

L'IRRUZIONE DELLA GENETICA NELL'EZIOLOGIA DELLE MALATTIE DEL MIOCARDIO: COSA IL CARDIOLOGO DEVE SAPERE

*F. Brun, G. Lardieri, A. Perkan, M. Merlo, M. Moretti, B. Pinamonti,
M. Zecchin, L. Massa, F. Longaro, F. Silvestri, R. Bussani, L. Mestroni*,
G. Sinagra.*

**SC Cardiologia ed Istituto di Anatomia Patologica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Trieste.
* Dept of Internal Medicine; CU-Cardiovascular Institute,
Adult Medical Genetics, UCHSC, Denver CO.**

Nell'ultimo ventennio i notevoli progressi in campo genetico, molecolare e biofisico, hanno portato alla conoscenza di numerosi e importanti aspetti eziopatogenetici nell'ambito delle cardiomiopatie.

Le cardiomiopatie vennero definite dal WHO Expert Committee on Cardiomyopathies and WHO/ISFC Task Force nel 1980 ¹ come malattie del muscolo cardiaco a eziologia ignota. Dal 1995 al 2006 è andato affermandosi il ruolo della genetica nelle eziopatogenesi delle cardiomiopatie con la conseguente necessità di una nuova definizione.

Il recente Statement ² sulla classificazione delle cardiomiopatie prevede quattro forme principali: la cardiomiopatia dilatativa (CMPD), la cardiomiopatia ipertrofica (CMPI), la cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) e la cardiomiopatia restrittiva (CMPR) (Tabella I e II).

Le scoperte in campo molecolare e genetico, in particolare il sequenziamento del genoma umano, hanno aggiunto test genetici all'armamentario diagnostico nella gestione delle cardiomiopatie. I test genetici non richiedono esami invasivi, hanno elevata accuratezza e possono essere eseguiti in qualsiasi momento della vita; per queste ragioni il loro impiego è destinato ad incrementare ³.

La cardiomiopatia dilatativa

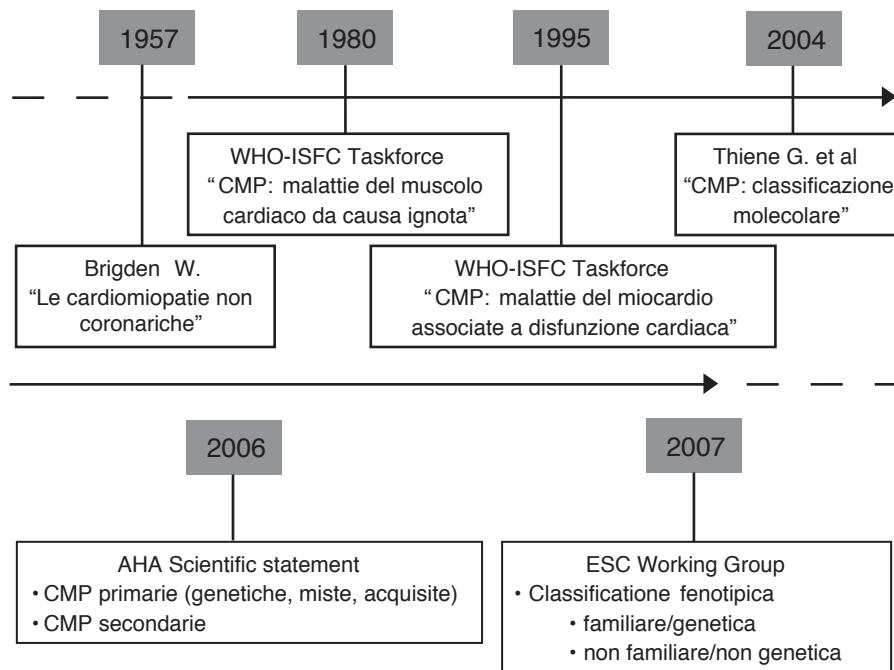
La CMPD è una malattia del muscolo cardiaco caratterizzata da dilatazione e alterata contrattilità del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli ¹. La diagnosi di CMPD idiopatica è basata sull'esclusione di altre malattie "specifiche" del muscolo cardiaco, come la forma ischemica, ipertensiva o valvolare. L'incidenza della forma idiopatica è di circa 6/100 000 anno e la prevalenza 36,5/100 000 ⁴. Si manifesta con una estrema variabilità clinica, ha pro-

Tabella I - Le classificazioni delle cardiomiopatie dal 1980 al 2007.

Classificazione	1980	1995	AHA 2006	ESC WG 2007
Definizione	Malattie del muscolo cardiaco da causa ignota	Malattie del miocardio associate a disfunzione cardiaca	Malattie del miocardio associate a disfunzione meccanica e/o elettrica che usualmente (ma non invariabilmente) mostrano ipertrofia o dilatazione ventricolare inappropriata e che sono dovute ad una varietà di cause che frequentemente sono genetiche.	Disordine miocardico nel quale il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale, in assenza di malattia coronarica, ipertensiva, valvolare o congenita sufficiente a causare l'anomalia miocardica osservata.
Tipi	<ul style="list-style-type: none"> • CMP ipertrofica • CMP dilatativa • CMP restrittiva • CMP non classificate 	<ul style="list-style-type: none"> • CMP ipertrofica • CMP dilatativa • CMP restrittiva • CMP aritmogena del ventricolo destro • CMP non classificate 	<p>CMP primarie (localizzate esclusivamente o in maniera preminente nel miocardio)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetiche <p>CMP ipertrofica, CMP aritmogena del ventricolo destro, LVNC, malattie da accumulo di glicogeno, difetti di conduzione, miopatie mitocondriali, "Channelopatie"</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miste • Acquisite <p>CMP dilatativa, CMP restrittiva</p> <p>CMP infiammatorie, CMP provocate da stress ("tako-tsubo"), CMP peripartum, CMP indotte da tachicardia, CMP in infanti di madri con DM insulino dipendenti</p> <p>CMP secondarie (associate a disordini sistemici multiorgano)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CMP ipertrofica • CMP dilatativa • CMP restrittiva • CMP aritmogena del ventricolo destro • CMP non classificate <p>Ogni tipo viene ulteriormente suddiviso in forme familiari/genetiche non familiari/non genetiche</p> <p>Non distinzione fra forme primarie e secondarie</p>
	Malattie specifiche del miocardio (da causa nota o associate a disordini di altri sistemi)	Cardiomiopatie specifiche (associate a malattie cardiache specifiche o a disordini di altri sistemi)		
	Escludere: Malattie del miocardio causate da ipert. polmonare sistemica, coronarop., valvulopatie, malattie congenite	Includere: CMP ischemica, valvolare, ipertensiva	Escludere: Malattie del miocardio causate da ipertensione polmonare sistemica, coronaropatie, valvulopatie, malattie congenite	Escludere: Malattie del miocardio causate da ipertensione polmonare, sistemica, coronaropatie, valvulopatie, malattie congenite

Legenda. AHA= American Heart association; ESC= European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases; DM= diabete mellito; CMP= cardiomiopatia; LVNC= left ventricular non-compaction (ventricolo sinistro non compatto).

Tabella II - Cardiomiopatie: l'evoluzione.



gnosi meno favorevole rispetto alle altre cardiomiopatie, anche se il largo uso degli ACE inibitori, degli inibitori dell'angiotensina II, e soprattutto dei beta-bloccanti ha significativamente migliorato la prognosi a lungo termine. Un certo numero di pazienti presenta una chiara familiarità ed è stato possibile localizzare i cromosomi interessati. Sotto l'aspetto genetico, molecolare, biofisico, queste forme sono in genere malattie derivate da mutazioni di geni che codificano per le proteine del citoscheletro o del sarcomero.

Grazie ai progressi in campo genetico, a differenza di quanto si riteneva in passato, studi recenti basati sulla valutazione prospettica dei familiari di pazienti affetti da CMPD suggeriscono una frequenza di familiarità tra il 20 e il 50%⁵. Sino ad una decina di anni or sono questa cifra (basata sulle informazioni "riferite" dai pazienti) era <5%.

Aspetti genetici

Per quanto riguarda la CMPD, la ricerca di mutazioni causanti malattia è risultata molto più complessa rispetto alla CMPI. Questo deriva dal fatto che la forma dilatativa rappresenta in realtà uno spettro di disordini e quindi l'identificazione dei geni responsabili risulta maggiormente problematica.

Indipendentemente dall'analisi genetico-molecolare, la diagnosi di CMPD familiare si basa sulla dimostrazione della familiarità; quindi la clinica e l'analisi del fenotipo nel pedigree hanno un ruolo fondamentale.

Quando una CMPD si può definire una forma familiare?

Nel 1999 lo Studio Collaborativo Europeo (Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy) ha promosso l'iniziativa di sviluppare delle linee guida per l'iter diagnostico della CMPD idiopatica e della forma familiare (FDC) ⁶.

I criteri di diagnosi di CMPD sono stati così formulati:

- presenza di una frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 45% (>2DS) e/o una frazione di accorciamento < 25% (>2DS) accertate all'indagine ecocardiografica, angiografica o angioscintigrafica,
- presenza di un diametro telediastolico del ventricolo sinistro maggiore del 117% del valore predetto, corretto per età e superficie corporea.

Una CMPD può essere definita familiare in presenza di due o più individui affetti in una famiglia; oppure in presenza di storia familiare positiva per morte improvvisa, documentata o inaspettata ad un'età inferiore ai 35 anni. La diagnosi di CMPD in un familiare viene posta in presenza di 2 criteri maggiori; 1 maggiore, 1 minore; 3 criteri minori (Tabella III). Al momento della diagnosi di una forma di CMPD geneticamente determinata deve essere eseguita una consulenza genetica accurata. È importante riconoscere la modalità di trasmissione ereditaria della malattia all'interno della famiglia esaminata. Sono possibili varie modalità di trasmissione ereditaria: dalle forme autosomiche recessive a quelle X-linked, matrilineari o autosomiche dominanti. L'ereditarietà autosomica dominante è la più frequente ⁷, rappresenta oltre il 50% di tutti i casi.

È importante riconoscere, in concomitanza di CMPD, la presenza di eventuali difetti di conduzione e la presenza di aritmie: tali alterazioni si possono ricondurre infatti a difetti della lamina A/C, che rappresentano circa il 5-10% delle forme familiari e che si caratterizzano per una scarsa dilatazione ventricolare sinistra, ma hanno prognosi severa nel soggetto in giovane età ⁸.

La trasmissione X-linked rappresenta circa il 10-15% dei casi ⁷ ed è causata generalmente dal grande gene della distrofina. Il complesso glicoproteico della distrofina fa parte del citoscheletro sarcolemmatico ed ha la funzione di

Tabella III - Criteri di diagnosi di cardiomiopatia dilatativa familiare.

Criteri maggiori

- Criteri di diagnosi di CMPD

Criteri minori

- Aritmie idiopatiche, sopraventricolari (fibrillazione atriale o tachiaritmie sostenute), o ventricolari frequenti (>1000/24 ore) o ripetitive (=3 battiti con una frequenza > di 120 min.) prima dei 50 anni di età
- Dilatazione ventricolare sinistra >112-117% del predetto (formula di Henry)
- Disfunzione ventricolare sinistra: frazione di eiezione < 50%, o frazione di accorciamento < 28%
- Disturbo della conduzione idiopatico: blocco atrioventricolare di 2° o 3° grado, blocco di branca sinistra, disfunzione del nodo del seno.
- Morte improvvisa prima dei 35-50 anni
- Anomalie della cinetica segmentaria (>1 segmento, oppure 1 se non precedentemente presente), in assenza di disturbi della conduzione intraventricolare o cardiopatia ischemica
- Interessamento muscolare scheletrico

tenere a registro le miofibrille con la membrana citoplasmatica.

Numerose cardiomiopatie sono associate ad un interessamento muscolare scheletrico: questo non stupisce, considerata la simile origine dei due tessuti. I soggetti colpiti presentano caratteristicamente un incremento della creatinfosfochinasi sierica fin dall'infanzia e questo rappresenta un importante marker di malattia. Il riconoscimento di forme di CMPD associate a una malattia neuro-muscolare può essere molto semplice, come nelle forme di cardiomiopatia secondaria a distrofia muscolare di Duchenne o Becker (distrofinopatie). Talvolta però può essere meno immediata; esistono infatti numerosi casi in cui la compromissione scheletrica è sfumata. Inoltre, non vanno dimenticate le sarcoglicanopatie (distrofia muscolare dei cingoli) con possibile interessamento cardiaco: distroglicanopatie, emerinopatie e laminopatie A/C ⁹⁻¹² (Tabella IV)

Un numero sempre crescente di cardiomiopatie "primitive" si rivelano essere forme associate a distrofie muscolari o ad altre malattie del muscolo scheletrico ¹³⁻¹⁵.

Di fronte ad un paziente con CMPD dobbiamo quindi effettuare sempre un'anamnesi familiare accurata, che nelle forme genetiche aiuta spesso a capire il pattern di ereditarietà e fornisce informazioni indispensabili soprattutto in casi di forme a penetranza variabile; un'anamnesi dettagliata deve estendersi almeno a tre generazioni. Il Cardiologo deve chiedere se in famiglia vi è storia di cataratta, retinopatia, sordità neurosensoriale, ritardo mentale/demenza, debolezza muscolare, miotonia, retrazioni tendinee, precoce necessità di impianto di pacemaker.

Non bisogna dimenticare che le forme apparentemente sporadiche possono essere in realtà dovute a mutazioni "de novo" dominanti con importanti conseguenze per quanto riguarda il rischio di ricorrenza familiare.

A causa dell'estrema eterogeneità genetica (numerosi geni mutati e molte mutazioni per localizzazioni cromosomiche) (Tabella V) della CMPD non esistono ancora test genetici di uso routinario; per questo, in tale fase, deve essere la clinica a guidare la ricerca di geni specifici. Nel caso in cui vi sia una malattia muscolare associata, disturbi del ritmo cardiaco in giovane età o la presenza di pacemaker in età giovane, va sospettata una laminopatia ¹⁶. Le nuove linee guida della Società Americana dello Scompenso Cardiaco (HFSA) in corso di pubblicazione, raccomanderanno di offrire ai pazienti con CMPD i test genetici per alcuni geni che codificano proteine contrattili e per la lamina A/C, data l'importanza prognostica di quest'ultima (Hershberger, Mestroni et al, in press).

Comunque, al di là della disponibilità di test genetici, lo sforzo clinico nell'identificazione delle forme familiari e lo screening clinico dei famigliari è fondamentale per l'identificazione della malattia in una fase ancora asintomatica e può guidare l'introduzione della terapia farmacologica già in queste fasi precoci.

La cardiomiopatia ipertrofica

La CMPI è una malattia primitiva del miocardio, caratterizzata morfologicamente da ipertrofia del ventricolo sinistro, in assenza di causa sistemica o cardiaca in grado di produrre ipertrofia delle pareti.

Tabella IV - Cardiomiopatia dilatativa: cosa chiedere alla valutazione clinica e strumentale dell'apparato neuromuscolare. (da Muntoni F e Mestroni L. Ital Heart J Suppl 2002; 3(4): 399-404, modificata).

Nome	Ereditarietà	Difetto genetico	Malattia cardiaca	Sintomi muscolari
Distrofia di Becker	legata al cromosoma X	distrofina	Insuff. cardiaca, (CMPD), ECG con riduzione R o Q in D1m aVL, V6, aritmie e blocco di conduzione <10%	miopatia prossimale; crampi ai polpacci, ipertrofia muscolare
Portatrice di distrofia di Duchenne	legata al cromosoma X	distrofina	circa il 10% di carrier ha CMPD	usualmente assenti
XLDCM	legata al cromosoma X	distrofina	interessamento cardiaco identico a Duchenne e Becker	assenti
EDMD1	legata al cromosoma X	emerina	blocco atrioventricolare con frequente morte improvvisa; CMPD rara	debolezza omero-peroneale, rigidità del rachide, retrazioni Achillee
EDMD2	autosomica dominante	lamina A/C	blocco atrioventricolare con frequente morte improvvisa; tachiaritmie frequenti, CMPD frequente	miopatia prossimale
LGMD1B	autosomica dominante	lamina A/C	come EDMD2	miopatia prossimale
LGMD2 (vari sottotipi)	autosomica recessiva	α , β , γ , δ sarcoglicani	CMPD rara in α e γ δ	miopatia prossimale
DM1	autosomica dominante	DMPK	difetti conduz. frequenti; ECG alterato intervalli PR e QRS allungati, LBBB; RBBB; FA bradicardie; CMPD	debolezza prossimale e distale, miotonia, calvizie temporali
DM2	autosomica dominante	ZNF9	come DM1	come DM1

La CMPI ha una prevalenza di circa un caso su 500¹⁷, ma è probabile una sottostima, in quanto alcuni pazienti asintomatici o con forme minori possono sfuggire alla diagnosi.

Dal punto di vista anatomico-patologico la CMPI è caratterizzata dalla triade ipertrofia, disarray ("disorganizzazione") miocellulare e fibrosi interstiziale.

La distribuzione dell'ipertrofia è di solito disomogenea e interessa più frequentemente la porzione anteriore del setto interventricolare¹⁸; circa il 10% dei casi manifesta un'ipertrofia apicale, mentre solo una minoranza di pazien-

Tabella V - Cardiomiopatia dilatativa: geni, proteine, fenotipo e localizzazione cromosomica.

Gene	Proteina	Trasmissione	Fenotipo	Localizzazione cromosomica
Sarcomero				
MYH7	catena pesante beta della miosina	AD		14q11.2-13
MYBPC3	proteina C legante la miosina	AD		11p11.2
TNNT2	troponina T	AD		1q32
TPM1	alfa-tropomiosina	AD		15q22.1
TNNI3	troponina I	AR		19q13.4
TNNC1	troponina C	AD		3p21.3-p14.3
MYH6	catena pensante della a-miosina	AD		14q12
ACTC	alfa actina	AD		15q11
Sarcomero - e proteine associate ai dischi Z -				
TTN	titina	AD	SM	2q31
TCAP	titina-cap/Teletonina	AD	SM	17q12
LDB3	cypher/ZASP	AD	NC	10q22.2-q23.3
CSRP3	proteina Muscolare LIM (MLP)	AD		11p15.1
VCL	metavinculina	AD		10q21-q23
Citoscheletro				
DMD	distrofina	XL	SM	Xp21
DTNA	alfa-distrobrevina		NC,SM	18q12.1-q12.2
SGCD	delta-sarcoglicano	AD	SM	5q33-34
SGCB	beta-sarcoglicano	AD	SM	4q12
Filamenti Intermedi				
DES	desmina	AD	SM	2q35
LMNA	lamina A/C	AD	SM,CD	1q11-q23
TMPO	timopoiatina			
Canali e proteine associate ai canali				
SCN5A	canale cardiaco del Na ⁺	AD	CD	3p22-p25
SUR2A/ ABCC9	canale del K+ATP-sensibile	AD	CD	12p12.1
PLN	fosfolambano	AD		6q12-q16
Mitocondrio				
TAZ	G4.5 (tafazzina) 57,67	XL	NC,NP,SM	Xq28
MTTH	transfer mitocondriale RNA-istidina	matrilineare	MSD	MtDNA
Coattivatore trascrizionale				
EYA4	epicardina	AD	HL	6q23-q24, 6q23
Desmosomi				
DSP	desmoplachina	AR	CaS,PK	6p24
Lysosomal membrane				
LAMP2	proteina 2 di membrana associata al Lisosoma	XL	SM,MR	Xq24

Legenda. AD= autosomica dominante; AR= autosomica recessiva; CD= con difetti della conduzione cardiaca e/o aritmie; CaS= Sindrome di Carvajal; HL= con ipoacusia neuro-sensoriale MR= con ritardo mentale; MSD= disordini multi-sistemici; NC= ventricolo sinistro non compatto; NP= con neutropenia; PK= con cheratoderma palmoplantare; SM= con coinvolgimento muscolo scheletrico/distrofia muscolare; XL= X-linked.

ti presenta una distribuzione omogenea dell'ipertrofia. Non di rado l'ipertrofia coinvolge anche il ventricolo destro.

La cardiomiopatia ipertrofica si manifesta generalmente in età adolescenziale, la progressione dell'ipertrofia tende ad un plateau con il raggiungimento dell'età adulta. Più raramente l'ipertrofia può essere presente alla nascita o manifestarsi in età infantile. In alcuni casi la presenza di importante ipertrofia del setto interventricolare può creare un'ostruzione dinamica secondaria a restringimento a livello dell'efflusso ventricolare sinistro, causato dall'aumento dello spessore del setto interventricolare e dalle ridotte dimensioni delle camere cardiache. La dinamicità dell'ostruzione è caratteristica: infatti il gradiente tende ad aumentare con lo sforzo. Un rigurgito mitralico di entità variabile può essere presente in caso di severa ipertrofia per la presenza di uno spostamento dei lembi della valvola mitrale verso il setto interventricolare, detto movimento sistolico anteriore (SAM) ¹⁸.

Non vi sono segni e sintomi patognomonici di questa malattia; la CMPI può non dare mai segno di sé, oppure manifestarsi in modo molto variabile con dispnea, affaticamento, dolore toracico, palpitazioni e sincopi che possono limitare lo svolgimento delle regolari attività quotidiane.

La CMPI presenta aspetti clinici, genetici e fisiopatologici assai diversi. Possiamo infatti trovare: forme asintomatiche per tutta la vita come forme sintomatiche già in età infantile.

Aspetti genetici

Una familiarità è riconosciuta nel 70% dei casi di CMPI. La malattia presenta un'ereditarietà prevalentemente di tipo autosomico dominante (è, cioè, sufficiente una singola copia del gene mutato per causare la malattia), con una penetranza incompleta (un portatore del gene mutato potrebbe non sviluppare mai la malattia) ¹⁹.

Gli studi di genetica molecolare hanno contribuito alla progressione delle conoscenze sulla eterogeneità clinica di questa malattia. Le analisi di linkage hanno evidenziato per la prima volta l'eterogeneità allelica con identificazione dei cromosomi coinvolti ²⁰⁻²³. Nei casi familiari sono state identificate più di 300 mutazioni su 12 geni diversi che codificano per le proteine del sarcomero ¹⁹.

Le mutazioni più frequenti riguardano il gene che codifica per la catena pesante della beta-miosina (beta-MCH) posto sul cromosoma 14, il gene della proteina C legante la miosina (MYBP-C) a livello del cromosoma 11, il gene della troponina T sul cromosoma 1 e il gene dell'alfa tropomiosina (Tabella VI). La ricerca della mutazione dei geni che codificano per la catena pesante della beta-miosina (beta-MCH), la proteina C legante la miosina (MYBP-C) e per la troponina T copre circa il 75% dei casi di cardiomiopatia ipertrofica geneticamente trasmessa. Tutti questi geni codificano quindi per proteine del sarcomero ²⁴; è quindi evidente che la maggior parte delle CMPI derivino da un'alterata funzione dell'unità contrattile delle cellule miocardiche. Le mutazioni dell'actina cardiaca ²⁵, della troponina I ²⁶, della catena leggera della miosina essenziale e regolatoria ²⁷ e della titina ²⁸ sono attualmente riconosciute essere rare cause di CMPI ^{29,30}.

Al momento della diagnosi, deve essere consigliato lo screening per la malattia nei familiari di primo grado in senso orizzontale e verticale; in questo modo aumentano le possibilità di identificazione di forme asintomatiche, di

Tabella VI - Cardiomiopatia ipertrofica familiare: geni, proteine, frequenze e localizzazioni cromosomiche.

Gene	Proteina	Frequenza (%)	Trasmissione	Fenotipo	Localizzazione cromosomica
Sarcomero					
MYH7	catena pesante beta miosina	~ 30	AD		14q12
MYBPC3	proteina C legante la miosina	~ 30	AD		11p11.2
TNNT2	troponina T	~ 15	AD		1q32
TPM1	α -tropomiosina	< 5	AD		15q22.1
TNNI3	troponina I	~ 5	AD		19q13.4
TNNC1	troponina C ¹⁶	rara	AD		3p21.3-p14.3
MYL2	catena leggera della miosina regolatoria	< 1	AD		12q23-q24.3
MYL3	catena leggera della miosina essenziale	< 1	AD		3p21
ACTC	α -atina	rara	AD		15q11
MYH6	catena pesante α della miosina	rara	AD		14q12
MYO6	miosina 6 non convenzionale	rara	AD	HL	6q13
Sarcomero e proteine associate ai dischi Z					
TTN	titina	rara	AD	SM	2q24.3
CSRP3	proteina muscolare LIM (MLP)	<5	AD		11p15.1
Geni Regolatori					
PRKAG2	proteina chinasi attivata dall'AMP; subunità γ^2 regolatoria	<5	AD	CD	7q36
MYLK2	polipeptide chinasi della Miosina leggera	rara	AD (?)		20q13.3
PTPN11	proteina-tirosina fosfatasi non-recettore tipo 11	rara	AD	LS	12q24.1
Mitocondriale					
MTTG	transfer mitocondriale RNA-glicina	rara	matrilineare	MSD	mtDNA
MTTI	transfer mitocondriale RNA-isoleucina	rara	matrilineare	MSD	mtDNA
MTTH	transfer mitocondriale RNA-istidina	rara	matrilineare	MSD	mtDNA
MTTL1	transfer Mitocondriale RNA-leucina	rara	matrilineare	MSD	mtDNA
Proteine mitocondriali					
FRDA	frataxina	rara	AR	FA	9q13
DMPK	distrofia miotonica proteina chinasi32,33	rara	AD	DM,CD	19q13.2-13.3
Cause metaboliche di ipertrofia miocardica					
GLA	a-galattosidasi A (malattia di Fabry)	3-6	XL	MF	Xq22
HRAS	Harvey murine sarcoma virus oncogene	rara	AR	CS	11p15.5
CDSP	trasportatore plasma- membrana della carnitina	rara	AD		5q31.1

(continua)

Tabella VI (continuazione) - Cardiomiopatia ipertrofica familiare: geni, proteine, frequenze e localizzazioni cromosomiche.

Gene	Proteina	Frequenza (%)	Trasmissione	Fenotipo	Localizzazione cromosomica
Membrana plasmatica					
CAV3	caveolina 3	rara	AD	SM	3p25
Membrana lisosomiale					
LAMP2	proteina di membrana 2 associata al Lisosoma	rara	XL	SM,MR	Xq24

Legenda. AD= autosomica dominante; AR= autosomica recessiva; CD= con alterazioni della conduzione cardiaca and/or aritmie; CS= sindrome di Costello; DM= distrofia miotonica; FA= atassia di Friedreich; MF= malattia di Fabry; HL= con ipoacusia neurosensoriale; LS= sindrome di Leopard; MR= con ritardo mentale; MSD= disordine multi-sistemico; SM= con interessamento muscolo scheletrico/distrofia muscolare; XL= X-linked. (da Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Familial hypertrophic cardiomyopathy: clinical features, molecular genetics and molecular genetic testing. Expert Rev Mol Diagn. 2004; 4:99-113; modificato).

una diagnosi precoce e l'eventuale introduzione di trattamenti farmacologici e non. Lo screening familiare prevede: una visita clinica, un elettrocardiogramma ed un ecocardiogramma. In caso di negatività è consigliato ripetere lo screening a tre-cinque anni.

Il Cardiologo deve sapere che la probabilità di trasmettere il gene mutato alla prole è del 50% (1 figlio su 2), anche se, quando la mutazione viene trasmessa, non c'è modo di predire con che grado di severità si manifesterà la malattia.

Per la penetranza incompleta, esistono familiari portatori del gene mutato che non manifesteranno nell'arco della loro vita i segni della malattia; ma questi possono trasmettere il gene alla generazione successiva.

Se l'analisi genetica per i geni più frequentemente mutati risulta negativa, non può comunque essere esclusa la presenza di mutazioni non ancora identificate.

Cardiomiopatia/Displasia aritmogena del ventricolo destro (ARVC)

L'ARVC è una malattia del miocardio a prevalente espressività aritmica caratterizzata da anomalie strutturali del ventricolo destro con atrofia miocardica e sostituzione fibroadiposa di zone più o meno ampie del ventricolo destro o di entrambi i ventricoli^{31,32}. È ormai noto che può coinvolgere anche il ventricolo sinistro e costituisce una causa riconosciuta di morte improvvisa nei giovani (soprattutto negli atleti). L'incidenza di ARVC non è attualmente del tutto nota; sembra più elevata nei maschi e fino a pochi anni fa la malattia è stata considerata rara. L'età di esordio della malattia è variabile anche se l'età media riportata alla diagnosi è in media dai 25 ai 37 anni.

Fasi clinico-patologiche della malattia

Fase 1 "occulta" caratterizzata da minime anomalie strutturali, con o senza aritmie ventricolari minori.

Fase 2 “conclamata” con disordine elettrico manifesto (aritmie ad origine dal ventricolo destro associate ad anomalie morfofunzionali del ventricolo destro).

Fase 3 “dello scompenso cardiaco ventricolare destro” dovuta a progressione ed estensione della malattia.

Fase 4 “dell’insufficienza biventricolare” con coinvolgimento significativo anche del ventricolo sinistro.

I criteri per la diagnosi della malattia sono stati stilati da una Task Force dell’ESC nel 1994 ³³.

Aspetti genetici

Le *forme aritmogene* del ventricolo destro hanno una familiarità in circa il 65% dei casi. Vi sono numerosi geni noti che possono causare malattia; generalmente codificano per le proteine coinvolte nella formazione dei desmosomi, strutture di connessione intercellulare.

La prevalenza della malattia è molto variabile con ampie variazioni geografiche ³⁴.

Una trasmissione ereditaria è documentabile in circa il 50% dei casi ³⁵. Il tipo di ereditarietà più frequente è quella autosomica dominante con penetranza incompleta.

Alcune forme di ARVC hanno una trasmissione autosomica recessiva: entrambi i genitori devono essere portatori del gene mutato per trasmetterlo ai figli, ogni figlio ha il 25% di probabilità di sviluppare la malattia, il 50% di essere un portatore sano e il 25% di essere sano.

Attualmente le mutazioni identificate che determinano la malattia sono a carico di geni che codificano per la: placofillina, la desmoplachina, la desmogleina, desmocollina e la placoglobina. Sono state inoltre, identificate mutazioni nel gene che codifica per il recettore della rianodina (RYR 2) e in quello che codifica per un fattore di crescita (transforming growth factor beta 3, TGFb3) (Tabella VII).

È possibile eseguire test genetici per i quattro geni principali che alterano i desmosomi, responsabili di circa i 2/3 delle ARVC familiari.

Anche per la ARVC, come per le altre cardiomiopatie, va considerata la presenza di nuove mutazioni, o di mutazioni non ancora identificate, per cui la negatività dei test non esclude con certezza una componente genetica sottostante.

Cardiomiopatie restrittive

Le *forme restrittive* sono le cardiomiopatie più rare. Esse possono essere causa di disfunzione diastolica, talvolta di grado clinicamente così avanzato da rendere necessario il trapianto di cuore. Si riconoscono forme primitive (fibrosi endomiocardica, sindrome di Loeffler, CMPR familiare e idiopatica), forme secondarie infiltrative (amiloidosi, sarcoidosi, malattia di Gaucher, cardiomiopatia post radioterapia, da antracicline, etc) e forme secondarie da accumulo (emocromatosi, alterazioni del metabolismo del glicogeno, malattia di Fabry).

Sono caratteristici il riempimento ventricolare di tipo restrittivo, il ridotto volume diastolico di uno o di entrambi i ventricoli in presenza di funzione sistolica conservata. Questa condizione risulta da un aumento della rigidità del-

Tabella VII - Displasia aritmogena del ventricolo destro: geni, proteine, fenotipi e localizzazioni cromosomiche.

Gene	Proteina	Trasmissione	Fenotipo	Localizzazione Cromosomica
ARVD1	sconosciuto			14q23-q24
RYR2 (ARVD2)	recettore cardiaco della rianodina			1q42-q43
ARVD3	sconosciuto			14q12-q22
ARVD4	sconosciuto			2q32.1-q32.3
ARVD5	sconosciuto			3p21.3
ARVD6	sconosciuto			10p14-p12
ARVD7	sconosciuto	AD	MF	10q22.3
DSP (ARVD8)	desmoplachina	AD	PK	6p24
PKP2 (ARVD9)	placofillina-2			12p11
JUP	placoglobina (malattia di Naxos)	AR	PK	17q21
CTAA1	sconosciuto	AD	AC	14q24-qter

Legenda. AC= cataratta anteriore; AD= autosomico dominante; MF= con miopatia miofibrillare; PK= con cheratoderma palmoplantare keratoderma.

l'endocardio, del subendocardio e del miocardio con conseguente aumento delle pressioni diastoliche endoventricolari ³⁶.

Aspetti genetici

In una minoranza delle forme idiopatiche, si può riconoscere una familiarità. È stata infatti riconosciuta un'alterazione genetica che causa malattia.

La trasmissione è di tipo autosomico dominante, con interessamento muscolare di tipo miopatico e difetti della conduzione atrio-ventricolare ^{37,38}. Due sono i geni attualmente identificati essere causa di questa rara malattia: il DES e il TNNI3 che codificano per la desmina e per la troponina I ³⁹. Considerando la rarità della malattia, la ricerca genetica è limitata a casi selezionati in cui l'anamnesi familiare suggerisca un'importante penetranza.

Non compattazione isolata del ventricolo sinistro

La forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare o Isolated Ventricular NonCompaction (IVNC) è una rara cardiomiopatia che può presentare in alcuni sottogruppi prognosi severa ⁴⁰⁻⁴². È di più frequente riscontro in età pediatrica e poche sono le casistiche che hanno raggruppato un campione rappresentativo di pazienti adulti ^{41,42}. Si ritiene sia dovuta ad un arresto della compattazione intrauterina delle fibre miocardiche in assenza di qualsiasi altra patologia strutturale cardiaca.

Allo stato attuale persistono difficoltà nell'inquadramento nosografico di questa patologia ed i criteri di diagnosi non sono univoci né univocamente standardizzati. Le manifestazioni cliniche della IVNC possono variare da forme asintomatiche a forme con scompenso cardiaco. Le manifestazioni aritmiche o i fenomeni tromboembolici non sono infrequenti.

La IVNC presenta un background genetico eterogeneo. Sono state identificate sia forme sporadiche che forme familiari. Nelle forme familiari, la predominanza maschile è la regola ⁴³, mentre nelle forme sporadiche, entrambi i sessi ne sono affetti ⁴¹. La maggior parte delle forme familiari seguono un pattern autosomico dominante, ma alcune mostrano una trasmissione di tipo X-linked o una trasmissione mitocondriale o di tipo autosomico recessivo ⁴⁴. È stata identificata una mutazione nel gene (G4.5) che codifica per la taffazzina, localizzato nel cromosoma Xq28 ⁴³. È interessante notare come questa localizzazione cromosomica si trovi in prossimità di altri geni responsabili di miopatie con interessamento cardiaco, quali la distrofia muscolare di Emery-Dreyfuss, la miopatia miotubulare, la sindrome di Barth, la fibroelastosi endocardica X-linked. Sono state inoltre identificate mutazioni dell' α -distrobrevina il cui gene è localizzato sul cromosoma 18-12 ⁴⁵, della Cypher/ZASP ⁴⁶, del gene MLP e SOX 6 ⁴⁷ e del gene FKBP12 ⁴⁸.

Anche per questa forma è raccomandabile lo screening ecocardiografico dei parenti di primo grado.

Conclusioni

Lo sviluppo della genetica in campo cardiologico ha apportato un notevole avanzamento delle conoscenze anche nell'ambito dell'eziopatogenesi delle cardiomiopatie. È necessario proseguire con la ricerca per acquisire ulteriori informazioni di correlazione genotipo-fenotipo che supportino i clinici nella stratificazione prognostica e terapia.

La possibilità che queste malattie possano convivere in stato di totale asintomaticità con i soggetti affetti, rende necessario sensibilizzare i clinici sulla necessità di un sistematico screening dei familiari di primo grado che, identificando soggetti fenotipicamente affetti, consenta di approntare, ove indicato, consigli sugli stili di vita o approcci di terapia farmacologica o non farmacologica, che riducano il rischio di eventi maggiori ai quali tali soggetti sarebbero esposti o rallentino il corso della malattia.

L'era della medicina genomica è appena iniziata ed appare destinata a contribuire alla predizione del rischio di eventi nelle varie popolazioni, oltre che a comprendere i meccanismi patogenetici molecolari che sottendono le cardiomiopatie e la risposta ai farmaci. Sviluppi di terapia genica non appaiono imminenti, ma l'orizzonte che si è aperto appare vasto e di grande interesse.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Report of the International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization*. Task Force on the Definition of Cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44:672-673
- 2) *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al*. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113:1807-16
- 3) *Robin NH, Tabereaux PB, Benza R, Korf BR*. Genetic Testing in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:727-37

- 4) *Report of the 1995 World Health Organization/international Society and Federation of Cardiology*. Task Force on the definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 9:841-842
- 5) *Gregori D, Rocco C, Miocic S, Mestroni L*. Estimating the frequency of familial dilated cardiomyopathy in the presence of misclassification errors. *Journal of Applied Statistics* 2001; 28:53-62
- 6) *Mestroni L, Maisch, McKenna WJ et al*. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999; 20:93-102
- 7) *Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miocic S, Vatta M, Pinamonti B, Muntoni F, Caforio A, McKenna WJ, Camerini F*. Familial Dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:181-90
- 8) *Taylor MGR, Fain P, Sinagra G, et al*. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:771-80
- 9) *Goodwin FC and Muntoni F*. Cardiac involvement in muscular dystrophies: molecular mechanisms. *Muscle Nerve* 2005; 32:577-588
- 10) *Cohn RD Campbell KP*. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2000; 23:1456-71
- 11) *Boito C, Melacini P, Vianello A, et al*. Clinical and molecular characterization of patients with Limb-Girdle Muscular Dystrophy type 21. *Arch Neurol* 2005; 62:1894-99
- 12) *Arbustini E, Rapetto A, Pasotti M, et al*. Cardiomyology: an attempt to link structural cardiac and skeletal muscle damage in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur H J* 2004; 6 (Suppl F):F 40-53
- 13) *Muntoni F, Cau M, Ganau A, et al*. Deletion of the dystrophin muscle promoter region associate with X linked dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1993; 329:921-5
- 14) *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 eng J Med* 1999; 341:1725-24
- 15) *Brodsky GL, Muntoni F, Miocic S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L, Lamin A/C* gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation* 2000; 101:473-6
- 16) *Burkett EL, Hershberger RE*. Clinical and Genetic Issue in Familial Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:969-81
- 14) *Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon Mb, Epstein SE*. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy (second of two parts). *N Engl J Med* 1987; 316:844-852
- 18) *Wigle ED, Rakowski H, Kamball BP, Williams WG*. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92:1680-92
- 19) *Marian AJ*. Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin in Cardiol* 2002; 17:242-252
- 20) *Jarcho JA, McKenna W, Pare JAP, Solomon SD, Holcombe RF, Dickie S, Levi T, Donis-Keller H, Seidman JG and Seidman CE*. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Eng J Med* 1989; 321:1372-78
- 21) *Watkins H, McRae C, Thierfelder L, Chou YH, Frenneaux M, McKenna W, Seidman JG and Seidman CE*. A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. *Nat Genet* 1993; 3:333-337
- 22) *Thierfelder L, MacRae C, Watkins H, et al*. A familial hypertrophic cardiomyopathy locus maps to chromosome 15q2. *Natl Acad Sci UA* 1993; 90:6270-74
- 23) *Carrier L, Hengstenderger C, Beckmann JS, Guicheney P, Dufour C, Bercovici J, Dausse E, Berebbi-Bertrand I, Wisniewsky C, Pulvenis D, et al*. Mapping a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. *Nat Genet* 2003; 4:311-313

- 24) *Seidman CE and Seidman JG*. Hypertrophic cardiomyopathy. In the Metabolic and molecular Bases of inherited Disease. Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds (mc Graw-Hill) 2000 pp 5433-5452
- 25) *Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad G, Bross P, Kruse TA, Gregersen AK N, Hansen PS, Baabdrup U and Borglum AD*. α -Cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Inv* 1999; 103:R 39-43
- 26) *Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, Hiroi S*. Mutations in the cardiac troponin I gene associate with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997; 16:379-382
- 27) *Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, Master SR, Chang A, Dalakas MC, Rayment I, Sellers JR, Fananapazir and Epstein ND*. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996; 13:63-69
- 28) *Satoh M, Takahashi M, Sakamoto T, Hiroe M, Marumo F and Kimura A*. Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy. Identification of a novel disease gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262:411-417
- 29) *Seidman JG and Seidman CE*. The Genetic basis for Cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 101:557-567
- 30) *Spirito P, Autore C*. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 2006; 332:1251-55
- 31) *Pinamonti B, Sinagra G, Camerini F*. Clinical relevance of right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart* 2000; 83(1):9-11
- 32) *Miani D, Pinamonti B, Bussani R, Silvestri F, Sinagra G, Camerini F*. Right ventricular cardiomyopathy: a clinical and pathological study of two families with left ventricular involvement. *Br Heart J* 1993; 69:151-57
- 33) *McKenna WJ, Thiene G, Nava A et al*. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of 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; 71:215-18
- 34) *Thiene G, Basso C, Danieli GA, Rampazzo A, Corrado D, Nava A*. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a still underrecognized clinical entity. *Trends Cardiovasc Med* 1997; 7:84-90
- 35) *Nava A, Thiene G, Canciani B et al*. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:1222-28
- 36) *Child JS, Perloff JK*. The restrictive Cardiomyopathies. *Cardiol Clin* 1988; 6:289-316
- 37) *Katritsis D, Wilmshurst PT, Wendon JA, Davies Mj, Webb Pepló MM*. Primary restrictive cardiomyopathy: clinical and pathological characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1230-35
- 38) *Siegel RJ, Shah PK, Fishbein MC*. Idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 1984; 70:1230-35
- 39) *Robin N, Tabereaux P, Benza R, Korf BR*. Genetic Testing in Cardiovascular Disease. *J Am Cardiol Coll* 2007; 50:727-37
- 40) *Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R*. Isolated non-compaction of the myocardium in adults. *Mayo Clinic Proc* 1997; 72:26-31
- 41) *Oechslin E, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann OA, Jenni R*. Long term follow up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:493-500
- 42) *Ichida H, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al*. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long term clinical course, hemodynamic properties and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:233-40
- 43) *Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al*. Xq28-linked noncompaction

- of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet* 1997; 72:257-65
- 44) *Digilio MC, Marino B, Bevilacqua M, Musolino AM, Giannotti A, Dallapiccola B.* Genetic heterogeneity of isolated noncompaction of the left ventricular myocardium. *Am J Med Genet* 1999; 85:90-1
 - 45) *Ichida F, Tubata S, Bowles KR, et al.* Novel gene mutations in patient with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001; 103:1256-63
 - 46) *Vatta M, Mohopatra B, Jimenez S, et al.* Mutations in *Cyper/ZASP* in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2014-27
 - 47) *Sasse-Klaassen S, Probst S, Gerull B, et al.* Novel gene locus for autosomal dominant of the left ventricular myocardium noncompaction maps to chromosome 11p15. *Circulation* 2004; 109:2720-3
 - 48) *Rigopoulos A, Rizos Jk, Aggeli C, et al.* Isolated left ventricular noncompaction: an unclassified cardiomyopathy with severe prognosis in adults. *Cardiology* 2002; 98:25-32