

Scompenso cardiaco

Diagnosi eziologica di scompenso cardiaco

Gianfranco Sinagra, Andrea Di Lenarda, Gerardina Lardieri, Andrea Perkan, Bruno Pinamonti, Rossana Bussani, Luisa Mestroni*

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti", Trieste,

*University of Colorado Cardiovascular Institute and Adult Medical Genetics Program,

Department of Internal Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, USA

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 55S-64S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gianfranco Sinagra

Struttura Complessa
di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
"Ospedali Riuniti"
Piazza Ospedale, 1
34100 Trieste
E-mail: gianfranco.
sinagra@aots.sanita.fvg.it

Linee guida per la valutazione del paziente con scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco è una sindrome complessa, conseguenza di molteplici alterazioni cardiache strutturali o funzionali in grado di determinare una disfunzione ventricolare. Nella maggioranza dei casi, la causa principale della disfunzione sistolica del ventricolo sinistro è una malattia coronarica¹. Meno frequenti le altre cause possibili come l'ipertensione arteriosa, le malattie valvolari, le cardiomiopatie, le miocarditi, ecc. (Tab. I).

Il paziente con disfunzione cardiaca si può presentare all'osservazione per la comparsa di sintomi che limitano la sua capacità funzionale, la presenza di segni clinici come ad esempio l'edema o in seguito al riscontro occasionale, in assenza di sintomi, di una disfunzione ventricolare.

Recentemente sono state aggiornate le raccomandazioni dell'American College of Cardiology/American Heart Association² sui criteri da seguire per la valutazione del paziente con scompenso cardiaco.

Benché un'attenta raccolta della storia clinica, un accurato esame obiettivo, una valutazione biumorale e l'esecuzione di un elettrocardiogramma e radiografia del torace (classe I, livello di evidenza C) possano talora orientare verso una diagnosi eziologica della cardiopatia, solo l'esecuzione di una più approfondita valutazione strumentale con eco-Doppler (classe I, livello di evidenza C) e con coronarografia (classe I, livello di evidenza B), in pazienti con angina potenziali candidati a rivascolarizzazione, permetterà di ottenere tutte quelle informazioni

Tabella I. Cause di scompenso cardiaco cronico.

Cardiopatia ischemica
Cardiopatia ipertensiva
Cardiomiopatie
Miocarditi
Cardiopatie valvolari
Cardiopatie congenite
Malattie del pericardio
Malattie polmonari
Malattie vascolari polmonari
Malattie della pleura

indispensabili alla definizione della causa della sottostante cardiopatia.

La valutazione coronarografica dovrebbe essere anche considerata (classe IIa, livello di evidenza C) in pazienti con dolore toracico di possibile origine ischemica senza controindicazioni ad un'eventuale rivascolarizzazione ed in pazienti senza dolore toracico con nota o sospetta malattia coronarica.

In presenza di una malattia coronarica nota ed in assenza di angina utile appare la valutazione del miocardio vitale ed ischemico in vista di una rivascolarizzazione (classe IIa, livello di evidenza C). Tale ricerca è comunque utile in tutti i pazienti con disfunzione ventricolare anche se il livello di evidenza appare meno convincente (classe IIb, livello di evidenza C).

Per quanto riguarda le malattie del miocardio, l'esecuzione della biopsia endomiocardica in pazienti con sospetta malattia infiammatoria o infiltrativa viene considerata in classe IIb con livello di evidenza C. Vi è stato infine consenso nell'inserire tra le raccomandazioni delle nuove linee guida l'esecuzione di un ecocardiogramma ai parenti di primo grado di pazienti affetti

da cardiomiopatia dilatativa idiopatica (classe IIa, livello di evidenza C).

Al contrario non indicata appare l'esecuzione routinaria della biopsia endomiocardica così come di una registrazione Holter e di un elettrocardiogramma ad alta risoluzione. Ugualmente non indicata appare l'esecuzione di una coronarografia o di test non invasivi in pazienti in cui sia già stata esclusa una malattia coronarica come causa della disfunzione ventricolare sinistra (classe III, livello di evidenza C).

Ci soffermeremo a questo punto ad analizzare più in dettaglio alcuni snodi critici della valutazione clinica e strumentale del paziente con scompenso cardiaco.

Ruolo della valutazione non invasiva nella diagnosi eziologica dello scompenso cardiaco

È noto che spesso i pazienti con cardiomiopatia dilatativa primitiva non presentano caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche ed ecocardiografiche specifiche. In un'analisi retrospettiva in cui sono stati confrontati i risultati di una diagnosi clinica e strumentale non invasiva con quelli della coronarografia, la diagnosi di cardiomiopatia primitiva, posta in base alle metodiche non invasive, è stata confermata solo in 295/444 pazienti (valore predittivo positivo della valutazione non invasiva 66%)³.

Una storia di dolore toracico e/o la presenza all'elettrocardiogramma di onde Q sono più frequenti (ma possono anche mancare del tutto)^{4,5} nei pazienti con pregresso infarto, ma possono manifestarsi anche nel 20-30% dei pazienti con cardiomiopatia primitiva.

L'ecocardiogramma completato dall'analisi Doppler è uno strumento insostituibile nella valutazione del paziente scompensato. Alcune caratteristiche ecocardiografiche sembrano potenzialmente utili nel distin-

guere i pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa da quelli con altre cardiopatie clinicamente non facilmente distinguibili (Tab. II).

La presenza di una significativa dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro rappresenta una delle caratteristiche più comuni nel paziente con scompenso cardiaco, anche se l'entità della compromissione non appare particolarmente utile ai fini diagnostici. In alcuni pazienti con ventricolo sinistro ipocinetico ma solo lievemente dilatato o addirittura di dimensioni normali, è legittimo porre il sospetto diagnostico di miocardite, in presenza di un appropriato contesto clinico. Da non dimenticare inoltre la possibilità alternativa di una cardiomiopatia restrittiva in caso di ventricolo non dilatato e scompenso cardiaco di entità sproporzionata alla severità della disfunzione sistolica ventricolare.

Nella cardiomiopatia dilatativa lo spessore delle pareti ventricolari è di solito nei limiti della norma. Una significativa ipertrofia parietale, diffusa o localizzata, è un reperto inusuale in questa malattia e deve far sospettare un'altra affezione (cardiomiopatia ipertrofica o cardiopatia ipertensiva con evoluzione dilatativa-ipocinetica^{6,7} o malattia infiltrativa del miocardio come l'amiloidosi).

La cinetica parietale del ventricolo sinistro si presenta spesso diffusamente ridotta, anche se alcuni pazienti con cardiomiopatia dilatativa presentano una cinetica disomogenea^{6,8,9}. Anche se la presenza di un'importante disomogeneità di cinetica ventricolare zonale, con aree acinetiche o discinetiche, fino all'aspetto di aneurisma ed altre zone con cinetica conservata, deve far sospettare in primo luogo una cardiopatia ischemica o una miocardite¹⁰, questa caratteristica non appare sufficientemente specifica per una corretta diagnosi differenziale rendendo spesso necessaria l'esecuzione di una coronarografia ed eventualmente di una biopsia endomiocardica¹¹.

Tabella II. Criteri ecocardiografici di diagnosi differenziale nello scompenso cardiaco.

Reperti ecocardiografici	Diagnosi differenziale
Dilatazione + ipocinesia diffusa del ventricolo sinistro	CMPD idiopatica; CMP ischemica
Ventricolo sinistro ipocinetico ma poco dilatato	"Mildly-dilated" CMP; miocardite; CMP restrittiva
Ventricolo sinistro ipertrofico ed ipocinetico	CMP ipertrofica o cardiopatia ipertensiva con evoluzione dilatativo- ipocinetica; CMP infiltrativa (amiloido)
Ventricolo sinistro con cinetica disomogenea	CMP ischemica; miocardite; CMPD idiopatica
Dilatazione + disfunzione biventricolare	CMPD avanzata; displasia biventricolare
Riempimento VS restrittivo	CMPD o CMP ischemica severa; CMP restrittiva; miocardite
IM importante	CMPD o CMP ischemica con IM secondaria; IM avanzata con secondaria disfunzione VS
IAo importante	IAo avanzata con secondaria disfunzione VS IAo + CMPD

CMP = cardiomiopatia; CMPD = cardiomiopatia dilatativa; IAo = insufficienza aortica; IM = insufficienza mitralica; VS = ventricolare sinistro/a.

Lo studio del ventricolo destro può invece presentare qualche interesse di diagnosi differenziale. È noto da studi anatomico-patologici e clinico-ecocardiografici^{6,12} come alcuni pazienti con cardiomiopatia dilatativa dimostrino una dilatazione e disfunzione biventricolare. Particolare attenzione va anche indirizzata a quei pazienti che presentano una prevalente dilatazione e disfunzione ventricolare destra, specie se essa si associa a presenza di estroflessioni aneurismatiche ventricolari destre o biventricolari. Tali casi rappresentano forme avanzate di cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra che può avere un interessamento biventricolare¹³. Al contrario nei pazienti ischemici è più frequente che la disfunzione sia limitata al solo ventricolo sinistro. Lo studio della funzione ventricolare destra, mediante ventricolografia radioisotopica^{9,14,15} o termodiluizione¹⁶, ha permesso di differenziare con sufficiente accuratezza i pazienti con cardiomiopatia dilatativa primitiva da quelli ischemici in alcuni studi^{14,15} ma non in altri^{9,17}. Risultati migliori saranno probabilmente ottenibili con nuove metodiche quali la tomografia ad emissione di positroni¹⁸ e la tomografia assiale computerizzata a fascio di elettroni¹⁹. Quest'ultima, in particolare, permette di rilevare la presenza di calcio a livello coronarico, che è un reperto accurato di aterosclerosi. Il suo impiego, in soggetti con cardiomiopatia dilatativa, ha permesso di identificare una coronaropatia in 71/72 pazienti (sensibilità 99%) e di escluderla in 44/53 (specificità 83%)¹⁹.

Come già ricordato più sopra lo studio eco-Doppler fornisce un importante contributo all'esame ecocardiografico nei pazienti con scompenso cardiaco. Tuttavia i parametri Doppler diastolici non appaiono fondamentali nella diagnosi differenziale, fatta eccezione dei rari pazienti con ventricoli non dilatati, funzione di pompa solo lievemente-moderatamente depressa, severo scompenso cardiaco e riempimento ventricolare di tipo "restrittivo". Tali casi andrebbero inquadrati tra le cardiomiopatie restrittive, quelle non classificabili o di possibile etiologia miocarditica¹⁰.

Lo studio eco-Doppler è inoltre fondamentale nella valutazione dei rigurgiti valvolari. Un rigurgito mitralico, talora significativo, si riscontra frequentemente nei pazienti con modello dilatativo-ipocinetico⁶ ed è considerato come conseguenza della dilatazione della cavità ventricolare e dell'anulus mitralico, con alterata geometria dell'apparato valvolare e sottovalvolare e della camera ventricolare²⁰. Particolari problemi di diagnosi differenziale si possono verificare nei rari pazienti con rigurgito mitralico severo associato ad importante disfunzione ventricolare sinistra: si tratta di casi con cardiomiopatia dilatativa e rigurgito mitralico secondario oppure di valvulopatie avanzate con disfunzione ventricolare secondaria? Utili informazioni al riguardo derivano dalla conoscenza della "storia naturale" di tali pazienti (precedente reperto di rigurgito mitralico con funzione di pompa relativamente conservata), ma anche dalla valutazione morfo-funzionale dell'apparato

mitralico, talora anche mediante l'impiego dell'approccio transesofageo. Sono da considerarsi infatti come valvulopatie con disfunzione secondaria i casi con evidente prollasso od ispessimento e ipomobilità dei lembi; al contrario i casi che presentano valvole di morfologia apparentemente normale, ma con dilatazione dell'anulus e talora incompleta coaptazione sistolica vanno considerati come cardiomiopatia dilatativa e rigurgito mitralico secondario⁶.

Valutazione non invasiva ed invasiva di una malattia coronarica associata allo scompenso cardiaco

Mentre l'esame emodinamico è ormai pressoché completamente sostituito, per fini diagnostici, dalle metodiche di immagine (ecocardiografia Doppler, in particolare), la coronarografia mantiene invece un suo ruolo fondamentale. Le caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche, ecocardiografiche ed emodinamiche dei pazienti con scompenso cardiaco non permettono, infatti, una diagnosi differenziale certa tra la forma primitiva e quella ischemica e la coronarografia resta, quindi, la metodica tuttora più affidabile per evidenziare una malattia coronarica associata.

La cardiomiopatia ischemica è la condizione in cui la malattia coronarica determina una disfunzione miocardica severa con manifestazioni spesso indistinguibili da quelle della cardiomiopatia dilatativa primitiva²¹. La somiglianza del quadro clinico della cardiomiopatia dilatativa primitiva ed ischemica e la potenziale reversibilità della disfunzione miocardica nei pazienti in cui sia presente anche una malattia coronarica spiegano l'importanza di un'accurata diagnosi differenziale mediante coronarografia.

Numerosi studi hanno documentato che i pazienti con cardiomiopatia dilatativa su base ischemica hanno una prognosi peggiore rispetto ai non ischemici²²⁻²⁵. È verosimile che questa differenza sia dovuta principalmente alla possibilità di nuovi eventi ischemici ed alla progressione della malattia coronarica^{1,26}.

Il miglioramento della funzione ventricolare non è, del resto, il solo e, probabilmente, il più importante effetto favorevole della rivascolarizzazione coronarica. Anche in assenza di un miglioramento della funzione ventricolare, la rivascolarizzazione di miocardio vitale, dipendente da una coronaria stenotica, può ridurre l'incidenza di nuovi eventi ischemici, attenuare i processi di dilatazione e rimodellamento, contenere l'espansione dell'area infartuata, ridurre l'incidenza di aritmie ventricolari²⁷. Grazie a questi effetti, la rivascolarizzazione coronarica è in grado di avere effetti favorevoli ogni volta che sia effettuata in presenza di quote significative di miocardio vitale, anche non necessariamente con importante riserva contrattile²⁸.

Una discreta accuratezza diagnostica nei pazienti con scompenso cardiaco è stata ottenuta con l'ecostress. La comparsa di nuove asinerie passando dal-

l'infusione di basse ad alte dosi di dobutamina si è dimostrata un reperto relativamente sensibile (80-83%) e con una specificità variabile dal 71 al 90%^{29,30} per la diagnosi di coronaropatia. Limiti sono anche emersi dall'utilizzo della scintigrafia miocardica da stress con tallio-201, in particolare per la presenza di deficit regionali di captazione, fissi o reversibili, anche nei pazienti con cardiomiopatia primitiva^{31,32}. È verosimile che la limitata accuratezza di queste metodiche dipenda dai numerosi fattori che ne possono condizionare i risultati, come la riduzione della capacità vasodilatatrice coronarica e la conseguente ischemia miocardica^{33,34}, nonché la presenza di aree di maggiore assottigliamento e fibrosi con asinerie della parete ventricolare anche in pazienti con cardiomiopatia dilatativa primitiva. La riserva contrattile miocardica è più frequentemente conservata nei pazienti con cardiomiopatia primitiva ma, anche in questo caso, la risposta contrattile allo stimolo inotropo è condizionata da numerosi fattori oltre alla vitalità miocardica, quali la densità della popolazione dei β -recettori ed, indirettamente, l'entità della stimolazione simpatica basale³⁵.

Da quanto sopraesposto emerge che la coronarografia resta ancora la metodica di riferimento per diagnosticare un'aterosclerosi coronarica nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa^{4,36,37}. In sua assenza, il livello di accuratezza che possiamo ottenere con i dati clinici e strumentali non invasivi è tuttora basso. Si rischia, inoltre, di dover ricorrere a numerose metodiche rimanendo nell'incertezza ed aumentando in modo ingiustificato la durata ed i costi dell'iter diagnostico. Va, comunque, tenuto presente che anche la coronarografia può presentare dei limiti nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa per la difficoltà di visualizzazione ottimale dell'albero coronarico nei pazienti con ventricoli estremamente dilatati, elevate pressioni di riempimento ventricolari e bassa portata cardiaca soprattutto quando le stenosi siano eccentriche ed allungate³⁸.

La coronarografia sarà quindi indicata in tutti i casi in cui esista il sospetto o la possibilità di una malattia coronarica la cui conoscenza possa poi, a sua volta, influenzare significativamente le decisioni future riguardo al paziente e quindi in particolare nei pazienti di sesso maschile ed età > 35 anni, con uno o più fattori di rischio coronarico e/o angina pectoris e/o alterazioni della cinetica ventricolare sinistra distrettuale e/o segni di ischemia miocardica ad una scintigrafia miocardica o ecocardiografia da stress^{5,37,39}.

È molto importante anche subordinare l'esecuzione della coronarografia alle possibili conseguenze terapeutiche. A questo scopo, nelle linee guida delle società americane di cardiologia si sottolinea che la coronarografia va eseguita nei pazienti in cui si consideri la possibilità di una rivascolarizzazione coronarica oppure, sempre a sottolineare le potenziali conseguenze terapeutiche di questo esame, nei pazienti con indicazione a trapianto cardiaco o con complicanze meccaniche di un infarto³⁹. Non ha invece significato sottoporre a co-

ronarografia un paziente con cardiomiopatia dilatativa che però presenti anche altre condizioni (età molto avanzata, malattie associate) tali da controindicare, comunque, una rivascolarizzazione.

Dato che la rivascolarizzazione coronarica ha i suoi maggiori effetti ed il minor rischio in pazienti con quote significative di miocardio con riserva contrattile o, comunque, vitale⁴⁰⁻⁴⁶, si potrebbe anche ipotizzare di limitarne l'esecuzione ai soli pazienti potenzialmente coronaropatici in cui siano presenti quote significative di miocardio vitale alla valutazione non invasiva. Questo approccio si oppone a quello più frequentemente impiegato⁴ e rischia di appesantire eccessivamente e senza uno scopo preciso l'iter diagnostico.

Ruolo della biopsia endomiocardica nella valutazione eziologica dello scompenso cardiaco

Le indicazioni alla biopsia endomiocardica sono tuttora oggetto di controversie per i casi non inseriti in una specifica ricerca clinica⁴⁷. In considerazione dell'invasività della metodica e dei conseguenti rischi procedurali, l'esecuzione dei prelievi biotipici va riservata ai pazienti con sindromi cliniche "maggiori"⁴⁸.

Il contesto in cui più frequentemente si pone il problema di eseguire un prelievo biotipico miocardico è sicuramente rappresentato dallo scompenso cardiaco di recente insorgenza, le cui caratteristiche cliniche (recente infezione virale, indici di flogosi aumentati, recente puntura di insetto) suggeriscano una possibile miocardite sottostante. Ulteriori elementi clinici da tenere in considerazione riguardano i dati ecocardiografici di dimensioni e disfunzione ventricolare sinistra. Una prolungata storia di scompenso cardiaco e una dilatazione-disfunzione ventricolare sinistra in fase avanzata renderanno poco probabile la diagnosi di miocardite e spesso superflua l'esecuzione della biopsia. L'indicazione attuale più frequente alla biopsia endomiocardica è nel follow-up dei pazienti trapiantati: tale situazione clinica del tutto peculiare esula dal contesto della nostra trattazione.

Le più usuali indicazioni alla biopsia endomiocardica possono pertanto essere così riassunte⁴⁸⁻⁵⁰:

- scompenso cardiaco persistente, di recente insorgenza (entro 6 mesi), con importante compromissione della funzione di pompa (frazione di eiezione < 40%);
- aritmie ventricolari maggiori (ipo o ipercinetiche) nel sospetto clinico di miocardite;
- sospetta malattia specifica del miocardio; in particolare forme di amiloidosi geneticamente determinate, la cui diagnosi consentirebbe di candidare il paziente a trapianto combinato di cuore e fegato⁵¹;
- diagnosi differenziale tra pericardite costrittiva e cardiomiopatia restrittiva;
- biopsia di controllo in pazienti con miocardite istologicamente dimostrata, nei quali sia stata impiegata una terapia immunosoppressiva.

Alle tecniche istologiche tradizionali attualmente vengono affiancate molteplici tecniche immunoistochimiche, ultrastrutturali e di biologia molecolare, che consentono una più approfondita analisi dei campioni biotipici⁵².

Per quanto riguarda l'analisi istopatologica tradizionale, se da un lato le malattie specifiche del miocardio (amiloidosi, emocromatosi, glicogenosi, ecc.) possono presentare quadri tipici più facilmente interpretabili, nello scompenso cardiaco di incerta origine la biopsia mette in luce un'istologia che spesso non consente una diagnosi eziologica certa, ma solo un orientamento della stessa.

La causa principale della variabilità dei risultati della biopsia sembra risiedere soprattutto nei diversi criteri diagnostici adottati dagli autori^{53,54}. La necessità di criteri diagnostici accurati e riproducibili è stata risolta con l'adozione dei cosiddetti "criteri di Dallas"⁵⁵, in accordo ai quali, la miocardite "attiva" viene definita come infiltrazione di cellule infiammatorie nel miocardio, con associata necrosi e/o degenerazione dei miociti, senza che si realizzi il quadro tipico della lesione ischemica da malattia coronarica (Tab. III). Nelle successive biopsie di controllo, si parlerà di "miocardite persistente" quando il quadro istologico si presenta con le medesime caratteristiche; di "miocardite in via di risoluzione" se l'infiltrato flogistico e la necrosi risultassero ridotti; di "miocardite risolta o guarita" se il processo infiammatorio fosse del tutto spento⁵⁵.

Nonostante gli innegabili miglioramenti in termini di specificità diagnostica, l'esperienza clinica ha evidenziato come in una biopsia si possano presentare alcuni aspetti istopatologici non del tutto inquadrabili in una miocardite secondo i criteri di Dallas, pur essendo segni clinici e morfologici chiaramente indicativi. In tali casi, la metodologia immunoistochimica è stata introdotta nella diagnosi dei processi infiammatori che coinvolgono il miocardio, con il fine di consentire l'identificazione, la quantificazione e la caratterizzazione delle cellule infiammatorie riscontrate nel tessuto miocardico⁵⁶⁻⁵⁸. Essa rappresenta pertanto un metodo per amplificare il numero di casi di miocardite diagnosticabile istologicamente.

L'esecuzione di un'analisi immunoistochimica è attualmente facilitata dalla fattibilità delle specifiche reazioni su materiale paraffinato. Il panel anticorpale più

frequentemente utilizzato è riportato nella tabella IV^{52,59}. In tal modo sono evidenziabili immunofenotipi di miocardio attivato, caratterizzati da elevata espressività antigenica, caratteristici dei casi di miocardite attiva. Va ricordato peraltro come tali quadri immunoistochimici presentino forti somiglianze a casi relativi a cardiopatia ischemica: la diagnosi differenziale farà quindi riferimento a dati clinico-anamnestici (età, "flu-like syndrome" recente, sintomatologia di base) ed all'eventuale presenza di una malattia coronarica. Inoltre, appare opportuno ricordare come le analisi immunoistochimiche (condotte con anticorpi specifici) ed ultrastrutturali possano giocare un ruolo rilevante in programmi di ricerca nell'ambito delle forme familiari di cardiomiopatia dilatativa. Dette analisi possono contribuire all'inquadramento di casi secondari a difetti del DNA mitocondriale⁶⁰, della distrofina⁶¹, della desmina⁶² e delle glicoproteine associate alla distrofina⁶³.

Recentemente, alcune applicazioni di tecniche di biologia molecolare in campo clinico hanno consentito di identificare i casi con persistenza del genoma virale nel tessuto endomiocardico. Malgrado una sensibilità e specificità della metodica elevate, grazie anche a recenti evoluzioni tecniche ("nested polymerase chain reaction")^{64,65}, i risultati emersi nei vari studi appaiono scarsamente univoci⁵⁹, così come incerto è il significato prognostico della persistenza di genoma virale nel miocardio^{66,67}. Di particolare interesse risulta il contributo scientifico di Pauschinger et al.⁶⁸, che sottolinea come sequenze enterovirali insite nel miocardio possano essere potenzialmente replicanti.

Tabella IV. Panel anticorpale per indagine immunoistochimica su biopsia endomiocardica.

Anticorpo	Evidenziazione
CD45RO	Linfociti T memory
CD45RA	Linfociti T unmemory
CD4	Linfociti T helper
CD8	Linfociti T suppressor
CD68-PGM1	Istiociti
LN3	Antigeni HLA
CD54	Molecole di adesione
Heat shock protein	Fenomeni apoptotici

HLA = antigeni leucocitari umani.

Tabella III. Criteri diagnostici per miocardite (criteri di Dallas).

<i>Prima biopsia</i>	
Miocardite attiva	Infiltrato associato a necrosi miocellulare con o senza fibrosi
Miocardite "borderline"	Infiltrato senza necrosi miocellulare (può essere necessario nuovo prelievo biotipico)
Non miocardite	
<i>Biopsie successive</i>	
Miocardite persistente	Risultato simile alla prima biopsia con o senza fibrosi
Miocardite in via di guarigione	Con o senza fibrosi
Miocardite guarita	Con o senza fibrosi

Le implicazioni prognostiche e terapeutiche della biopsia endomiocardica rappresentano uno dei punti fondamentali di dibattito tra i vari autori, strettamente connesso al problema della corretta selezione dei pazienti da candidare alla metodica. Se da un lato si sostiene che pochi sono i casi in cui la biopsia abbia un positivo risvolto terapeutico⁴⁹, dall'altro essa rappresenta talora un passaggio inevitabile per raggiungere una certezza diagnostica⁴⁷.

A tale proposito, va sottolineato come relativamente esiguo sia il numero di patologie in cui la biopsia endomiocardica rivesta una sicura rilevanza terapeutica⁴⁹.

Nell'ambito dei pazienti con biopsia positiva per diagnosi di miocardite, l'opinabilità dell'approccio terapeutico immunosoppressivo di tale condizione morbosa ha avuto inevitabili ripercussioni sull'impiego della metodica a fini diagnostici e terapeutici. A tale proposito va ricordato infatti che il trattamento della miocardite con immunosoppressione rappresenta un problema tuttora aperto⁶⁹⁻⁷¹. Il Myocarditis Treatment Trial⁶⁹ condotto su un elevato numero di pazienti randomizzati a trattamento convenzionale per scompenso cardiaco o associazione tra questo e terapia immunosoppressiva (ciclosporina + prednisone) non ha dimostrato vantaggi a favore del trattamento combinato, ma alcune limitazioni metodologiche dello studio (protocollo terapeutico opinabile, sospensione del trattamento "attivo" dopo 6 mesi senza monitoraggio biptico, assente analisi immunoistochimica sui campioni di tessuto, ecc.) rendono tale studio non conclusivo.

Similmente, la recente proposta di trattamento mediante infusione endovenosa di immunoglobuline nei casi di miocardite o scompenso cardiaco di recente insorgenza non ha trovato conferme definitive⁷²⁻⁷⁴.

Ciò considerato, è comunque possibile che vi siano alcuni sottogruppi di pazienti in cui il risultato biptico possa guidare l'atteggiamento terapeutico. Ad esempio, i casi di scompenso cardiaco di recente insorgenza in avanzata classe funzionale, con importante riduzione della funzione contrattile, che presentino una biopsia positiva per miocardite attiva ed un'aumentata espressione miocardica dei marker di attivazione immunologica in assenza di persistenza di sequenze virali potenzialmente replicanti potrebbero beneficiare del medesimo trattamento^{60-68,75,76}. A tali sottogruppi vanno aggiunti i pazienti in cui la biopsia permetta una diagnosi eziologica specifica (miocardite da *Borrelia*, da rickettsie, clamidie, batterica), in cui è possibile instaurare un trattamento antibiotico spesso risolutore. In questi casi può essere utile anche la coltura del tessuto endomiocardico⁷⁷.

Un ultimo aspetto rilevante ai fini delle scelte terapeutiche secondarie all'esecuzione della biopsia è quello prognostico. Il consistente gruppo di miocarditi esordite con scompenso cardiaco ha varie possibilità evolutive, che vanno dalla guarigione completa al progressivo instaurarsi di un quadro indistinguibile dalla cardiomiopia dilatativa. Dati confermati nelle varie casisti-

che hanno riportato una probabilità di risoluzione spontanea del quadro nel 40-50% dei casi^{69,70,78}. Questo dato va attentamente considerato non solo prima di iniziare una terapia specifica immunosoppressiva, ma anche nei casi a presentazione aritmica (aritmie ventricolari maggiori, blocchi di conduzione avanzati), in cui l'ipotesi di un miglioramento spontaneo può rinviare la necessità di impianto di device antiaritmici^{49,50}.

Ruolo dello screening familiare nella valutazione eziologica dello scompenso cardiaco

La cardiomiopia dilatativa idiopatica rappresenta l'evoluzione finale comune di un eterogeneo gruppo di disordini. Sono stati condotti diversi studi sulle basi molecolari delle cardiomiopatie 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.

La presenza di una familiarità nella cardiomiopia dilatativa depone a favore di un ruolo importante svolto dai fattori genetici. La trasmissione ereditaria della malattia è molto frequente (20-50%)⁷⁹⁻⁸² e ciò indica che in gran parte dei casi la causa della malattia è un gene difettivo. L'analisi del fenotipo, del tipo di trasmissione genetica e, se disponibili, dei dati di genetica molecolare rilevano importanti differenze tra le varie forme di cardiomiopia dilatativa familiare (Tab. V)^{13,14,30-51,80,83}.

Nel 1999, lo Studio Collaborativo Europeo⁸⁴ ha proposto delle linee guida per un comune metodo di diagnosi e reclutamento dei pazienti. Secondo queste linee guida, i criteri per la diagnosi di cardiomiopia dilatativa sono:

- presenza di una frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 45% (DS > 2) e/o una frazione di accorciamento < 25% (DS > 2) 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 stati definiti la presenza di un'ipertensione arteriosa sistemica, coronaropatia, storia di abuso cronico di alcool, tachiaritmie sopraventricolari sostenute e sintomatiche, malattie sistemiche, malattie pericardiche, malattie cardiache congenite e cuore polmonare.

La forma sporadica è ritenuta 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

Tabella V. Classificazione clinica e genetica delle cardiomiopatie dilatative familiari.

Tipo	Frequenza (%)	Localizzazione cromosomica	Gene
Autosomica dominante	56	1q32 ^{30,31} 2q31 ³² 2q35 ³³ 6q12-q16 ³⁴ 9 ³⁵	Troponina T cardiaca Titin ³⁹ Desmina
Con prolasso mitralico		10q21-q23 ³⁶ 14q11.2-13 ³¹ 15q14 ³⁷ 15q22.1 ³⁸	Metavinculin ⁴⁰ β-MHC Actina cardiaca Tropomiosina
Autosomica recessiva	16		
Legata al cromosoma X	10	Xp21 ^{41,42}	Distrofina
Autosomica dominante con interessamento muscolare scheletrico	7.7	1q11-q23 ^{13,43} 5q33-34 ⁴⁴ 6q23 ⁴⁵	Lamina A/C Sarcoglicano
Autosomica dominante con difetti di conduzione	2.6	1q1-q1 ¹⁴ 2q14-q22 ⁴⁶ 3p22-p25 ⁴⁷	Lamina A/C
Forme non classificabili	7.7		
Autosomica dominante "non compaction" del ventricolo sinistro		Xq28 ⁴⁸ 6q23-q24 ⁴⁹	G4.5 (tafazzin)
Autosomica recessiva con retinite pigmentosa e sordità neurosensoriale			
Cardiomiopatia dilatativa congenita		Xq28 ⁵⁰	G4.5 (tafazzin)
Cardiomiopatia dilatativa mitocondriale		mtDNA ⁵¹	

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

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 e in quella di Gavazzi et al.^{82,83,85}, l'analisi delle caratteristiche cliniche dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ha distinto nettamente le forme sporadiche da quelle familiari, rilevando anzi un quadro molto eterogeneo.

La cardiomiopatia dilatativa viene definita familiare in presenza di due o più individui affetti in una famiglia o in presenza di un parente di primo grado, di un paziente con cardiomiopatia dilatativa, 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 cardiomiopatia sono molto più comuni di quanto ci si potesse inizialmente aspettare⁷⁹⁻⁸², soprattutto se vengono inclusi i familiari con sospette forme iniziali⁸¹. 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 accurato dei familiari è stato frequentemente dimostrato un errore di classificazione^{82,85} conseguenza di molteplici fattori: insufficienti informazioni, numero limitato di familiari, assenza di segni precoci ed, 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 cardiomiopatia dilatativa presentano un rischio di malattia intorno al 20%, 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 anomalie cardiache minori nei parenti dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa ha posto il problema dello stabilire se queste anomalie 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 affetti⁸⁴. Lo studio di una famiglia 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 (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. Per una corretta diagnosi nel probando (primo individuo affetto di una famiglia che giunge all'osser-

vazione) e nei parenti affetti il metodo di indagine deve prevedere una valutazione iniziale basale completa inclusa 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 ed una valutazione biumorale con la determinazione della creatinofosfochinasi. In particolari casi clinici possono essere necessarie ulteriori valutazioni strumentali come il cateterismo cardiaco (od almeno una ricerca non invasiva dell'ischemia miocardica), la biopsia endomiocardica e/o del muscolo scheletrico.

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.

Bibliografia

1. Gheorghiadu M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 282-9.
2. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
3. Figulla HR, Kellermann AB, Stille-Siegner M, Heim A, Kreuzer H. Significance of coronary angiography, left heart catheterization, and endomyocardial biopsy for the diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124: 1251-7.
4. Bolognese L, Cerisano G. Cardiomiopatia ischemica. In: Santini M, ed. *Trattato di Cardiologia*. Milano: Excerpta Medica, 2000: 1383-409.
5. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-75.
6. Pinamonti B, Sinagra G, Zecchin M. Cardiomiopatie dilatative. In: Nicolosi GL, ed. *Trattato di ecocardiografia clinica*. Padova: Piccin, 1999: 1505-55.
7. Pinamonti B. Contributo dell'ecocardiografia alla diagnosi eziologica nel paziente con scompenso cardiaco cronico. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1311-6.
8. Wallis DE, O'Connell JB, Henkin RE, Costanzo-Nordin MR, Scanlon PJ. Segmental wall motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: a common finding and good prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 674-9.
9. Greenberg JM, Murphy JH, Okada RD, et al. Value and limitations of radionuclide angiography in determining the cause of reduced left ventricular ejection fraction: comparison of idiopathic dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985; 55: 541-4.
10. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988; 62: 285-91.
11. Hare JM, Walford GD, Hruban RH, Hutchins GM, Deckers JW, Baughman KL. Ischemic cardiomyopathy: endomyocardial biopsy and ventriculographic evaluation of patients with congestive heart failure, dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1318-25.
12. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1340-55.
13. Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, et al. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1992; 123: 711-24.
14. Iskandrian AS, Helfeld H, Lemlek J, Lee J, Iskandrian B, Heo J. Differentiation between primary dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy based on right ventricular performance. *Am Heart J* 1992; 123: 768-73.
15. La Vecchia L, Zanolla L, Varotto L, et al. Reduced right ventricular ejection fraction as a marker for idiopathic dilated cardiomyopathy compared with ischemic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 142: 181-9.
16. Juilliere Y, Buffet P, Marie PY, Berder V, Danchin N, Chierrier F. Comparison of right ventricular systolic function in idiopathic dilated cardiomyopathy and healed anterior wall myocardial infarction associated with atherosclerotic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 588-90.
17. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1143-53.
18. Boffa GM, Zanco P, Della Valentina P, et al. Positron emission tomography is a useful tool in differentiating idiopathic from ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2000; 74: 67-74.
19. Budoff MJ, Shavelle DM, Lamont DH, et al. Usefulness of electron beam computed tomography scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1173-8.
20. Boltwood CM, Tei C, Wong M, Shah PM. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation. *Circulation* 1983; 68: 498-508.
21. Burch GE, Giles TD, Colcolough HL. Ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1970; 79: 291-2.
22. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-6.
23. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-8.
24. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1002-8.
25. Follath F, Cleland JGF, Klein W, Murphy R. Etiology and response to drug treatment in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1167-72.
26. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173-8.
27. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996; 94: 2674-80.
28. Samady H, Elefteriades JA, Abbott BG, Mattera JA, McPherson CA, Wackers FJ. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation* 1999; 100: 1298-304.
29. Sharp SM, Sawada SG, Segar DS, et al. Dobutamine stress echocardiography: detection of coronary artery disease in

- patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 934-9.
30. Vigna C, Russo A, De Rito V, et al. Regional wall motion analysis by dobutamine stress echocardiography to distinguish between ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996; 131: 537-43.
 31. Chikamori T, Doi YL, Yonezawa Y, Yamada M, Seo H, Ozawa T. Value of dipyridamole thallium-201 imaging in non-invasive differentiation of idiopathic dilated cardiomyopathy from coronary artery disease with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 650-3.
 32. Glamann DB, Lange RA, Corbett JR, Hillis LD. Utility of various radionuclide techniques for distinguishing ischemic from nonischemic dilated cardiomyopathy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 769-72.
 33. Neglia D, Parodi O, Gallopin M, et al. Myocardial blood flow response to pacing tachycardia and to dipyridamole infusion in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure: a quantitative assessment by positron emission tomography. *Circulation* 1995; 92: 796-804.
 34. van Den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, van Der Wall EE, et al. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 19-28.
 35. Vigna C, Fusilli S, Natali R, et al. Neuroadrenergic activation and response to dobutamine in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 422-6.
 36. Brookes CI, Hart P, Keogh BE, Cleland JG. Angiography and the aetiology of heart failure. *Postgrad Med J* 1995; 71: 480-2.
 37. Gavazzi A, De Maria R, Di Lenarda A. Cardiomiopatia dilatativa. In: Santini M, ed. *Trattato di Cardiologia*. Milano: Excerpta Medica, 2000: 1913-41.
 38. Bortman G, Sellanes M, Odell DS, Ring WS, Olivari MT. Discrepancy between pre- and post-transplant diagnosis of end-stage dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 921-4.
 39. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756-816.
 40. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimple LW, Ragosta M. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997; 96: 793-800.
 41. Meluzin J, Cerny J, Frelich M, et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 912-20.
 42. Afridi I, Grayburn PA, Panza JA, et al. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 921-6.
 43. Chaudhry FA, Tauke JT, Alessandrini RS, et al. Prognostic implication of myocardial contractile reserve in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 730-8.
 44. Senior R, Kaul S, Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1848-54.
 45. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 163-9.
 46. Sicari R, Ripoli A, Picano E, et al. The prognostic value of myocardial viability recognized by low dose dipyridamole echocardiography in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2001; 22: 837-44.
 47. Waller BF, Slack JD, Orr CD, Adlam Jh, Bournique VM. "Flaming", "smoldering", "burned out": the fireside saga of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1627-30.
 48. Parrillo JE. Myocarditis: how should we treat in 1998? *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 941-4.
 49. Mason JW, O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989; 79: 971-9.
 50. Billingham ME. Acute myocarditis: is sampling error a contraindication for diagnostic biopsies? *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 921-2.
 51. Kyle RA. Amyloidosis. *Circulation* 1995; 91: 1269-71.
 52. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Dal Bello B. Biopsia endomiocardica. In: Santini M, ed. *Trattato di Cardiologia*. Milano: Excerpta Medica, 2000: 629-52.
 53. Edwards WD. Current problems in establishing quantitative histopathological criteria for the diagnosis of lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy. *Heart Vessels Suppl* 1985; 1: 138-42.
 54. Fenoglio JJ, Ursell PC, Kellogg CF, et al. Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med* 1983; 308: 12-8.
 55. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis: a histopathological definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3-14.
 56. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, et al. Chronic inflammation in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 1994; 1: 13-25.
 57. Steenbergen C, Kolbeck PC, Wolfe JA, Anthony RM, Sanfilippo FP, Jennings RB. Detection of lymphocytes in endomiocardium using immunohistochemical techniques. Relevance to evaluation of endomyocardial biopsies in suspected cases of lymphocytic myocarditis. *J Appl Cardiol* 1986; 1: 63-73.
 58. Milei J, Bortman G, Fernandez-Alonso G, Grancelli H, Beigelman R. Immunohistochemical staining of lymphocytes for the reliable diagnosis of myocarditis in endomyocardial biopsies. *Cardiology* 1990; 77: 77-85.
 59. Sinagra G, Silvestri F, Pinamonti B, Bussani R, Salvi A, Perkan A. Miocarditi. In: Santini M, ed. *Trattato di Cardiologia*. Milano: Excerpta Medica, 2000: 2013-34.
 60. Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, et al. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998; 153: 1501-10.
 61. 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.
 62. Li D, Tapscoft T, Gonzales O, et al. Desmin mutations responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 100: 461-4.
 63. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000; 106: 655-62.
 64. Severini GM, Mestroni L, Falaschi A, Camerini F, Giacca M. Nested polymerase chain reaction for high sensitivity detection of enteroviral RNA in biological samples. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1345-9.
 65. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia J, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 1348-54.
 66. Why HJF, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and

- prognostic relevance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 2582-9.
67. Figulla HR, Stille-Siegenger M, Mall G, Heim A, Kreuzer H. Myocardial enterovirus infection with left ventricular dysfunction: a benign disease compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1170-5.
 68. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 1999; 99: 889-95.
 69. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-75.
 70. Maisch N, Herzum M, Hufnagel G, Schoenian U. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 310-24.
 71. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-98.
 72. McCarthy RE III, Bochmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-5.
 73. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 2476-8.
 74. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254-9.
 75. Kühl U, Noutsias M, Schultheiss HP. Immunohistochemistry in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl O): 100-6.
 76. Maisch B. Classification of cardiomyopathies according to the WHO/ISFC Task Force. More questions than answers? *Med Klin* 1998; 93: 199-209.
 77. Lardieri G, Salvi A, Camerini F, Cinco M, Trevisan G. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from myocardium. (letter) *Lancet* 1993; 342: 490.
 78. Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1985; 312: 885-90.
 79. 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.
 80. Gruning 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.
 81. 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.
 82. Gregori D, Rocco C, Micioc S, Mestroni L. Estimating the frequency of familial dilated cardiomyopathy in the presence of misclassification errors. *Journal of Applied Statistics* 2001; 28: 181-90.
 83. 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.
 84. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999; 20: 93-102.
 85. 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.