

# CARDIOMIOPATIE E SCREENING CLINICO-GENETICI DELLE FAMIGLIE. NUOVI SCENARI DIAGNOSTICI?

*A. Serio, F. I. Gambarin, M. Grasso, M. Tagliani, E. Arbustini*

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

## **Le basi scientifiche dei nuovi scenari diagnostici**

Le cardiomiopatie sono malattie in cui il miocardio è funzionalmente e strutturalmente alterato in assenza di malattia coronarica, ipertensione, valvulopatia o cardiopatie congenite sufficienti a causare le anomalie miocardiche osservate<sup>1</sup>. Studi di screening delle famiglie hanno documentato che oltre il 50% delle cardiomiopatie ha carattere familiare<sup>2-12</sup>. Il paziente index o probando, porta all'attenzione clinica non solo il suo caso, ma la famiglia stessa, all'interno della quale possono essere presenti parenti affetti in classe NYHA I, asintomatici e non consapevoli del fatto di essere affetti e parenti con alterazioni ecocardiografiche o elettrocardiografiche potenzialmente predittive di malattia ma non sufficienti per la diagnosi secondo i criteri WHO. Due delle tre condizioni menzionate (parenti affetti asintomatici e parenti portatori di alterazioni ecocardiografiche ed elettrocardiografiche potenzialmente predittive) sono esplorabili solo mediante screening clinico. Se alla genetica clinica vengono aggiunte le potenzialità informative della genetica molecolare (test genetici), le possibilità diagnostiche aumentano e ai tre gruppi sopracitati si affianca una quarta condizione, che è quella dei membri genotipicamente affetti ma fenotipicamente ancora sani, spesso parenti più giovani del probando, nei quali solo il test genetico definisce la potenziale candidatura a sviluppare la malattia<sup>1,13</sup>. La vera innovazione consiste nel rivolgere l'attenzione clinica all'intera famiglia del paziente con cardiomiopatia. Se in passato quest'attenzione veniva prestata prevalentemente ad alcune forme di cardiomiopatie come quella ipertrofica (da sempre nota essere malattia genetica familiare)<sup>1,13</sup> ed altre cardiomiopatie venivano ritenute invece più frequentemente sporadiche (cardiomiopatia dilatativa)<sup>14</sup>, le evidenze cliniche esistenti basate su studi di screening e re-screening delle famiglie, oggi affermano che la maggioranza di tutte le cardiomiopatie ha basi genetiche: oltre il 70% la cardiomiopatia ipertrofica

(CMI) e restrittiva (CMR), fino al 50% la cardiomiopatia dilatativa (CMD) ed oltre il 50% la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC)<sup>1-13</sup>.

La recente revisione della classificazione (ESC, Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases), ha formalmente introdotto il concetto di cardiomiopatia “familiare” e “non familiare” e posto le basi per eseguire lo screening familiare, mediante l’uso di esami cardiologici di routine e di test genetici, ove possibile<sup>1</sup>. Nel caso di malattie a fenotipo età-dipendente, l’aggettivo “familiare” implica non solo il fatto che altri membri della famiglia del probando possano presentare la stessa forma di malattia già al momento del primo screening cardiologico<sup>5</sup>, ma anche che essi possano sviluppare la malattia negli anni successivi<sup>10,11</sup>, motivo per cui assume un ruolo rilevante il re-screening o monitoraggio cardiologico. Mediante il re-screening/follow-up dei familiari dei pazienti affetti, ad intervalli di tempo variabili, il 6-10% dei familiari sviluppa la malattia, secondo i criteri WHO, nel corso dei 3-5 anni successivi ad un primo screening della famiglia eseguito solo su criteri di consecutività dei pazienti index. La diagnosi di cardiomiopatia familiare è quindi un processo dinamico che si articola nel tempo e si avvale del monitoraggio clinico dei parenti dei probandi/pazienti index<sup>10,11,15</sup>. Lo sforzo in corso nell’ambito del Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases della ESC è quello di sviluppare criteri clinici per la diagnosi di “early cardiomyopathy”. Soltanto dopo aver raccolto informazioni relative alle fasi pre-clinica e presintomatica, si potranno validare i criteri, ad oggi non ancora definiti, per porre diagnosi di “early cardiomyopathy”.

### **La maggior parte delle cardiomiopatie familiari si trasmette con modalità autosomica dominante**

Essendo la maggior parte delle forme familiari trasmessa con modalità autosomica dominante, il 50% dei membri di ciascuna famiglia è a rischio di sviluppare la malattia<sup>13,15-17</sup>. Complicanze come la penetranza incompleta o l’espressività variabile dei fenotipi all’interno della famiglia mascherano spesso conoscenze ancora incomplete sulle basi genetiche molecolari delle cardiomiopatie: il figlio affetto di genitori sani può mascherare una rara forma recessiva o una trasmissione matrilineare<sup>18</sup> o X-linked recessiva<sup>19</sup>, specie se nella famiglia sono presenti altri membri affetti. Inoltre, è da considerare l’età-dipendenza della comparsa del fenotipo e la possibilità che fattori “ambientali”, stili di vita (es. sport agonistico) o geni modificatori, il cui ruolo non è ancora completamente noto, possano contribuire a mascherare una familiarità che potrebbe diventare evidente solo nel tempo. Sul piano pratico quindi, la diagnosi di cardiomiopatia familiare può essere immediatamente evidente, specie nelle famiglie numerose, oppure può non essere di immediato riconoscimento ad un primo screening e manifestarsi come tale solo nel tempo. Se esistono solide evidenze a favore di una base genetica del fenotipo presentato dal paziente index, l’ipotesi di cardiomiopatia su base genetica non deve essere immediatamente esclusa nei casi sporadici. Per esempio, una CMD associata a blocco atrio-ventricolare, anche se apparentemente sporadica in quanto un solo membro della famiglia presenta il fenotipo, potrebbe essere associata a mutazione genica della lamina AC *de novo* nel probando stesso e da questi essere a sua volta trasmissibile ai discendenti con modalità autosomica dominante<sup>20,21</sup>.

Allo stesso modo, in un paziente maschio, una CMD con aumento dei livelli di sCPK circolanti, potrebbe essere associata a difetti genici della distrofina e risultare trasmessa da una madre sana <sup>19</sup>.

### **Cardiomiopatie a trasmissione autosomica recessiva, X-linked recessiva e matrilineari**

Regole semplici di genetica clinica possono aiutare il cardiologo a sospettare modalità di trasmissione diversa da quella autosomica dominante. Le forme autosomiche recessive sono rare, ma possono ricorrere in tutti i tipi di cardiomiopatia. La consanguineità genitoriale e l'origine dei genitori da uno stesso piccolo gruppo isolato sono alcune delle informazioni più semplici e a basso costo da ottenere in ambito di anamnesi familiare da parte del cardiologo. Questi elementi forniscono almeno un'ipotesi, che può successivamente contribuire alla caratterizzazione genetica della malattia, con impatto sul rischio riproduttivo del paziente stesso, che potrà trasmettere un solo allele mutato alla progenie e quindi non genererà figli affetti, a meno che non si incroci con un/una partner a sua volta portatore/portatrice sano/a.

Nelle forme recessive, infatti, i genitori sono portatori sani ed hanno il 25% di probabilità di trasmettere entrambi l'allele mutato di cui sono portatori, e quindi di trasmettere una malattia da cui loro stessi non sono affetti. Esempi di CMD recessiva riguardano le CMD associate a difetti dei geni che codificano per le proteine del "dystrophin-associated glycoprotein complex", che si localizzano a livello della membrana dei miociti ed operano in sinergia con la distrofina <sup>22</sup>. Un esempio in ambito di CMR è quello delle desminopatie, che nel 25% dei casi sono trasmesse con modalità recessiva, anche se più frequentemente sono trasmesse con modalità autosomica dominante <sup>23</sup>. Un esempio classico nell'ambito della ARVC è quello della malattia di Naxos <sup>24</sup>. La consanguineità può non essere evidente e può accadere che genitori di un paziente siano originari di stesse piccole comunità geograficamente isolate, nelle quali l'allele mutato potrebbe avere avuto origine da un comune ancestro che risale a numerose generazioni precedenti e non essere quindi di immediato riconoscimento. Esiste infine la possibilità che geni-malattia ad elevata variabilità associati a cardiomiopatie ad elevata prevalenza (per esempio il gene MYBPC3 nelle CMI) possano presentare mutazioni in omozigosi o anche mutazioni diverse e singolarmente non patogenetiche ma che, combinate in doppia eterozigosi (il padre è portatore di una variante, la madre è portatrice di una variante diversa dello stesso gene o di altro gene-malattia) possono comportarsi come malattie a carattere recessivo <sup>25,26</sup>.

Per le cardiomiopatie X-linked recessive (maschi affetti, figli di madri portatrici non affette), gli esempi più semplici sono le distrofinopatie <sup>19,27</sup> e le emeripopatie <sup>28</sup> nell'ambito dei fenotipi dilatativi, le tafazzinopatie nell'ambito delle CMD con non compattazione del ventricolo sinistro <sup>29</sup>, oppure la sindrome di Danon nell'ambito delle forme ipertrofiche <sup>30</sup>. Una regola semplice può aiutare il cardiologo a generare il sospetto clinico: i padri dei pazienti (maschi) sono sempre non affetti; in altre parole, il figlio maschio di un padre affetto non può essere portatore di malattia X-linked recessiva. Le madri portatrici possono invece presentare un fenotipo minimo, ad esordio tardivo, spesso una cardiomiopatia a progressione lenta e clinicamente non severa, per il fenome-

no dell'inattivazione dell'X nel genere femminile<sup>31</sup>.

Più complesso è invece l'orientamento clinico sulla trasmissione matrilineare. Esistono cardiomiopatie causate da difetti del DNA mitocondriale che sono trasmesse esclusivamente dalla linea materna<sup>18,32,33</sup>. I mitocondri che ereditiamo, infatti, sono quelli presenti nell'ocita materno e, poiché all'interno di ciascun mitocondrio si trovano 5-10 molecole di DNA mitocondriale, qualsiasi fenotipo legato a mutazioni del DNA mitocondriale origina solo dalla madre, che può trasmettere sia a figli maschi che femmine. L'esempio classico è rappresentato dalle cardio-encefalo-miopatie mitocondriali, che occasionalmente giungono all'attenzione del cardiologo ancor prima che del neuromiologo<sup>34</sup>. In questi casi, le informazioni che possono aiutare il cardiologo derivano più dalla valutazione clinica che dalla modalità di trasmissione che può simulare una trasmissione autosomica dominante per via materna: i fenotipi cardiomiopatici sono spesso caratterizzati da ipertrofia concentrica<sup>18,32,33,35</sup>, con evoluzione verso la dilatazione e la disfunzione ventricolare sinistra. Spesso si associano incremento della lattacidemia non correlata allo scompenso, variazioni cicliche dei livelli di sCPK, con o senza evidenza clinica di miopatia. Nella famiglia possono essere presenti fenotipi diversi, sempre in discendenti della stessa linea materna, tra cui miopatie isolate, problemi oculari come ptosi palpebrale, sordità neurosensoriale, diabete, epatopatia<sup>32,33</sup>. Per queste patologie è necessario che il cardiologo integri conoscenze di medicina interna con quelle cardiologiche. In questo modo potrà sviluppare il sospetto clinico, il cui accertamento dovrà avvalersi di indagini idonee (patologiche e molecolari) alla verifica dell'ipotesi.

In sintesi, non è richiesto al cardiologo di giungere a diagnosi specifiche, ma di generare un orientamento clinico che tenga conto delle modalità di trasmissione della cardiomiopatia all'interno delle famiglie. Questa semplice informazione è di grande aiuto per progredire con il work-up diagnostico malattia-specifico e comporta solo un'attenta valutazione clinica ed un'indagine anamnestica familiare accurata. Se a questo si aggiunge lo screening clinico delle famiglie, informazioni a volte non ottenibili dall'anamnesi familiare, come per esempio la diagnosi di cardiomiopatia in un parente affetto ma asintomatico, si ottengono dati che contribuiscono non solo a formulare la diagnosi di cardiomiopatia familiare ma anche a definirne la modalità di trasmissione.

### **Nuovi scenari diagnostici per le diverse cardiomiopatie**

Stabilite la diagnosi di cardiomiopatia familiare e la modalità di trasmissione, il cardiologo si interroga su come progredire clinicamente per stabilire quale sia la causa genetica nella famiglia stessa. Purtroppo ciascun tipo di cardiomiopatia è caratterizzato da eterogeneità genetica: in altre parole, i geni che possono causare ciascuno dei fenotipi CMD, CMI, CMR ed ARVC sono numerosi ed in continuo aumento<sup>1,13</sup>. Per esempio, almeno 40 geni-malattia oggi possono essere associati a fenotipi CMD senza che siano manifeste differenze cliniche significative tra le CMD associate a difetti di geni diversi<sup>16</sup>. La stessa eterogeneità genetica vale per le altre cardiomiopatie con oltre 12 geni-malattia noti per le CMI e CMR, ed 8 geni noti per ARVC<sup>1,13</sup>. Le strategie di diagnosi molecolare a questo punto possono essere:

1. il test genetico mirato per uno o pochi geni-malattia a maggior probabilità

- di essere quello effettivamente responsabile del fenotipo;
2. lo screening di tutti i geni-malattia noti, uno sforzo e dispendio di risorse e tempo, che tuttavia a breve termine potrà comunque essere affrontato grazie alla diffusione di tecnologie “high-throughput” per le attività di sequenziamento. Quest’ultima possibilità, altamente innovativa, comporterà il rischio di ottenere informazioni molecolari che andranno oltre le attuali capacità cliniche di gestirne il significato e l’impatto traslazionale. Un equilibrato e fattibile approccio al test genetico passa oggi per un percorso clinico mirato all’indagine di marcatori clinici cardiaci ed extracardiaci, capaci di orientare il test genetico stesso<sup>13,17</sup>. A seconda del tipo di cardiomiopatia, i marcatori possono variare ed è quindi utile per il cardiologo conoscere almeno i principali fenotipi extracardiaci che possono ricorrere nei diversi sottotipi di cardiomiopatie.

### **A) Cardiomiopatia ipertrofica**

La cardiomiopatia ipertrofica è definita dalla presenza di aumento dello spessore ventricolare sinistro o massa in assenza di condizioni di carico (ipertensione arteriosa o valvulopatia) sufficiente a causare l’anomalia osservata<sup>1</sup>. Sulla base dei criteri diagnostici correnti, la CMI altro non è che una ipertrofia ventricolare sinistra idiopatica con spessore massimo superiore ai normali limiti nell’adulto (>12 mm). Ipertrofie di grado lieve negli atleti dovrebbero regredire dopo decondizionamento<sup>36</sup>. Le CMI oggi possono essere suddivise in due gruppi maggiori: le forme sarcomeriche e le forme non sarcomeriche. Le prime sono quelle tipicamente causate da difetti di geni che codificano proteine strutturali regolatrici del sarcomero e costituiscono il 90% di tutte le CMI. Le CMI non sarcomeriche sono un gruppo di malattie spesso a carattere sistemico, nelle quali l’ipertrofia ventricolare sinistra (come sopra definita, ovvero un aumento degli spessori ventricolari oltre i limiti normali dell’adulto) è una delle manifestazioni della malattia che può comparire o come fenotipo di esordio o nel corso della malattia sistemica stessa. Nel primo caso, i pazienti possono clinicamente apparire simili a quelli affetti da CMI sarcomerica, specie se le manifestazioni sistemiche della malattia sono modeste o scarsamente manifeste. La distinzione tra CMI sarcomeriche e non sarcomeriche è largamente clinica ed oggi più che mai è necessaria, perché per alcune forme di CMI non sarcomerica esistono terapie specifiche.

#### *Cardiomiopatie sarcomeriche*

Solitamente caratterizzate da ipertrofia asimmetrica, a trasmissione autosomica dominante, con estrema variabilità di spessore massimo, le CMI sarcomeriche si presentano in genere con fenotipo solo cardiaco. In serie consecutive, circa il 45% dei pazienti presenta mutazioni del gene MYBPC3, seguito da MYH7, e quindi, con più bassa frequenza, dei geni TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, MYH6, ACTC, TTN ed altri riportati in singoli casi<sup>37</sup>. La probabilità di identificazione di mutazione del gene-malattia è oggi di circa il 60-70% dopo screening di MYBPC3, MYH7, TNNNT2, TNNI3. Sono stati condotti, e sono tutt’ora in corso, numerosi studi di correlazione genotipo-fenotipo, con lo scopo da un lato di identificare mutazioni in geni a maggior malignità clinica e, dall’altro, di verificare se i risultati dei test genetici possono avere un impatto prognostico<sup>38</sup>. Le prime descrizioni di fenotipi più

severi associati a mutazioni del gene MYH7 non sono state smentite, ma sono state ripetutamente dibattute nell'ambito di osservazioni cliniche nelle quali anche mutazioni di geni (in particolare MYBPC3), inizialmente ritenuti associati a fenotipi più lievi, potevano essere associate a malignità clinica, in particolare aritmologica<sup>39</sup>. Un'associazione di rilevanza clinica è la ricorrenza di mutazioni dei geni TNNT2 e TNNT3 nelle cardiomiopatie restrittive all'interno di famiglie nelle quali coesistono sia CMI con pattern restrittivo che CMR<sup>40</sup>.

L'impatto clinico del test genetico e quindi della diagnosi genetico-molecolare è particolarmente rilevante nella diagnosi differenziale tra CMI con ipertrofia ventricolare sinistra borderline e cuore d'atleta, nell'identificazione di portatori sani di mutazione relativamente ai quali le linee guida societarie suggeriscono prudenza nei confronti dell'idoneità sportiva per agonismo<sup>41</sup>. Non è noto se i portatori sani di mutazioni che causano CMI nella famiglia siano esposti al rischio di aritmie ventricolari in assenza di qualsiasi fenotipo CMI. Non essendo stato il test genetico inserito in linee guida per la malattia, è verosimile che le informazioni attualmente disponibili non bastino per affermare un rischio criptico in assenza di fenotipo.

#### *Cardiomiopatie non-sarcomeriche*

Nell'insieme, la loro bassa prevalenza (circa il 10% di tutte le CMI) non facilita la gestione del problema clinico perché si tratta di numerose malattie alcune delle quali con terapia specifica. Comprendono:

- malattie da accumulo lisosomiale, come la malattia di Anderson-Fabry, a trasmissione X-linked, originariamente definita recessiva, ma dibattuta alla luce dell'elevata prevalenza di femmine affette<sup>42</sup> o come la malattia di Pompe autosomica recessiva, per la quale esistono terapie enzimatiche sostitutive;
- malattie da accumulo intramiocitario simil-glicogenosi, come la malattia di Danon, X-linked recessiva, caratterizzata da ritardo mentale, CMI e miopatia nel maschio, o come la CMI autosomica dominante con WPW associata a difetti del gene PRKAG2<sup>30,43</sup>;
- cardiomiopatie mitocondriali sia da difetti di geni nucleari (nel qual caso sono autosomiche dominanti o recessive a seconda del gene) che da difetti del DNA mitocondriale: l'ipertrofia in queste cardiomiopatie è legata alla proliferazione abnorme dei mitocondri e non a "ipertrofia sarcomerica". Spesso l'ipertrofia è concentrica e l'evoluzione è in senso dilatativo-congestizio, del tutto simile alla CMD<sup>18</sup>.

Numerose altre patologie sistemiche o neuromuscolari possono includere nella loro espressione clinica un fenotipo CMI (un esempio tipico è l'ataxia di Friedreich<sup>44</sup>) ma si tratta comunque di patologie che raramente giungono all'attenzione cardiologica senza una precedente diagnosi clinica. L'obiettivo del cardiologo dovrebbe essere quello di giungere al sospetto clinico di CMI non sarcomerica, e da qui, in un ambito interdisciplinare, orientare il percorso diagnostico malattia-specifico.

#### **B) Cardiomiopatia restrittiva pura**

Si tratta di un gruppo eziologicamente eterogeneo di cardiomiopatie definite da una fisiologia ventricolare restrittiva in presenza di volumi diastolici normali o ridotti (uno o entrambi i ventricoli), volumi sistolici normali o ri-

dotti e spessore ventricolare nella norma. Rispettando questa definizione, le CMR pure sono davvero rare. Non vi rientrano le amiloidosi che, pur tipicamente caratterizzate da un fenotipo restrittivo, mostrano aumento degli spessori, ma anche infiltrazione valvolare e coinvolgimento vascolare<sup>1</sup>. Spesso vengono diagnosticate come CMR molte forme di CMI con fisiologia ventricolare restrittiva. Per evitare sovrapposizioni, è necessario che gli spessori ventricolari siano entro i limiti di norma. Due sottogruppi principali possono oggi essere sospettati clinicamente: le desminopatie, ovvero malattie da difetto del gene *Desmina*, caratterizzate dall'accumulo intramiocitario di desmina<sup>23</sup>, che clinicamente si associano sempre a blocco atrio-ventricolare, e le troponinopatie, causate da difetti dei geni *TNNI3* e *TNNT2*, che possono manifestare un fenotipo puramente restrittivo e che a livello istologico non mostrano ipertrofia dei miociti ma presentano disordine, analogamente alla loro controparte ipertrofica<sup>45</sup>. Il cardiologo, di fronte ad una CMR pura si pone due domande: se si tratti di una desminopatia (e quindi sarà presente un blocco AV) nella quale si rende necessario inevitabilmente l'impianto di PM e l'evoluzione è maligna verso forme terminali di scompenso che richiedono il trapianto cardiaco; oppure se si tratti di una troponinopatia, con elevato rischio di aritmie ventricolari maligne e morte improvvisa<sup>40</sup>.

### C) Cardiomiopatia dilatativa

Con oltre 40 geni-malattia noti ed una documentata prevalenza di forme familiari fino al 50%<sup>16</sup>, lo scenario eziopatologico delle CMD si è sostanzialmente modificato rispetto a quello del passato in cui l'eziologia acquisita "virale" sembrava essere la causa largamente prevalente della malattia<sup>14</sup>. L'obiettivo clinico del cardiologo oggi deve essere almeno quello di riconoscere le forme familiari e, all'interno delle famiglie, identificare eventuali soggetti asintomatici e membri con alterazioni strumentali potenzialmente predittive di malattia<sup>2-11</sup>. L'eterogeneità genetica della CMD familiare è superiore a quella di tutte le altre cardiomiopatie e quindi la scelta dei test genetici più appropriati dovrebbe essere il risultato di una valutazione clinica che non tenga conto solo del fenotipo principale (la CMD) ma anche di tratti extracardiaci, come l'aumento del sCPK in contesto X-linked (distrofinopatie ed emeripopatie)<sup>19,27,28</sup> o autosomico dominante (laminopatie se con blocco AV)<sup>20,21</sup>, la granulocitopenia ciclica con LVNC (tafazzinopatie X-linked)<sup>29</sup>, la lattacidemia in cardiomiopatie a trasmissione matrilineare (mtDNA)<sup>32,33</sup>, l'associazione con sordità (epicardionopatie autosomiche dominanti)<sup>46</sup>, la cataratta giovanile autosomica dominante (mutazioni del gene *CRYAB*)<sup>47</sup> (MIM ID +123.590), etc. La sostenibilità dei test genetici per CMD è largamente influenzata dalle indicazioni cliniche a test di geni più probabilmente candidati nell'ambito di ciascuna famiglia. L'alternativa è eseguire lo screening di tutti i geni noti in tutti i probandi. Oltre che limitare la possibilità di caratterizzare meglio i tratti clinici cardiaci e non, che meglio descrivono le CMD associate a difetti dei diversi geni, gli screening genetici senza orientamento clinico implicano dispendio di risorse e tempo in un contesto di ridotte risorse per ricerca ed assistenza. Per questo motivo oggi si dedica molta attenzione alla valutazione clinica globale del paziente e della sua famiglia, all'interno della quale i membri affetti possono presentare la malattia in fasi evolutive diverse o mostrare tratti fenotipici vari nei diversi membri (per un paziente maschio un cugino maschio per via

materna con miopia, una sordità neurosensoriale o una ptosi palpebrale in un parente nella linea materna, etc.). Integrando tutte le informazioni cliniche ottenibili nella famiglia, il numero di geni da testare difficilmente si riduce ad uno (un gene → una malattia: sarebbe l'obiettivo ideale cui tendere) ma consente di limitare il numero dei geni noti candidabili al test. Questa strategia traslazionale è quella sostenuta ed implementata nell'ambito del Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases delle ESC e di progetti Europei multicentrici dedicati alle CMD (*INHERITANCE#241924*, *HEALTH-2009-2.4.2-3*). Solo l'implementazione in ampie serie cliniche potrà da un lato arricchire le conoscenze cliniche e dall'altro aumentare la probabilità di genotipizzazione delle CMD familiari, che oggi raggiunge il 30% dei casi.

#### **D) Cardiomiopia aritmogena del ventricolo destro**

Familiare in oltre il 50% dei casi, 8 geni-malattia noti, prevalentemente autosomica dominante, caratterizzata dall'elevato rischio di morte improvvisa giovanile, la ARVC costituisce uno dei capitoli clinici più complessi nell'ambito delle cardiomiopatie<sup>48</sup>. Dalle prime descrizioni ad oggi, i criteri diagnostici sono stati frequentemente rivisitati fino all'ultima revisione, nella quale si riconoscono 4 sottotipi: classica prevalentemente destra, biventricolare, prevalentemente sinistra, segmentaria<sup>49</sup>. La sovrapposizione con la CMD con coinvolgimento del ventricolo destro è spesso motivo di diagnosi dubbie che rischiano di sovrapporsi. In un contesto di valutazione di cardiomiopia a carattere familiare potrebbe non sorprendere che membri di una stessa famiglia presentino quadri di ARVC classica ed altri CMD con coinvolgimento del ventricolo destro o semplicemente CMD pure. Il fatto che mutazioni dei geni del desmosoma ricorrano anche in CMD<sup>50</sup> conferma il rischio di sovrapposizione tra i due tipi di cardiomiopia. Per questo forse è positivo il fatto che il test genetico per geni del desmosoma non costituisca elemento diagnosticamente vincolante e che sia quindi il fenotipo a guidare decisioni cliniche. Lo screening clinico delle famiglie nella ARVC<sup>12</sup> è particolarmente rilevante dato l'elevato rischio di aritmie ventricolari potenzialmente maligne, l'impatto negativo sulla storia naturale dello sport agonistico, la possibile evoluzione verso forme end-stage con quadro di scompenso terminale analogo a quello delle DCM e che necessita come trattamento il trapianto cardiaco, e non ultimo la ben nota fase "concealed" della malattia, nella quale comunque sussiste un elevato rischio aritmogeno. Il test genetico è spesso complicato dall'identificazione di eterozigosi doppie o composte o anche triple: alcuni dei geni-malattia, come PKP2, sono ipervariabili; varianti, anche descritte in passato, specie missenso, si sono rivelate in seguito essere polimorfismi neutri senza significato patologico<sup>51</sup>. È quindi con estrema cautela che ci si muove oggi nel campo delle basi genetiche della ARVC.

#### **Conclusioni**

Sono molte le nuove conoscenze cliniche e genetiche relative alle cardiomiopatie, come documentato dall'implementazione degli screening clinici e test genetici. Al cardiologo, nella sua pratica clinica, non è richiesto di espletare percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali tali da portare alla diagnosi ge-



netica ma semplicemente di cominciare a spostare l'attenzione dal paziente singolo alla sua famiglia, di applicare nelle proprie valutazioni, non solo le conoscenze cardiologiche cuore-specifiche, ma quelle cliniche più ampie e d'insieme, perché il paziente con cardiomiopatia non è solo il suo cuore.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-6
- 2) *Michels VV, Olson TM, Miller FA, Ballman KV, Rosales AG, Driscoll DJ.* Frequency of development of idiopathic dilated cardiomyopathy among relatives of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91:1389-92
- 3) *Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, Kiotseoglou A, Tome MT, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM.* Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2005; 26:187-92
- 4) *Gruenig E, Tasman JA, Kuecherer H, Franz W, Kuebler W, Katus HA.* Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:186-94
- 5) *Gavazzi A, Repetto A, Scelsi L, Inserra C, Laudisa ML, Campana C, Specchia C, Dal Bello B, Diegoli M, Tavazzi L, Arbustini E.* Evidence-based diagnosis of familial non-X-linked dilated cardiomyopathy. Prevalence, inheritance and characteristics. *Eur Heart J* 2001; 22:73-81
- 6) *Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, 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
- 7) *Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ.* Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:108-15
- 8) *Mahon NG, Madden BP, Caforio ALP, et al.* Immunohistologic evidence of myocardial disease in apparently healthy relatives of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:455-62
- 9) *Caforio ALP, Mahon NG, Baig MK, et al.* Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy. Cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation* 2007; 115:76-83
- 10) *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
- 11) *Repetto A, Serio A, Pasotti M, Fontana, A, Bertoletti, A, Scelsi L, Magrini G, Monti L, Campana C, Ghio S, Tavazzi L, Arbustini E.* Re-screening of "healthy" relatives of patients with dilated cardiomyopathy identifies subgroups at risk of developing the disease. *Eur Heart J* 2004; S6:F54-F60
- 12) *Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al.* Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1445-50
- 13) *Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L.* Genetic counselling and testing in cardiomyo-

- pathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010; 31:2715-26
- 14) *Spotnitz MD, Lesch M*. Idiopathic dilated cardiomyopathy as a late complication of healed viral (Coxsackie B virus) myocarditis: historical analysis, review of the literature, and a postulated unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 49:42-57
  - 15) *Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, Tesson F, Richter A, Wilke A, Komajda M*. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999; 20:93-102
  - 16) *Mestroni L, Rocco C, Gregori D et al*. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:181-190
  - 17) *Arbustini E, Morbini P, Pilotto A, Gavazzi A, Tavazzi L*. Familial dilated cardiomyopathy: from clinical presentation to molecular genetics. *Eur Heart J* 2000; 21:1825-32
  - 18) *Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, Grasso M, Morbini P, Banchieri N, Bellini O, Dal Bello B, Pilotto A, Magrini G, Campana C, Fortina P, Gavazzi A, Narula J, Viganò M*. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998; 153:1501-10
  - 19) *Arbustini E, Diegoli M, Morbini P, Dal Bello B, Banchieri N, Pilotto A, Magani F, Grasso M, Narula J, Gavazzi A, Viganò M, Tavazzi L*. Prevalence and characteristics of dystrophin defects in adult male patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1760-8
  - 20) *Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, Campana C, Scelsi L, Baldini E, Gavazzi A, Tavazzi L*. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a Lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:981-90
  - 21) *Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, Mannarino S, Gambarin F, Favalli V, Grasso M, Agozzino M, Campana C, Gavazzi A, Febo O, Marini M, Landolina M, Mortara A, Piccolo G, Viganò M, Tavazzi L, Arbustini E*. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1250-60
  - 22) *Sylvius N, Duboscq-Bidot L, Bouchier C, Charron P, Benaiche A, Sébillon P, Komajda M, Villard E*. Mutational analysis of the beta- and delta-sarcoglycan genes in a large number of patients with familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *Am J Med Genet A* 2003; 120A:8-12
  - 23) *Arbustini E, Pasotti M, Pilotto A, Pellegrini C, Grasso M, Previtali S, Repetto A, Bellini O, Azan G, Scaffino M, Campana C, Piccolo G, Viganò M, Tavazzi L*. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:477-83
  - 24) *Protonotarios N, Tsatsopoulou A*. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13:185-94
  - 25) *Zahka K, Kalidas K, Simpson MA, Cross H, Keller BB, Galambos C, Gurtz K, Patton MA, Crosby AH*. Homozygous mutation of MYBPC3 associated with severe infantile hypertrophic cardiomyopathy at high frequency among the Amish. *Heart* 2008; 94:1326-30
  - 26) *Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C*. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet* 2005; 42:e59
  - 27) *Diegoli M, Grasso M, Favalli V, Serio A, Gambarin FI, Klersy C, Pasotti M, Agozzino E, Scelsi L, Ferlini A, Febo O, Piccolo G, Tavazzi L, Narula J, Arbustini E*. Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *JACC* 2011, in press
  - 28) *Talkop UA, Talvik I, Sõnajalg M, Sibul H, Kolk A, Piirsoo A, Warzok R, Wulff K, Wehnert MS, Talvik T*. Early onset of cardiomyopathy in two brothers with X-

- linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2002; 12:878-8
- 29) *Marziliano N, Mannarino S, Nespoli L, Diegoli M, Pasotti M, Malattia C, Grasso M, Pilotto A, Porcu E, Raisaro A, Raineri C, Dore R, Maggio PP, Brega A, Arbustini E.* Barth syndrome associated with compound hemizygoty and heterozygoty of the TAZ and LDB3 genes. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:907-15
  - 30) *Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH, Saul JP, Perz-Atayde AR, Spirito P, Wright GB, Kanter RJ, Seidman CE, Seidman JG.* Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352:362-372
  - 31) *Ogata H, Nakagawa H, Hamabe K, Hattori A, Ishikawa Y, Ishikawa Y, Saito M, Minami R.* A female carrier of Duchenne muscular dystrophy complicated with cardiomyopathy. *Intern Med* 2000; 39:34-8
  - 32) *Wallace DC, Fan W.* Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. *Mitochondrion* 2010; 10:12-31
  - 33) *Di Mauro S, Hirano M.* Pathogenesis and treatment of mitochondrial disorders. *Adv Exp Med Biol* 2009; 652:139-70
  - 34) *Connolly BS, Feigenbaum AS, Robinson BH, Dipchand AI, Simon DK, Tarnopolsky MA.* MELAS syndrome, cardiomyopathy, rhabdomyolysis, and autism associated with the A3260G mitochondrial DNA mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402:443-7
  - 35) *Arbustini E, Grasso M.* Human "nuclear" mitochondrial cardiomyopathy: a novel mouse model characterises the disease. *JACC Imaging*, in press 2011
  - 36) *Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH 3rd, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED.* American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24:1965-91
  - 37) *Wheeler M, Pavlovic A, DeGoma E, Salisbury H, Brown C, Ashley EA.* A new era in clinical genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2009; 2:381-91
  - 38) *Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ.* Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:201-11
  - 39) *Christiaans I, Birnie E, van Langen IM, van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van den Berg MP, Atsma DE, Helderma-van den Enden AT, Pinto YM, Hermans-van Ast JF, Bonsel GJ, Wilde AA.* The yield of risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy myosin-binding protein C gene mutation carriers: focus on predictive screening. *Eur Heart J* 2010; 31:842-8
  - 40) *Mogensen J, Arbustini E.* Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24:214-20
  - 41) *Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ.* Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited a comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1990-6
  - 42) *Gambarin FI, Disabella E, Narula J, Diegoli M, Grasso M, Serio A, Favalli BM, Agozzino M, Tavazzi L, Fraser AG, Arbustini E.* When should cardiologists suspect Anderson-Fabry disease? *Am J Cardiol* 2010; 106:1492-9
  - 43) *Di Mauro S.* Muscle glycogenoses: an overview. *Acta Myol* 2007; 26:35-41
  - 44) *Fayssol A, Nardi O, Orlikowski D, Annane D.* Hypertrophic cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. *Int J Cardiol* 2008; 127:e122-3
  - 45) *Gambarin FI, Tagliani M, Arbustini E.* Pure restrictive cardiomyopathy associated

- with cardiac troponin I gene mutation: mismatch between the lack of hypertrophy and the presence of disarray. *Heart* 2008; 94:1257
- 46) *Arbustini E, Diegoli M, Pasotti M, Grasso M, Marziliano M, Delogu A, Carminati M.* Gene symbol: CMD1J. Disease: Dilated cardiomyopathy. *Hum Genet* 2005; 117:297
  - 47) *Inagaki N, Hayashi T, Arimura T, Koga Y, Takahashi M, Shibata H, Teraoka K, Chikamori T, Yamashina A, Kimura A.* Alpha B-crystallin mutation in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342:379-86
  - 48) *Thiene G, Corrado D, Basso C.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:45
  - 49) *Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D): proposed modification of the Task Force criteria. *Circulation* 2010; 121:1533-41
  - 50) *Elliott P, O'Mahony C, Syrris P, Evans A, Rivera Sorensen C, Sheppard MN, Carr-White G, Pantazis A, McKenna WJ.* Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3:314-22
  - 51) *Fressart V, Duthoit G, Donal E, Probst V, Deharo JC, Chevalier P, Klug D, Dubourg O, Delacretaz E, Cosnay P, Scanu P, Extramiana F, Keller D, Hidden-Lucet F, Simon F, Bessirard V, Roux-Buisson N, Hebert JL, Azarine A, Casset-Senon D, Rouzet F, Lecarpentier Y, Fontaine G, Coirault C, Frank R, Hainque B, Charron P.* Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace* 2010; 12:861-8