

# Rassegne

## L'iter diagnostico nella cardiomiopatia dilatativa: come migliorare la caratterizzazione clinica ed eziopatogenetica

Andrea Di Lenarda, Eloisa Arbustini\*

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti", Trieste, \*Area Trapiantologica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, e Area Genetica ANMCO

The diagnosis of dilated cardiomyopathy is the result of a complex and systematic analysis of patients and familial history, clinical data and instrumental evaluation. In the traditional diagnostic procedure of idiopathic dilated cardiomyopathy, echocardiography represents the most important tool, thanks to its large spreading, low cost and fair reproducibility. Echocardiography can well evaluate the typical morphological and functional abnormalities of dilated cardiomyopathy. However, left ventricular dysfunction can also be found in other diseases and non-invasive evaluation alone does not allow for an accurate diagnostic characterization. Thus, for a definitive diagnosis, invasive study with coronary angiography is usually required due to the relevance of etiological characterization from a therapeutic and prognostic point of view. The diagnostic role of other non-invasive studies is limited, considering their cost and limited availability.

Endomyocardial biopsy has become a useful diagnostic tool for the investigation and treatment of myocardial diseases. Mainly, its role is irreplaceable in the diagnosis of acute myocarditis, particularly in selected cases of recent-onset heart failure with relevant left ventricular dysfunction and sustained ventricular arrhythmias. Furthermore, the information derived from endomyocardial biopsy is increased by the number of methodologies we apply. Thus, it is necessary for traditional histology (Dallas criteria) to be completed by immunohistochemical ultrastructural and molecular biological techniques, which can improve the accuracy of the analysis. As regards the therapeutic perspectives, endomyocardial biopsy may have a role in a few clinical cases, despite the persistent perplexity about the effective treatment of active myocarditis. The identification of therapeutic options for the patient should be the final result of a close cooperation between clinicians and pathologists. Finally, in patients with heart failure, an infiltrative disease, mitochondrial cardiomyopathy and other heart muscle diseases (dystrophinopathies, dystrophin-associated glycoprotein disease, laminopathies, emerinopathies) could be better and thoroughly analyzed through an endomyocardial biopsy, with a significant diagnostic, and prognostic contribution.

Dilated cardiomyopathy is considered to be the final common phenotype of a heterogeneous group of disorders as viral infections, autoimmune disorders or genetic abnormalities. A familial trait is present in at least 25-30% of cases, indicating a major role of genetic factors. As a matter of fact, some apparently sporadic cases may also have a genetic background, as a result of new mutations, low penetrance of the disease or in case of low informative families. However, in a large number of patients, the cause of the disease is still unknown.

From a clinical point of view, sporadic and familial cases are not easily distinguishable, generally showing a low phenotypic heterogeneity of the disease, at least regarding the main clinical findings of heart failure and left ventricular dysfunction. In fact, different genetic, metabolic or structural defects can lead to a common phenotype of myocardial damage. On the other hand, some phenotypic characteristics (i.e. atrioventricular block), the pattern of genetic transmission, and molecular genetic findings have allowed the characterization of different forms of familial dilated cardiomyopathy, suggesting genetic heterogeneity.

The risk of disease has been estimated as high as 20% in relatives of familial cases, which is significantly higher than in the normal population. Taking into account that dilated cardiomyopathy can be clinically not evident due to its low penetrance (in particular in the young population), a reproducible and reliable method for the diagnosis of familial forms is of the utmost importance in the management of the disease. In order to discuss this issue, consensus guidelines for the diagnosis and screening of familial dilated cardiomyopathy have been proposed; they should be implemented on the basis of knowledge progressively emerging from research.

There is no doubt that the rigorous approach used in defining the prevalence of familial diseases and identifying asymptomatic subjects is based on a clinical and non-invasive screening of first-degree family members of consecutive index patients. The family screening should be followed up every 2 to 3 years, in particular in unaffected relatives (in absence of a molecular diagnosis) in order to exclude a late onset of the disease. A systematic clinical evaluation of the neuromuscular apparatus should be included, due to the frequent and sometimes subtle involvement of the striated muscle.

Familial dilated cardiomyopathy is commonly inherited as autosomal dominant trait; less frequently, the disease is autosomal recessive, X-linked or matrilineal, although the information on mol-

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Di Lenarda  
Dipartimento  
di Cardiologia  
Azienda Ospedaliera  
"Ospedali Riuniti"  
Piazza Ospedale, 1  
34100 Trieste  
E-mail:  
[dilenar@univ.trieste.it](mailto:dilenar@univ.trieste.it)

ecular diagnoses that can be provided to patients is limited to a few X-linked, autosomal dominant and matrilineal cases (overall, about 10% of all dilated cardiomyopathy patients).

The new clinical approach of familial dilated cardiomyopathy studies, based on the screening of family members, will bring to the cardiologist's attention both patients and relatives, and it will help to extend the clinical evaluation to subjects who are still healthy, thus making it possible to early identify and treat patients at risk.

In this issue of the *Italian Heart Journal Supplement*, we collected some important contributions on this topic written by various experts of the field, presenting a deep experience on the study, treatment and follow-up of patients with dilated cardiomyopathy. We sincerely thank them.

(*Ital Heart J Suppl* 2002; 3 (4): 375-377)

La diagnosi di cardiomiopatia dilatativa idiopatica è il risultato finale di un'analisi integrata di dati anamnestici personali e familiari e di dati clinici e strumentali. Nel processo diagnostico tradizionale della cardiomiopatia dilatativa idiopatica l'ecocardiografia rappresenta sicuramente il metodo più largamente utilizzato per la sua ampia disponibilità, per il basso costo e per la discreta riproducibilità. L'esame ecocardiografico può inoltre fornire alcuni indizi relativi alla diagnosi eziologica. Allo stato attuale delle conoscenze, comunque, la coronarografia mantiene un ruolo fondamentale nell'iter diagnostico dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa primitiva. I dati clinici e strumentali non invasivi non permettono, infatti, un'adeguata diagnosi differenziale tra cardiomiopatia dilatativa primitiva e cardiomiopatia su base ischemica, fondamentale sia dal punto di vista prognostico che terapeutico. Il ruolo delle altre metodiche non invasive è sicuramente più limitato a causa dei maggiori costi e della minore disponibilità.

La biopsia endomiocardica è a tutt'oggi una metódica il cui impiego clinico appare ancora controverso, sebbene il suo contributo diagnostico sia insostituibile in alcune condizioni specifiche. Nell'ambito dei pazienti con scompenso cardiaco, è probabile che mediante una selezione accurata dei pazienti con sospetta miocardite, con malattie da accumulo, con cardiomiopatie mitocondriali e comunque con disordini rivelabili sul piano diagnostico con procedure immunoistochimiche (distrofopatie, difetti del complesso glicoproteico associato alla distrofina, laminopatie, emerinopatie) e molecolari (infezioni virali), essa apporti un significativo contributo prognostico e terapeutico.

Nei casi di sospetta miocardite, l'utilizzo routionario di criteri diagnostici ben definiti e rigorosi (criteri di Dallas) deve essere affiancato allo studio immunoistochimico per un'adeguata caratterizzazione dei marker di attivazione flogistica e per una sua corretta quantificazione. Una valutazione completa ed esaustiva del campione biotecnico permette di identificare i sottogruppi di pazienti candidabili a trattamento specifico e tale risultato è raggiungibile solo con una stretta collaborazione tra il clinico ed il patologo. Dalla biopsia endomiocardica, infine, è possibile ricavare anche informazioni importanti per l'identificazione dei geni coinvolti nelle forme familiari.

La cardiomiopatia dilatativa rappresenta infatti l'evoluzione finale comune di un eterogeneo gruppo di disordini del miocardio. Le principali ipotesi eziopatogenetiche prendono in considerazione fattori genetici, difetti del sistema immunitario e pregresse infezioni virali con persistenza dell'agente infettivo. La prevalenza della forma familiare negli studi prospettici è di almeno il 25-30%, ma spesso risulta molto variabile nelle diverse casistiche. Alcuni casi apparentemente sporadici in realtà possono essere attribuiti a fattori genetici, in quanto risultato di nuove mutazioni, così come di una bassa penetranza nei portatori, o in presenza di famiglie poco informative. Consistente rimane comunque il gruppo di pazienti in cui la cardiomiopatia è tuttora da considerarsi idiopatica e sporadica.

Dal punto di vista clinico i casi sporadici e quelli geneticamente determinati non sono affatto distinguibili, dimostrando in generale un basso grado di eterogeneità fenotipica della malattia, almeno relativamente al quadro fenotipico più frequente e caratterizzante, ovvero lo scompenso cardiaco cronico: difetti genetici diversi, insulti diversi, unici o multipli, possono generare lo stesso fenotipo. Questo è tuttavia un capitolo in evoluzione e stanno emergendo sempre più chiaramente elementi caratterizzanti associati alla scompenso capaci di orientare in modo sempre più mirato la ricerca almeno delle basi genetiche. Inoltre, in assenza di una valutazione clinica completa dei familiari dei pazienti è forte il rischio di errata classificazione tra forme sporadiche e familiari. I familiari di pazienti con cardiomiopatia dilatativa presentano infatti un rischio di malattia di circa il 20%, nettamente superiore a quello della popolazione generale. Inoltre, i criteri diagnostici di cardiomiopatia familiare sono un altro punto critico nell'identificazione della malattia per la comune presenza di forme iniziali e di dubbio inquadramento.

Non vi è dubbio che l'approccio più corretto è quello di uno screening clinico-strumentale sistematico esteso a tutti i pazienti ed ai loro familiari, indipendentemente dai dati derivati da una pur attenta anamnesi familiare con costruzione del pedigree. La valutazione deve essere condotta con accuratezza ponendo particolare attenzione anche al muscolo scheletrico considerata la possibile associazione con un interessamento neuromuscolare più o meno franco.

Stabilità la familiarità di una cardiomiopatia dilatativa, il primo approccio utile per il cardioterapista è quello di individuare variabilità fenotipica e marker clinici utili agli studi genetici allo scopo di ottenere una diagnosi molecolare su cui fondare programmi di diagnosi precoce in familiari non ancora affetti sul piano clinico ed eventuali trattamenti in una fase pre-sintomatica.

In futuro la possibilità di disporre di una diagnosi molecolare potrà permettere l'identificazione dei sog-

getti a rischio (portatori della mutazione) e probabilmente l'intervento terapeutico prima della comparsa della malattia, con la terapia genica o utilizzando terapie capaci di intervenire sui meccanismi molecolari della malattia.

Sono stati raccolti in questo progetto editoriale i contributi di autorevoli esperti dell'argomento, impegnati quotidianamente "sul campo" nello studio, trattamento e follow-up di pazienti con cardiomiopatie. A loro va il nostro sentito ringraziamento.