

## LA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA: UNA, NESSUNA, CENTOMILA

*F. Brun, B. Pinamonti, S. Pyxaras, M. Merlo, G. Sabbadini,  
S. Rakar, A. Perkan, R. Bussani\*, F. Camerini, G. Sinagra*

**Dipartimento Cardiovascolare,  
\*Istituto di Anatomia Patologica,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università degli Studi, Trieste.**

La prevalenza stimata della cardiomiopatia dilatativa (CMPD) nei Paesi occidentali è di circa 1:2500<sup>1</sup>. Tuttavia la reale frequenza è sicuramente superiore, considerando che molti soggetti con disfunzione ventricolare sinistra rimangono asintomatici per un tempo variabile sino a che non compaiono i sintomi della malattia (Tab. I). È un'importante causa di mortalità, morbilità e frequente indicazione al trapianto cardiaco (TC) ed è una causa relativamente comune di scompenso cardiaco (SC)<sup>2</sup>.

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) (Tab. II) è una malattia del muscolo cardiaco, caratterizzata da una riduzione della contrattilità e da una dilatazione del ventricolo sinistro (VS) o di entrambi i ventricoli; le coronarie sono angiograficamente normali e devono essere esclusi vizi valvolari primitivi emodinamicamente rilevanti<sup>3</sup>.

La dilatazione ventricolare sinistra è l'evento finale di una serie di meccanismi di adattamento dei cardiomiociti, e costituisce l'effetto finale di un rimodellamento cardiaco i cui passaggi non sono completamente noti. Il reperto isto-morfologico è aspecifico, generalmente indicativo di ipertrofia e degenerazione miocellulare. Sono presenti aree di fibrosi sostitutiva o interstiziale perivasale-perimiocitica.

Da un punto di vista ecocardiografico si caratterizza per le seguenti alterazioni morfofunzionali: dilatazione della cavità ventricolare sinistra, alterazioni della geometria della camera, riduzione della contrattilità e della funzione di pompa, alterazioni strutturali del miocardio. Lo spessore delle pareti è solitamente normale. Possono essere presenti trombi endocavitari, segni di bassa portata, alterazioni della funzione diastolica, insufficienza mitralica "funzionale". In rari casi la geometria ventricolare può essere alterata da aneurismi di parete libera o settale. Inoltre, possono essere presenti anche alterazioni delle altre camere cardiache, quali dilatazione ed ipocinesia del ventricolo destro,

*Tabella I* - Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste (n= 1084): pazienti con cardiomiopatia dilatativa (n= 747) suddivisi per eziopatogenesi (dati aggiornati al 2007).

<i>Pazienti totali con malattie del miocardio</i>	<i>1084</i>
CMPD	747
CMPD post miocardica, n (%)	22 (3)
CMPD associata ad abuso etanologico, n (%)	77 (10)
CMPD associata ad ipertensione arteriosa lieve (PA<160/100 mmHg); n (%)	154 (21)
CMPD familiare, n (%)	143 (19)
CMPD Tachycardia induced, n (%)	15 (2)
CMPD Idiopatica, n (%)	336 (45)

dilatazione atriale sinistra o biatriale, insufficienza tricuspide “funzionale”, ipertensione arteriosa polmonare e atriale destra.

È evidente che, se le uniche informazioni delle quali si dispone sono le manifestazioni cliniche ed il reperto ecocardiografico, un inquadramento eziopatogenetico corretto è virtualmente impossibile, essendo questi aspetti del tutto indistinguibili da alcune forme di cardiopatia ischemica con rimodellamento ed ibernazione da severa malattia coronarica multivasale, cardiopatia ipertensiva in fase dilatativa-ipocinetica o cardiopatia valvolare (l'utilizzo per queste ultime forme, ad eziologia definita, del termine “cardiomiopatia dilatativa” sarebbe improprio) <sup>4</sup>.

Anche nell'ambito delle cosiddette forme “idiopatiche” di CMPD si riconoscono forme “familiari-genetiche”, “post-infettive-virali” e/o “autoimmuni”, “alcoliche/tossiche”. Ciò che è idiopatico, in questo caso, è la non conoscenza dei meccanismi attraverso cui fattori patogenetici differenti conducono ad un fenotipo comune. Talvolta il fenotipo cardiomiopatia dilatativa può associarsi a ben definite patologie cardiovascolari quali l'ipertensione arteriosa, la coronaropatia o le valvulopatie, ma senza che ad esse si possa attribuire una relazione di causalità esclusiva nel determinismo della malattia <sup>5</sup>.

La fisiopatogenesi della CMPDI rimane pertanto a tutt'oggi frequentemente incerta. Attualmente i meccanismi patogenetici ipotizzati comprendono <sup>5</sup>: fattori genetici, infezione virale cronica del miocardio con conseguente danno cellulare, reazione autoimmune scatenata da un'infezione virale che porta, infine, a danno cellulare e umorale che persiste nonostante l'eliminazione del virus <sup>6,7</sup>.

Anche se un'ampia varietà di anomalie immunologiche è stata descritta nella CMPDI, compresa la citotossicità diretta e un danno mediato da anticorpi e citochine <sup>8</sup>, non è ancora stato stabilito un ruolo causale. Allo stesso modo, anche se esiste un'evidenza della presenza di genoma virale nel miocardio di molti pazienti con CMPDI, deve ancora essere provata l'ipotesi che la CMPDI sia una sequela di una miocardite. Complessivamente possiamo affermare che, in circa la metà dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica, non si riescono ad identificare i meccanismi di tipo infiammatorio, genetico o concausale che giustifichino la dilatazione e la disfunzione.

Tabella II - Definizione e classificazione delle cardiomiopatie (da: Sinagra et al, modificato)<sup>45</sup>.

	1980 <i>Malattia del muscolo cardiaco da causa sconosciuta</i>	1995 <i>Malattia del muscolo cardiaco associata a disfunzione cardiaca</i>	2006 <i>Malattia con isolato o predominante interessamento cardiaco</i>
<i>Tipi</i>	<p><b>Cardiomiopatia dilatativa</b></p> <p><b>Cardiomiopatia ipertrofica</b></p> <p><b>Cardiomiopatia restrittiva:</b> 1. fibrosi endomiocardica. 2. sindrome di Löffler 3. cardiomiopatie non classificate (pochi casi che non appartengono ad altri gruppi)</p> <p><b>Malattie del muscolo cardiaco specifiche</b> malattie del muscolo cardiaco da causa conosciuta o associate a disordini di altri sistemi: - infettive - metaboliche - ereditarie/familiari - reazioni tossiche/ipersensibilità - peripartum</p> <p><b>Esclusione:</b> disordini del miocardio causate da ipertensione polmonare, malattia coronarica, cardiopatia valvolare, anomalie congenite cardiache</p>	<p><b>Cardiomiopatia dilatativa:</b> idiopatica, familiare, virale e/o immune, alcolica/tossica.</p> <p><b>Cardiomiopatia ipertrofica</b></p> <p><b>Cardiomiopatia restrittiva</b> idiopatica o associata ad altre malattie (es. amiloidosi, fibrosi endomiocardica, con o senza ipereosinofilia)</p> <p><b>Cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro</b> cardiomiopatie non classificate (pochi casi che non appartengono ad altri gruppi, con severa disfunzione sistolica e minima dilatazione, fibroelastosi, miocardio non compatto, coinvolgimento mitocondriale)</p> <p><b>Cardiomiopatie specifiche</b> <b>Malattia del muscolo cardiaco associata a disordini specifici cardiaci o sistemici:</b> - cardiomiopatie infiammatorie (miocarditi) - metaboliche - malattie sistemiche - distrofie muscolari - disordini neuromuscolari - reazioni tossiche/ipersensibilità - peripartum</p> <p><b>Inclusione:</b> <i>cardiomiopatia ischemica</i> (dilatazione e disfunzione contrattile, non spiegate da una malattia coronarica sottostante o da un danno ischemico) <i>cardiomiopatia valvolare</i> <i>cardiomiopatia ipertensiva</i> (ipertrofia, disfunzione, dilatazione o restrizione e scompenso cardiaco)</p>	<p><b>Genetiche:</b> CMPI, ARVD, miocardio non compatto, malattie da accumulo di glicogeno, malattie mitocondriali, canalopatie</p> <p><b>Miste:</b> CMPD e CMR</p> <p><b>Acquisite:</b> infiammatorie, provocate da stress ("takotsubo"), peripartum, tachinduced</p> <p><b>Cardiomiopatie secondarie:</b> malattie del muscolo cardiaco associate a malattie sistemiche (disordini multiorgano): - infiltrative - malattie sistemiche - accumulo - tossicità - sarcoidosi - cardiofaciale - endocrine - neuromuscolare/neurologiche - nutrizionali - autoimmuni - squilibri elettrolitici - terapia antitumorale</p> <p><b>Esclusione</b> cardiopatie valvolari, cardiopatia ipertensiva, cardiopatia ischemica, cardiopatia secondaria a malattia congenita cardiaca</p>

### **Cardiomiopatia dilatativa idiopatica**

Dal punto di vista clinico, la CMPD si manifesta più frequentemente tra i 20 ed i 50 anni con quadro di scompenso cardiaco o con aritmie ventricolari o sopraventricolari. Alcune presentazioni comprendono tromboembolia e sincope. I sintomi possono essere molto subdoli, come facile stancabilità e perdita di forza per scompenso e bassa portata, dispnea da sforzo progressiva che evolve infine in ortopnea e dispnea parossistica notturna. Alcuni casi asintomatici vengono scoperti occasionalmente per ECG patologico (blocco di branca sinistra, alterazioni della ripolarizzazione).

### **Cardiomiopatia dilatativa familiare**

L'osservazione clinica che la forma familiare di CMPD costituisce approssimativamente il 20-25% dei casi<sup>1,8-11</sup> suggerisce che spesso la malattia è dovuta ad una mutazione genetica.

I progressi della genetica molecolare hanno consentito di compiere passi fondamentali verso l'identificazione dei meccanismi molecolari della CMPD<sup>11</sup>.

Ci sono tre modalità attraverso le quali l'alterata espressione genica induce modificazioni del miocita: la prima è il difetto di un singolo gene, la seconda l'inadeguata espressione di geni e, infine, la presenza di geni modificatori che possono influenzare la severità della malattia<sup>12</sup>.

Al momento non vi sono caratteristiche specifiche, ad eccezione della storia familiare, che permettano di distinguere forme familiari da non familiari<sup>1,12</sup>.

Nel 1999, lo studio collaborativo europeo<sup>10</sup> ha definito la CMPD familiare secondo quanto segue:

- 1) in presenza di uno o più individui affetti in una famiglia;
- 2) in presenza di un parente di primo grado di un paziente con CMPD che abbia avuto una morte improvvisa, documentata ed inaspettata ad un'età < di 35 anni.

Sono stati formulati criteri "maggiori" e "minori" che definiscono lo stato clinico dei membri della famiglia di pazienti con CMPD, distinguendoli in affetti, non affetti e possibili ("unknown")<sup>10,14</sup>.

Considerando che spesso i pazienti sono asintomatici nella fase iniziale del decorso clinico, uno studio clinico-strumentale (elettrocardiogramma, ecocardiogramma) nei familiari di primo grado in senso orizzontale e verticale è necessario per poter distinguere la forma sporadica di CMPD dalla familiare. Inoltre, considerando che la malattia presenta frequentemente una penetranza incompleta correlata con l'età, nei familiari apparentemente non affetti o "incerti", è utile un rescreeing periodico per identificare nuovi casi o progressioni della malattia<sup>15</sup>.

Difetti nei geni che codificano per actina, troponina T cardiaca, alfa-tropomiosina, catena pesante beta-miosina cardiaca, determinano alcuni casi di CMPD senza interessamento di altri organi. Le mutazioni della lamina A/C causano l'8% delle CMPD, con coinvolgimento del sistema di conduzione e prognosi severa oltre i 40 anni, mentre difetti del delta-sarcoglicano, distrofina, desmina, tafazzina e della catena respiratoria mitocondriale, sono generalmente associati a coinvolgimento muscolare scheletrico. Ad eccezione della

distrofina, non sono noti i difetti dei geni che alterano l'espressione di queste proteine<sup>16</sup>.

La CMPD può essere trasmessa con il cromosoma X (X linked) e si associa alla mutazione del gene per la distrofina (proteina del citoscheletro). Vi può essere un interessamento cardiaco isolato o cardiaco e muscolare scheletrico, con incremento del CPK sierico (Emery Dreifuss, distrofia dei cingoli, Duchenne); in questa cardiomiopatia il dosaggio deve sempre essere determinato.

### **Cardiomiopatia dilatativa: le molte facce della stessa malattia**

La CMPD deve essere distinta dalle cardiomiopatie specifiche e da altre cardiopatie associate a disfunzione ventricolare (sinistra, destra o biventricolare).

Particolari problemi diagnostici si possono incontrare di fronte a casi che pongono il problema di diagnosi differenziale con altre patologie sistemiche, per esempio l'emocromatosi. Tale patologia è caratterizzata da dilatazione e disfunzione ventricolare severa, con normali spessori delle pareti<sup>17</sup> simulanti la CMPD. Il sospetto diagnostico, che può avere importanza nel trattamento specifico, dipende dal riconoscimento della malattia sistemica.

La diagnosi differenziale tra CMPD e la *cardiomiopatia* o "*displasia*" *aritmogena del ventricolo destro* (ARVD) talora presenta qualche difficoltà. Infatti, anche se l'ARVD è, per definizione, caratterizzata da aritmie ventricolari ed alterazioni ecocardiografiche a livello del ventricolo destro<sup>18</sup>, vi sono alcuni casi con interessamento biventricolare, talora clinicamente ed ecocardiograficamente simili ai casi con CMPD<sup>19</sup>. Anche se la diagnosi di certezza, in questi pazienti, necessita di dati anatomopatologici, elementi indicativi di ARVD all'ecocardiogramma sono una dilatazione prevalente del ventricolo destro e la presenza di aneurismi multipli a livello ventricolare destro o biventricolare. Attualmente, la diagnosi di ARVD viene posta clinicamente applicando i criteri proposti da McKenna et al<sup>18</sup>, che prendono in considerazione numerosi parametri clinici: ECG, ecocardiografici, istologici e la presenza di una storia familiare della malattia.

Questi casi risultano di facile identificazione quando vengano studiati nel tempo e venga così documentata tale evoluzione. Possono presentare invece notevoli problemi di diagnosi differenziale con la CMPD quando la disfunzione ventricolare è presente già dall'osservazione iniziale.

Riguardo le valvulopatie associate a disfunzione ventricolare, la diagnosi differenziale con la CMPD risulta particolarmente problematica in qualche caso con rigurgito mitralico importante e severa disfunzione ventricolare sinistra. Appare utile in tali casi uno studio accurato, (talora anche da approccio transesofageo), di eventuali alterazioni strutturali mitraliche quali prolasso o rottura di corde tendinee, che orienta verso una diagnosi di valvulopatia invece che di CMPD. Sono inoltre da ricordare le importanti implicazioni terapeutiche di tale diagnosi, tenuto conto dei progressi nella chirurgia di ricostruzione valvolare, con buoni risultati funzionali e di sopravvivenza anche in casi con disfunzione ventricolare sinistra<sup>20</sup>.

Ancora, particolarmente difficile appare il riconoscimento di alcuni casi,

erroneamente considerati come CMPD, ma affetti invece da disfunzione ventricolare sinistra secondaria a sovraccarico di pressione di lunga durata. In particolare, in alcuni pazienti una disfunzione ventricolare sinistra può accompagnare una stenosi aortica severa in presenza di basso gradiente.

A volte una cardiopatia ischemica può simulare una CMPD sia dal punto di vista clinico che ecocardiografico<sup>21</sup>. Infatti, in qualche paziente, una severa malattia coronarica, pur non manifestandosi con episodi di angina pectoris o con infarto miocardico, può determinare una disfunzione ventricolare sinistra ed un quadro clinico di scompenso cardiaco. Questo quadro clinico viene attualmente ma erroneamente denominato “cardiomiopatia ischemica”, in realtà si tratta di una “cardiopatia ischemica cronica con rimodellamento ventricolare”. L’ecocardiogramma in tali pazienti può dimostrare la presenza di alterazioni disomogenee della cinetica ventricolare, ma altre volte è presente un’ipocinesia diffusa delle pareti. La diagnosi differenziale è resa peraltro ancora più difficile dal riscontro di alterazioni disomogenee della cinetica anche in alcuni casi di CMPD<sup>22,23</sup>. La diagnosi di certezza richiede uno studio coronarografico, anche se i recenti progressi tecnologici dell’imaging radiologico (angio-TC multistrato di ultima generazione) stanno fornendo risultati molto promettenti. La diagnosi di cardiopatia ischemica in questo contesto è importante per le potenziali implicazioni terapeutiche (angioplastica coronarica, bypass aortocoronarico), specie qualora si riesca a dimostrare la reversibilità della disfunzione ventricolare mediante, ad esempio, il test eco dobutamina (concetto del “miocardio ibernato” e di “massa critica” di miocardio vitale)<sup>24</sup>.

Molto spesso è di difficile inquadramento diagnostico una CMPD come esito di una miocardite. Il polimorfismo clinico della miocardite può rendere difficile il riconoscimento della malattia. Accanto a forme completamente asintomatiche o paucisintomatiche, vi possono essere, infatti, all’esordio, quadri clinici di scompenso cardiaco (SC) cronico severo con possibile evoluzione verso una CMPD, di dolore toracico simil-anginoso, di aritmie ipocinetiche (blocchi atrio-ventricolari e seno-atriali) ed ipercinetiche, sia atriali (fibrillazione atriale, tachicardia parossistica sopraventricolare) che ventricolari (tachicardie e fibrillazione ventricolare). La storia naturale della miocardite acuta “attiva” non è del tutto conosciuta e varia a seconda dell’eziologia, della modalità di presentazione clinica e dell’intervallo fra l’esordio di malattia e la diagnosi. Pochi sono gli studi sull’evoluzione a breve e a lungo termine di questa malattia, a causa delle difficoltà nella diagnosi e della sua evoluzione stessa. Recentemente, il contributo della biopsia endomiocardica si è rivelato fondamentale, rendendo possibile una diagnosi precoce, con l’identificazione istologica della presenza e della progressione del processo infiammatorio. Tuttavia, alcune questioni rimangono insolte. Innanzitutto, poiché la miocardite acuta è raramente sintomatica, è difficile identificare episodi subclinici<sup>25</sup> e la loro possibile evoluzione in malattia cronica non si distingue dalla CMPD idiopatica<sup>26,27</sup>.

Particolari problemi di diagnosi differenziale si possono incontrare di fronte ad un quadro di CMPD in età infantile. Oltre che una miocardite, una CMPD familiare, o la fibroelastosi endocardica, è bene tener presente la possibilità di un’origine anomala della coronaria sinistra dall’arteria polmonare, malattia congenita che può determinare disfunzione ventricolare sinistra e SC e simulare una CMPD. Anche se l’identificazione della coronaria anomala è

stata descritta in qualche caso mediante l'ecocardiografia,<sup>28</sup> la diagnosi viene usualmente posta dall'indagine angiografica o, più recentemente, con Angio-RM cardiaca o Angio-TC. L'identificazione di un'origine anomala coronarica dalla polmonare presenta particolare importanza se si tiene presente che il trattamento chirurgico con bypass può migliorare notevolmente il quadro clinico ed anche ecocardiografico di questi piccoli pazienti.

Da ultimo, una disfunzione ventricolare può essere secondaria ad un'aritmia ad elevata frequenza (più frequentemente una tachicardia parossistica sopraventricolare, un flutter od una fibrillazione atriale) e può essere reversibile con il trattamento dell'aritmia ("tachycardia-induced cardiomyopathy")<sup>29</sup>. È consigliabile, essendo di fronte ad un paziente con aritmia sopraventricolare ad elevata frequenza ventricolare e disfunzione ventricolare, astenersi da una definitiva diagnosi di CMPD, prima di aver confermato la persistenza della disfunzione anche dopo il trattamento dell'aritmia.

Una cardiomiopatia identificata di recente, il ventricolo sinistro "non compatto", può presentare caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche talora di difficile diagnosi differenziale dalla CMPD, essendo frequentemente caratterizzata clinicamente da SC, dilatazione e disfunzione sistolica ventricolare. Il criterio diagnostico si basa sulla dimostrazione ecocardiografica di alternanza tra zone ipertrofiche e profondi recessi trabecolari con aspetto "spugnoso"<sup>30</sup>.

La cardiomiopatia dilatativa può essere causata/favorita anche da una vasta gamma di tossine (etanolo, cocaina, chemioterapici come antracicline e ciclofosfamide, cloroquina, antiretrovirali come zidovudina, didanosina, piombo, cobalto e mercurio).

### ***Cardiomiopatia dilatativa alcolica***

Gli aspetti macroscopici e microscopici della cardiomiopatia alcolica sono simili alla CMPDI. Molti studi sperimentali hanno dimostrato che il principale meccanismo responsabile è la tossicità diretta dell'alcol e dei suoi metaboliti, acetaldeide ed acetato sul miocita. L'etanolo esercita un effetto tossico dose-correlato sul cuore<sup>31</sup>. La maggior parte dei pazienti con cardiomiopatia alcolica ha bevuto 80 gr di alcol al giorno (la quantità di etanolo contenuta in un litro di vino o in 8 lattine di birra) per almeno 10 anni. La sensibilità individuale all'alcol può essere correlata a diversi fattori, compresi le malattie cardiache preesistenti, l'ipertensione arteriosa, il fumo, i fattori immunitari o le differenze genetiche nel metabolismo dell'alcol.

Il fattore prognostico fondamentale nei pazienti con cardiomiopatia alcolica è la persistenza del consumo dell'alcol. Al contrario, l'astinenza, nel follow-up porta ad un miglioramento clinico.

### ***Cardiomiopatia da antracicline e ciclofosfamide***

La cardiomiopatia indotta da antracicline (doxorubicina e daunorubicina) si presenta al microscopio elettronico con degenerazione vacuolare nelle fasi iniziali e perdita di miofibrille all'interno del cardiomiocita nelle fasi avanzate.

Sono stati descritti<sup>32</sup> tre tipi distinti di cardiotossicità da antracicline:

- 1) cardiotossicità acuta durante il trattamento o entro un periodo variabile da ore a giorni dalla fine del trattamento;
- 2) cardiotossicità cronica: entro 1-12 mesi dalla fine del trattamento;



3) cardiotossicità tardiva con riscontro di disfunzione ventricolare sinistra anni o decenni dopo un trattamento con antracicline.

Gli effetti cardiotossici della ciclofosfamide sono più variabili: il meccanismo di tossicità sembra essere correlato a una riduzione dell'anello antraciclina-chinone, determinando una cascata degenerativa dei radicali liberi. Nel 30% dei pazienti che ricevono alte dosi (1875 mg/m<sup>2</sup>) di antracicline, si verifica un'insufficienza cardiaca. La maggior parte dei pazienti che ricevono ciclofosfamide ad alte dosi presentano dopo 5-10 giorni una riduzione del voltaggio dell'elettrocardiogramma<sup>33</sup>.

### **Suggerimenti per l'inquadramento di una probabile cardiomiopatia dilatativa**

Di fronte ad un riscontro di una cardiomiopatia dilatativa non può esservi certezza sulla diagnosi a meno di: giovane età (inferiore ai 45 anni), di un contesto familiare accertato per cardiomiopatia dilatativa, di assenza di sintomatologia anginosa e di indicatori anamnestici (fattori di rischio cardiovascolare).

È obbligatoria l'esclusione di una coronaropatia congenita o acquisita, ma in epoca di imaging cardiovascolare avanzato, una angio-RM che confermi l'assenza di anomalie congenite coronariche in età pediatrica e di una angio-TC multistrato per miglior valutazione dell'intero albero coronarico, possono essere sufficienti in pazienti giovani o a basso rischio di malattia coronarica.

Integrando i dati raccolti con la storia clinica, l'esame obiettivo e gli esami strumentali non invasivi, si può pervenire ad una "sospetta diagnosi clinica" di miocardite, senza poter giungere però ad una diagnosi di "certezza" della malattia. In generale, il modello clinico dello scompenso cardiaco di recente insorgenza inserito in un contesto anamnestico compatibile con flogosi virale, in presenza di dilatazione ventricolare non severa e cinetica disomogenea, è quello che maggiormente suggerisce la possibilità di una miocardite. Al contrario, un quadro d'esordio caratterizzato da severa dilatazione ventricolare e turbe di conduzione intraventricolare sinistra, è in genere maggiormente indicativo di cardiomiopatia dilatativa preesistente<sup>34</sup>.

In mani esperte, la BEM è una tecnica relativamente sicura (mortalità 0.03%, complicanze generali pari all'1.17%)<sup>35</sup>.

In presenza di un forte sospetto clinico di miocardite, la biopsia dovrebbe essere eseguita prima possibile, in centri esperti, in quanto i segni istologici peculiari di una miocardite possono scomparire in tempi molto brevi.

Sarebbe raccomandabile eseguire una media di 4-5 prelievi da destinarsi esclusivamente alla microscopia ottica, al fine di ridurre la probabilità di falsi negativi diagnostici, dovuti ad un errore di campionamento. Nei singoli casi si dovrà valutare la possibilità e l'utilità di altri prelievi biotipici per ulteriori ricerche istochimiche, ultrastrutturali e di biologia molecolare e dell'immunostochimica per la ricerca della persistenza di genoma virale.

Va ricordato che in molti casi l'agente eziologico rimane non identificabile e pertanto si parla di "miocarditi idiopatiche"; anche per queste forme è stata comunque ipotizzata in realtà un'origine virale, cui si associerebbero fenomeni immuni o autoimmuni. Nei casi in cui l'eziologia non è nota, la lesione miocarditica viene caratterizzata sulla base del tipo di infiltrato flogistico



(linfocitario, a cellule giganti, eosinofilo, neutrofilo).

Nell'ambito delle forme presumibilmente idiopatiche, la presenza di una CMPD associata a turbe evolutive della conduzione atrio-ventricolare ed intra-ventricolare od a disordini aritmici evoluti in dilatazione ed ipocinesia, può far sospettare una forma geneticamente determinata dovuta a laminopatia o desminopatia. Un'espressività aritmica maggiore, aspetti di pseudonecrosi posteriore all'elettrocardiogramma, asinergie prevalenti in sede posteriore all'eco ed un patologico rilascio di CK, devono far sospettare una possibile distrofinopatia. L'esame neurologico deve sempre essere accurato e, in fase anamnestica, verrà posta particolare attenzione a forme familiari di disordini neuromuscolari o sensoriali che possano associarsi alla CMPD. L'estrema varietà delle mutazioni genetiche nella CMPD non rende ancora possibile un'analisi genetica. Il vantaggio dello screening familiare è quello di poter iniziare una terapia farmacologica quando la malattia è ancora in fase asintomatica e, in sottogruppi molto selezionati, di introdurre misure di prevenzione dalla morte improvvisa (astensione dall'attività sportiva, impianto di defibrillatore).

### **La cardiomiopatia dilatativa: una malattia complessa ed eterogenea da conoscere e classificare correttamente**

Sebbene casi di malattie del miocardio fossero già stati sporadicamente descritti in passato<sup>5,36</sup>, il termine ed il concetto di "cardiomiopatia" (CMP) sono stati introdotti per la prima volta in medicina solo nel 1957, ad opera di W. Bridgen<sup>37</sup>, mentre risale al 1961 il primo tentativo, effettuato da JF. Goodwin<sup>38</sup>, di approccio sistematico a quello che, al tempo, rappresentava un incerto ed oscuro gruppo di malattie.

Del resto, due decenni dopo la pubblicazione di questi lavori pionieristici, il persistere di sostanziali carenze conoscitive sulle CMP, in particolare sulla loro eziologia, è ben documentato dal primo report della Task Force della WHO/ISFC (1980)<sup>39</sup>, in cui è stata proposta la definizione, rivelatasi quanto mai effimera, di "malattie del muscolo cardiaco da causa ignota". Nello stesso documento, oltre ad essere identificate le tre principali forme di CMP (dilatativa, ipertrofica e restrittiva), è stata suggerita, per le malattie del miocardio da causa nota od associate a disordini sistemici, la definizione di "malattie specifiche del muscolo cardiaco".

Negli anni successivi, il progresso delle conoscenze è stato molto rapido ed essenzialmente caratterizzato dall'identificazione di nuove entità, come la CMP aritmogena del ventricolo destro, la CMP restrittiva nella quale la restrizione è localizzata nel miocardio e non nell'endocardio, la forma poco dilatata, il miocardio non-compatto, ecc. Inoltre, in alcuni casi era stato possibile identificare un'eziologia, come ad esempio una mutazione genetica nella CMP ipertrofica<sup>40</sup> od un'infezione virale in alcune forme di CMP dilatativa<sup>41</sup>.

Queste novità sono state recepite dalla Task Force della WHO/ISFC del 1995<sup>5</sup>, ad opera della quale risultava radicalmente modificata la definizione di CMP, non più "malattie del muscolo cardiaco da causa ignota" ma "malattie del miocardio associate a disfunzione cardiaca". Sulla base di criteri alquanto opinabili, in tale documento venivano incluse tra le CMP anche le forme ischemica, valvolare ed ipertensiva.

Gli anni successivi hanno visto però l'irruzione nella medicina clinica, ed

in particolare in cardiologia, della biologia e della genetica molecolare. In numerose CMP, un'origine genetica è stata dimostrata ed in molti casi si sono identificate mutazioni geniche che potevano interessare varie strutture cellulari come il sarcomero, il citoscheletro, i canali ionici o le proteine responsabili dell'adesione tra cellula e cellula<sup>42</sup>.

L'AHA<sup>43</sup> ha proposto una modalità classificativa delle cardiomiopatie essenzialmente centrata sull'eziologia delle CMP (forme genetiche, miste, acquisite); tale modalità non appare facilmente fruibile in quanto il primo approccio diagnostico, in malattie di differente eziologia, si basa sulle caratteristiche di presentazione clinica (sintomi e segni, anormalità strumentali e di laboratorio) e non sui meccanismi eziopatogenetici.

In accordo con l'ESC<sup>44</sup>, la classificazione delle CMP dovrebbe essere clinicamente orientata per poter realmente risultare di pratico aiuto per l'inquadramento diagnostico e terapeutico dei pazienti<sup>45</sup>. Pertanto, la classificazione morfologico-funzionale delle CMP (forme dilatativa, ipertrofica, restrittiva, destra) non andrebbe abbandonata. Allo stesso modo, pur non dimenticando i grandi progressi compiuti dalla genetica molecolare, è prematuro e non consigliabile (e su ciò esiste ampio consenso)<sup>44,45</sup> formulare una classificazione basata sulla genomica. Anche in questo caso, è da ricordare che un iter diagnostico non inizia con l'identificazione del difetto genico, che un'analisi genetica molecolare è attualmente disponibile solo per un limitato numero di CMP familiari<sup>46</sup> e, infine, come imprevedibili e complessi siano i rapporti tra alterazioni geniche e fenotipo. Appare indispensabile, di fronte a una dilatazione ventricolare sinistra, compiere uno sforzo, che tenga conto dell'eterogeneità di manifestazione clinica e della complessità fenotipica di questa malattia, per poterla con certezza definire: "cardiomiopatia" dilatativa avendo escluso "cardiomiopatia" ischemiche, valvolari, infiammatorie ed ipertensive.

## Conclusioni

In sintesi "una" è la cardiomiopatia cosiddetta "idiopatica" anche se l'idiopaticità viene progressivamente erosa dal progredire delle conoscenze genetiche e dall'affinarsi delle metodiche diagnostiche.

"Nessuna" sono le numerose forme di rimodellamento secondarie a cardiopatia ischemica, cardiopatie valvolari o severa ipertensione arteriosa per le quali non bisognerebbe utilizzare il termine "cardiomiopatia" ed il cui approccio diagnostico-terapeutico e la cui prognosi possono essere notevolmente diverse. "Centomila" fotografa la grande complessità ed eterogeneità fenotipica e genetica.

L'approccio diagnostico iniziale, in primis, deve determinarne l'eziologia, ed in particolare ricercare le cause potenzialmente reversibili di fenotipo dilatativo-ipocinetico. Un'anamnesi attenta, mirata anche a precedenti familiari di disturbi aritmici, impianto precoce di pacemaker, disordini neuromuscolari, esposizione a tossici, unita ad un esame obiettivo attento anche sotto il profilo dermatologico, neuromuscolare e sensoriale, possono fornire indicazioni utili ed indizi diagnostici che permettono di poter eseguire in modo razionale esami invasivi e non invasivi. L'ecocardiografia è un esame fondamentale, sicuro, attraverso cui si può identificare quali camere cardiache siano interessate, se vi siano anomalie peculiari della cinetica e geometria ventricolare, valu-

tare l'entità della disfunzione ventricolare, ricercare la presenza di alterazioni valvolari, trombotiche o di versamento pericardico e differenziare un processo cardiomiopatico distrettuale da uno globale.

L'ecostress con dobutamina e la valutazione dell'anatomia coronarica, sono esami che devono essere eseguiti nel sospetto e nell'esclusione di una genesi ischemica o congenita a carico della coronaria sottostante.

La risonanza magnetica cardiaca e la biopsia endomiocardica, in casi selezionati, possono essere di ausilio nell'orientare la corretta diagnosi ed eventualmente la terapia di sottogruppi infiammatori.

In generale è possibile affermare che, con il progredire delle conoscenze, un'accurata caratterizzazione anamnestica familiare e clinico-strumentale ed il possibile apporto futuro della genetica, potranno delineare sottogruppi prognostici a diversa storia naturale. I dati in tal senso appaiono ancora preliminari, ma di grande interesse<sup>47,48</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) *Michels VV, Moll PP, Miller FA et al.* The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326:77-82
- 2) *Di Lenarda A, Pinamonti B, Mestroni L, et al.* Come è cambiata la storia naturale della cardiomiopatia dilatativa. Una revisione del Registro delle Malattie del Miocardio di Trieste. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5:253-66
- 3) *Richardson P, Mckenna WJ, Bristow M, et al.* Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-842
- 4) *Oreto G, Sinagra G.* "Cardiomiopatia Dilatativa": un'epidemia del nostro tempo. *Gital Cardiol* 2009; 10(6):407
- 5) *Morgagni Gb.* Delle sedi e cause delle malattie anatomicamente indagate. Traduzione italiana di P. Maggesi. Volume II, pag 15. Firenze. Tipografia di Sansone Coen 1839
- 6) *Mestroni L, Krajinovic M, Severini GM, et al.* Familial dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72:S45-51
- 7) *Pisani B, Taylor Do, Mason Jw.* Inflammatory myocardial disease and cardiomyopathy. *Am J Med* 1997; 102:459-469
- 8) *Liu PP, Mason JW.* Advances in understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104:1076-82
- 9) *Feldman Am, Mcnamara D.* Myocarditis. *N Eng J Med* 2000; 343 (19):1388-98
- 10) *Mestroni L, Maisch B, Mckenna WJ, et al.* Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 93-102
- 11) *Baig MK, Goldman JH, Caforio AP, Coonar AS, Keeling PJ, Mckenna WJ.* Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:195-201
- 12) *Gruenig E, Tasman JA, Kuecherer H, Franz, Kubler W, Katus HA.* Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:186-94
- 13) *Mestroni L, Giacca M.* Molecular genetics of dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12:303-9
- 14) *Hershberger RE, Ni H, Crispell KA.* Familial dilated cardiomyopathy: echocardi-

- graphic diagnostic criteria for classification of family members as affected. *J Card Fail* 1999; 51:203-12
- 15) *Crispell KA, Hanson EL, Coates K, Toy W, Hershberger RE*. Periodic rescreening is indicated for family members at risk of developing familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1503-7
  - 16) *Cicoira M, Zanolla L, Latina L, et al*. Frequency, prognosis and predictors of improvement of systolic left ventricular function in patients with "classical" clinical diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Card Fail* 2001; 3:323-30
  - 17) *Olson LJ, Baldus WP, Tajik AJ*. Echocardiographic features of idiopathic emochromatosis. *Am J Cardiol* 1987; 60:885-9
  - 18) *Mckenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F*. Diagnosis of right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71:215-8
  - 19) *Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, Di Lenarda A, Morgera T, Silvestri F, Bussani R, Camerini F*. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1992; 123:711-24
  - 20) *Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS*. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:381-6
  - 21) *Hare JM, Walford GD, Hruban RH, Hutchins GM, Deckers JW, Baughman K.L.* Ischemic cardiomyopathy: endomyocardial biopsy and ventriculographic evaluation of patients with congestive heart failure, dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1318-25
  - 22) *Wallis DE, O'Connell JB, Henkin RE, Costanzo Nordin MR, Scanlon PJ*. Segmental wall motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: a common finding and good prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:674-9
  - 23) *Mestroni L, Morgera T, Miani D, et al*. Idiopathic left ventricular aneurysm: a clinical and pathologic study of a new entity in the spectrum of cardiomyopathies. *Postgrad Med J* 1994; 70 (Suppl. 1):S13-20
  - 24) *Braunwald E, Rutherford JD*. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for "hibernating" myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1467-70
  - 25) *Sinagra G, Maras P, D'Ambrosio A*. Polimorfismo clinico di presentazione e storia naturale della miocardite attiva: esperienza su 60 casi. *G Ital Cardiol* 1997; 27:758-774
  - 26) *Sabbadini G, Merlo M, Pinamonti B, et al*. Prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis presenting with heart failure: are there predictors of long term prognosis? *Circulation* 2009; 120:S910
  - 27) *Dec Gw, Palacios If, Fallon Jt, et al*. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1985; 312:885-90
  - 28) *Chang RKR, Allada V*. Electrocardiographic and echocardiographic features that distinguish anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery from idiopathic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2001; 22:3-10
  - 29) *Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL*. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69:1570-3
  - 30) *Sengupta PP, Mohan JC, Mehta V, et al*. Comparison of echocardiographic features of noncompaction of the left ventricle in adults versus idiopathic dilated cardiomyopathy in adults. *Am J Cardiol* 2004; 94:389-91
  - 31) *Urbano-Marques A, Estruch R, Navarro Lopez F, Grau Jm, Mont L, Rubin E*. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Eng J Med* 1989; 320:409-15
  - 32) *Shan K, Lincoff Am, Young Jb*. Antracycline-induce cardiotoxicity. *Ann Int Med* 1996; 125:47-58
  - 33) *Gottdiener Js, Appelbaum Fr, Ferrans Vj, Deisseroth A, Ziegler L*. Cardiotoxicity asociated with higt dose of cyclophosfamide therapy. *Arch Int Med* 1981;

- 141:758-63
- 34) *Sinagra G, Silvestri F, Pinamonti B, Bussani R, Salvi A, Perkan A.* Miocarditi, in "Trattato di Cardiologia" ANMCO. Volume II. Excerpta Medica Ed 2000; 2013-33
  - 35) *Starling Rc, Van Fossen Db, Hammer Df, Unverferth DV.* Morbidity of endomyocardial biopsy in cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68:133-136
  - 36) *Schmincke A.* Ueber linkseitige muskulöse Conusstenosen. *Dtsch Med Wochenschr* 1907; 33:2082-83
  - 37) *Brigden W.* Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957; 2:1179-84
  - 38) *Goodwin Jf, Gordon H, Hollman A, Bishop MB.* Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br Med J* 1961; 1:69-79
  - 39) *WHO/ISFC Task Force.* Report on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44:672-673
  - 40) *Jarcho Ja, Mckenna W, Pare Ja, et al.* Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989; 321:1372-78
  - 41) *Giacca M, Severini Gm, Mestroni L, et al.* Low frequency detection by nested polymerase chain reaction of enterovirus ribonucleic acid in endomyocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1033-1040.
  - 42) *Bowles KR, Bowles NE.* Genetics of inherited cardiomyopathies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2:683-697
  - 43) *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
  - 44) *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
  - 45) *Sinagra G, Di Lenarda A, Moretti M, et al.* The Challenge of Cardiomyopathies in 2007. *J Cardiovasc Med* 2008; 9 (6):545-554
  - 46) *Taylor Mr, Carniel E, Mestroni L.* Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:27
  - 47) *Taylor MRG, Fain PR, Sinagra G, et al.* Natural history of Dilated Cardiomyopathy due to Lamin A/C Gene Mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:771-80
  - 48) *Pasotti M, Klersy C, Pilotto A et al.* Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1250-60