- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.182.45 Mon, 29 Apr 2024, 09:01:24

Cardiomiopatia dilatativa: eziologia, criteri clinici di diagnosi e screening della forma familiare

Umberto Startari, Matthew R.G. Taylor, Gianfranco Sinagra*, Andrea Di Lenarda*, Luisa Mestroni

*University of Colorado Cardiovascular Institute and Adult Medical Genetics Program, Department of Internal Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, USA, *Divisione di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Trieste*

Key words:
Dilated cardiomyopathy; Genetics; Guidelines.

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a heart muscle disease characterized by impaired contractility and dilation of the left ventricle or both ventricles. In a large proportion of patients, the cause of the disease is unknown and DCM is considered to be the final common phenotype of a heterogeneous group of disorders. Molecular studies carried out in specific DCMs have identified several metabolic and structural defects leading to a common phenotype of myocardial damage. Viral infection and autoimmune disorder can cause DCM. However, a familial trait is present up to 50% of cases, indicating a major role of genetic factors. The analysis of the phenotype, the pattern of genetic transmission, and molecular genetic findings have allowed the characterization of different forms of familial DCM, suggesting genetic heterogeneity. Furthermore, the risk of disease has been estimated as high as 20% in relatives of familial DCM patients, which is significantly higher than the normal population. Taking into account that DCM 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 critical in the management of the disease. To address this issue, consensus guidelines for the diagnosis and screening of familial DCM have been developed. The screening method for familial DCM is based on physical exam, electrocardiogram, and echocardiogram of first-degree relatives of affected subjects. The family screening should be followed-up every 2 to 3 years, in particular in unaffected relatives (in the absence of a molecular diagnosis), to exclude a late onset of the disease.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (4): 378-385)

© 2002 CEPI Srl

Questo lavoro è supportato dal National Health Institute (grant n. 1RO1HL69071-01), American Heart Association (grant n. 0250271N) e Muscular Dystrophy Association USA (grant n. PN0007056).
Il Dr. Startari è in congedo dall'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa.

Ricevuto il 18 febbraio 2002; accettato il 27 febbraio 2002.

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Luisa Mestroni

Molecular Genetics,CU-CVI Bioscience Park Center, # 150 12635 E. Montview Blvd Aurora, CO 80010-7116 USA
E-mail: Luisa.Mestroni@uchsc.edu

Introduzione

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) è una malattia del muscolo cardiaco caratterizzata da una riduzione della contrattilità e dalla dilatazione del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli[1]. Può essere "idiopatica", familiare/genetica, virale e/o immune, alcolica/tossica, o associata ad un'individuata malattia cardiovascolare il cui grado di disfunzione miocardica non sia spiegato da una condizione di sovraccarico o da un'estensione del danno ischemico[1]. A parte le forme associate ad agenti tossici o ad altre malattie sistemiche o cardiovascolari che possono simulare una CMPD, rimane un gruppo consistente di pazienti in cui la causa è idiopatica.

La CMPD è una causa relativamente comune di insufficienza cardiaca nelle società industrializzate ed importante causa di morbilità (espressa sotto forma di scompenso cardiaco e di aritmie) e di mortalità. È una delle principali indicazioni al trapianto cardiaco che, attualmente, costituisce l'unica terapia per gli stati avanzati della malattia. Negli Stati Uniti la prevalenza viene stimata intorno allo 0.04%[2] e l'incidenza varia da 0.005 a 0.006%[2,3]. La reale incidenza della CMPD è indubbiamente più alta (probabilmente intorno allo 0.2%), e ciò è dovuto al fatto che i soggetti possono rimanere asintomatici fino a che non compaiono i segni della disfunzione ventricolare. L'incidenza aumenta con l'età, ed i maschi sono affetti con una percentuale più alta rispetto alle femmine[2]. Le caratteristiche istologiche sono aspecifiche e consistono nell'ipertrofia cellulare miocardica associata a vario grado di fibrosi.

Eziologia genetica, immunitaria e virale

Si ritiene che la CMPD rappresenti l'evoluzione finale comune di un eterogeneo gruppo di disordini. Sono stati condotti degli studi sulle basi molecolari delle cardio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.182.45 Mon, 29 Apr 2024, 09:01:24

miopatie specifiche che supportano questa ipotesi e indicano che difetti metabolici e strutturali possono portare ad un comune fenotipo di dilatazione e disfunzione cardiaca. Le principali ipotesi eziopatogenetiche prendono in considerazione fattori genetici, alterazioni del sistema immunitario e pregresse infezioni virali con persistenza dell'agente infettivo.

Eziologia genetica. La presenza di familiarità nella CMPD depone a favore del ruolo importante svolto dai fattori genetici. La trasmissione ereditaria della malattia è molto frequente (20-50%)[4-7], e ciò indica che in gran parte dei casi la causa della malattia è un gene difettivo. I progressi della genetica molecolare hanno consentito di compiere passi fondamentali verso l'identificazione dei meccanismi molecolari della CMPD.

Ci sono tre categorie generali di meccanismi con cui l'alterata espressione genica può condurre a cambiamenti del fenotipo nei miociti cardiaci (Tab. I):
• difetto di un singolo gene responsabile della malattia;
• esistenza di geni modificatori responsabili di meccanismi patogenetici che, sommandosi al gene difettivo, possono variare la severità della malattia anche all'interno della stessa famiglia. Per esempio, alcune "varianti" dei componenti del sistema renina-angiotensina sembrano influenzare la severità dello scompenso cardiaco nella CMPD[8] e dell'ipertrofia nella cardiomiopatia ipertrofica[9];
• non adeguata espressione di geni completamente normali, come i meccanismi responsabili della progressiva disfunzione miocardica e del rimodellamento nelle CMPD secondarie.

L'analisi del fenotipo, del tipo di trasmissione genetica e se, disponibili, dei dati di genetica molecolare rilevano importanti differenze tra le differenti forme di CMPD familiare (Tab. II)[5,10-34]. La forma autosomica dominante con isolato interessamento cardiaco è la più comune[4,5,10]. Nella nostra popolazione[10] rappresenta il 56%, ed è caratterizzata spesso da scarsa dilatazione ventricolare e dalla presenza di anticorpi anticuore organospecifici (72% dei casi, contro il 15% nelle forme sporadiche e la sostanziale assenza nei controlli)[35]. L'attivazione del sistema immunitario sembra rappresentare un marker di questo tipo di CMPD familiare. Le metodiche di genetica molecolare hanno consentito finora l'identificazione di 15 localizzazioni cromosomiche (loci) contenenti i geni causa di CMPD. Attualmente sono stati identificati diversi geni causa della malattia (Tab. II). Ciò supporta l'ipotesi che meccanismi diversi possano condurre al fenotipo della CMPD. In particolare, alterazioni del sarcomero (quindi della contrattilità), del citoscheletro (quindi della resistenza meccanica) e delle vie metaboliche (quindi della produzione di energia) possono causare CMPD[36].

La CMPD recessiva, in cui entrambi i genitori sono clinicamente sani, è meno frequente (16%). I pazienti sono più giovani e presentano una prognosi peggiore ed un'elevata mortalità.

La CMPD autosomica dominante che esordisce con difetti di conduzione, aritmie e iniziale disfunzione ventricolare è più rara (2.6%). La malattia tende a progredire verso il peggioramento della contrattilità miocardica e lo scompenso cardiaco. Nella forma legata al cromosoma 1 sono state identificate mutazioni del gene che codifica la lamina A/C[24,28].

La CMPD trasmessa con il cromosoma X (X-linked) è la forma meglio conosciuta. Si presenta con una frequenza del 5-10% circa ed è 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 presentato è quello di una severa disfunzione miocardica nei maschi, in genere tra l'adolescenza ed i 30 anni ed assenza di sintomi (o comunque meno severi e ad insorgenza più tardiva) nelle femmine portatrici della mutazione. In questi pazienti pur osservando un lieve incremento della creatinfosfochinasi (CPK) non vi sono, per definizione, i sintomi della distrofia muscolare anche se la biopsia muscolare scheletrica riesce a dimostrare anormalità immunoistologiche che possono fornire un utile elemento di diagnosi. Le mutazioni del gene della distrofina che causano un interessamento cardiaco preminente sembrano essere localizzate nella regione 5' del gene e nell'esone 48[37,38].

Tabella I. I tre principali meccanismi attraverso i quali alterazioni dell'espressione genica possono influenzare lo sviluppo e la progressione della cardiomiopatia dilatativa.

Tipo di processo	Esempi
Mutazione genica causa primaria della malattia	α-actina cardiaca, desmina, distrofina, lamina A/C
Variazioni polimorfiche in geni modificatori	ACE, recettori β_2-adrenergici, ETA1R
Alterata espressione di geni normali (wild type)	Espressione ridotta: recettori β_1-adrenergici, α-MHC, SERCA-2 Espressione aumentata: ANP, β-MHC, ACE, TNF-α, endotelina, β-ARK

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ANP = peptide natriuretico atriale; ETA1R = recettore A_1 dell'endotelina; SERCA-2 = reticolo sarcoplasmatico Ca^{2+}-ATPasi; TNF-α = fattore di necrosi tumorale-α; α-MHC = catena pesante α della miosina cardiaca; β-ARK = chinasi del recettore β-adrenergico; β-MHC = catena pesante β della miosina cardiaca.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.182.45 Mon, 29 Apr 2024, 09:01:24

Tabella II. Classificazione clinica e genetica delle cardiomiopatie dilatative (CMPD) familiari.

Tipo	Frequenza (%)	Localizzazione cromosomica	Gene
Autosomica dominante	56	1q32[11,12] 2q31[13] 2q35[14] 6q12-q16[15] 9[16]	Troponina T cardiaca Titin[20] Desmina
Con prolasso mitralico		10q21-q23[17] 14q11.2-13[12] 15q14[18] 15q22.1[19]	 Metavinculin[21] β-MHC Actina cardiaca Tropomiosina
Autosomica recessiva	16		
Legata al cromosoma X	10	Xp21[22,23]	Distrofina
Autosomica dominante con interessamento muscolare scheletrico	7.7	1q11-q23[24,25] 5q33-34[26] 6q23[27]	Lamina A/C Sarcoglicano
Autosomica dominante con difetti di conduzione	2.6	1q1-q1[28] 2q14-q22[29] 3p22-p25[30]	Lamina A/C
Forme non classificabili	7.7		
Autosomica dominante noncompaction del ventricolo sinistro		Xq28[31] 6q23-q24[32]	G4.5 (tafazzin)
Autosomica recessiva con retinite pigmentosa e sordità neurosensoriale			
CMPD congenita		Xq28[33]	G4.5 (tafazzin)
CMPD mitocondriale		mtDNA[34]	

mtDNA = DNA mitocondriale; β-MHC = catena pesante β della miosina cardiaca.

Nella forma di CMPD autosomica dominante con interessamento muscolare l'interessamento cardiaco è costante (associato spesso a disturbi della conduzione, aritmie atriali e ventricolari) mentre l'interessamento muscolare è variabile potendo essere assente o presentare un quadro (in genere lieve) di distrofia muscolare di diverso tipo (Emery-Dreifuss, distrofia dei cingoli). I diversi fenotipi possono presentarsi anche nella stessa famiglia e i valori di CPK sono variabili potendo essere normali o patologici. Sono state riportate due localizzazioni cromosomiche per tale forma. Il nostro laboratorio ha identificato il gene responsabile della malattia che mappa sul cromosoma 1 e che codifica per la lamina A/C (che come l'actina e la distrofina è un filamento intermedio del citoscheletro)[24].

Eziologia autoimmune. Nelle CMPD sono state riscontrate anormalità dell'immunità cellulo-mediata, deficit della funzione dei linfociti T-suppressor e ridotta o assente attività delle cellule natural killer[39]. In un certo numero di pazienti è stato ipotizzato che la bassa attività dei linfociti T-suppressor possa essere legata ad una bassa produzione di anticorpi da parte dei linfociti B. Tuttavia, queste alterazioni del sistema immunitario non sono specifiche del tessuto cardiaco e non possono essere considerate come un fattore causale della malattia.

L'immunità umorale è stata studiata più estensivamente. È stata descritta la presenza di anticorpi anticuore organospecifici, così come di anticorpi rivolti contro i mitocondri cardiaci, la miosina, l'actina, il miolemma, le catene pesanti α e β della miosina caratterizzati questi ultimi da un'alta specificità nei confronti del muscolo cardiaco e dei dischi intercalari[40]. Sono stati anche descritti anticorpi rivolti contro i trasportatori dell'ADP e dell'ATP presenti sulla membrana mitocondriale[41] che sembrano interferire con la normale funzione dei canali del calcio della membrana. Questi anticorpi possono alterare il metabolismo e la funzione cardiaca determinando un sovraccarico di calcio e la riduzione dell'ATP intracellulare. Studi svolti sugli anticorpi rivolti verso i recettori β_1-adrenergici ed M_2-muscarinici suggeriscono che questi anticorpi possano avere un ruolo funzionale e, in particolare, determinare un effetto cronotropo positivo[42,43]. Il loro significato nella patogenesi della CMPD rimane comunque sconosciuto in quanto non sono strettamente organospecifici.

La risposta immune è regolata a livello genetico dal sistema maggiore di istocompatibilità (MHC). Il maggior ruolo del MHC nella patogenesi di molte malattie autoimmuni è largamente accettato. Di conseguenza è stata ipotizzata un'associazione tra gli antigeni di clas-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.182.45 Mon, 29 Apr 2024, 09:01:24

se II del MHC (in particolare DR4) e la CMPD[44]. Altri studi effettuati su popolazioni di pazienti selezionati con CMPD geneticamente determinate hanno escluso qualsiasi associazione tra i geni del MHC e la malattia. Il significato dell'attivazione immune nella CMPD è tuttora non chiaro; malgrado il grande numero di studi non è ancora noto se le alterazioni descritte rappresentano una conseguenza o, alternativamente, sono un fattore causale. Al momento attuale, non sono conosciuti marker clinici capaci di distinguere pazienti con CMPD con attivazione autoimmmune. Gli anticorpi anticuore organospecifici sembrano essere associati alla fase precoce della malattia e ad una migliore prognosi[45]. Gli anticorpi anticuore organospecifici sono stati riscontrati più frequentemente in pazienti con CMPD familiare, sia pazienti che relativamente non affetti. Ciò indica che un background genetico può giocare un ruolo rilevante nella patogenesi della malattia.

Eziologia virale. L'ipotesi di un'infezione virale è stata a lungo considerata come una delle maggiori cause di miocardite e CMPD. L'ipotesi patogenetica più recente è che la CMPD si sviluppi in tre fasi[46]. Durante la prima fase, il virus determinerebbe un danno miocardico diretto, favorito dalla presenza di due recettori che hanno particolare affinità per gli enterovirus (coxsackie ed adenovirus), CAR e DAF. Durante la seconda fase si attiverebbe una risposta autoimmune, in particolare cellulo-mediata. Cellule T autoreattive attiverebbero a loro volta citochine e autoanticorpi accelerando il processo. Durante la terza fase, infine, la persistenza di un danno miocardico causerebbe un progressivo rimodellamento con conseguente dilatazione e scompenso. I meccanismi potrebbero essere peculiari della miocardite, come un effetto citopatico diretto del virus, l'induzione di apoptosi, o l'effetto tossico delle citochine.

Le ricerche di biologia molecolare hanno rivolto l'attenzione sul ruolo svolto dagli enterovirus, in particolare coxsackievirus del gruppo B, nella patogenesi della miocardite e della CMPD. Malgrado l'alta sensibilità e specificità di tali tecniche la frequenza della presenza del genoma dell'enterovirus nel tessuto miocardico di pazienti con CMPD era variabile dallo 0 al 40%[47,48]. Inoltre la correlazione tra caratteristiche cliniche della malattia e presenza del genoma virale nel miocardio appariva estremamente variabile andando da una mortalità significativamente alta ad una migliore prognosi rispetto ai pazienti in cui il genoma virale non era stato isolato. Sebbene il ruolo patogenetico della persistenza dell'enterovirus nella malattia degli adulti è ancora non chiaro, nella popolazione pediatrica il ruolo della persistenza virale nel miocardio può essere rilevante[49]. Il genoma virale è stato trovato nel 68% dei campioni di miocardio dei bambini (età compresa fra 1 giorno e 19 anni) con comparsa acuta di dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra. Diversi virus sono stati riscontrati oltre agli enterovirus (30%), in particolar modo gli adenovirus (58%), gli herpesvirus (8%) ed i cytomegalovirus (4%).

Criteri di diagnosi di cardiomiopatia dilatativa sporadica e familiare

Nel 1999, lo Studio Collaborativo Europeo[50] ha proposto delle linee guida per un comune metodo di diagnosi e reclutamento dei pazienti con CMPD familiare. Secondo queste linee guida, i criteri per la diagnosi di CMPD sono:

- presenza di una frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 45% (> 2 DS) e/o una frazione di accorciamento < 25% (> 2 DS) accertate nell'indagine ecocardiografica, angiografica o angioscintigrafica;
- presenza di un diametro telediastolico del ventricolo sinistro > 117% del valore corretto per età e superficie corporea (corrispondenti a 2 DS del limite della norma +5%).

Criteri di esclusione sono:

- ipertensione arteriosa sistemica (> 160/100 mmHg) documentata e confermata da misurazioni ripetute e/o da evidenza di danno d'organo. Un quadro di ipertensione arteriosa lieve o borderline (≤ 160/100 mmHg), reperto tra l'altro molto frequente nella popolazione adulta, non giustifica la dilatazione e la disfunzione cardiaca;
- coronaropatia (stenosi > 50% in uno dei maggiori rami coronarici);
- storia di abuso cronico di alcool (> 80 g/die per il maschio e 40 g/die per la femmina per un periodo > 5 anni, in accordo con i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, con remissione della cardiomiopatia dopo 6 mesi di astinenza);
- tachiaritmie sopraventricolari sostenute e sintomatiche;
- malattie sistemiche;
- malattie pericardiche;
- malattie cardiache congenite;
- presenza di cuore polmonare.

La forma sporadica è ritenuta essere la conseguenza di fattori ambientali (pregressa miocardite da infezione virale), di un processo autoimmune o di meccanismi multifattoriali. Alcuni casi, apparentemente sporadici, in realtà possono essere attribuiti a fattori genetici in quanto risultato di nuove mutazioni (come descritto nella cardiomiopatia ipertrofica e nella sindrome del QT lungo), di una ridotta penetranza nei portatori, tale da mascherare lo stato di malattia, o infine alla bassa informatività della famiglia. Nella nostra esperienza[7,10] e in quella di Gavazzi et al.[51], l'analisi delle caratteristiche cliniche dei pazienti con CMPD non ha distinto nettamente le forme sporadiche da quelle familiari, rilevando anzi un quadro molto eterogeneo. Nei pazienti con forma sporadica solo un'età più avanzata, una frazione di eiezione tendenzialmente più bassa, una maggiore incidenza di blocco di branca sinistra distinguevano il gruppo di pazienti con forme sporadiche rispetto a quelli con forma familiare, suggerendo un diverso stadio e una minore penetranza (probabilità dei carrier di una mutazione di esprimere clinicamente la malattia), piuttosto che una diversa malattia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.182.45 Mon, 29 Apr 2024, 09:01:24

La CMPD viene definita familiare: 1) in presenza di due o più individui affetti in una famiglia; 2) in presenza di un parente di primo grado di un paziente con CMPD, che abbia avuto una morte improvvisa, documentata ed inaspettata ad un'età < 35 anni.

Da indagini prospettiche condotte su diverse popolazioni è emerso che le forme familiari di CMPD sono molto più comuni di quanto ci si potesse inizialmente aspettare[4-7], soprattutto se vengono inclusi i familiari con sospette forme iniziali[6]. Questi dati dimostrano come il metodo per la diagnosi delle forme familiari sia un punto critico nell'identificazione della malattia. Ad esempio, in assenza di un esame clinico dei familiari è stato dimostrato che è frequente un errore di misclassificazione[7,51], conseguenza di molteplici fattori: insufficienti informazioni, numero limitato di familiari, assenza di segni precoci e, infine, bassa penetranza della malattia (intesa come la proporzione di portatori del difetto genetico che presenta segni clinici di malattia) che è anche in funzione dell'età (la probabilità di manifestare la malattia sotto i 20 anni è < 10%). Da ciò scaturiscono due importanti implicazioni cliniche: i familiari di pazienti con CMPD presentano un rischio di malattia intorno al 20% che è superiore rispetto al rischio della popolazione generale, e la malattia può essere clinicamente non evidente a causa della bassa penetranza specie nella popolazione giovane.

Il frequente riscontro di anormalità cardiache minori nei parenti dei pazienti con CMPD ha posto il problema dello stabilire se queste anormalità rappresentassero un segno di malattia oppure una variazione dalla norma. Per tale motivo sono stati formulati dei criteri maggiori e minori che definiscono lo stato clinico dei membri della famiglia di pazienti con CMPD:

• criteri maggiori di malattia nelle CMPD familiari: criteri compatibili con la definizione di CMPD familiare;

• criteri minori di malattia nelle CMPD familiari: 1) aritmie idiopatiche, sopraventricolari (fibrillazione atriale o tachiaritmie sostenute) o ventricolari frequenti (> 1000/24 ore) o ripetitive (≥ 3 battiti con una frequenza > 120 b/min), prima di 50 anni di età; 2) dilatazione ventricolare sinistra > 112% del valore corretto per età e superficie corporea; 3) disfunzione ventricolare sinistra: frazione di eiezione < 50%, o frazione di accorciamento < 28%; 4) disturbo della conduzione idiopatica: blocco atrioventricolare di II o III grado, blocco di branca sinistra, disfunzione del nodo del seno; 5) episodio di morte improvvisa prima di 50 anni di età; 6) anomalie della cinetica segmentaria (> 1 segmento, oppure 1 se non precedentemente presente), in assenza di disturbi della conduzione intraventricolare o cardiopatia ischemica; 7) interessamento muscolare scheletrico.

La diagnosi di malattia viene posta in presenza di: 1) presenza dei criteri maggiori (dilatazione ventricolare sinistra e disfunzione sistolica); 2) dilatazione ventricolare significativa (diametro telediastolico del ventricolo sinistro > 117% del valore corretto per età e superficie corporea) più un criterio minore; 3) tre criteri minori.

La presenza di uno o due criteri minori caratterizza una condizione indefinita. Non sono considerati affetti da CMPD familiare i soggetti con una normale funzione cardiaca o in cui siano presenti altre cause di malattia cardiaca.

Indicazioni e modalità di esecuzione dello screening per cardiomiopatia dilatativa familiare

Lo studio di una famiglia con CMPD si basa sull'esame clinico, elettrocardiografico ed ecocardiografico di tutti i parenti consanguinei (almeno quelli di primo grado) dei familiari affetti. Lo screening andrebbe ripetuto nel tempo anche nei familiari sani (in assenza di una diagnosi molecolare) per escludere un'evoluzione tardiva della malattia dovuta alla bassa penetranza. È opportuno ripetere le indagini ogni 2 o 3 anni. Per una corretta diagnosi nel probando (primo individuo affetto di una famiglia che giunge all'osservazione) e nei parenti affetti, il metodo di indagine di una CMPD deve prevedere come valutazione iniziale basale:

- un'accurata ricostruzione della storia familiare di almeno tre generazioni, con costruzione dell'albero genealogico;
- un esame fisico con particolare attenzione alle caratteristiche muscolari scheletriche;
- una radiografia del torace, con misura del rapporto cardiotoracico;
- un elettrocardiogramma standard e dinamico (Holter);
- un ecocardiogramma M-mode, bidimensionale e color Doppler;
- un test da sforzo, treadmill o al cicloergometro, symptom-limited, con incremento di 10 W/min (protocollo di Bruce modificato) possibilmente con valutazione del consumo di ossigeno;
- esami di laboratorio standard (compresa la determinazione della CPK i cui livelli alterati possono essere indicativi dell'esistenza di una malattia del muscolo scheletrico allo stato subclinico).

In particolari casi possono essere necessarie ulteriori valutazioni strumentali:

- cateterismo cardiaco. Uno studio emodinamico completo è indicato nei pazienti in cui ci sia il sospetto o il rischio di ischemia miocardica (maschi con età > 35 anni in presenza di fattori di rischio coronarico, dolore toracico da sforzo, test da sforzo positivo per ischemia o disfunzione miocardica di sospetta origine ischemica). Nello studio di parenti di pazienti con storia di CMPD familiare è opportuno effettuare uno studio invasivo solo se strettamente necessario tenendo in considerazione le difficoltà nell'esecuzione della procedura, il rapporto rischio/beneficio in termini di accuratezza della diagnosi e del significativo rischio di familiarità nei parenti di pazienti;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.182.45 Mon, 29 Apr 2024, 09:01:24

- valutazione non invasiva dell'ischemia miocardica. Un'alternativa all'indagine invasiva nel paziente con sospetta CMPD, quando questa non sia effettuabile o non sia strettamente indicata, è l'ecocardiografia con dobutamina o, alternativamente, la scintigrafia miocardica da sforzo;
- biopsia endomiocardica destra e/o sinistra con valutazione della morfologia e dell'immunoistochimica, e creazione di una banca tissutale (≥ 2 campioni conservati a -80°C) per effettuare studi di virologia e biologia molecolare. È da ricordare che l'obiettivo della biopsia endomiocardica è duplice: fornire una diagnosi nel sospetto di una forma specifica di CMPD, o nell'ambito di una ricerca;
- ventricolografia radioisotopica nei casi in cui l'ecocardiografia non è adeguata;
- monitoraggio elettrocardiografico;
- tomografia computerizzata per valutare il coinvolgimento muscolare;
- prova da sforzo con quantificazione del consumo di ossigeno per la determinazione della capacità funzionale;
- accurata valutazione clinica neuromuscolare. In caso di anormalità dell'apparato neuromuscolare può essere indicato: a) effettuare biopsia muscolo-scheletrica (generalmente muscolo quadricipite) per studi di istologia ed immunoistochimica; b) quando si sospettano disordini metabolici: microscopia elettronica, carnitina, carnitina palmitil-transferasi; c) in caso di sospetta distrofia in seguito ad alti livelli della forma MM della creatinchinasi o ad immunocitochimica patologica: amplificazione multipla mediante reazione polimerasica a catena del gene della distrofina, Western blot, analisi mutazionali;
- studi sulla persistenza virale.

Implicazioni cliniche degli studi genetici sulla cardiomiopatia dilatativa. In futuro, la possibilità di disporre di una diagnosi molecolare potrà permettere di identificare i soggetti a rischio (portatori della mutazione) e di intervenire terapeuticamente precedendo la comparsa dei segni clinici della malattia. I possibili scenari terapeutici sono diversi a partire dalla terapia genica, alla terapia basata sulla conoscenza e la correzione dei meccanismi molecolari della malattia. Infine, un aspetto importante è lo sviluppo dell'epidemiologia molecolare, cioè dell'analisi della frequenza dei geni difettivi nella popolazione dei pazienti e della correlazione tra genotipo e fenotipo.

Riassunto

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) è una malattia del muscolo cardiaco caratterizzata da una riduzione della contrattilità e dalla dilatazione del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli. In un gruppo consistente di pazienti la causa è idiopatica e si ritiene che la malattia possa rappresentare l'evoluzione finale comune di un eterogeneo gruppo di disordini.

Studi molecolari condotti nelle cardiomiopatie specifiche hanno identificato diversi difetti metabolici e strutturali che possono condurre ad un unico fenotipo di danno cardiaco. La presenza di familiarità nella CMPD indica un ruolo fondamentale svolto dai fattori genetici, oltre ai noti fattori virali ed immunitari. L'analisi del fenotipo, del tipo di trasmissione genetica e dei dati di genetica molecolare hanno consentito di identificare diverse forme di CMPD familiare. Le indagini prospettiche condotte su diverse popolazioni hanno dimostrato che le CMPD familiari sono molto più comuni di quanto ci si potesse inizialmente aspettare (50% dei casi). Inoltre è stato calcolato che i familiari di pazienti con CMPD presentano un rischio di malattia intorno al 20% che è superiore rispetto al rischio della popolazione generale. Considerando anche che la malattia può essere clinicamente non evidente a causa della bassa penetranza, specie nella popolazione giovane, si arriva alla conclusione che il metodo per la diagnosi delle forme familiari sia un punto fondamentale nell'identificazione della malattia.

Da ciò la necessità di mettere a punto delle linee guida comuni per la diagnosi e lo screening delle CMPD familiari. Lo studio di una famiglia con CMPD si basa sull'esame clinico, elettrocardiografico ed ecocardiografico di tutti i parenti consanguinei (almeno quelli di primo grado) dei familiari affetti. Lo screening andrebbe ripetuto nel tempo (almeno ogni 2 o 3 anni) anche nei familiari sani (in assenza di una diagnosi molecolare) per escludere un'evoluzione tardiva della malattia dovuta alla bassa penetranza.

Parole chiave: Cardiomiopatia dilatativa; Genetica; Linee guida.

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. 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.
4. 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.
5. Grünig 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.
6. Baig MK, Goldman JH, Caforio ALP, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.182.45 Mon, 29 Apr 2024, 09:01:24

may represent early disease. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 195-201.
7. Gregori D, Rocco C, Miocic S, Mestroni L. Estimating the frequency of familial dilated cardiomyopathy in the presence of misclassification errors. Journal of Applied Statistics 2001; 28: 53-62.
8. Raynolds MV, Bristow MR, Bush EW, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic cardiomyopathy. Lancet 1993; 342: 1073-5.
9. Tesson F, Dufour C, Moolman JC, et al. The influence of the angiotensin I converting enzyme genotype in familial hypertrophic cardiomyopathy varies with the disease gene mutation. J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 831-8.
10. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotipic heterogeneity. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 181-90.
11. Durand JB, Bachinski LL, Bieling LC, et al. Localization of a gene responsible for familial dilated cardiomyopathy to chromosome 1q32. Circulation 1995; 92: 3387-9.
12. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 343: 1688-96.
13. Siu B, Niimura H, Osborne JA, et al. Familial dilated cardiomyopathy locus maps to chromosome 2q31. Circulation 1999; 99: 1022-6.
14. Li D, Tapscoft T, Gonzalez O, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 1999; 100: 461-4.
15. Sylvius N, Tesson F, Gayet C, et al. A new locus for autosomal dominant dilated cardiomyopathy identified on chromosome 6q12-q16. Am J Hum Genet 2001; 68: 241-6.
16. Krajinovic M, Pinamonti B, Sinagra G, et al. Linkage of familial dilated cardiomyopathy to chromosome 9. Heart Muscle Disease Study Group. Am J Hum Genet 1995; 57: 846-52.
17. Bowles KL, Gajarski R, Porter P, et al. Gene mapping of familial autosomal dominant dilated cardiomyopathy to chromosome 10q21-23. J Clin Invest 1996; 98: 1355-60.
18. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai Y, Keating MT. Actin mutation in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. Science 1998; 280: 750-2.
19. Olson TM, Kishimoto NY, Whitby FG, Michels V. Mutations that alter the surface charge of alpha-tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 2001; 33: 723-32.
20. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. Nat Genet 2002; 30: 201-4.
21. Olson TM, Illenberger S, Kishimoto N, Huttelmaier S, Keating M, Jockusch B. Metavinculin mutations alter actin interaction in dilated cardiomyopathy. Circulation 2002; 105: 431-7.
22. Ortiz-Lopez R, Li H, Su J, Goytia V, Towbin JA. Evidence for a dystrophin missense mutation as a cause of X-linked dilated cardiomyopathy. Circulation 1997; 95: 2434-40.
23. Muntoni F, Cau M, Ganau A, et al. Brief report: deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1993; 329: 921-5.
24. Brodsky GL, Muntoni F, Miocic 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.
25. Muchir A, Bonne G, van der Kooi AJ, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). Hum Mol Genet 2000; 9: 1453-9.
26. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, et al. Mutations in the human δ-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 2000; 106: 655-62.
27. Messina DN, Speer MC, Pericak-Vance MA, McNally EM. Linkage of familial dilated cardiomyopathy with conduction defect and muscular dystrophy to chromosome 6q23. Am J Hum Genet 1997; 61: 909-17.
28. Fatkin D, McRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. N Engl J Med 1999; 341: 1715-24.
29. Jung M, Poepping I, Perrot A, et al. Investigation of a family with autosomal dominant dilated cardiomyopathy defines a novel locus on chromosome 2q14-q22. Am J Hum Genet 1999; 65: 1068-77.
30. Olson TM, Keating MT. Mapping a cardiomyopathy locus to chromosome 3p22-p25. J Clin Invest 1996; 97: 528-32.
31. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. Circulation 2001; 103: 1256-63.
32. Schönberger J, Levy H, Grunig E, et al. Dilated cardiomyopathy and sensorineural hearing loss: a heritable syndrome that maps to 6q23-24. Circulation 2000; 101: 1812-8.
33. D'Adamo P, Fassone L, Gedeon A, et al. The X-linked gene G4.5 is responsible for different infantile dilated cardiomyopathies. Am J Hum Genet 1997; 61: 862-7.
34. Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, et al. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. Am J Pathol 1998; 153: 1501-10.
35. Zachara E, Caforio ALP, Carboni GP, et al. Familial aggregation of idiopathic dilated cardiomyopathy: clinical features and pedigree analysis in 14 families. Br Heart J 1993; 69: 129-35.
36. Schönberger J, Seidman CE. Many roads lead to a broken heart: the genetics of dilated cardiomyopathy. Am J Hum Genet 2001; 69: 249-60.
37. Milasin J, Muntoni F, Severini GM, et al. A point mutation in the 5' splice site of the dystrophin gene first intron responsible for X-linked dilated cardiomyopathy. Hum Mol Genet 1996; 5: 73-9.
38. Muntoni F, Di Lenarda A, Porcu M, et al. Dystrophin gene abnormalities in two patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart 1997; 78: 608-12.
39. Maisch B, Bauer E, Herzum M, et al. Humoral and cell-mediated immunity: pathogenetic mechanisms in dilated cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds. Advances in cardiomyopathies. Berlin: Springer-Verlag, 1990: 209-20.
40. Caforio ALP, Grazzini M, Mann JM, et al. Identification of α and β-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. Circulation 1992; 85: 1734-42.
41. Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. Antibodies to ADP-ATP carrier - an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy - impair cardiac function. Circulation 1990; 81: 959-69.
42. Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH, et al. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 1993; 91: 1964-8.
43. Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebeke J. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. Circulation 1994; 89: 2760-7.
44. Carlquist JF, Menlove RL, Murray MB, O'Connell JB, Anderson JL. HLA class II (DR and DQ) antigen associations in idiopathic dilated cardiomyopathy. Validation study and

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.182.45 Mon, 29 Apr 2024, 09:01:24

meta-analysis of published HLA association studies. Circulation 1991; 83: 515-22.
45. Caforio ALP, Keeling PJ, Zachara E, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. Lancet 1994; 344: 773-7.
46. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. Circulation 2001; 104: 1076-82.
47. 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.
48. Weiss LM, Liu XF, Chang KL, Billingham ME. Detection of enteroviral RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy and other human cardiac tissues. J Clin Invest 1992; 90: 156-9.
49. Martin A, Webber S, Fricker F. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. Circulation 1994; 90: 330-9.
50. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Eur Heart J 1999; 20: 93-102.
51. Gavazzi A, Repetto A, Scelsi L, et al. Evidence-based diagnosis of familial non-X-linked dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2001; 22: 73-81.