- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.27.202 Mon, 29 Apr 2024, 03:00:34

Diagnosi genetica di cardiomiopatia dilatativa familiare

Michele Pasotti, Alessandra Repetto, Angela Pisani, Eloisa Arbustini*

*Dipartimento di Cardiologia, *Area Trapiantologica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, e Area Genetica ANMCO*

Key words:
Diagnosis;
Dilated cardiomyopathy;
Genetics.

The definition of familial dilated cardiomyopathy (DCM) is clinically based on the presence, in the same family, of at least two members proven as affected. The prevalence of familial forms is about 25-30%. The approach to define the prevalence of familial diseases and to identify asymptomatic subjects is based on a clinical, non-invasive screening of family members of consecutive index patients. Familial DCM is commonly inherited as autosomal dominant trait; less frequently it is autosomal recessive, X-linked or matrilinear.

The disease is clinically and genetically heterogeneous. Genes causally linked to this phenotype include dystrophin, dystrophin-associated glycoproteins, actin, desmin, beta-miosin heavy chain, cardiac troponin T, and mitochondrial DNA genes, mostly transfer RNAs. A peculiar phenotype is DCM associated with atrioventricular block, an autosomal dominant disorder that is causally linked to lamin A/C gene defects in a high proportion of cases. Although the knowledge on molecular genetics of DCM is progressively increasing, at present, the number of molecular diagnoses that can be provided to patients is limited to a few X-linked, autosomal dominant and matrilinear DCMs (overall, about 10% of DCMs).

The new clinical approach to familial DCM studies, based on the screening of family members, will bring to the cardiologist's attention both patients and relatives, with extension of the clinical evaluation to subjects who are still healthy. On the other hand, molecular genetists will face a complex molecular field, for both high heterogeneity and poor phenotypical specificity. Therefore, interdisciplinary clinical and research projects are especially needed, hopefully coordinated by scientific societies.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (4): 386-393)

© 2002 CEPI Srl

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

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Eloisa Arbustini

Laboratorio di Diagnostica Molecolare Area Trapiantologica di Ricerca Università degli Studi IRCCS Policlinico San Matteo Viale Forlanini, 16 27100 Pavia E-mail: e.arbustini@smatteo.pv.it

• Diagnosi genetica di cardiomiopatia dilatativa (CMPD) familiare: significa identificare le regole classiche della genetica mendeliana rispettate nelle famiglie affette.
• Diagnosi genetico-molecolare di CMPD: significa identificare nella famiglia o il locus in cui mappa la malattia o addirittura il difetto genico che cosegrega con la stessa.

Definizione

La CMPD viene definita familiare, geneticamente trasmessa, quando almeno due membri della stessa famiglia sono dimostrati essere affetti[1]. Nella maggior parte dei casi i membri affetti sono più di due. Il maggior numero di affetti rafforza la diagnosi e facilita la comprensione della modalità di trasmissione della malattia (carattere). La definizione deve essere rigorosa e la diagnosi deve essere accertata sul piano clinico-strumentale. Può risultare difficile, a volte anche non formulabile, quando vi sia un solo membro della famiglia accertato come affetto (paziente index o probando) e uno o più familiari "sani" presentino, allo studio ecocardiografico, solo segni strumentali anomali di per sé insufficienti per la diagnosi stessa: diametro telediastolico ventricolare sinistro solo lievemente aumentato, oppure frazione di accorciamento solo lievemente ridotta, oppure frazione di eiezione lievemente depressa (45%), in assenza di dilatazione ventricolare.

Ai familiari in cui sia stato riscontrato un segno strumentale anomalo ma non siano stati raggiunti i criteri diagnostici per CMPD può essere offerto, previa informazione e consenso, un programma di follow-up clinico[2]. Fino a quando le alterazioni riscontrate non diventeranno diagnostiche (nel caso in cui questo avvenga), il membro della famiglia che ne è portatore non contribuisce alla diagnosi di CMPD familiare.

Prevalenza

La prevalenza di CMPD familiare negli studi prospettici, condotti su pazienti con-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.27.202 Mon, 29 Apr 2024, 03:00:34

secutivi, si attesta su una percentuale variabile tra il 25 ed il 30%, mentre nel rimanente 70-75% dei pazienti non è dimostrabile la presenza di un secondo affetto tra i membri della famiglia al momento dello screening[1-6]. D'altro canto, la prevalenza di CMPD familiare derivata dagli studi storici fino agli studi più recenti varia dal 2 al 56%, incluse le forme X-linked, non X-linked e matrilineari[1-14]. Il monitoraggio clinico dei familiari sani potrà fornire nei prossimi anni dati sulla reale prevalenza delle forme familiari, che potrebbero assestarsi sui valori oggi noti o aumentare a proporzioni più rilevanti.

La variabilità registrata nella percentuale di prevalenza è legata alle diverse strategie di indagine utilizzate per lo studio delle famiglie:

• costruzione del pedigree tramite intervista ai pazienti index[13,14];

• valutazione clinica preferenziale di pazienti di cui si sospetta una forma familiare in base al pedigree[12];

• valutazione clinica dei parenti, informati e consenzienti, di tutti i pazienti con diagnosi accertata di CMPD consecutivamente arruolati e che accettino lo screening clinico; quindi non una valutazione mirata delle famiglie sospette ma uno screening esteso a tutti i pazienti ed ai loro familiari, indipendentemente dai dati derivati dalla narrativa[1-6].

Quest'ultimo approccio è l'unico in grado di fornire un dato di prevalenza reale ed idoneo ad identificare pazienti asintomatici. L'attendibilità del dato di prevalenza deve quindi basarsi su criteri "evidence-based": alberi genealogici raccolti dal paziente, definizione di parenti affetti su "racconto" di morti cardiache non documentate, inclusi soggetti di età < 50 anni, non possono costituire un presupposto solido di approccio allo screening. Il bias in cui si incorre è inevitabile. Le famiglie sono sensibilizzate e tendono a riferire o collegare un evento, anche ad eziopatogenesi non dimostrata, alla malattia in oggetto. Il cardiologo peraltro è ovviamente più preoccupato nei confronti di una famiglia in cui sia presente una storia, per esempio, di morte improvvisa.

Modalità di trasmissione e diagnosi molecolare

Nelle forme familiari fino ad oggi descritte, la modalità di trasmissione più frequente è quella autosomica dominante, ma sono riportate anche forme a trasmissione autosomica recessiva, forme legate al cromosoma X ed infine cardiomiopatie ad ereditarietà non mendeliana, matrilineare legata a difetti del DNA mitocondriale (mtDNA)[15,16]. È importante ricordare che la vera modalità di trasmissione autosomica recessiva può essere difficile da registrare con certezza. Un elemento utile da indagare può essere la consanguineità dei genitori. In caso di coppia di fratelli affetti è forse più opportuno riferire la familiarità come "sib-pair", piuttosto che sbilanciarsi verso una definizione di familiarità autosomica recessiva le cui implicazioni riguardano inevitabilmente la probabilità che altri membri sani della famiglia possano essere portatori di un difetto ancora ignoto. Anche la trasmissione matrilineare va valutata con attenzione in quanto può simulare una trasmissione autosomica dominante (madre-figli). Le femmine trasmettono il difetto e possono presentare il fenotipo come i maschi che invece non lo trasmettono.

Per quanto riguarda invece le CMPD legate a difetti dei geni sul cromosoma X, queste sono per lo più X-linked recessive. Tipica è la forma legata a difetti del gene della distrofina. Occasionalmente le madri dei pazienti possono presentare cardiomiopatia per una strana circostanza di spegnimento erroneo dell'X sano a livello del loro cuore. In questi casi la trasmissione potrebbe apparire come autosomica dominante.

Stabilita la familiarità di una CMPD, il primo approccio utile per il cardiologo 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 eventualmente trattamenti in fase presintomatica. Lo spettro di variabilità del fenotipo clinico della CMPD[4,5,17-19] deve essere inquadrato nel contesto che definisce la malattia stessa: tutti i pazienti hanno disfunzione ventricolare sinistra ma variano le modalità di esordio (aritmie o scompenso), l'entità della dilatazione nonché il grado di compromissione ventricolare destra associata, le alterazioni elettrocardiografiche e la rapidità della progressione della disfunzione stessa (in alcuni pazienti, sebbene in terapia medica ottimizzata, si arriva al trapianto cardiaco in breve tempo mentre in altri pazienti le condizioni cliniche si stabilizzano a volte anche per decenni).

La variabilità clinica potrebbe in parte essere condizionata dal tipo di difetto che sostiene la malattia ma i geni-malattia noti sono pochi e le mutazioni identificate in questi geni cominciano solo ora ad essere oggetto di studi di correlazione genotipo-fenotipo (Tab. I, Fig. 1)[20-47]. La morfologia istopatologica convenzionale del miocardio affetto, la morfometria e gli studi tissutali in genere non sono risultati finora utili nel chiarire gli elementi fisiopatologici condizionanti la prognosi. Lo studio della biopsia endomiocardica, se, da un lato, non ha consentito di identificare elementi prognostici[48], dall'altro ha contribuito ad orientare l'analisi di genetica molecolare consentendo di inquadrare sia i difetti del mtDNA[49] e della distrofina[50], che quelli dei filamenti intermedi come la desmina[22,51,52] o del complesso glicoproteico associato alla distrofina (DAG)[53], oltre naturalmente a diagnosticare malattie infiammatorie e malattie da accumulo[54].

Con i mezzi non invasivi di screening e con le conoscenze attuali non è ancora possibile identificare quali familiari non affetti al momento 0 (quello del primo screening) svilupperanno la malattia; l'attesa è sia nei confronti dei follow-up clinici sia nei confronti del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.27.202 Mon, 29 Apr 2024, 03:00:34

Tabella I. Eterogeneità clinica e genetica delle cardiomiopatie dilatative (CMPD) familiari.

Gene-malattia	Locus	Famiglie descritte	Fenotipo aggiuntivo a CMPD
?	1q32	1 (DCM1D)	Nessuno[20]
?	2q31	1 (DCM1G)	Nessuno[21]
Desmina	2q35	1 (DCM1I)	Nessuno[22]
Desmina	2q35	44	Miopatie con CMPD[22]
?	2q14-q22	1 (DCM1H)	Disturbi della conduzione[23]
?	3p22-p25	1 (DCM1E)	Miopatia scheletrica[24]
?	6q12-q16	1 (DCM1K)	Nessuno[25]
?	6q23	1 (DCM1F)	Disturbi della conduzione + distrofia dei cingoli[26]
?	6q23-q24	1 (DCM1J)	Sordità neurosensoriale[27]
?	9q13-q22	3 (DCM1B)	Nessuno[28]
?	10q21-q23	1 (DCM1C)	Prolasso mitralico[29]
Lamina A/C	1q21	10	Disturbi della conduzione[30,31]
Lamina A/C	1q21	1	Miopatia scheletrica + distrofia dei cingoli[32]
Lamina A/C	1q21	2	Nessuno[33,34]
Distrofina	Xp21	3	Miopatie scheletriche[35-39]
Tafazzina	Xq28	31	Neutropenia + bassa statura + acido metilglutaconico nelle urine (sindrome di Barth)[40-44]
Tafazzina	Xq28	4 (DCM3A)	Nessuno[43,45]
Troponina T cardiaca	1q32	2	Nessuno[46]
Actina cardiaca	15q14	2	Nessuno[47]
Epicardina		2	Sordità[27]
Catena pesante β-miosina	14q12	2	Nessuno[46]

DCM = cardiomiopatia dilatativa.

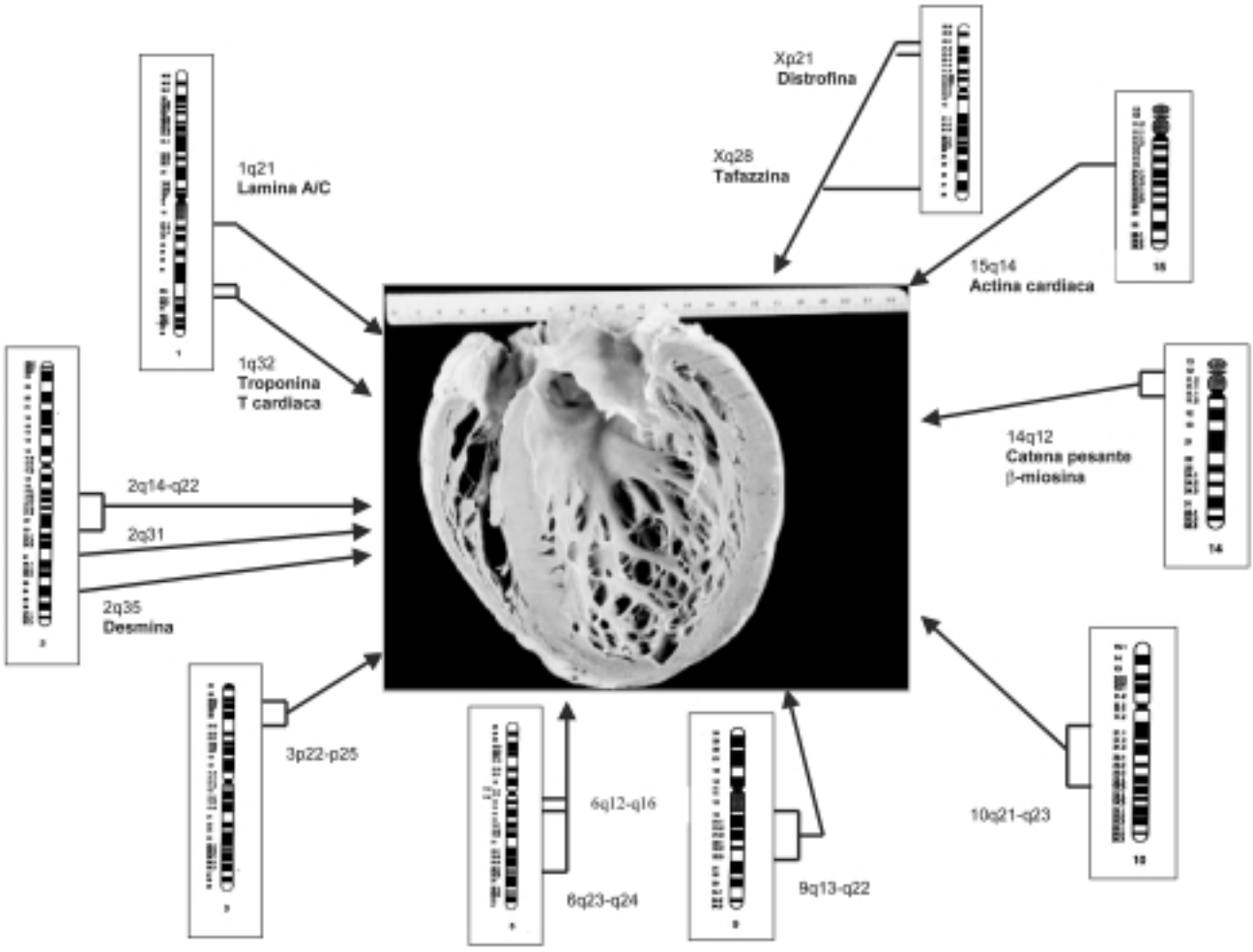

Figura 1. *Loci e geni-malattia noti per le cardiomiopatie familiari.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.27.202 Mon, 29 Apr 2024, 03:00:34

la diagnosi molecolare, per la quale tuttavia si dovrebbe disporre della conoscenza di tutti i geni-malattia, il cui numero a tutt'oggi è limitato e copre circa il 10% di tutte le CMPD[16].

Per identificare i geni-malattia[55,56], si possono ricercare le alterazioni biochimiche e quindi, misurato un difetto per esempio enzimatico, interrogare il gene che codifica per l'enzima; oppure è possibile analizzare i geni-candidati, ovvero quei geni che per espressione e funzione a livello di un dato tessuto, è logico attendersi coinvolti, se difettosi, nella malattia. La ricerca del gene-malattia può essere condotta anche mediante l'analisi di linkage utilizzando marcatori distribuiti in posizioni note in tutto il genoma, seguendo la combinazione fenotipo-marcatori specifici in coloro che esprimono il fenotipo e, viceversa, l'assenza di combinazione in coloro che non lo esprimono. Si identificano così regioni cromosomiche nelle quali è probabile che sia localizzato il gene-malattia per una data famiglia[57]. Questo approccio permette di posizionare il gene su un cromosoma, quindi restringere con ulteriori marcatori la sede di interesse, identificare poi il gene responsabile sequenziando la regione compresa tra i marcatori che "segregano" con il fenotipo, e finalmente analizzare il gene alla ricerca dei difetti associati a malattia.

Nel campo delle cardiomiopatie i progressi in questo ambito sono stati notevoli. Per la cardiomiopatia ipertrofica, è stato possibile dimostrare che la malattia è legata in oltre il 70% dei casi a mutazioni dei geni che codificano per le proteine del sarcomero[16]. Nell'ambito delle CMPD, la ricerca è risultata molto più complessa anche perché la forma dilatativa rappresenta, di fatto, uno "spettro" di disordini e quindi è molto meno idonea dell'ipertrofica ad un successo rapido nei confronti dell'identificazione dei geni responsabili. La probabilità di successo per l'identificazione del gene-malattia è direttamente proporzionale alla precisa definizione del fenotipo. Come già per la forma ipertrofica, è dimostrato che anche per la CMPD non vi è un solo gene, ma eterogeneità genetica, provata anche dalle diverse modalità di trasmissione e dai diversi loci genici finora identificati con l'analisi del linkage e dai diversi geni-malattia noti[16] (Tab. I, Fig. 1).

Nella maggior parte delle forme familiari di CMPD descritte la malattia è trasmessa come tratto autosomico dominante[20,21,23-29,58,59] (Tab. I), e la CMPD costituisce l'unico carattere clinico-fenotipico rilevabile; eccezione sono le forme associate a disturbi della conduzione atrioventricolare, miopatie e sordità neurosensoriale. Più raramente si registrano modalità di trasmissione autosomica recessiva (in particolare nel capitolo delle CMPD da difetti delle DAG), X-linked e matrilineari da difetti del mtDNA.

Cardiomiopatie dilatative autosomiche dominanti. *Cardiomiopatia dilatativa associata a difetti del gene della lamina A/C.* Le lamine nucleari sono filamenti intermedi di tipo V che rappresentano i principali costituenti della lamina nucleare. Si tratta di una struttura multimerica associata alla superficie nucleoplasmatica della membrana interna nucleare. Le lamine svolgono un ruolo essenziale nel mantenere l'integrità nucleare. In base alle caratteristiche biochimiche e strutturali ne sono state distinte diverse isoforme: lamine A, C e B.

Il gene LMNA che codifica per le prime due (A e C) mappa in 1q21.2-q21.3[60] e difetti del gene LMNA sono stati recentemente identificati come causa di quattro diversi disordini:

- CMPD associate a difetti del sistema di conduzione[30,31,33,34,61] o a diversi gradi di miopatia[32];
- distrofia dei cingoli[62];
- distrofia muscolare di Emery-Dreifuss a trasmissione autosomica dominante[63-68];
- lipodistrofia parziale a trasmissione autosomica dominante[69-71].

A tutt'oggi, sono state identificate 47 mutazioni nel gene LMNA[30-34,61-72], di cui 13 in CMPD + blocco atrioventricolare[30-34,61], le rimanenti in famiglie con gli altri fenotipi.

Cardiomiopatia dilatativa associata a difetti del gene dell'actina e della desmina. Utilizzando la strategia del gene-candidato sono state identificate mutazioni missenso a carico del gene codificante per l'actina in 2 pazienti affetti da CMPD familiare, in due famiglie non correlate[47]. Lo stesso gene è risultato legato in modo causale a cardiomiopatia ipertrofica[73]. Difetti diversi nello stesso gene causano quindi diversi fenotipi. Lo stesso vale per il gene della desmina i cui difetti possono produrre sia fenotipi restrittivi che dilatativi[22,74]. Diverse forme di cardiomiopatie sono quindi alleliche allo stesso locus.

Cardiomiopatia dilatativa associata a difetti delle proteine sarcomeriche. Recentemente sono state identificate nei pazienti affetti da CMPD familiare, prevalentemente ad esordio precoce, mutazioni nei geni della catena pesante della β-miosina cardiaca e della troponina T cardiaca[46]. Questa nuova osservazione apre il problema dell'overlapping genetico per fenotipi cardiologici diversi.

Cardiomiopatia dilatativa autosomica dominante e sordità. Recentemente, è stato identificato con analisi di linkage in 6q23-24 un gene candidato per le CMPD associate a sordità neurosensoriale. Il gene, definito epicardina, codifica un fattore trascrizionale espresso nel miocardio e nella coclea[27]. Pur non essendo stati identificati a tutt'oggi difetti del gene né nelle famiglie che hanno portato al linkage[27] né in due nostre famiglie (dati non pubblicati), il gene resta un candidato di interesse per l'associazione CMPD-sordità.

Cardiomiopatia dilatativa X-linked. Tra le CMPD familiari legate al cromosoma X, è prevalente la forma associata a difetti del gene della distrofina[35]. Una per-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.27.202 Mon, 29 Apr 2024, 03:00:34

centuale pari almeno al 6% di tutti i maschi affetti da CMPD nasconde un difetto di questo gene.

L'importanza della diagnosi non è soltanto per il paziente quanto per le femmine a lui correlate per via materna, possibili portatrici, e per i maschi più giovani, che potrebbero sviluppare più tardivamente il fenotipo. La diagnosi corretta si può ottenere o solo a livello molecolare o a livello immunoistochimico con la biopsia miocardica. La distrofina è una proteina di membrana che ha la funzione da un lato di connettersi con la membrana basale all'esterno della membrana cellulare tramite un ponte glicoproteico e dall'altro di mantenere rapporti di connessione con la componente contrattile del miocita mediante l'actina. Con specifici anticorpi che riconoscono porzioni definite della proteina, è formulabile la diagnosi su tessuto. Se il tessuto è disponibile in quantità sufficiente, l'estrazione delle proteine e l'analisi con Western blot forniscono informazioni utili alla ricerca del difetto genetico. Solitamente questo esame non è ottenibile da tessuto miocardico bioptico per insufficiente quantità di tessuto[75-77]. La diagnosi molecolare si ottiene con la ricerca di mutazioni nel gene della distrofina; la stragrande maggioranza di tali difetti (oltre il 70%) è rappresentata da delezioni di uno o più dei numerosi esoni del gene[36]. Quando non sia presente un difetto delezionale, è necessario ricorrere all'analisi sistematica della sequenza del gene al fine di identificare o mutazioni missenso o delezioni di singole o poche basi, non altrimenti rilevabili[37-39].

Un'altra cardiomiopatia X-linked associata a miopatia periferica è quella causata da mutazioni del gene che codifica per l'emerina, proteina localizzata sul versante interno della membrana nucleare[78]. La malattia è nota come sindrome di Emery-Dreifuss, si manifesta in giovane età e si stabilizza, dopo una lenta progressione, intorno alla terza decade di vita. Si tratta di una vera e propria distrofia muscolare in cui l'uso del termine di cardiomiopatia spesso definisce i difetti della conduzione atrioventricolare, più che una reale cardiomiopatia. Le mutazioni patologiche identificate sono associate ad assenza di emerina e, a sua volta, l'assenza di emerina caratterizza la malattia. Spesso questi pazienti sono portatori di pacemaker. Il gene è piccolo e facilmente analizzabile[64]. Esistono per questa malattia anche forme a trasmissione autosomica dominante il cui gene responsabile è quello che codifica per le lamine A/C[72].

Legata al cromosoma X è anche una CMPD dell'età pediatrica che si osserva nella sindrome di Barth[40-44], caratteristicamente associata a granulocitopenia, presenza di acido metilglutaconico nelle urine e bassa statura. La malattia è legata a difetti del gene che sintetizza le tafazzine, proteine a funzione ancora sconosciuta[41]. La prognosi di tale forma è infausta; i pazienti muoiono durante l'infanzia o nei primi anni dell'adolescenza. La combinazione dei dati clinici tipici orienta verso una sindrome di Barth; se viene anche effettuata la biopsia endomiocardica è possibile identificare alterazioni morfologiche mitocondriali e riduzione dell'attività della citocromo-c-ossidasi con le colorazioni enzimochimiche. Il gene responsabile, G4.5, è piccolo e a singola copia, espresso particolarmente nel cuore e nel muscolo periferico ed è facilmente analizzabile[42]. Inoltre, una forma di CMPD congenita a trasmissione recessiva X-linked senza manifestazioni tipiche della sindrome di Barth è stata mappata sullo stesso locus Xq28 in una grande famiglia australiana in cui si erano verificati molti decessi nell'infanzia[43-45]. Allelica con il gene G4.5 è la variante infantile X-linked recessiva del "left ventricular noncompaction"[79,80].

Cardiomiopatia dilatativa da difetto del complesso glicoproteico associato alla distrofina. Si tratta di CMPD rare e per lo più a trasmissione autosomica recessiva da difetti dei geni che codificano per le 10 glicoproteine del DAG, che fungono da ponte tra distrofina e membrana basale[53,81-83]. Negli alberi genealogici di queste famiglie le generazioni malate si alternano a quelle in cui la malattia non compare ed è frequente la consanguineità, specie tra i genitori degli affetti. Il fenotipo clinico di queste malattie è spesso cardiomuscolare; in altre parole si tratta di miopatie periferiche con possibile CMPD associata. La diagnosi è legata alla dimostrazione immunoistochimica di ridotta o assente proteina a livello della membrana sarcolemmale dei miociti su biopsia endomiocardica, mentre la diagnosi molecolare si basa sull'identificazione del difetto del corrispondente gene.

Cardiomiopatia dilatativa da difetti del DNA mitocondriale. Un gruppo di cardiomiopatie dilatative familiari associato a deficit della produzione o dell'utilizzo di energia è quello legato a difetti del mtDNA. Dato che durante la fecondazione gli spermatozoi non portano mitocondri nell'ovocita, la trasmissione mitocondriale avviene esclusivamente per via materna[84]. Oltre alla matrilinearità, che può non essere rilevabile in famiglie piccole o per effetto di una bassa percentuale di DNA mutato nei non affetti, i segni clinici che orientano verso cardiomiopatie legate a difetti del mtDNA sono spesso extracardiaci (encefalomiopatie, ptosi palpebrale, ipoacusie o sordità, bassa statura, acidosi lattica ed eventuale miopatia subclinica associata)[49]. L'eterogeneità e variabilità fenotipica sono peculiari: vi sono mutazioni che causano sordità in alcuni membri della famiglia e CMPD in altri.

Strategie di selezione dei pazienti per diagnosi genetico-molecolare

Le strategie di selezione dei geni da screenare nei pazienti con CMPD si basano sui seguenti punti:

• dati clinici: ad esempio, CMPD con evidenza anche minima di miopatia associata (l'unico fenotipo potrebbe essere l'incremento della creatinfosfochinasi). È op-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.27.202 Mon, 29 Apr 2024, 03:00:34

portuna in prima istanza l'analisi del gene della distrofina se maschi, anche con madre affetta in forma lieve, o ricerca di difetti di una delle proteine del DAG, se forme familiari a trasmissione autosomica recessiva, previa verifica immunoistochimica dei difetti sulla biopsia miocardica, ecc.;
• dati morfologici, morfometrici ed immunoistochimici su biopsia endomiocardica valutati sulla base di:
- alterazioni relative a proteine sarcomeriche (miosina, actina, alfa-tropomiosina),
- alterazioni relative a proteine del citoscheletro (desmina),
- alterazioni di proteine del complesso di membrana (distrofina e DAG),
- alterazioni delle proteine della lamina nucleare (emerina o lamina),
- alterazioni ultrastrutturali ed istoenzimatiche mitocondriali nel miocardio;
• dati derivanti dallo screening clinico-strumentale di familiari che accettino, previa informazione e consenso, di essere sottoposti alla valutazione clinica e molecolare, quindi dati sulla modalità di trasmissione della malattia.

Conclusioni

Indipendentemente dall'analisi molecolare, la diagnosi di CMPD familiare si basa sulla dimostrazione della familiarità, ovvero della presenza della malattia in più membri della stessa famiglia. La CMPD familiare mostra ampia eterogeneità genetica ma lo spettro fenotipico, comune ad insulti diversi, non favorisce l'identificazione dei geni-malattia (molti loci, pochi geni). Le attuali possibilità di analisi genetica e diagnosi molecolare (circa 10%) non devono limitare lo sforzo clinico teso ad identificare le forme familiari. La diagnosi precoce di malattia in pazienti asintomatici, parenti dei probandi, la possibilità di prevenire eventi fatali improvvisi, di scrivere la storia naturale della malattia e, ove possibile, di identificare il difetto e formulare diagnosi precliniche, giustificano lo sforzo del cardiologo e costituiscono le basi per definire i criteri di appropriatezza del percorso diagnostico nella famiglia.

Riassunto

Una cardiomiopatia dilatativa (CMPD) si definisce familiare, quando almeno due membri della stessa famiglia sono dimostrati essere affetti. La prevalenza di CMPD familiare negli studi prospettici, condotti su pazienti consecutivi, si attesta su una percentuale variabile tra il 25 ed il 30%.

L'approccio più idoneo per fornire un dato di prevalenza reale è quello di una valutazione clinico-strumentale dei parenti, informati e consenzienti, in serie consecutive di pazienti con diagnosi accertata, indipendentemente dai dati derivati dalla narrativa. Questa modalità di indagine garantisce anche l'identificazione di pazienti asintomatici. Le modalità di trasmissione sono eterogenee: più frequentemente autosomica dominante, meno frequentemente autosomica recessiva, legata al cromosoma X, e a difetti del DNA mitocondriale (ereditarietà matrilineare). I fenotipi clinici variano per età e modalità di esordio, evoluzione clinica in termini di rapidità, segni clinici non cardiaci associati (turbe della conduzione, miopatie, sordità, disturbi visivi, ecc.). La variabilità clinica potrebbe essere condizionata dal difetto che sostiene la malattia ma i geni-malattia noti sono pochi e le mutazioni identificate cominciano solo ora ad essere oggetto di studi di correlazione genotipo-fenotipo.

Nel breve e medio termine, la ricerca in questo settore dovrà svilupparsi sia in ambito clinico, per meglio raggruppare le CMPD associate a marker cardiaci e non utili alla caratterizzazione genetica, che di genetica molecolare per identificare il maggior numero possibile di geni-malattia (genomica) e proteine anomale per struttura, interazioni intermolecolari e funzione (proteomica). Lo sviluppo del programma clinico delle CMPD familiari porterà il cardiologo a prendersi cura delle famiglie oltre che del singolo paziente, e il genetista molecolare a operare in un ambito eterogeneo e poco orientato in termini di specificità fenotipica. Si impone quindi uno sforzo di ricerca di grande impegno, basato su programmi interattivi/interdisciplinari su larga scala, auspicabilmente coordinati dalle società scientifiche.

Parole chiave: Cardiomiopatia familiare; Diagnosi; Genetica.

Bibliografia

1. Gavazzi A, Repetto A, Scelsi L, et al. Evidence-based diagnosis of familial non X-linked dilated cardiomyopathy. Prevalence, inheritance and characteristics. Eur Heart J 2001; 22: 73-81.
2. Baig MK, Goldman JH, Caforio ALP, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 195-201.
3. 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.
4. 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.
5. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 181-90.
6. Crispell KA, Wray A, Ni H, Nauman DJ, Hershberger RE. Clinical profiles of four large pedigrees with familial dilated cardiomyopathy. Preliminary recommendations for clinical practice. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 837-47.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.27.202 Mon, 29 Apr 2024, 03:00:34

7. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1981; 47: 525-31.
8. Michels VV, Driscoll DJ, Miller FA. Familial aggregation of idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1985; 55: 1232-3.
9. Fragola PV, Autore A, Picelli A, Sommariva L, Cannata D, Sangiorgi M. Familial dilated cardiomyopathy. Am Heart J 1998; 115: 912-4.
10. Griffin ML, Hernandez A, Martin TC, et al. Dilated cardiomyopathy in infants and children. J Am Coll Cardiol 1988; 11: 139-44.
11. Valantine HA, Hunt SA, Fowler MB, Billingham ME, Schroeder JS. Frequency of familial nature of dilated cardiomyopathy and usefulness of cardiac transplantation in this subset. Am J Cardiol 1989; 63: 959-93.
12. Keeling PJ, Gang G, Smith G, et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. Br Heart J 1995; 73: 417-21.
13. 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.
14. Mestroni L, Miani D, Di Lenarda A, et al. Clinical and pathologic study of familial dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 65: 1449-53.
15. Arbustini E, Morbini P, Pilotto A, Gavazzi A, Tavazzi L. Familial dilated cardiomyopathy: from clinical presentation to molecular genetics. Eur Heart J 2000; 21: 1825-32.
16. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. Cell 2001; 104: 557-67.
17. Keren A, Gottlieb S, Tzivoni D, et al. Mildly dilated congestive cardiomyopathy. Use of prospective diagnostic criteria and description of the clinical course without heart transplantation. Circulation 1990; 81: 506-17.
18. Gavazzi A, De Maria R, Renosto G, et al, on behalf of the SPIC (Italian Multicenter Cardiomyopathy Study) Group. The spectrum of left ventricular size in dilated cardiomyopathy: clinical correlates and prognostic implications. Am Heart J 1993; 125: 410-22.
19. Bozkurt B, Mann DL. Dilated cardiomyopathy. In: Willerson JT, Cohn JN, eds. Cardiovascular medicine. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000: 1034-53.
20. 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.
21. Siu BL, Niimura H, Osborne JA, et al. Familial dilated cardiomyopathy locus maps to chromosome 2q31. Circulation 1999; 99: 1022-6.
22. Li D, Tapscoft T, Gonzales O, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 1999; 100: 461-4.
23. Jung M, Poepping I, Perrot A, et al. Investigations of a family with autosomal dominant dilated cardiomyopathy defines a novel locus on chromosome 2q14-q22. Am J Hum Genet 1999; 65: 1068-77.
24. Olson TM, Keating MT. Mapping a cardiomyopathy locus to chromosome 3p22p25. J Clin Invest 1996; 97: 528-32.
25. 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.
26. 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.
27. Schonberger 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.
28. Krajinovic M, Pinamonti B, Sinagra G, et al. Linkage of familial dilated cardiomyopathy to chromosome 9. Am J Hum Genet 1995; 57: 846-52.
29. 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.
30. Fatkin D, MacRae 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.
31. Jacobs PM, Hanson EL, Crispell KA, et al. Novel lamin A/C mutations in two families with dilated cardiomyopathy and conduction system disease. J Card Fail 2001; 7: 249-56.
32. Brodsky GL, Muntoni F, Miocic S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. Circulation 2000; 101: 473-6.
33. Genschel J, Baier P, Kuepferling S, et al. A new frameshift mutation at codon 466 (1397delA) within the LMNA gene. Hum Mutat 2000; 16: 278.
34. Genschel J, Bochow B, Kuepferling S, et al. A R644C mutation within lamin A extends the mutations causing dilated cardiomyopathy. Hum Mutat 2001; 17: 154.
35. Towbin JA, Hejtmacik F, Brink P, et al. X-linked cardiomyopathy (XLCM): molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. Circulation 1993; 87: 1854-65.
36. Muntoni F, Cau M, Congiu R, et al. Deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1993; 329: 921-5.
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. Ferlini A, Galiè N, Merlini L, Sewry C, Branzi A, Muntoni F. A novel Alu-like element rearranged in the dystrophin gene causes a splicing mutation in a family with X-linked dilated cardiomyopathy. Am J Hum Genet 1998; 63: 436-46.
39. 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.
40. Bolhuis PA, Hensels GW, Hulsebos TJM, Baas F, Barth PG. Mapping of the locus for X-linked cardioskeletal myopathy with neutropenia and abnormal mitochondria (Barth syndrome) to Xq28. Am J Genet 1991; 48: 481-5.
41. Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon AK, Bolhuis PA, Toniolo D. A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. Nat Genet 1996; 12: 385-9.
42. Johnston J, Kelley RI, Feigenbaum A, et al. Mutation characterization and genotype-phenotype correlation in Barth syndrome. Am J Hum Genet 1997; 61: 1053-8.
43. 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.
44. Cantlay AM, Shokrollahi K, Allen JT, Lunt PW, Newbury-Ecob RA, Steward CG. Genetic analysis of the G4.5 gene in families with suspected Barth syndrome. J Pediatr 1999; 135: 311-5.
45. Gedeon AK, Wilson MJ, Colley AC, Sillence DO, Mulley JC. X-linked fatal infantile cardiomyopathy maps to Xq28 and is possibly allelic to Barth syndrome. J Med Genet 1995; 32: 383-8.
46. Kamisago M, Sapna D, Sharma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 343: 1688-96.
47. Olson TM, Michels VV, Thibodean SN, Tai YS, Keating

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.27.202 Mon, 29 Apr 2024, 03:00:34

MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. Science 1998; 280: 750-2.
48. Gravans MB, Ansari AA. Idiopathic cardiomyopathies. A review of pathologic studies and mechanism of pathogenesis. Arch Pathol Lab Med 1987; 111: 915-29.
49. Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, et al. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. Am J Pathol 1998; 153: 1501-10.
50. Arbustini E, Diegoli M, Morbini P, et al. Prevalence and characteristics of dystrophin defects in adult male patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1760-8.
51. Arbustini E, Morbini P, Grasso M, et al. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 645-53.
52. Tesson F, Sylvius N, Pilotto A, et al. Epidemiology of desmin and cardiac actin gene mutations in a European population of dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2000; 21: 1872-6.
53. 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.
54. Arbustini E, Merlini G, Gavazzi A, et al. Cardiac immunocyte-derived (AL) amyloidosis: an endomyocardial biopsy study in 11 patients. Am Heart J 1995; 130: 528-36.
55. Cavalli Sforza L, Bodmer WF. Genetics of human population. San Francisco, CA: Freeman, 1971.
56. Strachan T, Read AP. Human molecular genetics. 2nd edition. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 1999.
57. Ott J. Analysis of human genetic linkage. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1991.
58. Graber HL, Unverferth DV, Baker PB, Ryan JM, Baba N, Wooley CF. Evolution of a hereditary cardiac conduction and muscle disorder: a study involving a family with six generations affected. Circulation 1986; 74: 21-35.
59. Kass S, MacRae C, Graber HL, et al. A gene defect that causes conduction system disease and dilated cardiomyopathy maps to chromosome 1p1-1q1. Nat Genet 1994; 7: 546-51.
60. Wydner KL, McNeil JA, Lin F, Worman HJ, Lawrence JB. Chromosomal assignment of human nuclear envelope protein genes LMNA, LMNB1, and LBR by fluorescence in situ hybridization. Genomics 1996; 32: 474-8.
61. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrio-ventricular block: a lamin A/C defect-related disease. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 981-90.
62. Muchir A, Bonne G, Van Meegen M, et al. Identification of mutations of the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant muscular dystrophy with atrio-ventricular conduction disturbances (LGMD1B). Hum Mol Genet 2000; 9: 1453-9.
63. Bione S, Maestrini M, Rivella S, et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Nat Genet 1994; 8: 323-7.
64. Bione S, Small K, Aksmanovic VMA, et al. Identification of new mutations in the Emery-Dreifuss muscular dystrophy gene and evidence for genetic heterogeneity of the disease. Hum Mol Genet 1995; 4: 1859-63.
65. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Nat Genet 1999; 21: 285-8.
66. Di Barletta MR, Ricci E, Galluzzi G, et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Am J Hum Genet 2000; 66: 1407-12.
67. Felice KJ, Schwartz RC, Brown CA, Leicher CR, Grunnet ML. Autosomal dominant Emery-Dreifuss dystrophy due to mutations in rod-domain of the lamin A/C gene. Neurology 2000; 55: 275-80.
68. Bonne G, Merceni E, Muchir A, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. Ann Neurol 2000; 48: 170-80.
69. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. Nat Genet 2000; 24: 153-6.
70. Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunningan-type familial partial lipodystrophy. Hum Mol Genet 2000; 9: 109-12.
71. Speckman RA, Garg A, Du F, et al. Mutational and haplotype analysis of families with familial partial lipodystrophy (Dunningan variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C terminal domain of lamin A/C. Am J Hum Genet 2000; 66: 1192-8.
72. Genschel J, Schmidt HH. Mutations in the LMNA gene encoding lamin A/C. Hum Mutat 2000; 16: 451-9.
73. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 1999; 103: R39-R43.
74. Goldfarb LG, Park KY, Cervenakova L, et al. Missense mutations in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy. Nat Genet 1998; 19: 402-3.
75. Muntoni F, Di Lenarda A, Porcu M, et al. Dystrophin gene abnormalities in two patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart 1997; 78: 608-12.
76. Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, Kunkel LM. Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. Hum Genet 1990; 86: 45-8.
77. Kunkel LM, Snyder JR, Beggs AH, Boyce FM, Feener CA. Searching for dystrophin gene deletions in patients with atypical presentation. In: Linsten J, Petterson U, eds. Etiology of human disease at the DNA level. New York, NY: Raven Press, 1991: 51-60.
78. Emery AE. X-linked muscular dystrophy with early contractures and cardiomyopathy (Emery-Dreifuss type). Clin Genet 1987; 4: 1711-6.
79. Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V, et al. Neonatal, lethal noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome. Am J Hum Genet 1997; 61: 868-72.
80. 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.
81. Prelle A, Comi GP, Tancredi L, et al. Sarcoglycan deficiency in a large Italian population of myopathic patients. Acta Neuropathol (Berl) 1998; 96: 509-14.
82. Ozawa E, Noguchi S, Mizuno Y, Hagiwara Y, Yoshida M. From dystrophinopathy to sarcoglycanopathy: evolution of a concept of muscular dystrophy. Muscle Nerve 1998; 21: 421-38.
83. Fadic R, Sunada Y, Waclawik AJ, et al. Brief report: deficiency of a dystrophin-associated glycoprotein (adhalin) in a patient with muscular dystrophy and cardiomyopathy. N Engl J Med 1996; 334: 362-6.
84. Ozawa T. Mitochondrial cardiomyopathy. Herz 1994; 19: 105-18.