

# COM'È CAMBIATA LA STORIA NATURALE DELLA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA?

*M. Merlo, P. Gentile, P. Naso, M. Gobbo, P. Losurdo,  
D. Stolfo, M. Gigli, S. Poli, F. Brun, R. Bussani,  
A. Di Lenarda, G. Lardieri, G. Sinagra*

**Dipartimento Cardiovascolare, A.O.U. Ospedali Riuniti, Trieste.**

La CardioMioPatia Dilatativa (CMPD) è una malattia primitiva del miocardio caratterizzata da dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, in assenza di altre condizioni di abnorme sovraccarico emodinamico o di coronaropatia in grado di giustificare la dilatazione e l'ipocinesia ventricolare<sup>1-3</sup>.

Come tutte le cardiomiopatie è una malattia relativamente rara, anche se si incontra non infrequentemente nella pratica clinica; la sua prevalenza nelle varie serie è descritta fino a 1:250 individui<sup>4</sup>. La CMPD pone il clinico di fronte a scelte di gestione talora difficili, in quanto interessa soggetti relativamente giovani (prevalentemente dalla terza alla quinta decade di vita), spesso con una base eredo-familiare, con un rapporto maschi/femmine intorno a 3:1<sup>4,5</sup>. Dai dati del registro delle cardiomiopatie di Trieste, che raccoglie ormai oltre 1.000 pazienti seguiti per un follow-up medio di circa 10 anni, è stato recentemente dimostrato che attualmente l'incidenza annuale di eventi maggiori (morte o trapianto cardiaco urgente) è <2%/anno, con una sopravvivenza libera da trapianto cardiaco a 8 anni superiore all'85%, mentre l'incidenza di morte improvvisa è scesa a meno dello 0.5%/anno. Nonostante questo miglioramento, alcuni pazienti continuano ad essere proiettati verso una prognosi severa anche a breve termine e la CMPD continua a costituire una delle maggiori cause di trapianto cardiaco, ponendo il problema della necessità costante di incrementare l'accuratezza nella stratificazione prognostica<sup>5</sup>.

Questa rassegna vuole descrivere i meccanismi principali che hanno condotto al miglioramento della storia naturale della CMPD in termini di sopravvivenza globale, in modo da fornire al clinico gli strumenti per una più corretta gestione di questi pazienti. Inoltre, verranno analizzati gli aspetti che rimangono controversi e che potranno essere approfonditi in un prossimo futuro per migliorare ulteriormente la prognosi di questa malattia. Infine, verranno proposte le modalità per ottimizzare le conoscenze sulla CMPD, che risiedono prevalentemente negli studi di registro.

## I meccanismi del miglioramento prognostico della CMPD

### *La caratterizzazione eziologica*

La caratterizzazione eziologica rappresenta verosimilmente il punto cardine nel management clinico della CMPD. Questa malattia può infatti essere definita come la via finale comune di molteplici patologie non sempre identificabili. Questo aspetto ha contribuito alla mancanza di una classificazione univocamente accettata dalla comunità internazionale. Secondo l'American Heart Association, da un punto di vista eziopatogenetico, la CMPD può essere classificata in "primary Cardiomyopathy" in caso di patologia localizzata esclusivamente al miocardio o "secondary Cardiomyopathy" se inscrivibile in un quadro di disturbi sistemici/multi-organo<sup>2</sup>. Inoltre, secondo la classificazione della Società Europea di Cardiologia, possiamo suddividere le CMPD in forme genetiche/familiari oppure non-genetiche/non-familiari<sup>3</sup>. La caratterizzazione eziopatogenetica non ha implicazioni solo di natura diagnostica ma anche in ambito terapeutico e prognostico. Nell'inquadramento iniziale del paziente con sospetta CMPD, il clinico deve infatti considerare tutte le possibili cause potenzialmente reversibili di disfunzione ventricolare sinistra, per le quali un diverso approccio terapeutico può risultare risolutivo. Esistono, infatti, alcune modalità di presentazione apparentemente indistinguibili in prima battuta da una classica CMPD, ma che dimostrano un'evoluzione del tutto distinta una volta rimossa la noxa patogena sottostante. Un tipico esempio è la tachicardiomiopatia (Tachycardia Induced Cardiomyopathy), nella quale la disfunzione ventricolare sinistra è sostenuta da aritmie sopraventricolari o ventricolari frequenti o iterative, generalmente ad elevata frequenza, e che presenta tipicamente una completa reversibilità con la risoluzione dell'aritmia o con adeguato controllo della frequenza cardiaca<sup>6</sup>.

Anche le miocarditi acute in fase di esordio possono mimare una CMPD quando si presentano con scompenso cardiaco e severa disfunzione ventricolare sinistra, sebbene generalmente non si caratterizzano per un significativo rimodellamento ventricolare. Si tratta di forme di miocardite con prognosi tipicamente meno favorevole rispetto a quelle ad esordio aritmico o simil-infattuale<sup>7,8</sup>. Se, da una parte, alcune forme che rispondono positivamente alla terapia si associano ad un outcome favorevole nel lungo termine, una quota significativa di pazienti mantiene una disfunzione ventricolare sinistra persistente oltre i 12 mesi nonostante una terapia medica antineuroormonale ottimizzata<sup>8</sup>. In questi casi si configura il quadro della CMPD post-miocarditica, caratterizzata da un'evoluzione strumentale e una storia naturale a medio termine (circa 5 anni) simile alle classiche CMPD su base genetica o ad eziologia ignota<sup>9</sup>. Sarebbe interessante valutare la storia naturale di questi due sottogruppi di CMPD nel lungo termine per comprendere se anche nelle forme post-miocarditiche possa persistere un processo di rimodellamento progressivo, alimentato, in questo caso, da un substrato infiammatorio ancora attivo.

Altre forme di CMPD non-familiare, come ad esempio quelle da catecolamine o esotossiche (alcool/cocaina), si caratterizzano per una miglior prognosi ed un maggior grado di reversibilità una volta rimossa la noxa patogena. Una buona risposta farmacologica alla terapia immunosoppressiva si ottiene nelle CMPD associate a malattie autoimmuni sistemiche (ad es. S. Churg-Strauss, Sarcoidosi), soprattutto se colte in fase non avanzata. Infine, un aspet-

to che non deve essere sottovalutato nel paziente con CMPD è la presenza di ipertensione arteriosa, che ha un ruolo non solo nell'eziopatogenesi e nella progressione di questa malattia, ma ha anche risvolti gestionali, aiutando il clinico ad ottimizzare la terapia antineuroormonale. Una correzione dei valori pressori, soprattutto se precoce, potrebbe determinare, infatti, una rapida regressione del rimodellamento ventricolare. Studi specifici su questo sottogruppo di pazienti serviranno per suffragare queste ipotesi.

Per questi motivi, una caratterizzazione eziologica precoce e multiparametrica è di fondamentale importanza nel management clinico dei pazienti con CMPD. Un approccio integrato comprensivo anche di metodiche di terzo livello, come RM cardiaca e biopsia, qualora indicate, deve essere effettuato sistematicamente.

D'altro canto, esistono le forme familiari di CMPD, in cui mutazioni genetiche sono state riscontrate in circa il 30-50% dei pazienti. Più di 30 geni coinvolti nella patogenesi di questa malattia sono stati identificati e alcuni di questi hanno un ruolo eziopatogenetico anche di altre condizioni, quali la cardiomiopatia ipertrofica e cardiomiopatia restrittiva, configurando situazioni di overlap spesso di difficile gestione clinica. Sfortunatamente, non vi è ad oggi una completa conoscenza sulle correlazioni genotipo-fenotipo. Ad eccezione della mutazione della Lamina A/C [LMNA A/C] (associate ad outcome avverso, prevalentemente aritmico, indipendente dalla Frazione d'Eiezione del Ventricolo Sinistro [FEVS]), non sono stati identificati altri geni che determinano un particolare fenotipo nella CMPD.

Infine, rimane una quota non irrilevante di pazienti affetti da quella che viene nominata CMPD idiopatica, nella quale non vi è una causa nota della malattia. Nella maggior parte dei casi sembrerebbe legata a mutazioni de novo o a processi infiammatori cronici. La CMPD idiopatica riflette la nostra attuale incapacità di caratterizzare dal punto di vista eziologico la malattia.

### ***La diagnosi precoce***

Una più attenta sensibilizzazione al problema CMPD ha determinato, negli ultimi anni, una maggiore precocità di diagnosi di questa malattia, con conseguente risvolto prognostico favorevole per ciò che riguarda l'outcome a lungo termine. Ruolo fondamentale in tale contesto è stato rivestito dalle visite per idoneità sportiva, dall'incremento del numero di ECG eseguiti dalla popolazione generale, ma soprattutto dallo screening clinico-strumentale nei familiari del probando, che deve entrare nel sistematico approccio clinico ad un paziente con CMPD<sup>5</sup>. Ciò permette di identificare i soggetti in uno stadio iniziale di malattia, caratterizzato spesso da dilatazione e disfunzione ventricolare di lieve entità<sup>10</sup>. È stato dimostrato che le forme familiari di CMPD riscontrate nei parenti hanno un'evoluzione clinico-strumentale parallela a quella dei probandi (a sottolineare la stessa malattia di base) ma assestata su valori costantemente più favorevoli in termini di dimensioni, funzione ventricolare sisto-diastolica e insufficienza mitralica. Questo si associa ad una prognosi a lungo termine significativamente più favorevole<sup>3,10</sup>.

### ***Terapia ottimizzata e Reverse Remodeling***

La gravità delle alterazioni morfo-funzionali e la severità della prognosi

dei pazienti con CMPD hanno condotto per molto tempo a considerare tale malattia come un modello invariabilmente irreversibile. L'esperienza maturata nei Centri di Riferimento negli ultimi anni ha tuttavia dimostrato, tramite follow-up sistematici e prospettici, come alcuni pazienti presentino un miglioramento del quadro clinico-ecocardiografico e della speranza di vita, una volta posti in terapia ottimizzata.

La storia naturale della CMPD è di fatto notevolmente cambiata negli ultimi anni<sup>11</sup>, soprattutto dopo l'introduzione e l'utilizzo su vasta scala di ACE-inibitori<sup>12</sup>, beta-bloccanti<sup>13-15</sup>, anti-aldosteronici e di presidi non farmacologici quali la resincronizzazione cardiaca (CRT) ed il defibrillatore impiantabile (ICD). È stato dimostrato come, nel corso delle ultime tre decadi, la terapia medica abbia ridotto il rischio di eventi cardiaci maggiori del 37% e l'impianto di ICD in prevenzione primaria abbia abbattuto il rischio di morte improvvisa del 63%<sup>5</sup>.

In particolare, considerando il ruolo cruciale del rimodellamento cardiaco nella progressione dello scompenso cardiaco, analisi recenti hanno valutato con particolare attenzione il valore prognostico del Left Ventricular Reverse Remodeling (LVRR) in corso di terapia ottimizzata, considerato come regressione delle caratteristiche morfo-strutturali tipiche del rimodellamento ventricolare. Nella pratica clinica, i parametri surrogati di rimodellamento inverso più frequentemente utilizzati sono le modifiche dei volumi e della FEVS, sebbene più raramente si faccia riferimento ai diametri, alla frazione di accorciamento, alla massa e all'indice di sfericità ventricolare.

In uno studio condotto sul registro delle cardiomiopatie di Trieste<sup>16</sup> è stata focalizzata l'attenzione sul valore prognostico del LVRR in un'ampia casistica di pazienti affetti da CMPD idiopatica in terapia ottimizzata con ACE-inibitori e beta-bloccanti, con un follow-up di  $110 \pm 53$  mesi. Il LVRR è stato definito come aumento della FEVS di più di 10 punti percentuali o una normalizzazione della stessa ( $FEVS \geq 50\%$ ), associato ad una riduzione del diametro telediastolico ventricolare sinistro indicizzato superiore al 10% o una riduzione di questo a meno di  $33 \text{ mm/m}^2$ , in una finestra temporale di 24 mesi dall'ottimizzazione della terapia. In questa casistica, il LVRR ha interessato il 37% dei pazienti dell'intera popolazione. Il LVRR è emerso all'analisi multivariata come fattore prognostico indipendente di sopravvivenza a medio-lungo termine (anche per quanto concerne la morte improvvisa) e come fattore prognostico additivo incrementale alla sola valutazione dei pazienti all'arruolamento. In una più recente casistica giapponese di pazienti con CMPD, l'impatto favorevole si confermava, invece, indipendentemente dal timing di miglioramento (6 vs 24 mesi)<sup>17</sup>. Dal registro delle cardiomiopatie di Trieste si è evidenziato che la prognosi dei pazienti con CMPD che vanno incontro a rimodellamento inverso approssima quella della popolazione generale italiana di pari età<sup>18</sup>.

L'efficacia della risincronizzazione cardiaca nell'indurre un rimodellamento inverso in pazienti già in terapia ottimizzata con indicazioni solide ad impianto, è stata inoltre ampiamente dimostrata, e in quest'ambito l'eziologia non ischemica sembra rappresentare il setting che maggiormente beneficia di questa strategia<sup>19-21</sup>. In alcuni casi, la CRT si è dimostrata in grado di indurre, in costanza di terapia farmacologica, una piena normalizzazione della funzione ventricolare sinistra, persistente nel tempo<sup>22-24</sup>.

Altri importanti elementi emersi come indicativi di buona risposta alla terapia, con favorevoli ricadute sulla prognosi a lungo termine, sono il miglioramento della severa funzione diastolica ventricolare sinistra (espressa dal pattern restrittivo) e la riduzione dell'insufficienza mitralica funzionale<sup>25,26</sup>. Quest'ultima, in particolare, quando presente e di entità significativa, non può essere considerata semplice conseguenza della dilatazione ventricolare sinistra, ma potrebbe giocare di per sé un ruolo fisiopatologico negativo, determinando un persistente sovraccarico di volume che a sua volta favorisce la progressione del rimodellamento sfavorevole e dell'espressività clinica della malattia. Infatti, il miglioramento precoce dell'insufficienza mitralica funzionale in terapia medica ottimizzata o dopo CRT<sup>27</sup> è risultato associato ad un significativo miglioramento della prognosi a lungo termine nella CMPD<sup>26</sup>. La sua correzione con metodiche invasive, come ad es. Mitra-clip<sup>®</sup>, potrebbe quindi giocare un ruolo importante anche in pazienti con insufficienza mitralica funzionale non ischemica. Allo stato attuale, tuttavia, non vi sono dati prospettici, derivanti da trial randomizzati, che sostengano il suo impiego estensivo in questo contesto<sup>28</sup>.

## **Aspetti persistentemente controversi**

### ***Ruolo della genetica nella CMPD***

L'irruzione della genetica molecolare nel campo delle malattie del miocardio ha apportato un notevole progresso delle conoscenze<sup>29</sup>. È riconosciuto che il 20-50% delle CMPD è di origine genetica. Purtroppo, non tutti i geni responsabili della CMPD sono noti. L'idea che la CMPD familiare/geneticamente determinata 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 mitocondriali<sup>30,31</sup>. 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<sup>3,32</sup>. Allo stato attuale, i risvolti pratici dell'analisi genetica nella CMPD risiedono soprattutto nella possibilità di una diagnosi precoce nei familiari del paziente (probando) e negli 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 LMNA, la cui espressione fenotipica comporta un particolare rischio aritmico per il quale viene considerata giustificabile una precoce protezione con ICD indipendentemente dal grado di disfunzione ventricolare sinistra sistolica<sup>33</sup>. Inoltre, altri dati hanno dimostrato che la presenza di alcune rare varianti di geni coinvolti nella codifica di proteine del sarcomero, determinano una prognosi peggiore dopo i 50 anni di età, rendendo interessante l'ipotesi che la progressiva perdita di cardiomiociti determinata da queste mutazioni, possa palesarsi in termini di outcome dopo la IV decade di vita<sup>34</sup>. Infine, ci sono evidenze che le mutazioni (sia nonsense che missense) della Titina non si associno ad un

outcome particolarmente sfavorevole<sup>35,36</sup>; sappiamo peraltro che il gene della titina è talmente ampio che ulteriori studi dovranno confermare questi dati.

In famiglie con mutazione genetica identificata, modelli decisionali economici suggeriscono che la combinazione di test genetici e lo screening clinico riescono ad individuare soggetti a rischio di sviluppare la malattia, e permettono altresì di interrompere il follow-up in un numero maggiore di individui, risultando pertanto cost-effective<sup>37</sup>. Qualora, infatti, non sia identificata alcuna mutazione nei parenti e il fenotipo sia del tutto negativo, il follow-up non è generalmente indicato. In famiglie senza mutazione genetica identificata o portatrici di una o più varianti genetiche di significato sconosciuto, lo screening clinico ai parenti adulti di primo grado dovrebbe comunque essere offerto. La frequenza dello screening clinico in assenza di una diagnosi genetica deve essere guidata dall'età di insorgenza e dalla gravità della cardiomiopatia all'interno della famiglia. Familiari che hanno caratteristiche cliniche e strumentali alterate ma non ancora sufficienti per la diagnosi di malattia dovrebbero essere valutati inizialmente a intervalli di 6-12 mesi e poi meno frequentemente se non vi è progressione del quadro<sup>38,39</sup>.

### ***L'“apparent healing”***

In una recente esperienza tratta dal registro delle cardiomiopatie di Trieste si è visto che il 15% dei pazienti con CMPD in terapia medica ottimizzata hanno una normalizzazione della funzione e delle dimensioni ventricolari, nel 60% di questi, l'apparente guarigione viene mantenuta dopo 10 anni<sup>40</sup>. Ciò pone un ulteriore problema per il clinico. Se da un lato, infatti, non sappiamo quando iniziare a trattare familiari portatori di mutazione ma senza ancora i caratteri clinico-strumentali della malattia, dall'altro non sappiamo quando sospendere la terapia in chi normalizza persistentemente il suo quadro. È peraltro verosimile che la terapia ottimizzata vada protratta a vita. Nella suddetta esperienza, infatti, una quota non indifferente di pazienti con “apparent healing” persistente andava incontro nel lunghissimo termine (> 15 anni di follow-up) ad impianto di CRT-ICD per deterioramento della funzione di pompa o a morte per scompenso refrattario o trapianto cardiaco. In un prossimo futuro saranno indispensabili studi probabilmente di tipo genetico-molecolare per capire la predisposizione individuale al reverse remodeling o ad una “reale” guarigione.

Per il momento ciò che rimane fondamentale nella gestione dei pazienti con CMPD è la disponibilità di un attento follow-up individualizzato che garantisca un controllo precoce già a distanza di pochi mesi dalla valutazione clinica iniziale e che si protragga a vita. Questo atteggiamento è giustificato da un lato dalla non infrequente progressione di malattia anche dopo un lungo periodo di apparente normalizzazione dei parametri clinici e strumentali, e dall'altro dal profilo di rischio dei pazienti, soprattutto relativamente agli eventi aritmici, che risulta sicuramente ridotto rispetto ai pazienti con disfunzione persistente, ma certamente non sovrapponibile a quello di un soggetto sano<sup>40</sup>.

### ***La stratificazione della morte improvvisa***

Il rimodellamento inverso precoce ha importanti ricadute sul management clinico: in particolare, va considerato ogni qualvolta ci troviamo di fronte alla

sceita dei candidati per impianto di ICD. Un recente lavoro ha dimostrato come solo il 31% dei pazienti con teoriche indicazioni all'ICD ( $FE \leq 35\%$  e classe NYHA  $\geq 2$ ) al primo contatto clinico continuava a soddisfare i criteri per impianto dopo 6 mesi di terapia ottimizzata<sup>41</sup>. D'altro canto, solo il 10% dei pazienti senza indicazioni al momento dell'arruolamento sviluppava indicazioni ad impianto dopo 6 mesi di terapia ottimizzata<sup>18</sup>. Inoltre, dati del registro delle cardiomiopatie di Trieste indicano che oltre il 6° mese di terapia ottimizzata sembra mantenersi una sostanziale stabilità delle indicazioni ad ICD nel lungo termine<sup>42</sup>. Pertanto, anche in accordo con le Linee Guida correnti<sup>43,44</sup>, rimane necessario garantire un'adeguata finestra di terapia medica ottimizzata (verosimilmente non maggiore di 6 mesi, ma su questo permane una non univocità nel setting della CMPD) prima di attuare una scelta definitiva sull'impianto dei device. Non deve essere tuttavia dimenticato che una quota non irrilevante di pazienti con CMPD, circa il 2%<sup>41</sup>, muore improvvisamente entro i primi 6 mesi. Rimane una sfida aperta, e non ancora affrontata in maniera convincente, quella di selezionare i pazienti che non andranno incontro a rimodellamento inverso nel breve termine e che al contempo sono portatori di elevato rischio di morte improvvisa. Questa minoranza di pazienti con CMPD beneficerebbe dell'impianto in prevenzione primaria dell'ICD a prescindere dall'ottimizzazione terapeutica. In questo senso, parametri clinico-strumentali non convenzionali, tra cui quelli di risonanza magnetica cardiaca e la genetica potrebbero rappresentare armi importanti<sup>45-47</sup>.

## Conclusioni e prospettive

Un costante aumento delle conoscenze, l'attenta caratterizzazione eziologica, il continuo sforzo teso ad una diagnosi precoce, la terapia farmacologica e non farmacologica hanno radicalmente migliorato la prognosi della CMPD nel corso degli ultimi 30 anni. In realtà, il fatto che vengano colpiti pazienti giovani con aspettativa di vita teoricamente lunga e con una rilevante base eredo-familiare, continua a porre il clinico di fronte ad un management spesso difficile. L'inizio della terapia, la gestione di parenti non affetti portatori di mutazione senza evidenza clinico-strumentale di malattia o la prosecuzione della terapia ottimale in pazienti apparentemente e persistentemente guariti sono solo alcuni dei punti interrogativi cui il medico si trova a rispondere nella quotidiana gestione di questi pazienti. La mancanza attuale di dati completi relativi alla correlazione genotipo-fenotipo comporta che il ricorso al mappaggio genetico, al di fuori della finalità di ricerca, debba essere riservato a casi selezionati e ben fenotipizzati.

Nel futuro, maggiori conoscenze nel campo della genetica e la continua analisi dei dati provenienti dai registri di cardiomiopatie, forniranno informazioni utili ad una migliore caratterizzazione eziopatogenetica della malattia, permettendo screening familiari ad hoc, trattamenti e follow-up personalizzati e migliore stratificazione prognostica.

Essendo una malattia rara e con pochi eventi nel lungo termine, difficilmente il miglioramento delle conoscenze della CMPD passerà attraverso trial clinici prospettici. Saranno i registri a dare queste informazioni, attraverso studi di sottogruppo (ad esempio: studi di forme con disfunzione ventricolare de-



stra, forme mildly-dilated, forme pediatriche), rappresentando un vero “tesoro” da cui trarre indicazioni per un trattamento e una gestione sempre migliori di questa malattia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *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 Mar; 93:841-42
- 2) *Maron BJ, Towbin J A, 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
- 3) *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; 29:270-76
- 4) *Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A.* Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10:531-47
- 5) *Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B et al.* Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail* 2014 Mar; 16(3):317-24
- 6) *Dandamudi G, Rampurwala AY, Mahenthiran J et al.* Persistent left ventricular dilatation in tachycardia-induced cardiomyopathy patients after appropriate treatment and normalization of ejection fraction. *Heart Rhythm* 2008; 5:1111-14
- 7) *Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R et al.* Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008 Aug 5; 118(6):639-48
- 8) *Anzini M, Merlo M, Sabbadini G et al.* Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation* 2013; 128:2384-94
- 9) *Grogan M, Redfield MM, Bailey KR et al.* Long-term outcome of patients with biopsy-proven myocarditis: Comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:80-84
- 10) *Moretti M, Merlo M, Barbati G et al.* Prognostic impact of familial screening in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010 Sep; 12(9):922-27
- 11) *Di Lenarda a, Secoli G, Perkan A et al.* Changing mortality in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72:S46-51
- 12) *Konstam M a, Rousseau MF, Kronenberg MW et al.* Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992; 86:431-38
- 13) *Waagstein F, Hjalmarson A, Swedberg K et al.* Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342:1441-46
- 14) *Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G et al.* Metoprolol in dilated cardiomyopathy: is it possible to identify factors predictive of improvement? The Heart Muscle Disease Study Group. *J Card Fail* 1996; 2:87-102
- 15) *Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T et al.* Effect of left ventricular reverse remodelling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and b blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011; 107:1065-70



- 16) Merlo M, Pyxaras S, Pinamonti B *et al.* Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1468-76
- 17) Ikeda Y, Inomata T, Iida Y, Iwamoto-Ishida M, Nabeta T, Ishii S, Sato T, Yanagisawa T, Mizutani T, Naruke T *et al.* Time course of left ventricular reverse remodeling in response to pharmacotherapy: clinical implication for heart failure prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2015 Feb 17 (Epub ahead of print)
- 18) Barbati G, Merlo M, Marocco P *et al.* Relative survival in dilated cardiomyopathy: a stratification study of long-term outcome to evaluate life insurance cover. *J Insur Med* 2009; 41(2):117-26
- 19) Brenyo A, Barsheshet A, Kutiyfa V *et al.* Predictors of spontaneous reverse remodeling in mild heart failure patients with left ventricular dysfunction. *Circ Heart Fail* 2014; 7:565-72
- 20) McLeod CJ, Shen W-K, Rea RF *et al.* Differential outcome of cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2011; 8:377-382
- 21) Verhaert D, Grimm RA, Puntawangkoon C *et al.* Long-Term Reverse Remodeling With Cardiac Resynchronization Therapy. Results of Extended Echocardiographic Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1788-95
- 22) Vitali Serdoz L, Daleffe E, Merlo M *et al.* Predictors for restoration of normal left ventricular function in response to cardiac resynchronization therapy measured at time of implantation. *Am J Cardiol* 2011; 108(1):75-80
- 23) Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:935-41
- 24) Zecchin M, Proclemer A, Magnani S *et al.* Long-term outcome of 'super-responder' patients to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2014 Mar; 16(3):363-71
- 25) Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A *et al.* Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: An ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:604-12
- 26) Stolfo D, Merlo M, Pinamonti B *et al.* Early Improvement of Functional Mitral Regurgitation in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015; 115:1137-43
- 27) Stolfo D, Tonet E, Barbati G *et al.* Acute Hemodynamic Response to Cardiac Resynchronization in Dilated Cardiomyopathy: Effect on Late Mitral Regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015 Nov; 38(11):1287-96
- 28) Auricchio A, Schillinger W, Meyer S *et al.* Correction of mitral regurgitation in non-responders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2283-89
- 29) Arbustini E, Narula N, Dec GW *et al.* The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2046-72
- 30) Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:27
- 31) Sinagra G, Di Lenarda A, Moretti M *et al.* The challenge of cardiomyopathies in 2007. *J Cardiovasc Med* 2008; 9:545-54
- 32) Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ *et al.* Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999; 20:93-102
- 33) Meune C, Van Berlo JH, Anselme F *et al.* Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; 354:209-10
- 34) Merlo M, Sinagra G, Carniel E *et al.* Poor Prognosis of Rare Sarcomeric Gene Variants in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Clin Transl Sci* 2013; 6(6):424-28

- 35) *Herman DS, Lam L, Taylor MR et al.* Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012 Feb 16; 366(7):619-28
- 36) *Begay RL, Graw S, Sinagra G et al.* Role of Titin Missense Variants in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2015 Nov 13; 4(11)
- 37) *Ingles J, McGaughran J, Scuffham PA et al.* A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012; 98:625-30
- 38) *Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al.* HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011; 13:1077-109
- 39) *Ho CY, Charron P, Richard P et al.* Genetic Advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovasc Res* 2015; 105:397-408
- 40) *Merlo M, Stolfo D, Anzini M et al.* Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *J Am Heart Assoc* 2015 Jan 13;4(1)
- 41) *Zecchin M, Merlo M, Pivetta A et al.* How can optimization of medical treatment avoid unnecessary implantable cardioverter-defibrillator implantations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy presenting with “sCD-HeFT Criteria?”. *Am J Cardiol* 2012; 109:729-35
- 42) *Merlo M, Gli M, Poli S et al.* Dilated Cardiomyopathy: a dynamic disease – clinical course, reverse remodeling and prognostic stratification. *Giornale Italiano di Cardiologia*. In press
- 43) *Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013 Oct 15; 62(16):e147-239
- 44) *McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-847
- 45) *Masci PG, Barison A, Aquaro GD et al.* Myocardial delayed enhancement in paucisymptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2012 May 17; 157(1):43-7
- 46) *Gulati A, Jabbour A, Ismail TF et al.* Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013; 309:896-908
- 47) *Goldberger JJ, Subačius H, Patel T et al.* Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014 May 13; 63:1879-89