

CARDIOMIOPATIE FAMILIARI: QUAL È IL RUOLO DELLA CLINICA?

*M. Moretti**, *F. Brun**, *M. Merlo**, *L. Salvatore**, *S. Magnani**, *L. Massa**,
L. Mestroni^o, *S. Bardari**, *F. Camerini**, *G. Sinagra**

* Dipartimento Cardiovascolare
Ospedali Riuniti ed Università degli Studi di Trieste.
^o Cardiovascular Institute and Health Sciences Center,
University of Colorado, Denver, Colorado, USA

Secondo la più recente posizione della Società Europea di Cardiologia, le cardiomiopatie (CMP) sono definite come “malattie del miocardio nelle quali il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale, in assenza di condizioni patologiche quali la malattia coronarica aterosclerotica, l’ipertensione arteriosa, le valvulopatie o le cardiopatie congenite di grado sufficiente a causare le anomalie miocardiche osservate”¹.

Le CMP possono essere patologie localizzate al miocardio (“primary Cardiomyopathies” nella classificazione di Maron) oppure possono essere associate a disordini sistemici/multi-organo (“secondary Cardiomyopathies”)². Inoltre, riguardo all’eziologia, possiamo suddividere le CMP in forme genetiche/familiari oppure non-genetiche/non-familiari¹. In questo senso, negli ultimi anni, sono stati compiuti notevoli progressi nella conoscenza del background genetico delle patologie che coinvolgono il miocardio, molte delle quali sono oggi considerate malattie genetiche. In questo campo della cardiologia stanno emergendo in modo evidente nuove problematiche e nuove responsabilità del cardiologo clinico, che non è solo chiamato a raggiungere una precisa diagnosi ed impostare un adeguato trattamento e follow-up, ma anche a fornire valide informazioni sulle possibili implicazioni della patologia a livello personale e familiare.

Nel dettaglio, la *cardiomiopatia ipertrofica* (CMPi) è caratterizzata da un incremento degli spessori e/o della massa miocardica in assenza di condizioni di sovraccarico, quali l’ipertensione arteriosa e le valvulopatie, tali da giustificare l’ipertrofia osservata. La CMPi deve essere considerata una malattia genetica relativamente diffusa (incidenza: 1/500 nati vivi), la cui causa più frequente risiede in mutazioni a carico di geni che codificano per proteine del sarcomero³. Infatti, la ricerca nei geni più frequentemente coinvolti nella CMPi porta all’identificazione di mutazioni in circa il 50% dei casi. Nonostante siano state identificate circa 500 diverse mutazioni coinvolte nella genesi della CMPi⁴, in oltre il 75% dei casi il gene coinvolto è quello della catena pe-

sante β della miosina (*MYH7*) o della proteina C legante la miosina (*MYBPC3*)^{3,5}. Relativamente frequenti (10-15% dei casi in cui la mutazione genetica è identificata) sono altresì mutazioni su geni che codificano per il complesso della troponina (*TNNT2*, *TNNI3*, *TPMI*)^{3,5,6}. La trasmissione è usualmente di tipo autosomico dominante, associata ad espressività variabile e penetranza incompleta; l'età di insorgenza delle forme "sarcomeriche" è usualmente quella puberale. La CMPi può anche rappresentare la manifestazione clinica di forme patologiche sindromiche come la malattia di Fabry e la malattia di Danon (con trasmissione di tipo X-linked) oppure, più raramente, parte di disordini mitocondriali⁷.

La *cardiomiopatia dilatativa* (CMPd) è caratterizzata da dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra o bi-ventricolare, in assenza delle già citate cause predisponenti. Al contrario della CMPi, l'eziopatogenesi della CMPd è più variabile e complessa, riconoscendo molteplici cause quali quelle infettive, tossiche, farmacologiche o dismetaboliche. È riconosciuto che il 20-50% delle CMPd è di origine genetica⁸. L'idea che la CMPd fosse una patologia esclusiva del citoscheletro è ormai superata ed è infatti noto che può anche derivare da mutazioni che coinvolgono i geni del sarcomero, dischi Z, membrana nucleare, desmosomi, canali ionici, fattori trascrizionali e geni mitocondriali⁸⁻¹⁰. La CMPd viene definita "familiare" (FDC) quando è presente in due o più membri della stessa famiglia o in presenza di un familiare con storia di morte improvvisa prima dei 35 anni di età^{1,11}. L'esordio clinico della CMPd è in genere tipico dell'età adulta (30-50 anni) ma è ampiamente variabile, comprendendo forme infantili e dell'anziano.

La *cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro* (ARVC) è una malattia del miocardio caratterizzata da sostituzione fibro-adiposa, dilatazione e disfunzione del ventricolo destro o, talora, biventricolare. La diagnosi è complessa e si basa su criteri morfologici, istologici, elettrocardiografici, aritmici e familiari¹². Recentemente è stata proposta una modifica di tali criteri, prevedendo l'introduzione della risonanza magnetica e dei test genetici come esami contributivi alla diagnosi¹³. La ARVC infatti è una patologia genetica, in genere correlata a mutazioni di geni che codificano per proteine responsabili delle giunzioni inter-cellulari (desmosomi), importanti per il mantenimento dell'architettura tissutale. Sono stati identificati ad oggi 8 geni causali, la maggior parte dei quali legati a proteine desmosomiali (plakofillina, plakoglobina, desmoplakina, desmogleina e desmocollina)¹⁴. Il pattern di trasmissione della ARVC è usualmente autosomico dominante, con espressività variabile e bassa penetranza; le più rare forme sindromiche, come la sindrome di Naxos e Carvajal, sono invece a trasmissione autosomica recessiva.

Esistono inoltre forme di malattie del miocardio più rare e di difficile inquadramento quali la *cardiomiopatia restrittiva* (CMPr), caratterizzata da un incremento della rigidità di parete del muscolo cardiaco con disfunzione diastolica¹⁵, e il *ventricolo sinistro non-compatto* (LVNC), caratterizzato da prominenti trabecolature e profondi recessi inter-trabecolari¹⁶.

Utilità di un approccio clinico sistematico fortemente integrato con la genetica molecolare

Diversi autori^{1,10,17} hanno già avuto modo di sottolineare l'importanza di

un approccio clinico alle CMP, basato prima di tutto sul paziente ma anche mirato ad orientare il cardiologo verso una diagnosi quanto più precisa, senza escludere gli aspetti di genetica molecolare.

La diagnosi eziologica mediante test genetici può infatti rivestire un ruolo importante nella gestione del paziente con CMP familiare¹⁸. Questo tipo di analisi non invasiva è dotata di elevata accuratezza ed è eseguibile in qualsiasi momento della vita del paziente. Allo stato attuale, i risvolti pratici dell'analisi genetica nelle CMP risiedono soprattutto nella possibilità di una diagnosi precoce nei familiari del paziente (proband) e degli aspetti ad essa correlati (esclusione dal follow-up in assenza della mutazione, screening a "cascata" nei familiari, counselling genetico, stratificazione del rischio, possibilità di trattamento farmacologico pre-clinico). Tuttavia l'impatto reale della diagnosi genetica sulla gestione clinica del paziente stesso è attualmente più limitato, non essendo ad oggi disponibili trattamenti "genetici". In questo senso non vanno però dimenticate alcune importanti eccezioni, fra cui, ad esempio, le mutazioni del gene della lamina (*LMNA*), la cui espressione fenotipica comporta un particolare rischio aritmico per il quale viene considerata giustificabile una precoce protezione con defibrillatore automatico (ICD)¹⁹, o la CMPi legata alla malattia di Fabry, nella quale è stata segnalata una possibile efficacia della terapia enzimatica sostitutiva^{20,21}. Grazie all'analisi genetica, inoltre, è recentemente emerso il ruolo prognostico negativo delle mutazioni sarcomeriche multiple²². Infatti, l'identificazione di più mutazioni di geni sarcomerici nello stesso individuo è correlata ad un peggior outcome²². Per tale ragione, nella CMPi, l'analisi genetica può essere considerata fra gli esami utili alla stratificazione prognostica del paziente.

Nonostante gli indubbi vantaggi e le notevoli prospettive, le tecniche di genetica molecolare non sono ancora entrate nella comune pratica clinica, anche in considerazione degli elevati costi e tempi di esecuzione.

L'approccio clinico rigoroso e sistematico al paziente, che esplori in particolare cute, organi di senso, obiettività neuromuscolare, può aiutare in maniera importante a focalizzare la ricerca molecolare in base ad alcune caratteristiche di presentazione clinica che possono essere indicative di una specifica mutazione genetica.

Pertanto, la conoscenza delle correlazioni fra genotipo e fenotipo, sia cardiaco che extra-cardiaco, può essere un valido aiuto nell'indirizzare correttamente il percorso diagnostico-terapeutico. Contestualmente è fondamentale una raccolta anamnestica familiare accurata centrata su casi di cardiomiopatia nota o scompenso cardiaco di origine non determinata, ma anche morte improvvisa giovanile, storia di aritmie o impianto di pacemaker in giovane età, disordini neuromuscolari o sensoriali.

Albero genealogico convenzionale e modalità di trasmissione

Lo scopo principale della raccolta della storia familiare (o "pedigree") è l'identificazione di altri membri della famiglia affetti dalla stessa CMP o in cui vi sia almeno il sospetto di malattia del miocardio. La costruzione del pedigree dovrebbe idealmente comprendere almeno tre generazioni, documentando tutti gli individui che hanno la medesima diagnosi del probando, oppure altri fenotipi (inclusa la morte improvvisa, miopatie o patologie di altri organi)

che possono essere rappresentativi della stessa anomalia genetica sottostante.

Come già sottolineato, le CMP hanno una discreta possibilità di essere malattie monogeniche (in particolar modo la CMPi e ARVC), con pattern di trasmissione variabile, anche se la modalità di trasmissione più frequentemente osservata è quella autosomica dominante (tabella I).

Dalla semplice osservazione dell'albero familiare si possono ottenere importanti indizi sulla modalità di trasmissione. Infatti, una trasmissione verticale da soggetto maschile a soggetto maschile è altamente indicativa di una malattia autosomica dominante, mentre una trasmissione da soggetto femminile a soggetto maschile (con femmine sane e maschi affetti) è con tutta probabilità da inquadrare come una forma X-linked. Qualora, invece, la patologia venisse trasmessa da soggetti femminili alla prole (sia di sesso maschile che femminile), in assenza di trasmissione da parte dei soggetti maschili, dovrà essere presa in considerazione la possibilità di una patologia mitocondriale.

La sola osservazione dell'albero familiare può tuttavia indurre in errore, in particolare per quanto riguarda le forme X-linked, nelle quali i soggetti femminili possono esprimere forme fruste o tardive della malattia (per es. malattia di Fabry o distrofia di Duchenne), e le forme autosomiche dominanti con penetranza incompleta, talora non distinguibili da mutazioni *de novo* (almeno il 10% delle CMPi, secondo alcuni autori)²³.

Alcune caratteristiche cliniche possono essere talvolta utili anche nell'inquadramento del tipo di trasmissione. In particolare, l'associazione di CMPd e difetti muscolari (CK elevato o franca miopatia) deve indurre a considerare la possibilità di una trasmissione di tipo X-linked o autosomica recessiva, mentre la presenza di una patologia multi-organo e/o disordini metabolici deve far sospettare un'origine mitocondriale.

Le “Red Flags”

L'approccio clinico al paziente con CMP fortemente integrato con la valutazione attenta dell'elettrocardiogramma e di alcuni pattern fenotipici ecocardiografici può portare al riscontro di alcune peculiari caratteristiche fenotipiche che possono essere di valido aiuto per focalizzare eventuali successive analisi di genetica molecolare.

Disordini muscolo-scheletrici

Alcune CMP possono presentarsi in associazione a disordini del muscolo scheletrico di grado variabile, che può andare da una franca distrofia muscolare progressiva (tipo Duchenne o Becker) al semplice riscontro di un incremento isolato della creatin-fosfochinasi (CPK).

Una mutazione del gene della distrofina è la causa sottostante alla distrofia muscolare di Duchenne e di Becker. Si tratta in entrambi i casi di patologie X-linked, con un'incidenza di mutazioni “de novo” pari a circa il 24%²⁴. Clinicamente sono caratterizzate da ipotonia, pseudo-ipertrofia e flaccidità muscolare progressiva con CPK sierico elevato. Nella distrofia di Duchenne lo sviluppo di una CMPd è un fattore pressoché costante, mentre nella forma di Becker, clinicamente meno aggressiva, l'incidenza di interessamento cardiaco è stimata attorno al 70%^{25,26}. Alcuni casi possono presentare un'espressività

Tabella I - Utilità della valutazione della modalità di trasmissione nelle cardiomiopatie.

	AD	AR	XL	Mit
CMPi	<ul style="list-style-type: none"> • Proteine del sarcomero • Complesso della miosina (<i>MYH7</i>, <i>MYBPC3</i> etc.) • Complesso della troponina (<i>TNNT2</i>, <i>TNNI3</i>, <i>TPM1</i> etc.) • Proteine associate al sarcomero • Titin (<i>TTN</i>), <i>LIM</i> • Sindrome di Noonan tipo 1, sindrome di LEOPARD (<i>PTPN11</i>) • Glicogenosi cardiaca non-lisosomiale (<i>PRKAG2</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Malattie da accumulo di glicogeno (malattia di Pompe - <i>GAA</i>, malattia di Cori-Forbes - <i>AGL</i>) • Mucopolisaccaridosi (sindrome di Hurler) (<i>IDUA</i>) • Deficit primario di carnitina (<i>SLC22A5</i>) • Atassia di Friedreich (<i>FRDA</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Malattia di Danon (<i>LAMP2</i>) • Malattia di Fabry (α-galattosidasi A - <i>GLA</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disordini della catena respiratoria e della fosforilazione ossidativa (sindrome di Leigh) • Sindromi di MELAS e MERFF
CMPd	<ul style="list-style-type: none"> • Proteine sarcomeriche (complesso della miosina e della troponina, vedi CMPi) • Proteine associate al sarcomero e banda Z • <i>TTN</i>, <i>TCAP</i>, <i>LIM</i> • Cypher/ZASP (<i>LDB3</i>) • Proteine del citoscheletro • Desmina (<i>DES</i>) • Complesso del sarcoglicano (<i>SGCD/B</i>) • Epicardin (<i>EYA4</i>) • <i>CRYAB</i> • Proteine della membrana nucleare (<i>Lamin A/C - LMNA</i>) • Canali ionici e proteine associate (<i>SCN5A</i>, <i>SUR2A</i>, <i>PLN</i>) • Distrofia miotonica tipo 1 (Malattia di Steinert) (<i>DMPK</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Emocromatosi ereditaria (<i>HFE</i>) • Deficit primario di carnitina (<i>CSDP</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofia di Duchenne/Becker (<i>DMD</i>) • Distrofia di Emery-Dreifuss tipo 1 (<i>EMD</i>) • Malattia di Danon (<i>LAMP2</i>) • Sindrome di Barth (<i>TAZ</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disordini della catena respiratoria e della fosforilazione ossidativa (sindrome di Leigh) • Sindrome di Kearns-Sayre
ARVc	<ul style="list-style-type: none"> • Mutazioni dei dischi intercalari (<i>DSP</i>, <i>PKP2</i>, <i>DSC2</i>, <i>DSG2</i>) • Ryanodine receptor 2 (<i>RYR2</i>) • Trasforming growth factor beta-3 (<i>TGFB3</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Naxos (Plakoglobin - <i>JUP</i>) • Sindrome di Carvajal (Desmoplakin - <i>DSP</i>) 		
CMPr	<ul style="list-style-type: none"> • Troponina I (<i>TNNI3</i>) • Desmina (<i>DES</i>) • Amiloidosi ereditaria da transtiretina (<i>TTR</i>) • Sindrome di Noonan tipo 1 (<i>PTPN11</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Malattie da accumulo di glicogeno (malattia di Pompe - <i>GAA</i>, malattia di Cori-Forbes - <i>AGL</i>) • Emocromatosi ereditaria (<i>HFE</i>) 		
LVNC	<ul style="list-style-type: none"> • Cypher/ZASP (<i>LDB3</i>) • Alpha-dystrobrevin (<i>DTNA</i>) • Alpha-actin (<i>ACTC1</i>) 		<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Barth (<i>TAZ</i>) 	

Legenda: AD= Autosomica dominante. AR= Autosomica recessiva. XL= X-Linked. Mit= Mitochondriale - Matrilinea-re. CMPi= Cardiomiopatia ipertrofica. CMPd= Cardiomiopatia dilatativa. ARVc= Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. CMPr= Cardiomiopatia restrittiva. LVNC= Ventricolo sinistro non-compatto. N.B.: Tra parentesi, in maiuscolo corsivo, le sigle dei geni coinvolti, ove disponibili.

prevalentemente cardiaca, con interessamento muscolo-scheletrico lieve o assente; il 10% dei soggetti femminili "portatori" presenta una CMPd di grado variabile^{26,27}. Dal lato cardiologico, la CMPd secondaria a mutazioni della distrofina presenta talora alcune caratteristiche peculiari come pseudo-necrosi infero-laterale all'ECG, aritmie sopraventricolari e turbe di conduzione atrio-ventricolari e/o intra-ventricolari²⁸.

La distrofia muscolare di Emery-Dreifuss tipo 1 è un'altra patologia muscolare legata al cromosoma X, caratterizzata da alterazioni miopatiche in alcuni muscoli scheletrici e precoci contratture alla muscolatura del collo, gomi-

ti e tendini di Achille. Nella sua forma classica è dovuta ad una mutazione del gene dell'emerina (EMD). La CMPd si sviluppa in genere più tardivamente rispetto all'esordio clinico (mediamente dopo i 25 anni) e può essere associata ad aritmie sopraventricolari e turbe di conduzione²⁹.

Fra le distrofie muscolari, anche la variante dei cingoli, caratterizzata da prevalente interessamento della muscolatura del cingolo scapolare e pelvico, può essere associata a CMPd. In particolare, questa forma può essere secondaria a mutazioni della lamina (vedi sotto per i dettagli) o del complesso del sarcoglicano (SGCD/B), nelle quali la miopatia può essere associata o meno a CMPd, mentre (più raramente) si può manifestare come CMPd apparentemente isolata^{30,31}.

Le mutazioni del gene della lamina (LMNA), presentano un'elevata eterogeneità fenotipica. Le "laminopatie", infatti, comprendendo la CMPd, associata o meno a patologie del muscolo scheletrico, ma anche la lipodistrofia, la malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 2, la progeria (o sindrome di Hutchinson-Gilford), la dermatopatia restrittiva e altre rare associazioni (LVNC e artrogriposi, CMPd associata a ipogonadismo ipergonadotropo e CMPd associata a brachidattilia o "sindrome mano-cuore"). Fra i disordini muscolo-scheletrici, associati o meno a CMPd, sono stati descritti: una variante della distrofia di Emery-Dreifuss ("EDMD tipo 2"), una forma di distrofia dei cingoli (a progressione lenta), una forma di distrofia muscolare congenita ed un rialzo del CPK sierico isolato³²⁻³⁴. La CMPd secondaria a laminopatia si presenta usualmente con lieve, o talora assente, dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra, associata spesso a frequenti aritmie sopraventricolari (malattia del nodo del seno, blocco seno-atriale, tachicardie sopraventricolari, fibrillazione atriale) e turbe di conduzione atrioventricolare con precoce necessità di impianto di pacemaker ed aumentata incidenza di morte improvvisa^{19,35}. In considerazione di ciò è stata suggerita l'opportunità di trattare questi pazienti, che frequentemente necessitano di stimolazione endocardica definitiva per le turbe di conduzione, con un impianto profilattico di ICD anche in assenza di significativa disfunzione ventricolare sinistra¹⁹.

Fra le forme meno comuni di miopatia scheletrica associata a CMP troviamo la miopatia miofibrillare da mutazione della desmina, caratterizzata da debolezza muscolare inizialmente distale e ad esordio tardivo³⁶, la miopatia della malattia di Danon (glicogenosi da mutazione di *LAMP-2*), caratterizzata da interessamento dei muscoli prossimali e CPK elevato³⁷, la distrofia miotonica tipo 1 (o malattia di Steinert), caratterizzata da esordio tardivo con frequenti turbe di conduzione atrio-ventricolare ed intraventricolare (ma franca CMPd solo nel 4-6% dei casi)³⁸ e la miopatia da titina (solo raramente associata a CMPd)³⁹.

Aritmie, turbe di conduzione e pattern ECG peculiari

Aritmie e turbe di conduzione atrio-ventricolare ed intraventricolare sono reperti abbastanza comuni in diverse forme di CMP, sia sporadiche che di origine familiare/genetica. Le aritmie possono talora essere il primo segno della malattia ovvero possono complicare il decorso della stessa e peggiorarne la prognosi.

Come segnalato nel capitolo precedente, le aritmie e turbe di conduzione legate alla CMP da difetto della lamina^{19,32,35} non sono solo di possibile aiuto dia-

gnostico ma hanno significative implicazioni di tipo prognostico e terapeutico ¹⁹.

Le CMP con interessamento muscolare scheletrico, come quelle correlate alla distrofia di Duchenne/Becker, alla distrofia di Emery-Dreifuss tipo 1, ai difetti della desmina ed alla distrofia miotonica tipo 1, possono presentare peculiari fenotipi aritmici, caratterizzati da (possibile) presenza di onde Q (“pseudo-necrosi”), malattia del nodo del seno, bradiaritmie, standstill atriale, tachicardie sopraventricolari, fibrillazione atriale e blocchi atrio-ventricolari, con frequente necessità di impianto di pacemaker in età precoce ^{29,36}.

Alcune aritmie “familiari”, come la sindrome di Lenegre, malattia del nodo del seno, blocchi atrio-ventricolari, sindrome del QT lungo, sindrome di Brugada e fibrillazione ventricolare idiopatica, sono state correlate a mutazioni dei geni che codificano per proteine dei canali ionici (SCN5A e SUR2A), anche in assenza di CMP organica ⁴⁰. Queste “canalopatie” sono tuttavia anche in grado di determinare quadri di franca CMPd ⁴¹, contribuendo a rendere più sfumato il confine fra malattie dei canali ionici e cardiomiopatie.

La presenza di pre-eccitazione ventricolare e sindrome di Wolff-Parkinson-White in associazione ad un quadro di CMPi deve indurre il sospetto di alcune (rare) forme “da accumulo”, fra cui la glicogenosi tipo 2 (malattia di Pompe) e tipo 3 (malattia di Cori-Forbes), la “pseudoglicogenosi tipo IIb”, (malattia di Danon) e la glicogenosi non-lisosomiale (da mutazione di *PRKAG2*) ^{42,43}. Tale aspetto è probabilmente secondario alla presenza di interruzioni dell’annulus fibroso da parte di miociti “pseudo-ipertrofici” ripieni di glicogeno, con formazione di vie di conduzione anomala ⁴⁴.

Altri fenotipi extra-cardiaci ed extra-muscolari: focus sui quadri sindromici, interessamento sensoriale, cute

La descrizione di tutte le forme morbose che presentano un coinvolgimento multi-organo, che può comprendere anche una malattia del muscolo cardiaco, sarebbe molto estesa e va al di là dello scopo di questo lavoro (per una sintesi vedi tabella II). Tuttavia, è importante richiamare l’attenzione del cardiologo clinico al riconoscimento di alcune “red flags” che possono cambiare, talora radicalmente, la storia della malattia del paziente.

Alcune CMPi possono presentare caratteristiche cliniche peculiari in quanto secondarie a patologie infiltrative o da accumulo.

Le forme secondarie ad accumulo di glicogeno (malattia di Danon, Pompe e Cori-Forbes) sono malattie rare, in genere associate ad un quadro sistemico caratterizzato da ritardo di crescita, ritardo mentale, miopatia con ipotonia e CPK elevato, epatomegalia, ipoglicemia e talora macroglossia. La severità del coinvolgimento dei singoli organi può essere estremamente variabile, da forme rapidamente fatali (in genere ad esordio infantile), a forme più indolenti (in genere dell’adulto).

Un interessamento extra-cardiaco caratterizzato da sintomi neurologici (dolore), cutanei (angiocheratomi), renali (proteinuria e insufficienza renale) e cerebrovascolari (ictus) può portare al sospetto clinico ed alla diagnosi di malattia di Fabry. Questa malattia genetica è caratterizzata da un deficit dell’enzima α -galattosidasi A, con accumulo multi-organo di glicosfingolipidi, e può essere suscettibile di trattamento con enzima umano ricombinante ^{20,21,45}.

Fra le forme infiltrative il corretto riconoscimento di un’amiloidosi eredi-

Tabella II - "Red Flags". Possibili indizi utili e peculiari espressività fenotipiche, cardiache ed extra-cardiache, di difetti genetici associati a cardiomiopatia.

	<i>Disordini muscolo-scheletrici</i>	<i>Aritmie, turbe di conduzione e pattern ECG</i>	<i>Quadri sindromici, disordini sensoriali, alterazioni cutanee</i>
CMPI	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatie delle glicogenosi • Glicogenosi tipo 2 (malattia di Pompe – GAA) • Glicogenosi tipo 2b (malattia di Danon – LAMP2) • Glicogenosi tipo 3 (malattia di Cori-Forbes – AGL) • Miopatia da deficit primario di carnitina (SLC22A5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-eccitazione ventricolare, WPW • Glicogenosi ed altre CMPI da accumulo (LAMP2, PRKAG2, GSD2, GSD3, GLA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interessamento multiorgano delle glicogenosi (ritardo di crescita, ritardo mentale, epatomegalia, ipoglicemia) • Malattia di Fabry (GLA) • Sordità neurosensoriale (MYO6) • Amiloidosi sistemica • Forma familiare da mutazione della transtiretina (TTR) • Sindrome di Noonan tipo 1, sindrome di LEOPARD (PTPN11) • Atassia di Friedreich (FRDA) • Mucopolisaccaridosi (sindrome di Hurler) (IDUA) • Deficit primario di carnitina (SLC22A5)
CMPd	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofia di Duchenne/Becker (DMD) • Distrofia di Emery-Dreifuss • Tipo 1 (EMD) • Tipo 2 (LMNA) • Distrofia dei cingoli • Laminopatie (LMNA) • Complesso dei sarcoglicani (SGCD/B) • Distrofia muscolare congenita da laminopatia (LMNA) • Miopatia miofibrillare (DES, LDB3) • Distrofia miotonica 1 o malattia di Steinert (DM1) • Miopatia da titina (TTN) 	<ul style="list-style-type: none"> • SSS, blocco seno-atriale, FA, SD • Laminopatie (LMNA) • Aritmie sopraventricolari, turbe di conduzione AV ed IV, "pseudo-neurocrosi" • CMPd associata a distrofinopatie e miopatie (DMD, EMD1, DES, DM1) • Sindrome di Lenegre, SSS, BAV, FA, LQTS, sindrome di Brugada, FV familiare idiopatica • Malattie dei canali ionici (SCN5A, SUR2A) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sordità neurosensoriale (Epicardin - EYA4) • Emocromatosi ereditaria (HFE) • Neutropenia, miopatia scheletrica ed anomalie mitocondriali (sindrome di Barth -TAZ)
ARVc		<ul style="list-style-type: none"> • Onde epsilon, T negative nelle precordiali destre in assenza di BBDx, extrasistolia ventricolare frequente, TVNS con morfologia tipo BBS 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipercheratosi palmoplantare e capelli lanosi (sindromi di Naxos e Carvajal) • Desmoplakina/Plakoglobin (DSP/JUP)
CMPr	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatia miofibrillare (DES) • Sindrome di Noonan tipo 1 (PTPN11) 	<ul style="list-style-type: none"> • Turbe di conduzione AV ed IV (DES) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidosi sistemica • Forma familiare da mutazione della transtiretina (TTR) • Emocromatosi ereditaria (HFE) • Sindrome di Noonan tipo 1, sindrome di LEOPARD (PTPN11) • Interessamento multiorgano delle glicogenosi (ritardo di crescita, ritardo mentale, epatomegalia, ipoglicemia)
LVNC	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatia miofibrillare (Cypher/ZASP - LDB3) • Miopatia scheletrica della sindrome di Barth (TAZ) 		<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia, miopatia scheletrica ed anomalie mitocondriali (sindrome di Barth -TAZ)

Legenda: SSS= malattia del nodo del seno. FA= fibrillazione atriale. SD= morte improvvisa. AV= atrio-ventricolare. IV= intra-ventricolare. BBDx= blocco di branca destra. BBS= blocco di branca sinistra. TVNS= tachicardia ventricolare non sostenuta. LQTS= sindrome del QT lungo. CMPI= Cardiomiopatia ipertrofica. CMPd= Cardiomiopatia dilatativa. ARVc= Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. CMPr= Cardiomiopatia restrittiva. LVNC= Ventricolo sinistro non-compatto.

N.B.: Tra parentesi, in maiuscolo corsivo, le sigle dei geni coinvolti, ove disponibili.

taria da mutazione della transtiretina (*TTR*), proteina sierica a sintesi prevalentemente epatica, può avere implicazioni cliniche critiche (possibili indicazioni a trapianto di cuore e fegato)⁴⁶.

Rare forme di CMPd possono talora essere associate a sordità neuro-sensitiva progressiva. Il gene coinvolto è quello dell'epicardina (*EYA4*)⁴⁷ che codifica per un fattore trascrizionale presente sia nella coclea che nel miocardio. Una forma di sordità neuro-sensitiva può essere presente anche in alcune forme di CMPI (da difetto della miosina non-convenzionale – *MYO6*)⁴⁸ e nelle più rare e complesse forme sindromiche mitocondriali.

Rare forme di ARVC sono inquadrabili nelle sindromi di Naxos e Carvajal, caratterizzate da ipercheratosi palmo plantare e capelli lanosi. In questi rari quadri sindromici la cardiopatia ha in genere esordio infantile o adolescenziale⁴⁹.

Conclusioni

L'irruzione della genetica molecolare nel campo delle malattie del miocardio ha apportato un notevole progresso delle conoscenze, soprattutto dal punto di vista eziopatogenetico il quale era, fino a non molti anni fa, il più importante gap culturale del cardiologo specializzato nel trattamento delle cardiomiopatie.

Contestualmente ad una prima diagnosi clinica e di fenotipo ecocardiografico, l'indugio su un'attenta e completa obiettività clinica generale, una accurata anamnesi mirata ad alcuni aspetti particolari, l'implementazione di uno studio familiare completo, comprensivo di costruzione dell'albero genealogico, screening familiare ed eventuale counselling genetico (tabella III) non devono essere più considerati un'opzione riservata a centri di alta specialità ma deve entrare a far parte di un esercizio competente della pratica clinica nella gestione dei pazienti con cardiomiopatia.

Le analisi di genetica molecolare avranno, nei prossimi anni, uno spazio sempre maggiore nella comprensione, inquadramento e nella gestione di queste patologie. L'approccio clinico attento al paziente rimarrà indispensabile, potrà orientare la diagnostica molecolare e fornirà importanti elementi per la correlazione genotipo-fenotipo utili ai fini di counselling, prognostici e terapeutici.

Tabella III - Counselling genetico e test di diagnostica molecolare: punti chiave. (Adattato da Charron P. et al¹⁸).

Quali informazioni deve fornire il cardiologo al paziente con CMP accertata ed alla sua famiglia?

- Indicare la probabilità di un'origine monogenica (certa/probabile/possibile).
- Indicare il tipo di trasmissione (autosomica dominante, recessiva, X-linked, matrilineare).
- Indicare il rischio di trasmissione (50% della prole nelle forme autosomiche dominanti e X-linked, 25% nelle forme autosomiche recessive).
- Indicare le possibili manifestazioni cliniche della malattia (incluse le manifestazioni cardiache ed extra-cardiache tardive o ad espressività variabile).
- Spiegare i benefici dello screening familiare (se disponibile fornire al paziente un modulo informativo da consegnare ai familiari).
- Fornire informazioni su disponibilità e scopi di un'eventuale analisi molecolare/genetica.

Tabella III (continua) - Counselling genetico e test di diagnostica molecolare: punti chiave. (Adattato da Charron P. et al¹⁸).

<p><i>Screening familiare: quando, come ed a chi?</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> •Lo screening familiare è indicato in tutti i familiari di 1° grado di un paziente (probando) con CMP, a meno che non sia stata dimostrata con certezza una causa acquisita/non genetica. •Lo screening va eseguito "a cascata" nei familiari trovati positivi allo screening clinico o genetico (vedi sotto). •Deve comprendere sempre: ECG, ecocardiogramma e visita clinica. Analisi di 2° livello (monitoraggio Holter, stress-test, SAECG) solo in casi selezionati. •Età di inizio: 10-12 anni per tutte le forme, alla nascita per LVNC. •Frequenza: ogni 24 mesi dai 10 fino ai 20 anni di età; ogni 5 anni dai 20 fino ai 50-60 anni di età. •Timing, frequenza e modalità dello screening possono essere individualizzati in base a specifiche caratteristiche cliniche, familiari o in base a particolari necessità individuali (es. pianificazione di una gravidanza, idoneità ad attività sportiva). •Lo screening può essere interrotto precocemente qualora il soggetto sia esente da malattia e non sia stata riscontrata la mutazione causale presente nel probando (vedi sotto).
<p><i>Quando è appropriato un test genetico?</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> •Per la diagnosi eziologica. •Nel probando, come condizione indispensabile per un'eventuale screening di genetica molecolare nei familiari. •Nei familiari di un paziente con CMP, nel caso in cui sia stata identificata una precisa mutazione causale nel probando. •Per la stratificazione prognostica in un paziente con CMP. •Da considerare solo in casi selezionati, con caratteristiche fenotipiche suggestive di particolari mutazioni (es. laminopatie o m. di Fabry).

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-276
- 2) *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113:1807-16
- 3) *Richard P, Charron P, Carrier L, et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107:2227-32
- 4) *Watkins H, Ashrafian H, McKenna WJ.* The genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Teare redux. *Heart* 2008; 94:1264-68
- 5) *Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ.* Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:739-744
- 6) *Marian AJ.* Genetic determinants of cardiac hypertrophy. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:199-205
- 7) *Santorelli FM, Tessa A, D'Amati G, Casali C.* The emerging concept of mitochondrial cardiomyopathies. *Am Heart J* 2001; 141:E1
- 8) *Burkett EL, Hershberger RE.* Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:969-81
- 9) *Taylor MR, Carniel E, Mestroni L.* Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:27

- 10) *Sinagra G, Di Lenarda A, Moretti M, et al.* The challenge of cardiomyopathies in 2007. *J Cardiovasc Med* 2008; 9:545-54
- 11) *Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al.* Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999; 20:93-102
- 12) *McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71:215-218
- 13) *Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010; 31:806-814
- 14) *Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD.* Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counselling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009; 2:253-261
- 15) *Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V.* Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336:267-276
- 16) *Jenni R, Oechslin EN, van der Loo B.* Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. *Heart* 2007; 93:11-15
- 17) *Mestroni L, Merlo M, Taylor MR, Camerini F, Sinagra G.* Heart failure and personalized medicine. *J Cardiovasc Med* 2010 [Epub ahead of print]
- 18) *Charron P, Arad M, Arbustini E, et al.* Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010 [Epub ahead of print]
- 19) *Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D.* Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; 354:209-210
- 20) *Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB.* Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94:153-158
- 21) *Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R.* Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clin Ther* 2009; 31:1966-76
- 22) *Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al.* Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1444-53
- 23) *Morales A, Cowan J, Dagua J, Hershberger RE.* Family history: an essential tool for cardiovascular genetic medicine. *Congest Heart Fail* 2008; 14:37-45
- 24) *Tuffery-Giraud S, Bérout C, Leturcq F et al.* Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledge base. *Hum Mutat* 2009; 30:934-945
- 25) *Cox GF, Kunkel LM.* Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12:329-343
- 26) *Melacini P, Fanin M, Danieli GA, et al.* Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation* 1996 15; 94:3168-75
- 27) *Mirabella M, Servidei S, Manfredi G, et al.* Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1993; 43:2342-2345

- 28) *Mestroni L, Miyamoto SD, Taylor MRG.* Genetics of dilated cardiomyopathy conduction disease. *Prog Pediatr Cardiol* 2007; 24:3-13
- 29) *Sakata K, Shimizu M, Ino H, et al.* High incidence of sudden cardiac death with conduction disturbances and atrial cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in the STA gene. *Circulation* 2005; 111:3352-58
- 30) *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; 106:655-662
- 31) *Sylvius N, Duboscq-Bidot L, Bouchier C, et al.* Mutational analysis of the beta- and delta-sarcoglycan genes in a large number of patients with familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *Am J Med Genet A* 2003; 120A:8-12
- 32) *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
- 33) *Van der Kooij AJ, Bonne G, Eymard B, et al.* Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology* 2002; 59:620-623
- 34) *Sylvius N, Tesson F.* Lamin A/C and cardiac diseases. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21:159-65
- 35) *Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al.* Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:771-780
- 36) *Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, Lee HS, Sivakumar K, Goldfarb LG.* Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. *N Engl J Med* 2000; 342:770-780
- 37) *Nishino I, Fu J, Tanji K, et al.* Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vascular cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000; 406:906-910
- 38) *Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al.* Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008; 358:2688-97
- 39) *Carmignac V, Salih MA, Quijano-Roy S, et al.* C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy. *Ann Neurol* 2007; 61:340-351
- 40) *Olson TM, Michels VV, Ballew JD, et al.* Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293:447-454
- 41) *McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al.* SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation* 2004; 110:2163-67
- 42) *Taylor MR, Ku L, Slavov D, et al.* Danon disease presenting with dilated cardiomyopathy and a complex phenotype. *J Hum Genet* 2007; 52:830-835
- 43) *Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al.* Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352:362-372
- 44) *Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, et al.* Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 107:2850-56
- 45) *Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al.* Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119:524-529
- 46) *Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al.* Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009; 120:1203-12
- 47) *Schönberger J, Levy H, Grünig E, et al.* Dilated cardiomyopathy and sensorineural hearing loss: a heritable syndrome that maps to 6q23-24. *Circulation* 2000; 101:1812-18
- 48) *Mohiddin SA, Ahmed ZM, Griffith AJ, et al.* Novel association of hypertrophic cardiomyopathy, sensorineural deafness, and a mutation in unconventional myosin VI (MYO6). *J Med Genet* 2004; 41:309-314
- 49) *McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al.* Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; 355: 2119-24