

LA CLASSIFICAZIONE MOGE(S) DELLE CARDIOMIOPATIE ENTRA NELLA PRATICA CLINICA

V. Favalli*, M. Bucalo°, M. Gabetta°, A. Serio*, L. Giuliani *,
C. Caspani*, M. Tagliani*, C. Giorgianni*, M. Grasso *,
R. Bellazzi ^, E. Arbustini*

* Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari,
IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia.

° Biomeris S.r.l., Pavia.

^ Dipartimento di Ingegneria Industriale e dell'Informazione,
Università degli Studi di Pavia.

Secondo la definizione della Società Europea di Cardiologia “Le cardiomiopatie sono malattie caratterizzate da anomalie morfologiche e funzionali del miocardio in assenza di qualsiasi altra patologia sufficiente, di per sé, a causare il fenotipo”¹.

A partire dal 1956, quando Blunkerhorn e Gall² proposero il termine “myocarditis” per le “inflammatory heart muscle diseases” e “myocardiosis” per le altre “heart muscle diseases”, e Brigden³ (nel 1957) definì le cardiomiopatie come “uncommon, non-coronary heart muscle diseases” fino a Goodwin e Oakley⁴, che definirono le cardiomiopatie come “myocardial diseases of unknown origin”, proponendo la classificazione basata sulla distinzione tra cardiomiopatia dilatativa (DCM), ipertrofica (HCM) e restrittiva (o obliterativa) (RCM), la nosologia si è sempre basata sulla diagnostica descrittiva dei fenotipi e dei loro eventuali aspetti patologici. Nel 1980, la World Health Organization (WHO) e l’International Society and Federation of Cardiology (ISFC) definirono le cardiomiopatie come “myocardial diseases of unknown etiology” riflettendo in questa definizione la mancanza di informazioni specifiche sulle cause delle cardiomiopatie stesse⁵, mantennero la classificazione nei tre gruppi principali (DCM, HCM e RCM) proposta da Goodwin e Oakley⁴, ma introdussero il termine “specific heart muscle disease” per descrivere le cardiomiopatie a causa nota. La successiva classificazione WHO-ISFC portò ad un’espansione della definizione “diseases of myocardium associated with myocardial dysfunction” ed aggiunse due ulteriori gruppi di cardiomiopatie, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) e le cosiddette cardiomiopatie non classificate⁶. Nel 1998 la ISFC divenne World Heart Federation (WHF)⁷ e non generò ulteriori revisioni della definizione e della classificazione. Nel 2006, l’AHA propose una classificazione che cominciava ad includere non solo il fenotipo ma anche il genotipo⁸ e nel 2008 la ESC propose una revisione della classificazione in cui venivano formalmente

riconosciute le cardiomiopatie a carattere eredo-familiari e genetiche ¹. Nella pratica clinica le cardiomiopatie sono a tutt'oggi definite su basi descrittive fenotipiche.

Nel corso degli ultimi 30 anni, tuttavia, sono andate via via espandendosi le conoscenze e le certezze sulle cardiomiopatie a carattere eredo-familiare e sulle relative basi di genetica molecolare. Sono stati implementati i programmi di screening clinico delle famiglie, sono stati identificati centinaia di genimattia e geni-candidati, e le conoscenze attuali, estremamente ampie anche se ancora incomplete, propongono uno scenario radicalmente diverso da quello del passato: oggi le cardiomiopatie sono sempre meno di "unknown origin" e sempre più caratterizzabili sia sulla base delle cause genetiche (forme familiari) che di quelle non genetiche (cardiomiopatie sporadiche post-virali, autoimmuni-immuno-mediate, da tossicità legata a cause endogene o esogene come farmaci, agenti tossici, ecc.).

La stragrande maggioranza delle cardiomiopatie ha, di fatto, basi eredo-familiari: già facilmente accertabile con gli strumenti di uso quotidiano del cardiologo (visita, ECG ed ecocardiogramma), la cardiomiopatia familiare è diagnosticabile quando due o più membri della stessa famiglia presentino lo stesso fenotipo. La definizione, apparentemente intuitiva ma riconosciuta a livello di società scientifica ¹, autorizza lo screening clinico non invasivo dei parenti dei probandi. Questo anche alla luce del crescente riconoscimento di cardiomiopatie "diagnosticabili in fase precoce", quando cioè non sono ancora presenti tutti i criteri per la diagnosi ma sono confermati reperti strumentali di morfologia e funzione già predittivi di malattia in membri asintomatici all'interno delle famiglie ⁹. I test genetici oggi consentono diagnosi precise in oltre il 60% dei casi delle cardiomiopatie ipertrofiche/restrittive, in circa il 50% dei casi di cardiomiopatia dilatativa e in oltre il 50% dei casi di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Nel 2010 una task force di esperti ha proposto tre varianti: la forma classica ventricolare destra (quella per la quale i criteri diagnostici, se pur di difficile applicazione clinica, sono chiaramente codificati), la forma biventricolare e quella prevalentemente sinistra ¹⁰. Per queste ultime, la codifica dei criteri diagnostici non è disponibile e, nella pratica clinica, sono proprio queste le forme difficilmente distinguibili da cardiomiopatie dilatative con coinvolgimento del ventricolo destro.

In sintesi, oggi esiste la concreta possibilità di affiancare alla diagnosi fenotipica di cardiomiopatia, anche la sua specifica causa, sia essa di natura genetica o non genetica. A fronte di questa progressione potenzialmente rilevante in ambito diagnostico, la traslazione nella pratica clinica non è entrata nella routine anche nei casi in cui le cause genetiche della malattia sono state identificate. I motivi sono numerosi:

1. il primo è di ordine pratico: se conoscere il difetto genetico non cambia la gestione del paziente o della famiglia, perché complicare il percorso diagnostico? Bene per la ricerca ma non altrettanto utile per la clinica.
2. Se non ci sono farmaci malattia-specifici a disposizione, che la causa sia una piuttosto che un'altra non cambia nulla per il paziente.
3. Se le linee guida per l'impianto di devices non prevedono un ruolo dei test genetici ¹¹, perché devo aggiungere variabili di stratificazione prognostica di cui non conosco con certezza il peso?
4. I percorsi diagnostici per le cardiomiopatie sono consolidati per i pazienti

che hanno un fenotipo clinico conclamato ma non per i loro parenti ancora sani e portatori di mutazione; le indicazioni societarie sono ancora nebuloze. Non sono previsti carichi di lavoro per i cardiologi che includano lo screening clinico delle famiglie.

Le sopraccitate osservazioni, tutte legittime e comprensibili, non sono tuttavia accettabili alla luce delle reali nuove conoscenze in quanto:

1. esistono cardiomiopatie a fenotipo apparentemente simile (per es. DCM) ma con basi genetiche diverse [per es. cardiolaminopatie dilatative¹² e cardiodistrofinopatie dilatative¹³] che sono caratterizzate da un diverso rischio di aritmie ventricolari maligne e che non incontrano i correnti criteri di prevenzione primaria mediante ICD. Le cardiolaminopatie sono caratterizzate da elevato rischio aritmico anche per gradi lievi di dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra; le cardiodistrofinopatie sono caratterizzate da basso rischio aritmico anche a fronte di gradi di estrema dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra. Le prime possono non incontrare l'indicazione all'ICD mentre le seconde, che incontrano i criteri di indicazione all'impianto, spesso vengono trattate in prevenzione primaria con ICD che per anni non interviene ma, viceversa, genera tutte le possibili complicazioni correlate¹¹.
2. La definizione delle cause delle cardiomiopatie può consentire di prevenire tossicità da farmaci: per esempio l'uso della metformina in pazienti con cardiomiopatia associata a difetto mitocondriale; l'uso di antiepilettici come il valproato nei pazienti con malattia mitocondriale¹⁴.
3. L'uso dei beta-bloccanti in pazienti con cardiomiopatia dilatativa da difetti del gene LMNA, tipicamente associati a difetto della conduzione, merita di essere riconsiderato alla luce dell'elevata prevalenza di pazienti che sviluppano blocco AV.
4. Riconoscere una cardiomiopatia in fase precoce o borderline può contribuire a prevenire aritmie ventricolari maligne potenzialmente fatali e può consentire di avviare una terapia medica che possa modificare i primi processi di rimodellamento nelle cardiomiopatie.
5. Cominciano ad emergere farmaci malattia-specifici che quindi richiedono sperimentazioni cliniche su criteri diagnostici non più solo fenotipici ma anche genetico-molecolari¹⁵.

In sintesi, molte conoscenze acquisite nel corso degli ultimi vent'anni sono traslabili nella pratica clinica a beneficio dei pazienti e delle loro famiglie. Ciò nonostante, le cardiomiopatie restano esclusivamente classificate sulla base del loro fenotipo morfo-funzionale.

Il sistema nosologico MOGE(S)

Nel 2013 la WHF propone un nuovo sistema nosologico per le cardiomiopatie, un sistema che incorpora non solo la diagnosi descrittiva fenotipica ma anche informazioni cliniche relative al coinvolgimento di organi ed apparati oltre il cuore, l'eventuale familiarità e modalità di trasmissione, le basi genetiche nelle forme familiari e non genetiche nelle forme sporadiche, ed infine informazioni funzionali come lo stage ACC-AHA e la classe NYHA^{16,17}.

Ispirata al sistema TNM dei tumori, questa nosologia descrive una cardiomiopatia mediante 5 attributi:

(M): il fenotipo morfo-funzionale,

(O): organi coinvolti,
(G): malattia genetica/familiare (o non familiare),
(E): eziologia, genetica e non,
(S): stage o stato funzionale in cui possono essere descritti lo stage ACC-AHA e la classe NHYA.

I cinque descrittori di MOGE(S) (tab. I)

(M) Corrisponde al fenotipo morfo-funzionale, ovvero al tipo di cardiomiopatia ipertrofica (H), restrittiva (R), dilatativa (D) o aritmogena (A) o non-compatta (NC); (M) consente anche di descrivere fenotipi precoci o borderline (Early = E) oppure di descrivere i portatori di mutazioni patologiche ma ancora fenotipicamente sani come con M(0), dove 0 indica l'assenza di un fenotipo clinico. (M) consente inoltre di "descrivere" fenotipi overlapping più complessi come per esempio H+R, oppure D+A, oppure H+D, o H+NC, ecc. Questa flessibilità descrittiva facilita la creazione di sottogruppi di cardiomiopatie omogenee per fenotipo, utili quando i dati relativi agli altri descrittori siano poi analizzati. In (M) possono essere descritte le *red flags* cliniche che caratterizzano i diversi tipi di cardiomiopatie causate da difetti di geni diversi: per esempio il blocco AVB, l'intervallo PR breve, il WPW, ecc.

(O) L'abbreviazione (O) sta per "*organ involvement*", ovvero quali organi e tessuti siano coinvolti dalla malattia in oggetto in ciascun paziente. È sempre più evidente che l'eterogeneità clinica delle cardiomiopatie è tale anche perché il cuore è spesso coinvolto (e determinante per la prognosi) in numerose patologie multi-organo, dalle neuromiopatie a sindromi ancora più complesse. Il descrittore (O) quindi consente di elencare gli organi/tessuti coinvolti, usando la lettera iniziale in lingua inglese, per es. M per *skeletal Muscle*, L per *Liver*, K per *Kidney*, ecc. Il coinvolgimento cardiaco deve essere specificato quando presente ma essere omesso quando si tratti di descrivere portatori ancora sani di mutazione patologica (spesso bambini) o quando la malattia presenti tratti fenotipici differenti nei diversi membri della famiglia, tipicamente le sindromi a coinvolgimento multiorgano/apparato come le malattie mitocondriali o la malattia di Anderson Fabry, o le distrofinopatie. L'importanza di questo descrittore è direttamente correlata alla possibilità di evidenziare i possibili marcatori clinici extracardiaci che, di per sé, possono orientare una diagnosi specifica e far rivolgere quindi al test genetico una domanda specifica. Per esempio (O) H+M+A+E+N descrive una sindrome in cui sono coinvolti il cuore (H) il cui fenotipo è già stato descritto in (M), il muscolo scheletrico (M) (sia perché sono stati registrati valori elevati di sCPK sia perché vi sono segni clinici di miopatia), l'apparato uditivo (*Auditory system*, A) perché è presente ipoacusia, (E) perché è presente una patologia oculare (*Eye*, E), ed (N) perché è presente coinvolgimento del sistema nervoso (*Nervous System*, N), che può essere ulteriormente esplicitato in periferico o centrale (*Peripheral P*, *Central C*) o definito come *mental retardation* o *cognitive impairment* (MR or CI). La diagnosi clinica è già chiara sulla base dei descrittori (M) ed (O), in quanto molto verosimilmente si tratta di una cardiomiopatia in contesto di malattia mitocondriale. Una possibile smentita a questa ipotesi potrebbe derivare dal descrittore (G) (Malattia Genetica/Familiare) qualora questo indicasse una trasmissione autosomica dominante, nel qual caso l'ipotesi clinica diagnostica dovrebbe essere riconsiderata valutando la possibilità che si

Tabella I – Il sistema MOGE(S) versione 2.0.

M Morpho-functional Phenotype	<p>(D) Dilated (H (Obs)) Hypertrophic obstructive [H (NON Obs)] Hypertrophic NON obstructive (R) Restrictive (A) ARVC (NC) LVNC <i>Overlapping (H+R), (D+A), (NC+H), (H+D), (D+NC) or more complex combinations such as (H+R+NC)</i> (E) Early, with type in parentheses (NS) Nonspecific phenotype (NA) Information non available (O) Unaffected (R EMB) Endomyocardial Fibrosis</p>
O Organ/system Involvement	<p>(H) Heart (M) Muscle, skeletal (N) Nervous (C) Cutaneous (E) Eye, Ocular (A) Auditory (K) Kidney (G) Gastrointestinal (S) Skeletal (O) Absence of organ/system involvement, e.g. in family members who are healthy mutation carriers; the mutation is specified in E and inheritance in G</p>
G Malattia Genetica/ Familiare	<p>(N) Family history Negative (U) Family history Unknown (AD) Autosomal dominant (AR) Autosomal recessive (XLR) X-linked recessive (XLD) X-linked dominant (XL) X-linked (M) Matrilineal (M) (DN) <i>De novo</i> (O) Family history not investigated</p>
E Etiological Annotation	<p>(G) Genetic etiology when known, gene and mutation are specified using MIM symbols and mutation nomenclature; (OC) Obligate carrier (ONC) Obligated Non-Carrier (DN) <i>De novo</i> (Neg) Genetic test negative for the known familial mutation (NA) Genetic test not yet available (N) Genetic defect not identified (O) No genetic test, any reason (no blood sample, no informed consent, etc.). Genetic amyloidosis (G-A-TTR) or hemochromatosis (G-HFE). <i>Non-genetic etiologies:</i> (M) Myocarditis (V) Viral infection (add the virus identified in affected heart); (AI) Autoimmune/immune-mediate; suspected (AI-S), proven (AI-P); (A) Amyloidosis (add type of amyloidosis: A-K; A-L, A-SAA) (I) Infectious, non viral (add the infectious agent); (T) Toxicity (add toxic cause/drug); (Eo) Hypereosinophilic heart disease</p>

(continua)

Tabella I – Il sistema MOGE(S) versione 2.0 (segue).

S	ACC-AHA stage (A, B, C, D) represented as letter,
Stage; ACC-AHA stage, NYHA class	followed by NYHA class represented as Roman numeral (I, II, III, IV)

- The morpho-functional phenotype description (M) may contain more information using standard abbreviations, such as AVB = atrio-ventricular block; WPW = Wolf Parkinson White syndrome; LQT = prolongation of the QT interval; AF = atrial fibrillation; ↓R = low ECG voltages; ↓PR = Short PR Interval, and other clinical red flags.
- Organ (O) involvement in addition to H subscript (for heart) should be expanded for the involvement of M = Skeletal Muscle, E = Eye, Ocular System, A = Auditory System, K = Kidney, L = Liver, N = Nervous System, C = Cutaneous, G = Gastrointestinal System, and other co-morbidities including MR = Mental Retardation.
- Genetic (G) describes the available information about inheritance of the disease. It also provides complete information if the family history is not proven or unknown, and if genetic testing has not been performed or was negative for the mutation/mutations identified in the family.
- The etiologic annotation (E) provides the facility for the synthetic description of the specific disease gene and mutation, as well as description of non-genetic etiology. When not available, the combination of (G) with (E) may in any case inform about a genetic disease, supporting family monitoring strategies.
- The optional functional annotation or staging (S) allows the addition of ACC-AHA stage, NYHA class.

tratti di una malattia di Danon ma in cui, di fatto, il coinvolgimento oculare ed auditivo non è la regola; la regola nel paziente Danon di genere maschile è cuore + muscolo scheletrico + coinvolgimento nervoso con ritardo mentale, ed anche in questo caso è necessario il descrittore (G), che dovrebbe essere X-linked.

(G) (Malattia Genetica/Familiare). Questa abbreviazione consente di descrivere se si tratta di una malattia eredo-familiare e se lo è, quale sia la sua modalità di trasmissione: AD per autosomica dominante, AR per autosomica recessiva, XL per X-linked, ovvero causata da difetto di un gene che mappa sul cromosoma X, cui si può aggiungere se XL recessiva (XLR) o dominante (XLD), ed infine un'ereditarietà matrilineare (M), ovvero legata a difetti di geni codificati dal DNA mitocondriale, che è di esclusiva origine materna. A questo punto della compilazione di MOGE(S) disponiamo già di più elementi clinici prima ancora di rivolgerci al laboratorio di genetica molecolare: abbiamo definito il fenotipo della cardiomiopia, l'eventuale coinvolgimento di organi oltre al cuore stesso, e la modalità di trasmissione. Non tutte le cardiomiopatie tuttavia hanno una causa genetica: il descrittore G(0) indica che non è presente alcuna evidenza di malattia eredo-familiare; questo descrittore deve essere utilizzato quando sia stato completato lo screening clinico (visita, ECG ed ecocardiogramma) dei parenti almeno di primo grado; infatti, come anticipato, uno dei vantaggi dello screening clinico è l'identificazione di membri della famiglia affetti ma asintomatici e non consapevoli della propria malattia, oppure di membri della famiglia che presentano alterazioni strumentali predittive di cardiomiopia ma non incontrano i criteri clinici diagnostici completi, così come codificati dalla linee guida correnti, per esempio:

- per la DCM: un aumento persistente del DTD in assenza di significativa di-

sfunzione ventricolare sinistra, o viceversa una FE or FS borderline in presenza di un ventricolo sinistro senza significativa dilatazione;

- per HCM: uno spessore ventricolare massimo al di sotto del valore cut-off stabilito dalle linee guida (quindi <13 mm) per HCM, oppure un ECG indicativo di ipertrofia ventricolare sinistra in assenza di evidente ispessimento parietale;
- per RCM: una disfunzione diastolica ed iniziale dilatazione atriale;
- per ARVC: una dilatazione del ventricolo destro, globale o segmentaria, in assenza di altri parametri diagnostici che consentano di raggiungere i criteri indicati dalla TF per la diagnosi di ARVC, oppure T negative in V1-V3 in adulti, a volte reperto incidentale non necessariamente associato ad altri tratti fenotipici.

Il concetto di *Early* (o *borderline*) *cardiomyopathy* non è codificato da linee guida anche se oggi è sempre più rilevante alla luce degli screening clinici nelle famiglie. Una diagnosi di cardiomiopatia in fase precoce può essere determinante per la prevenzione di eventi aritmici potenzialmente fatali, per avviare una terapia medica (anche in assenza di trials clinici che ne rendano l'indicazione *Evidence-Based*).

Qualora lo screening clinico risulti negativo e la ricostruzione del pedigree della famiglia, anche fruendo della documentazione clinica (se disponibile) dei parenti non arrivi all'osservazione clinica, la cardiomiopatia può essere definita "sporadica" (O) relativamente al momento in cui questa viene osservata. Una forma sporadica sul piano clinico può essere di origine extracardiaca (e questo sarà specificato nel descrittore - (E) per *Etiology* - e quindi su base infiammatoria (per esempio una miocardite o una forma post-miocardica infiammatoria cronica, o autoimmune/immuno-mediata, tossica endogena o da farmaci, ecc.). Alternativamente, una forma sporadica può essere una malattia genetica che si presenta con una mutazione de novo nel/nella probando/a affetto/a. Quindi, in generale, per le cardiomiopatie anche clinicamente sporadiche, l'ipotesi della causa genetica è la prima da accertare o escludere. Anche una trasmissione autosomica recessiva può trarre in inganno e suggerire una forma sporadica, specie nel contesto di famiglie di piccole dimensioni. In questi casi, spesso aiuta la verifica della consanguineità genitoriale, o la provenienza dei genitori da piccoli isolati geografici.

(E) È un descrittore fondamentale sia che la causa della cardiomiopatia venga accertata o meno. Nelle cardiomiopatie a carattere eredo-familiare, l'orientamento clinico derivato dal percorso descritto in (M), (O), e (G), può essere di aiuto nell'indicazione specifica al test genetico. (E) consente quindi di definire se il test genetico (G) sia stato espletato e sia risultato positivo, negativo, incerto, non informativo, ecc. Nel caso in cui sia risultato positivo, è possibile aggiungere il termine abbreviato del gene malattia e quindi la mutazione identificata. Un sistema automatico di colore consente di mostrare subito se si tratta di una mutazione patologica, oppure di una variante genica a significato incerto, oppure di un polimorfismo, magari a significato funzionale ignoto o incerto. Il sistema colore è ormai universalmente adottato in tutti i DB genetici pubblici: il rosso definisce mutazioni patologiche, il giallo, varianti geniche di significato incerto, il verde gli SNP. Il descrittore (E) consente anche l'inserimento di più geni e più mutazioni; infatti, con le nuove tecnologie di sequenziamento del DNA (le cosiddette *Next Generation Sequencing tech-*

nologies, NGS, sia di seconda generazione, attualmente in uso, che di terza generazione, prossimamente disponibili), il numero di mutazioni/varianti per paziente è destinato ad aumentare. Questo obbligherà sempre alla verifica o all'effetto funzionale delle mutazioni identificate (poco probabile perché la *rate detection* delle mutazioni è più veloce di qualsiasi sistema di espressione di mutazione in vitro o in modelli animali) o mediante la segregazione del fenotipo con il genotipo nella famiglia. Quest'ultima necessità imporrà un ulteriore sforzo clinico al cardiologo, che dovrà comunque estendere la sua attenzione al maggior numero possibile di membri di ciascuna famiglia.

Sempre grazie ad (E) è possibile descrivere eziologie:

- virali (V) ed il virus o isolato o identificato con tecniche quantitative molecolari (per es. Cocksackie B3 virus [CB3], o il citomegalovirus umano human [HCMV], o il virus di Epstein-Barr [EBV]) utilizzando la tassonomia codificata dall'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (<http://www.ictvonline.org/index.asp>) [per es. (E_{V-HCMV}), (E_{V-CB3}) or (E_{V-EBV})].
- Infettiva non virale (EI), aggiungendo la descrizione dell'agente infettivo utilizzando la *Human Infectious Disease Taxonomy*.
- Miocarditi (E_M) quando la miocardite sia provata essere la causa della cardiomiopatia; a questo può essere aggiunta la causa per esempio virale (E_{M-V-CB3}), sarcoidosis (E_{M-Sarcoid}) o miocardite a cellule giganti (E_{M-Giant cell}).
- Autoimmune, sia sospetta che documentata (proven) (E_{AI-S}) o (E_{AI-P}).
- Amiloidotica non ereditaria con relative caratterizzazioni kappa (E_{A-K}), lambda (E_{A-L}), o serum amyloid A protein (E_{A-SAA}).
- Tossica, come nel feocromocitoma (E_{T-Pheo}), o da farmaci (E_{T-Chloroquine}). Quando poi un feocromocitoma sia nel contesto di sindromi come VHL, o MEN2A/2B o NF1, queste possono essere aggiunte nella descrizione stessa (per es. E_{T-Pheo-VHL}).
- Sindrome ipereosinofilica, con endomiocardite; a questa descrizione di base può essere aggiunta la causa, sia idiopatica, ove non si trovino spiegazioni o fattori causali, che parte di una sindrome mieloproliferativa associata a riarrangiamenti cromosomici (per es. PDGFR α o PDGFR β gene) che generino proteine di fusione alla base della sensibilità a farmaci specifici (per es. un gene di fusione che codifichi una tirosin chinasi PDGFR costitutivamente attiva).
- Ogni altra eziologia può essere descritta sfruttando i nomenclatori internazionali già disponibili.

Più eziologie sono infine possibili: in un paziente portatore di mutazione patologica che causi una cardiomiopatia non è obbligatoriamente esclusa la possibilità di una concausa acquisita, che potrà essere aggiunta a quella genetica.

(S) Il descrittore (S), infine, è opzionale: consente di inserire lo stage ACC/AHA e la classe funzionale NYHA. Si tratta di informazioni dinamiche che possono facilitare la sintesi dello stato clinico del paziente.

Controversie e difficoltà diagnostiche

Una possibile situazione controversa è sempre quella della ARVC: come si usa lo staging ACC/AHA? ¹⁸.

Per una diagnosi di certezza (2 criteri maggiori, 1 criterio maggiore e 2 minori o 4 criteri minori da 4 categorie) possono bastare per esempio una

NSVT a morfologia LBBB asse superiore e onde T negative in precordiali destre (V1-3) in pazienti >14 anni: in altre parole, vi sono casi in cui la diagnosi potrebbe essere solo esclusivamente “elettrica”¹⁹. Ma allora dobbiamo chiederci perché la ARVC si trovi collocata nelle cardiomiopatie che sono per definizione caratterizzate da anomalie morfologiche e funzionali del miocardio in assenza di qualsiasi altra patologia sufficiente, di per sé, a causare il fenotipo e, come seconda domanda, se e quante ARVC sono candidate a sviluppare scompenso cardiaco oltre che aritmie, poiché lo staging include due gruppi di pazienti a rischio di sviluppare scompenso: lo stage A include parenti di pazienti con cardiomiopatia mentre lo stage B include pazienti con presenza di malattia ma asintomatici. Forse la difficile applicabilità di MOGE(S) in alcune cardiomiopatie dipende dal mismatch tra la definizione di cardiomiopatie ed i criteri diagnostici di alcune di esse. Abbiamo imparato molto sulla ARVC dalla scuola di Padova: malattia elettrica ma con precise basi morfologiche e funzionali. Se nella TF esistono combinazioni di criteri puramente aritmici ed elettrocardiografici (categorie III, IV e V) che, anche in assenza di criteri morfologici (categoria I e II) e familiari e/o autoptici (IV) consentono diagnosi di certezza di ARVC, allora l'emergente concetto di overlapping tra canalopatie tipo la Sindrome di Brugada e la ARVC deve portare a riconsiderare o la definizione di tutte le ARVC come cardiomiopatie, oppure la revisione dei criteri diagnostici per ARVC. Il concetto di malattie del connexoma (*Connexome*) ovvero malattie causate da difetti di geni i cui prodotti operano in un network più ampio di quelli del desmosoma e delle gap junctions e che comprende anche il cosiddetto “*sodium channel complex*”²⁰, è forse un'emergente proposta potenzialmente utile per riclassificare forme di ARVC puramente elettriche ed aritmogene in assenza di alterazioni morfologiche e funzionali coerenti con la definizione corrente di cardiomiopatia.

“MOGE(S) è troppo difficile?”

MOGE(S) semplicemente ricapitola tutti gli step obbligati che devono essere espletati in ambito cardiologico se si vuole effettivamente prendere in carico famiglie con cardiomiopatie. Non è necessario ricordare i punti di cui sopra (elenco dei descrittori MOGE(S)). Una semplice applicazione web (<http://moges.biomeris.com>) (fig. 1) è free e può essere visualizzata su smartphone e tablet.

Questa applicazione può essere agevolmente corretta, implementata ed adattata alle esigenze cliniche che possono anche variare per aree continentali, epidemiologia, esigenze cliniche. L'app è già alla sua terza revisione. Il sistema riflette i percorsi di linee guida e raccomandazioni societarie. L'uso dell'app obbliga il clinico a riflettere su ogni step. Indirettamente ha una funzione formativa pratica. La complessità è quindi più un pretesto per ignorare le conoscenze oggi disponibili che una reale motivazione al suo impiego.

MOGE(S): “popular”?

Nel dicembre 2013 MOGE(S) viene pubblicato sia su JACC che su G Heart²¹. Insieme alla pubblicazione esce un *editorial comment* “*evolution or*



Fig. 1. MOGES web app. MOGES è applicabile sia in caso di eziologia genetica della cardiomiopatia: (a), dove MD indichi un fenotipo morfofunzionale di tipo dilatativo, M_{H+M} indichi un coinvolgimento non solo cardiaco (H) ma anche muscolare scheletrico (M), G_{AD} indichi una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante (AD), $E_{G-LMNA(p.Arg190Leu)}$ indichi una causa genetica (G) da mutazione patologica (codice colore rosso) del gene LMNA, ed infine S_{C-II} indichi uno Status funzionale corrispondente ad uno stage C ACC-AHA ed una classe NYHA II; che in caso di eziologia non genetica (per es. quando l'eziologia sia una miocardite (EM) e non vi sia alcuna evidenza di malattia genetica (G0) anche dopo aver completato lo screening clinico della famiglia (b).

revolution?", in cui oltre al commento sul sistema nosologico MOGE(S), viene posta la domanda sull'applicabilità di MOGE(S) nella ARVC²². La stessa domanda viene posta da una lettera all'editor²³, cui segue una risposta specifica nella quale si documenta come MOGE(S) non solo sia applicabile all'ARVC, ma forse obblighi il clinico a scrivere diagnosi precise che specificino i criteri diagnostici maggiori e minori necessari per la diagnosi stessa. Quante volte i pazienti con ARVC, sono descritti nelle conclusioni dei report clinici come affetti da: sospetta ARVC, possibile ARVC, dubbia ARVC, ecc. e quanto raramente invece sono descritti con diagnosi definitive che affermino che "per la presenza di N criteri maggiori e N criteri minori, il paziente è affetto da ARVC 'definite' oppure che per l'assenza di criteri maggiori o minori sufficienti per la diagnosi di ARVC secondo la TF 2010, il paziente non è affetto da ARVC. Secondo i criteri della TF 2010, infatti, la diagnosi di ARVC si ottiene sommando criteri maggiori e minori utilizzando la combinazione illustrata nella tabella II. MOGE(S) obbliga anche a ricapitolare la collocazione dei reperti strumentali nel contesto di questo frame e, per la flessibilità di sistema, consente una descrizione sintetica o più o meno estesa, a seconda della modalità con cui l'app è utilizzata¹⁸.

Nel gennaio 2014, Mayosi B.²⁴, in un commento editoriale su Nature Me-

Tabella II – Criteri per la diagnosi delle ARVC¹⁸. La diagnosi è basata sulla combinazione di criteri diagnostici maggiori e minori.

Categoria	Criteri
I. DISFUNZIONE DELLA CINESI REGIONALE O GLOBALE ED ALTERAZIONI MORFOSTRUTTURALI	<p><i>Criteri maggiori:</i> ECOCARDIOGRAFICI: Acinesia regionale del VD, discinesia o aneurisma. Più uno dei seguenti (in telediastole):</p> <ul style="list-style-type: none"> • tratto di efflusso del Ventricolo Destro, asse lungo parasternale ≥ 32 mm (indicizzato ≥ 19 mm/m²) • tratto di efflusso del Ventricolo Destro, asse corto parasternale ≥ 36 mm (indicizzato ≥ 21 mm/m²) <p>RISONANZA MAGNETICA: Acinesia o discinesia regionale o contrazione asincrona del VD. Più uno dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume telediastolico del ventricolo sinistro indicizzato su BSA ≥ 110 mL/m² (uomini); ≥ 100 ml/m² (donne) • Frazione di Eiezione VD $\leq 40\%$. <p>VENTRICOLOGRAFIA DESTRA: Acinesia regionale, discinesia o aneurisma del VD.</p> <p><i>Criteri minori:</i> ECOCARDIOGRAFICI: Acinesia regionale del VD o discinesia. Più uno dei seguenti (in telediastole):</p> <ul style="list-style-type: none"> • tratto di efflusso del Ventricolo Destro, asse lungo parasternale 29-32 mm (indicizzato 16-19 mm/m²) • tratto di efflusso del Ventricolo Destro, asse corto parasternale 32-36 mm (indicizzato 18-21 mm/m²) <p>RISONANZA MAGNETICA: Acinesia o discinesia regionale o contrazione asincrona del VD. Più uno dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume telediastolico del ventricolo sinistro indicizzato 100-110 mL/m² (uomini); 90-100 ml/m² (donne). • Frazione di Eiezione VD 40-45%.
II. BIOPSIA DELLA PARETE ENDOMIocardica	<p><i>Criteri maggiori:</i> Meno del 60% di miociti residui all'analisi morfometrica (o $< 50\%$ se stimati), con sostituzione fibrosa della parete libera del ventricolo destro in più di 1 campione, con o senza sostituzione adiposa del tessuto.</p> <p><i>Criteri minori:</i> 60%-75% di miociti residui all'analisi morfometrica (o 50%-65% se stimati), con sostituzione fibrosa della parete libera del ventricolo destro in più di 1 campione, con o senza sostituzione adiposa del tessuto.</p>
III. ALTERAZIONI DELLA RIPOLARIZZAZIONE	<p><i>Criteri maggiori:</i> T invertite nelle derivazioni precordiali destre (V1; V2; V3) o oltre in soggetti con più di 14 anni (in assenza di BBD con QRS ≥ 120 ms).</p> <p><i>Criteri minori:</i> T invertite nelle derivazioni V1 e V2 o oltre in soggetti con più di 14 anni (in assenza di BBD) oppure in V4, V5 o V6. T invertite nelle derivazioni precordiali V1; V2; V3 e V4 in soggetti con più di 14 anni e BBD completo.</p>

(continua)

Tabella II – Criteri per la diagnosi delle ARVC¹⁸. La diagnosi è basata sulla combinazione di criteri diagnostici maggiori e minori (segue).

Categoria	Criteri
IV. ANORMALITA' DELLA DEPOLARIZZAZIONE /CONDUZIONE	<p><i>Criteri maggiori:</i> Onda E (segnale riproducibile consensuale al QRS di bassa ampiezza tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3).</p> <p><i>Criteri minori:</i> Segni diagnostici al SAECG (Signal-averaged ECG).</p>
V. ARITMIE	<p><i>Criteri maggiori:</i> Tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta con morfologia a BBS con asse superiore (QRS negativo o indeterminabile in II; III; aVF; positivo in aVL).</p> <p><i>Criteri minori:</i> Tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta con configurazione da tratto di efflusso del VD, morfologia a BBS con asse inferiore (QRS positivo in II; III; aVF; negativo in aVL). Più di 500 BEV/24h (ECG Holter).</p>
VI. STORIA FAMILIARE	<p><i>Criteri maggiori:</i> SD confermata in un parente di primo grado che corrisponde ai criteri diagnostici attuali. SD confermata anatomopatologicamente dopo chirurgia o autopsia in un parente di primo grado. Identificazione di una mutazione genetica patologica associata o probabilmente associata con SD.</p> <p><i>Criteri minori:</i> Storia di SD in un parente di primo grado in cui non sia possibile determinare aderenza agli attuali criteri diagnostici. Morte cardiaca improvvisa sospetta per ARVC in parente di primo grado con meno di 35 anni. SD confermata anatomopatologicamente dopo chirurgia o autopsia in un parente di secondo grado.</p>
<p><i>Diagnosi "Definite":</i> 2 criteri maggiori o 1 maggiore e 2 minori, o 4 minori in categorie differenti. <i>Diagnosi "Borderline":</i> 1 criterio maggiore e 1 minore, o 3 minori da categorie differenti. <i>Diagnosi "Possible":</i> 1 maggiore o 2 minori da categorie differenti.</p>	
MOGE(S) e ARVC	
<i>Diagnosi "Definite"</i>	<p>M_A-Def [2Mx1c (I: RV Dyskinesia PLAX RVOT 44mm; RVEF 38%; III: TnegV1-3; 1m V:1100PVB/24H)] O_H G_{AD} E_G- PKP2 [p.Ser70Ile] S_{B-I} Semplificato</p> <p>M_A-Def [2Mx1c + 2mx2c] O_H G_{AD} E_G - PKP2[p.Ser70Ile] S_{B-I}</p>
<i>Diagnosi "Borderline"</i>	<p>M_A-Bord [M1 (VI: affected mother + pathologic mutation) + m1 (I: RVDysk + RV EDV = 95mL/m²)] O_H G_{AD} E_G-DSP[p.Gly2824AlafsX55] S_{B-I} Semplificato</p> <p>M_A-Bord [M1 + m1]O_H G_{AD} E_G-DSP[p.Gly2824AlafsX55] S_{B-I}</p>
<i>Diagnosi "Possible"</i>	<p>M_A-Poss [M1 (VI: affected father)] O₀ G_{AD} E_G-PKP2 [p.Tyr616His] S_{A-I} Semplificato</p> <p>M_A-Poss [M1]O₀ G_{AD} E_G-PKP2[p.Tyr616His] S_{A-I}</p>

dicine, apprezza la nuova nosologia e poi chiede: “ma io che vivo in una realtà clinica con cardiomiopatie ad eziologia diversa, per esempio la fibrosi endomiocardica (EMF), come posso usare MOGE(S)?”. Segue una precisa risposta, che dimostra come MOGE(S) non solo sia applicabile a realtà come quella africana, dove la EMF arriva ad essere endemica, ma facilita la descrizione della sua topografia sinistra, biventricolare e destra, nonché della sua eziologia, infettiva e non ²⁵.

MOGE(S) nel corso del 2014

Nel corso del 2014 MOGE(S) comincia ad incuriosire: compaiono commenti su BLOG, lettere a giornali ed esempi di applicazioni. I commenti sono sia positivi (prevalenti) che negativi, questi ultimi concentrati sulla “complessità” e sul fatto che, pur ispirandosi al sistema TNM, MOGE(S) non ha nulla a che vedere con questo ²⁶. Di fatto MOGE(S) non vuole riprodurre TNM: semplicemente si ispira ad un sistema descrittivo compatto, essenziale, flessibile, espandibile, che sfrutta un linguaggio internazionale e che ha lo scopo primario di descrivere i dati essenziali, fenotipici ed eziologici, con un linguaggio internazionale uniforme. IL WG Myocardial and Pericardial Diseases della ESC ²⁷ riassume MOGE(S) e conclude “*The MOGE(S) classification similarly as the TNM is dynamic and patients are coded differently as they develop the disease or after additional information arises from the examinations. A web application for MOGE(S) nomenclature is available at <http://moges.biomeris.com>*”.

Su blog appaiono esempi come: “*The desminopathy reporter*” che simpaticamente scrive: “*Here’s how MOGE(S) would convey this information: ME(R)[AVB]OH+MGADEG-Des[p.Gly84Ser]SA-I.*

Now let’s unpack this, element by element. First off, representing (M), the “morphofunctional” phenotype, entries are made for “early” (E) restrictive cardiomyopathy (R) with AVB; next, (O) for “organ involvement” indicates both the heart (H) and skeletal muscle (M); the genetic basis (G) is autosomal dominant (AD) transmission; etiology (E) is made explicit with details of the genetic (G) defect caused by the p.Gly84Ser mutation in the gene for desmin (DES); and lastly, (S) for “functional status” is invoked using ACC/AHA stage (A) and NYHA class (I). How’s that for powerful and compact annotation!” ²⁸.

Commentando uno studio di Constantine et al. sull’eziologia delle cardiomiopatie e correlazioni tra diagnosi clinica pre-trapianto e diagnosi patologica post-espianto, Mehra et al., commentano MOGE(S) e riportano: “*It is very possible that many “idiopathic” cardiomyopathy patients had a specific genetic cause that was clustered in their families. To this end, Arbustini and coll. have proposed the MOGE(S) classification for phenotype-genotype associations in an effort to better classify the underlying disorders. This classification system encourages the combined clinical use of the Morphology (M), Organ involvement (O), Genetic defects (G), specific Etiology (E) and the Stage of heart failure (S)*” ²⁹.

Altri autori cominciano ad applicarlo, anche in singoli case reports ³⁰⁻³⁹. Allo stato attuale, centri maggiori USA e, più recentemente, Europei stanno implementando MOGE(S) nelle loro serie cliniche. Il nostro stesso centro ha

implementato MOGE(S) in 720 famiglie di cardiomiopatie in cui è stata identificata la base genetica (una o più mutazioni) (Submitted).

Conclusioni

Come ogni innovazione, MOGE(S) può apparire difficile e non tanto perché è complesso ma perché è il paradigma di un futuro prossimo in cui la diagnosi fenotipica delle malattie sarà progressivamente sostituita o integrata con la diagnosi eziologica, così che in un medio termine esisteranno le basi per ri-classificare le malattie partendo (e senza perdere) dalle basi cliniche ma affrontando una realtà multidisciplinare di BIG data, ad alta complessità che richiede nuovi sistemi gestionali capaci di rispondere ad un ordine clinico diverso e nuovo, generare sottogruppi di malattie fenotipicamente simili con identiche cause, implementare la ricerca sui nuovi farmaci malattia-specifici. Il cancro e le malattie autoimmuni insegnano: vuole la cardiologia rinunciare a questa occasione o attendere ulteriormente prima di recepire i prodotti che lei stessa ha generato? Ciò che MOGE(S) esemplifica è un minimo tassello dell'innovazione entrante nella nostra realtà clinica. Non sarà diverso per le altre malattie cardiovascolari, genetiche e non.

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) *Blankerhorn MA, Gall EA.* Myocarditis and myocardosis: a clinico-pathologic appraisal. *Circulation* 1956; 13:217-223
- 3) *Brigden W.* Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957; 273:1179-84
- 4) *Goodwin JF, Oakley CM.* The cardiomyopathies. *Br Heart J* 1972; 34:545-552
- 5) Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44:672-673
- 6) *Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al.* Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-842
- 7) *Snellen HA.* Birth and growth of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1980; 1:5-7
- 8) *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16
- 9) *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; 3:2715-26
- 10) *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

- 11) *Disertori M, Quintarelli S, Mazzola S, et al.* The need to modify patient selection to improve the benefits of implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Europace* 2013; 15:1693-701
- 12) *van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al.* Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:493-500
- 13) *Diegoli M, Grasso M, Favalli V et al.* Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:925-34
- 14) *Galimberti CA, Diegoli M, Sartori I, et al.* Brain pseudoatrophy and mental regression on valproate and a mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 2006; 67:1715-7
- 15) *Ryan NJ.* Ataluren: first global approval. *Drugs* 2014; 74:1709-14
- 16) *Arbustini E, Narula N, Dec WG, et al.* The MOGE(S) Classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy. Endorsed by the World Heart Federation. *JACC* 2013; 62:2046-72
- 17) *Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al.* The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:304-18
- 18) *Arbustini E, Narula N, Dec WG, et al.* The MOGE(S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: More Questions Than Answers? *JACC* 2014; 63:2584-6
- 19) *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; 34:806-14
- 20) *Agullo-Pascual E, Cerrone M, Delmar M.* Arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome: Diseases of the connexome. *FEBS Letters* 2014; 588:1322-30
- 21) *Arbustini E, Navneet Narula, G. William Dec, et al.* The MOGE(S) classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. *Global Heart* 2013; 8:355-382
- 22) *Elliott PM.* Classification of cardiomyopathies: evolution or revolution? *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2073-74
- 23) *Pasotti Letter to the Editor: The MOGE(S) Classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: More questions than answers? J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2584
- 24) *Mayosi B.* Cardiomyopathies: MOGE(S): a standardized classification of cardiomyopathies? *Nature reviews. Cardiology* 2014; 11:134-5
- 25) *Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al.* MOGE(S) nosology in low-to-middle-income countries. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:307
- 26) *Fedele F, Severino P, Calcagno S, Mancone M.* Heart failure: TNM-like classification. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1959-60
- 27) *The MOGE(S) Classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation Presented by: Jose María López-Ayala, Jesus Martín and Juan Gimeno, Inherited Cardiac Unit, University Hospital Virgen Arrixaca The MOGE(S) classification similarly as the TNM is dynamic and patients are coded differently as they develop the disease or after additional information arises from the examinations. A web application for MOGE(S) nomenclature is available at: <http://moges.biomeris.com> http://www.es-cardio.org/communities/Working-Groups/education/papers/Pages/cmp-paper-month-dec-2014.aspx#.VKfl62SG_mo*
- 28) <http://www.desminopathy.info/weblog/cardiobuzz-annotating-with.html>
- 29) *Mehra et al.* The Diagnosis of Cardiomyopathy: The Cost of Lost Opportunity MR Mehra, LM Mehra, PA Uber - *Argentine Journal of Cardiology*, 2014 - ppct.caicyt.gov.ar
- 30) *Yogasundaram H, Putko BN, Tien J, Paterson DI, Cujec B, Ringrose J, Oudit GY.*

- Hydroxychloroquine-Induced Cardiomyopathy: Case Report, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Can J Cardiol* 2014; 20:1706-15
- 31) *Vaikhanskaya T, Sivitskaya L, Danilenko N, et al.* LMNA-related dilated cardiomyopathy. *OMCR* 2014
 - 32) *Bassam Bulbanat, Dinu Antony, Kazem Behbehani, et al.* Sudden cardiac death diagnosed with dilated cardiomyopathy in a Kuwaiti family: a case report. *BMC Research Notes* 2014; 7:914
 - 33) *Hamayak Sisakian.* Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J Cardiol* 2014; 6:478-494
 - 34) *Putko BN, Wen K, Thompson RB, et al.* Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 2014; Jul 17 [epub ahead of print]
 - 35) *Paterick TE, Tajik AJ.* Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: lessons from the past to explain a diagnostic conundrum. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27:1128-30
 - 36) *Pankuweit S, Richter A.* Clinical genetics of dilated cardiomyopathy: on the way to personalized medicine? *Eur Heart J* 2014; Oct 21 [epub ahead of print]
 - 37) *Modesto K, Sengupta PP.* Myocardial mechanics in cardiomyopathies. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 57:111-24
 - 38) *Saenen JB, Van Craenenbroeck EM, Proost D, et al.* Genetics of sudden cardiac death in the young. *Clin Genet* 2014; Oct 13 [epub ahead of print]
 - 39) *Cheng TO.* Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: three decades of progress. *Int J Cardiol* 2014; 174:227-9