patients with severe non-ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 849-56.
 55. Pratali L, Picano E, Otasevic P, et al. Prognostic significance of the dobutamine echocardiography test in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1374-8.
 56. Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, et al. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 1988; 116: 1455-63.
 57. Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, et al. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 902-7.
 58. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903-8.
 59. Das SK, Mordy F, Di Carlo L, et al. Prognostic usefulness of programmed ventricular stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy without symptomatic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 58: 998-1000.
 60. Morgera T, Di Lenarda A, Rakar S, et al. Substrate and prognostic impact of ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy. (abstr) *Eur J Heart Fail* 2002; 1 (Suppl 1): 63.
 61. Caruso AC, Marcus FI, Hahn EA, et al. Predictors of arrhythmic death and cardiac arrest in the ESVEM trial. *Circulation* 1997; 96: 1888-92.
 62. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
 63. Grimm W, Hoffmann JJ, Muller HH, Maisch B. Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 780-7.
 64. Zecchin M, Di Lenarda A, Bonin M, et al. Incidence and predictors of sudden cardiac death during long term follow-up in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical therapy. *Ital Heart J* 2001; 2: 213-21.
 65. Di Lenarda A, Zecchin M, Petz E, et al. Primary prevention of sudden death in patients with dilated cardiomyopathy: preliminary data from the Registry of Heart Muscle Disease of Trieste. (abstr) *Eur J Heart Fail* 2002; 1 (Suppl 1): 65.
 66. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
 67. Di Lenarda A, Driussi M, Carniel E, et al. Digoxin withdrawal in dilated cardiomyopathy patients following improvement on optimal medical treatment including chronic beta-blockade. (abstr) *Circulation* 2002; 106 (Suppl II): II-613.