

LA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA NON SEMPRE È EVOLUTIVA: COME EVITARE DECISIONI ERRATE?

*M. Anzini, D. Stolfo, E. Fabris, G. Finocchiaro, A. Iorio, M. Bobbo,
B. Pinamonti, A. Perkan, M. Merlo, G. Sinagra*

**Dipartimento Cardiovascolare e Scuola di Specializzazione in Malattie
dell'Apparato Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria
"Ospedali Riuniti" e Università di Trieste.**

La Cardiomiopatia Dilatativa (CMPD) è una Malattia del Miocardio caratterizzata da dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro^{1,2}. In una quota non irrilevante dei casi le cause responsabili di questo quadro nosografico non vengono identificate, così che esso viene indicato come Cardiomiopatia Dilatativa "Idiopatica"³. L'incidenza è di circa 36 casi su 100.000 abitanti, interessando prevalentemente individui dalla terza alla quinta decade di vita e costituendo una delle maggiori cause di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e di trapianto cardiaco⁴.

Elemento caratteristico è il rimodellamento strutturale del ventricolo sinistro, derivato da un complesso di modificazioni molecolari, cellulari e morfologiche con aumento dei volumi ventricolari, perdita del normale shape cardiaco ellissoide e depressione della funzione di pompa.

La gravità delle alterazioni morfo-funzionali e la nota severità della prognosi dei pazienti con CMPD hanno a lungo condotto a considerare tale malattia come un modello invariabilmente irreversibile. L'esperienza maturata nei Centri di Riferimento ha tuttavia dimostrato, con follow-up sistematici e prospettici, come alcuni pazienti presentino una malattia caratterizzata da miglioramento del quadro clinico-ecocardiografico e della speranza di vita, una volta posti in terapia ottimizzata. La storia naturale della CMPD è di fatto notevolmente cambiata negli ultimi anni⁵, specie dopo l'introduzione e l'utilizzo su vasta scala di ACE-inibitori⁶, beta-bloccanti⁷, anti-aldosteronici e di presidi non farmacologici quali la resincronizzazione cardiaca (CRT) ed il defibrillatore impiantabile (ICD).

In particolare, considerando il ruolo cruciale del rimodellamento cardiaco nella progressione dello scompenso cardiaco, analisi recenti hanno valutato con particolare attenzione il valore prognostico del Left Ventricular Reverse Remodeling (LVRR) in corso di terapia ottimizzata, considerato come regressione delle caratteristiche morfo-strutturali tipiche del rimodellamento ventricolare. Nella pratica clinica, i parametri surrogati di rimodellamento inverso più frequentemente

utilizzati sono le modifiche dei volumi e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, sebbene più raramente si faccia riferimento ai diametri, alla frazione di accorciamento, alla massa e all'indice di sfericità ventricolare. Kawai e coll.⁸ hanno ad esempio considerato indice di LVRR la riduzione di almeno 5 mm del diametro telediastolico, tale da raggiungere un diametro inferiore a 55 mm, l'aumento di almeno 5 punti percentuali della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro, tale da raggiungere un valore maggiore del 25% e una riduzione del 10% della massa del ventricolo sinistro. Alternativamente, Cicoira e coll.⁹ hanno invece utilizzato come criterio di LVRR il miglioramento della funzione sistolica del ventricolo sinistro adottando un sistema semiquantitativo.

Oltre 10 anni fa il Nostro Gruppo ha evidenziato come la terapia ottimizzata con beta-bloccanti fosse associata ad un significativo miglioramento del quadro clinico e della geometria e contrattilità ventricolare¹⁰ oltre ad un significativo miglioramento della prognosi a lungo termine¹¹.

In un nostro studio recentemente pubblicato¹² è stata focalizzata l'attenzione sul valore prognostico del LVRR in un'ampia casistica di 242 pazienti affetti da CMPD idiopatica in terapia ottimizzata con ACE-inibitori e beta-bloccanti, con un follow-up di 110 ± 53 mesi. Il LVRR è stato definito come aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) di più di 10 punti percentuali o una normalizzazione della stessa ($FEVS \geq 50\%$), associato ad una riduzione del diametro telediastolico ventricolare sinistro indicizzato superiore al 10% o una riduzione di questo a meno di 33 mm/m^2 , in una finestra temporale di 24 mesi dall'ottimizzazione della terapia. In questa casistica il LVRR ha interessato il 37% dei pazienti dell'intera popolazione; paradossalmente i pazienti che presentavano LVRR erano caratterizzati all'arruolamento da una FEVS minore (28 ± 8 vs 33 ± 8 , $p < 0.001$) e da una maggior frequenza di pattern restrittivo (42% vs 15% , $p = 0.004$) rispetto agli altri (tab. I). Il LVRR è emerso all'analisi multivariata come fattore prognostico indipendente di sopravvivenza a medio-lungo termine (anche per quanto concerne la morte improvvisa) e come fattore prognostico additivo incrementale alla sola valutazione dei pazienti all'arruolamento. Questi dati evidenziano come la CMPD idiopatica non sia più considerabile come entità nosografica univocamente caratterizzata da progressiva e sfavorevole evolutività clinico-strumentale; al contrario, una quota rilevante di pazienti, nonostante un'iniziale severa compromissione emodinamica, mostra in terapia medica ottimizzata segni di miglioramento clinico-strumentale nel breve-medio termine, con un corrispettivo prognostico altrettanto favorevole, rimarcando la fondamentale importanza di seguire e riclassificare questi malati in un regolare e duraturo follow-up.

Evidenze analoghe sono riportate dallo studio di Hoshikawa et al.¹³, nel quale è ribadita la rilevanza epidemiologica e prognostica del LVRR in una popolazione di pazienti in terapia con ACE-inibitori e beta-bloccanti: il miglioramento morfofunzionale a carico del ventricolo sinistro interessa infatti il 33% della popolazione di studio, predicendo in maniera indipendente una buona prognosi a medio termine.

Da questi elementi nasce la riflessione su aspetti critici di gestione clinica, quali il timing di impianto del defibrillatore impiantabile (ICD) in prevenzione primaria; appare infatti evidente come la progressione favorevole della malattia in corso di terapia medica ottimizzata in un tempo relativamente breve sposti una quota rilevante di pazienti al di fuori delle indicazioni attualmente in vigore per impianto di ICD¹⁴. Dati in corso di pubblicazione dal Registro Cardiomiopatie di

Tabella I - Caratteristiche basali e LVRR: confronto tra sottogruppi.

	Reverse remodelling (n 89, 37%)	No Reverse remodelling (n 153, 63%)	p
Age (years)	43±11	44±14	NS
Familial DCM (%)	29	24	NS
Duration of HF (months)	11±18	14±28	NS
SBP (mmHg)	125±15	123±13	NS
NYHA III-IV (%)	19	18	NS
LBBB (%)	28	34	NS
LVEF (%)	28±8	33±11	<0.001
Indexed LVEDD (mm/m ²)	37±5	36±5	NS
significant MR (%)	38	33	NS
Betablockers (%)	90	82	NS
- Carvedilol Equivalent Dosage (mg/day)	59±21	56±27	NS
ACE-I/Sartans (%)	92	91	NS
- Enalapril Equivalent Dosage (mg/day)	24±14	21±12	NS

Da: Merlo M, Pyxaras S, Pinamonti B et al¹².

Trieste dimostrano infatti come circa il 50% dei pazienti con CMPD non ancora in terapia medica ottimizzata possiedano ad una prima valutazione indicazioni ad impianto di ICD, mentre solo dopo 6 mesi circa il 20% mantiene tali indicazioni, percentuale che rimane costante anche a 60 mesi di follow-up, indicando come il momento migliore per valutare l'opportunità di una protezione da morte improvvisa con device impiantabile si possa collocare a circa 6 mesi dall'ottimizzazione della terapia medica. Inoltre, è significativo che i pazienti che nel corso dell'ottimizzazione di terapia perdono l'indicazione dall'impianto di ICD presentino la stessa prognosi a lungo termine di coloro che non hanno mai presentato l'indicazione all'impianto¹⁵.

Alla luce di queste osservazioni risulta, quindi, fondamentale l'individuazione di predittori precoci di storia naturale della malattia.

La tematica del LVRR nei pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra è stata recentemente considerata nei pazienti impiantati con CRT. Si è osservato come una significativa riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro nel breve termine si associ ad una migliore prognosi nel medio termine¹⁶. Inoltre, una nostra esperienza recentemente pubblicata ha evidenziato come l'impianto di CRT possa contribuire alla normalizzazione della funzione ventricolare e ad una significativa riduzione dei volumi ventricolari nel 17% dei pazienti con rimodellamento ventricolare di varia etiologia e scompenso cardiaco avanzato; in particolare, è importante sottolineare come la Cardiomiopatia Dilatativa Idiopatica sia risultata in questa serie come un fattore favorente il rimodellamento inverso ad un anno di follow-up¹⁷.

In sintesi, dati su casistiche sempre più ampie focalizzano l'attenzione sul possibile miglioramento clinico-strumentale nei pazienti con CMPD idiopatica caratteristico del LVRR, evidenziando da una parte l'importanza ed il beneficio di trattamenti farmacologici che inibiscano l'attivazione dei sistemi neuroendocrini (ACE-inibitori, beta-bloccanti e anti-aldosteronici) e di strategie non farmacolo-

giche come la CRT, dall'altra il ruolo fondamentale della valutazione clinico-strumentale seriata nel tempo dei pazienti affetti da questa patologia.

Appare infatti ormai evidente come nella valutazione del modello della CMPD debba sempre essere considerata la possibilità, ovviamente confermabile solamente a posteriori da un attento follow-up, di una reversibilità del quadro clinico-strumentale. Analisi preliminari dal nostro Registro dimostrano infatti che su più di 700 pazienti con CMPD idiopatica circa il 3% presentava disfunzione severa e la normalizzava a 24 mesi in terapia medica ottimizzata (con una consensuale normalizzazione della classe funzionale e delle dimensioni ventricolari). Questa piccola quota di pazienti ha mantenuto una clinica ed un ecocardiogramma normali per oltre 10 anni di follow-up privi di eventi cardiovascolari, rappresentando pertanto un particolare sottogruppo di CMPD che possono considerarsi "guarite" e che forse hanno alla base processi infiammatori sfuggiti alla biopsia o mutazioni genetiche specifiche non del tutto note e che dovranno essere indagate nel futuro.

La tematica del LVRR, inoltre, non riguarda solo la CMPD idiopatica. È infatti necessario considerare in ogni specifico paziente la coesistenza di condizioni favorevoli, come l'abuso etanolic, e la possibilità di modelli reversibili e specifici di malattia del miocardio, la cui espressione clinica può essere appunto posta in diagnosi differenziale con la CMPD idiopatica nel momento del suo esordio clinico, quali la miocardite, la cardiomiopatia indotta da tachicardia e la cardiopatia ipertensiva in fase dilatativo-ipocinetica.

Analizzeremo adesso alcune condizioni che possono presentarsi con un quadro di Cardiomiopatia Dilatativa apparentemente idiopatica ma con evoluzione favorevole nel tempo.

Miocardite

La miocardite è una malattia specifica del miocardio caratterizzata dal coinvolgimento infiammatorio dei miociti, dell'interstizio e delle strutture vascolari, riconducibile a molteplici agenti eziologici.

Le modalità con cui la miocardite si può manifestare clinicamente sono molteplici. I pattern di presentazione di più frequente riscontro sono lo scompenso cardiaco, le aritmie ed il dolore toracico, con ampia variabilità della severità del quadro clinico: è infatti possibile osservare forme lievi di scompenso cardiaco o aritmie benigne e transitorie come alternativamente severe compromissioni emodinamiche rapidamente evolutive con necessità di assistenza circolatoria avanzata o aritmie ventricolari maggiori potenzialmente minacciose per la vita¹⁸.

La diagnosi di certezza e caratterizzazione della miocardite può essere attualmente posta solamente per mezzo dell'analisi di campioni di tessuto miocardico prelevati tramite biopsia endomiocardica (BEM), in accordo con i cosiddetti criteri istopatologici di Dallas¹⁹. La precisa caratterizzazione immunistochimica e molecolare dei campioni biopsici fornisce inoltre informazioni che risultano critiche nella gestione clinica del paziente con miocardite, sia in termini di determinazione prognostica che per quanto riguarda le decisioni terapeutiche²⁰.

L'ecocardiografia è una metodica non invasiva e diffusamente disponibile in grado di risultare ampiamente informativa nel contesto della miocardite. Se infatti i quadri esorditi con aritmie o dolore toracico sono frequentemente caratterizzati da ventricoli di dimensioni, cinetica e funzione conservate, nell'ambito dello scompenso cardiaco è fortemente suggestivo di miocardite il reperto di camere ventri-

colari severamente disfunzionanti e scarsamente rimodellate, con conservazione di uno shape ventricolare ellissoide in presenza di alterazioni diffuse della cinetica segmentaria; altri elementi che possono rafforzare il sospetto clinico di miocardite sono: l'evidenza di versamento pericardico, trombosi endoventricolare, pseudo-ipertrofia transitoria delle pareti, alterazioni dell'ecoriflettenza del tessuto miocardico e disfunzione diastolica²¹.

La risonanza magnetica cardiaca (RMN) è un'altra metodica non invasiva potenzialmente molto informativa, in virtù delle sue capacità di caratterizzazione del tessuto miocardico e valutazione della morfologia e cinetica ventricolare. L'acquisizione di immagini in diverse sequenze e l'utilizzo di mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio) permettono infatti di valutare l'edema (sequenze T2-pesate) e l'infiammazione tissutale (early Gadolinium enhancement) oltre che la presenza di fibrosi interstiziale (late Gadolinium enhancement)²².

La storia naturale della miocardite è estremamente variabile e di difficile previsione. Il miglioramento della funzione ventricolare è descritto in letteratura per il 40-50% dei pazienti a circa 6 mesi dall'esordio clinico^{23,24}, sottolineando come questa patologia costituisca frequentemente un modello reversibile di cardiopatia. In particolare, la miocardite nel contesto della cardiomiopatia peripartum rappresenta un quadro caratterizzato da un elevato tasso di reversibilità, prossimo al 90%^{25,26}. Diverse esperienze hanno inoltre dimostrato come le forme esordite con aritmie o dolore toracico siano caratterizzate da una sopravvivenza a medio e lungo termine sovrapponibile a quella della popolazione generale^{18,27}. Nonostante le forme esordite con scompenso cardiaco siano caratterizzate da una prognosi globalmente più severa, esiste anche all'interno di questo sottogruppo ampia variabilità riguardo l'evoluzione della malattia, potendosi questa risolvere con il ripristino quasi completo della funzione ventricolare oppure potendo evolvere progressivamente verso un fenotipo di cardiomiopatia dilatativa. L'evidenza attuale sembra indicare che l'accurata determinazione precoce della prognosi a lungo termine delle miocarditi esordite con scompenso cardiaco sia possibile, oltre che su dati di presentazione, anche attraverso una stretta valutazione seriata del paziente nel tempo²⁸.

Resta tuttavia da ricordare che la reversibilità di un processo immunomediato come quello miocarditico può essa stessa essere transitoria, essendo infatti possibile la riattivazione della malattia anche a distanza di tempo²⁹.

Il modello della miocardite e della sua potenziale reversibilità richiamano anche la modulazione dell'approccio al problema della protezione dal rischio aritmico mediante defibrillatore.

Cardiomiopatia indotta da tachicardia

La cardiomiopatia indotta da tachicardia (Tachycardia Induced Cardiomyopathy, TCMP) è una malattia del miocardio caratterizzata da disfunzione ventricolare sinistra secondaria a una frequenza ventricolare elevata o irregolare, parzialmente o completamente reversibile dopo normalizzazione di quest'ultima³⁰. Se ne distinguono una forma "pura", nella quale la tachicardia è l'unica causa identificabile di disfunzione miocardica e non vi sono alterazioni cardiache strutturali, e una forma "impura", quando la tachicardia precipita la disfunzione cardiaca nel contesto di una cardiopatia strutturale³¹.

Questa definizione da un lato implica la necessità di un attento e completo work-up diagnostico per escludere altre cause di disfunzione ventricolare, che po-

trebbero sottostare anche agli eventi aritmici osservati (es. miocardite, cardiomiopatia dilatativa idiopatica), e dall'altro sottolinea l'impossibilità di porre con certezza una diagnosi di TCMP senza una rivalutazione a breve termine, che testimoni la reversibilità del quadro successiva al controllo della frequenza cardiaca.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'attivazione ventricolare ad elevata frequenza determina alterazioni cellulari e neuro-ormonali, quali anomalie del trasporto del calcio e della risposta adrenergica, stress ossidativo, deplezione energetica ed ischemia miocardica, che istologicamente si palesano con fibrosi della matrice extracellulare, disallineamento miofibrillare, allungamento, iperplasia e apoptosi dei cardiomiociti, e macroscopicamente con dilatazione e disfunzione ventricolare³².

Ogni forma di tachiaritmia può condurre alla TCMP. Tuttavia, è per la fibrillazione atriale^{31,33,34} e per alcune tachicardie sopraventricolari in età pediatrica, come le tachicardie giunzionali^{35,36} e le tachicardie reciprocanti da rientro^{37,38,39}, che il meccanismo fisiopatologico risulta meglio definito.

Il grado della disfunzione correla con durata e frequenza della tachicardia⁴⁰. La frequenza ventricolare in grado di indurre la patologia non è stata determinata: le attuali evidenze indicano che una frequenza superiore ai 100 bpm presente per almeno il 10-15% della giornata possa essere sufficiente per innescare il meccanismo patologico⁴¹.

La stessa reale incidenza di questa cardiomiopatia non è chiara: in casistiche selezionate di pazienti con fibrillazione atriale, circa il 25-50% di quelli con disfunzione ventricolare sinistra sarebbero portatori di un certo grado di TCMP^{42,43}.

Nel contesto della diagnosi differenziale tra TCMP e altre forme di cardiomiopatia, studi di comparazione con forme di CMPD idiopatica identificano il diametro del ventricolo sinistro come importante parametro che differenzia le due entità^{43,44}, verosimilmente come conseguenza del fatto che la disfunzione indotta da tachicardia rappresenta un processo relativamente acuto se paragonato al lento e progressivo sviluppo che caratterizza generalmente le forme idiopatiche.

Inoltre, una volta ottenuto un adeguato controllo della frequenza cardiaca, il modello della TCMP si dimostra generalmente rapidamente reversibile, con remissione dei sintomi e recupero della funzione contrattile massimi nel primo mese e poi a decrescere successivamente⁴⁵.

Nei casi in cui il recupero della funzione non è completo nonostante un persistente ed adeguato controllo della frequenza, la validità dell'ipotesi di TCMP dovrebbe essere riesaminata criticamente, poiché in questo contesto aumenta la probabilità che un altro processo patologico contribuisca alla disfunzione ventricolare. Dati in letteratura, ricavati dallo studio di una popolazione non completamente caratterizzata dal punto di vista coronarico, biotico e genetico, indicano tuttavia che un certo grado di rimodellamento sfavorevole, espresso da diametri ventricolari maggiori rispetto ai controlli e dalla relativa rapidità di insorgenza di scompenso cardiaco in caso di recidiva aritmica, possa persistere nonostante un pieno recupero della funzione di pompa, associato ad un'incidenza significativamente maggiore di morte improvvisa⁴⁶. In tal senso potrebbe essere giustificato il mantenimento a lungo termine di una terapia con beta-bloccanti e ACE-inibitori, nonostante il precoce recupero della funzione ventricolare⁴⁷.

Nel caso di aritmie ventricolari, aspetti che suffragano l'ipotesi di TCMP sono: giovane età in assenza di cardiopatia sottostante nota, assenza di malattia coronarica, assenza di cicatrici e spessori parietali preservati all'ecocardiografia, una o multi-

ple morfologie delle extrasistoli, morfologia che suggerisce un'origine di tipo fascicolare oppure dal tratto di efflusso del ventricolo destro o sinistro, elevata frequenza (>20000) nelle 24 ore⁴⁸. In un altro studio su pazienti (prevalentemente maschi asintomatici) con extrasistoli ventricolari frequenti o tachicardie ventricolari sono risultati predittori di TCMP: il numero di extrasistoli, la costanza delle extrasistoli nelle 24 ore, la presenza di TV monomorfe ripetitive⁴⁹.

Va ribadito ancora una volta che in questo contesto l'approccio clinico, seppur variando in funzione del singolo caso, debba sempre focalizzarsi sul ripristino di una normale frequenza cardiaca, atteggiamento terapeutico che nei pazienti con TCMP migliora la funzione ventricolare e risolve le manifestazioni di scompenso cardiaco^{43,44,48}. Dai dati di letteratura emerge come le procedure di ablazione, in particolare l'isolamento delle vene polmonari, siano in grado di influenzare favorevolmente la funzione contrattile ed i sintomi^{49,50,51}. Va sottolineato però che nello studio di Hsu e coll. un miglioramento importante della FE prevaleva nei pazienti con insoddisfacente controllo della frequenza cardiaca e, soprattutto, che i pazienti con adeguato controllo della frequenza presentavano quasi tutti una cardiopatia strutturale a giustificare la disfunzione ventricolare, mentre quelli senza eziologia definita, per i quali risulta ipotizzabile una reale TCMP, avevano una frequenza cardiaca media superiore a 100 bpm⁴⁹. Analogamente, nel lavoro di Tondo et al., nel 70% dei casi il controllo della frequenza cardiaca risultava inadeguato ed inoltre gli stessi autori specificavano come nella loro casistica il meccanismo tachy-induced non fosse necessariamente alla base del deficit contrattile⁵⁰. La superiorità della strategia di controllo del ritmo, sia con farmaci che con metodiche invasive, nei confronti di un adeguato controllo della frequenza nei pazienti con scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare, resta quindi un tema ampiamente dibattuto. Dalle evidenze attualmente disponibili in ambito di TCMP la riduzione della frequenza cardiaca sembra rappresentare un momento terapeutico fondamentale^{43,44,52}.

Cardiopatía ipertensiva in fase dilatativo-ipocinetica

Può essere definita come una dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra determinata o favorita da ipertensione arteriosa.

L'ipertensione arteriosa ha una prevalenza di circa il 30% nella popolazione generale e rappresenta uno dei principali fattori di rischio per mortalità e morbilità cardiovascolare⁵³.

In assenza di malattia coronarica, il modello prevalente di risposta è costituito dall'ipertrofia ventricolare sinistra, mentre più rara (ed in genere tardiva) è la dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra^{54,55}.

Le linee guida più recenti non riconoscono la "cardiomiopatia ipertensiva" come entità clinica distinta^{1,56} e studi dedicati sono largamente mancanti, probabilmente per la difficoltà di enucleare questa particolare patologia da altre malattie cardiovascolari. Gli studi disponibili in letteratura presentano infatti casistiche comprendenti pazienti non solo con ipertensione arteriosa isolata ma spesso con associata cardiopatia ischemica⁵⁷. Pertanto, i risultati ottenuti in termini di storia naturale e prognosi sono spesso inficiati dalla coesistenza di più patologie.

Poco si conosce circa i fattori fisiopatologici e l'evoluzione clinica di questi pazienti. In particolare non è ben compreso il motivo per cui, indipendentemente dal tempo di esposizione, alcuni pazienti sviluppano ipertrofia ventricolare sini-

stra con disfunzione diastolica mentre altri vadano incontro a dilatazione e disfunzione sistolica ventricolare sinistra. In letteratura sono infatti assenti studi longitudinali che dimostrino l'evoluzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra in cardiopatia ipertensiva in fase dilatativo-ipocinetica. In un'analisi multivariata, l'ipertrofia ventricolare sinistra non si dimostrava essere un predittore di disfunzione ventricolare sinistra, ma tale dato poteva essere inficiato dalla bassa numerosità della popolazione⁵⁸. Un substrato genetico e fattori molecolari potrebbero predisporre allo sviluppo di dilatazione e disfunzione sistolica piuttosto che all'evoluzione verso l'ipertrofia e la disfunzione diastolica. López et al.⁵⁹, studiando il deposito di collagene e il bilancio di metalloproteasi di matrice (MMP-1)/inibitori tissutali delle metalloproteasi (TIMP-1), hanno dimostrato che i pazienti ipertesi con disfunzione sistolica presentano una maggior degradazione di collagene e un maggior turnover di MMP-1/TIMP-1 rispetto a pazienti con disfunzione diastolica.

In sintesi, di fronte ad un paziente con scompenso cardiaco e quadro di cardiopatia dilatativa, in particolare se con valori "sostenuti" di pressione arteriosa o segni di danno d'organo, deve essere anche considerata la possibilità di una cardiopatia ipertensiva che simula una CMPD, con possibili importanti implicazioni su terapia e prognosi.

Emerge pertanto la necessità di studi che caratterizzino questa identità nosografica, indagandone la reale incidenza e storia naturale.

Conclusioni

La Cardiomiopatia Dilatativa non può essere considerata un'identità nosografica unica caratterizzata da una storia naturale invariabilmente progressiva ed infausta. È ben dimostrato che una quota di circa 1/3 delle forme idiopatiche vanno incontro ad un significativo rimodellamento inverso costante nel lungo termine, che può pertanto consentire di evitare strategie terapeutiche invasive come l'impianto di device. Allo stesso modo esistono modelli di dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra che possono simulare una CMPD idiopatica, ma che sono invece causati da una noxa patogena specifica, rimossa la quale si assiste ad un rimodellamento inverso persistente nel tempo (miocardite, TCMP, cardiopatia ipertensiva in fase dilatativa). In questo senso è importante ricordare come nella pratica clinica probabilmente osserviamo con frequenza casi di malattia la cui espressione può derivare dalla sovrapposizione di uno stimolo patogeno contingente (ipertensione arteriosa, vizi valvolari, abuso etanolic, infezioni virali, stimolazione ad elevata frequenza, ed altre ancora) ad una predisposizione genetica, a noi oggi ignota, di per sé insufficiente a determinare autonomamente uno stato patologico conclamato.

Non sempre, tuttavia, la distinzione tra CMPD idiopatica e modelli potenzialmente reversibili risulta immediatamente evidente e di facile discriminazione, essendo talvolta critico il ruolo di una diagnosi accurata, della risposta alla terapia e dell'osservazione nel tempo per una precisa determinazione nosografica.

Appare dunque fondamentale il valore di una valutazione clinico-strumentale approfondita al momento della diagnosi, che permetta di impostare un'adeguata terapia. Successivamente, risulta di uguale rilevanza clinica un follow-up che permetta di riclassificare periodicamente il rischio cardiologico dei singoli pazienti con cardiomiopatia dilatativa.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutti i Medici delle varie Regioni d'Italia che, avendo riferito Pazienti, hanno anche alimentato il Registro delle Cardiomiopatie di Trieste, che ha generato osservazioni, ipotesi ed evidenze.

Un ringraziamento all'Associazione "Amici del Cuore" per il continuo supporto.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Richardson P, McKenna W, Bristow M et al.* Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996 Mar; 93:841-842
- 2) *Maron BJ, Towbin J a, Thiene G et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16
- 3) *Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *New Eng J Med* 2000; 342:1077-84
- 4) *Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R et al.* Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69:1458-66
- 5) *Di Lenarda a, Secoli G, Perkan A et al.* Changing mortality in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72(6 Suppl):S46-51
- 6) *Konstam M a, Rousseau MF, Kronenberg MW et al.* Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992; 86:431-8
- 7) *Waagstein F, Hjalmarson A, Swedberg K et al.* Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342:1441-6
- 8) *Kawai K, Takaoka H, Hata K, Yokota Y, Yokoyama M.* Prevalence, predictors, and prognosis of reversal of maladaptive remodeling with intensive medical therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 84:671-676
- 9) *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 Heart Fail* 2001; 3:323-30
- 10) *Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G et al.* Metoprolol in dilated cardiomyopathy: is it possible to identify factors predictive of improvement? The Heart Muscle Disease Study Group. *J Card Fail* 1996; 2:87-102
- 11) *Lenarda A, De Maria R, Gavazzi A et al.* Long-term survival effect of metoprolol in dilated cardiomyopathy. The SPIC (Italian Multicentre Cardiomyopathy Study) Group. *Heart* 1998; 79:337-44
- 12) *Merlo M, Pyxaras S, Pinamonti B et al.* Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1468-76
- 13) *Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T et al.* Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and β blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011; 107:1065-70
- 14) *Zipes DP, Camm a J, Borggrefe M et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac

- death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Europace* 2006; 8:746-837
- 15) *Zecchin M, Merlo M, Pivetta A et al.* How can optimization of medical treatment avoid unnecessary icd implantations in patients with dilated cardiomyopathy presenting with "SCDHEFT criteria"? *Am J Cardiol* (in press)
 - 16) *Yu C-M, Bleeker GB, Fung JW-H et al.* Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 112:1580-6
 - 17) *Serdoz LV, Daleffe E, Merlo M et al.* Predictors for restoration of normal left ventricular function in response to cardiac resynchronization therapy measured at time of implantation. *Am J Cardiol* 2011;108:75-80
 - 18) *Sinagra G, Maras P, D'Ambrosio A et al.* Polimorfismo clinico e di presentazione e storia naturale della miocardite attiva: esperienza su 60 casi. *G Ital Cardiol* 1997; 27:758-774
 - 19) *Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al.* A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1:3-14
 - 20) *Federazione Italiana di Cardiologia.* Documento di Consenso sulla Biopsia Endomiocardica. *G Ital Cardiol* 2009; 10(Suppl 1-9):18S-50S
 - 21) *Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A et al.* Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988; 62:285-91
 - 22) *Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al.* Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1475-87
 - 23) *Quigley PJ, Richardson PJ, Meany BT et al.* Long-term follow-up of acute myocarditis. Correlation of ventricular function and outcome. *Eur Heart J* 1987; 8(suppl J):39-42
 - 24) *Dec GW, Palacios I, Yasuda T et al.* Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:97-104
 - 25) *Midei MG, DeMent SH, Feldman M, Hutchins GM, Baughman KL.* Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 81:922-8
 - 26) *Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2000; 342:1077-84
 - 27) *Caforio A, Calabrese F, Angelini A et al.* A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28:1326-33
 - 28) *Sinagra G, Merlo M, Sabbadini G et al.* Clinical course of active myocarditis according to clinical presentation and predictors of long-term prognosis in patients presenting with heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28(suppl 1):602
 - 29) *Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R.* Idiopathic giant cell myocarditis: natural history and treatment. *N Eng J Med* 1997; 336:1860-6
 - 30) *Gallagher JJ.* Tachycardia and cardiomyopathy: the chicken-egg dilemma revisited. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:1172-3
 - 31) *Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P.* Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19:95-106
 - 32) *Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:709-15
 - 33) *Maisel WH, Stevenson JW.* Atrial Fibrillation in Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, and Rationale for Therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91(suppl):2D-8D
 - 34) *Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ.* Atrial Fibrillation and Ventricular Dysfunction: A Vicious Electromechanical cycle. *Circulation* 2004; 109:2839-43
 - 35) *Villain E, Vetter VL, Garcia JM, Herre J, Cifarelli A, Garson A.* Evolving concepts in the management of congenital junctional ectopic tachycardia. A multicenter study. *Circulation* 1990; 81:1544-9
 - 36) *Sarubbi B, Musto B, Ducceschi V et al.* Congenital junctional ectopic tachycardia in children and adolescents: a 20 year experience based study. *Heart* 2002; 88:188-90

- 37) *Gaita F, Haissaguerre M, Giustetto C et al.* Catheter ablation of permanent junctional reciprocating tachycardia with radiofrequency current. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:648-54
- 38) *Dorostkar PC, Silka MJ, Morady F, Dick M.* Clinical course of persistent junctional reciprocating tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:366-75
- 39) *Vaksmann G, D'Hoinne C, Lucet V, Guillaumont S, Lupoglazoff JM, Chantepie A et al.* Permanent junctional reciprocating tachycardia in children: a multicentre study on clinical profile and outcome. *Heart* 2006; 92:101-4
- 40) *Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28:710-21
- 41) *Spinale FG, Holzgrefe HH, Mukherjee R et al.* LV and myocyte structure and function after early recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995; 268(2 Pt 2):H836-47
- 42) *Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, Mianulli M, Jensen DN, Ellenbogen KA.* Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:790-5
- 43) *Fujino T, Yamashita T, Suzuki S et al.* Characteristics of congestive heart failure accompanied by atrial fibrillation with special reference to tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circ J* 2007; 71:936-40
- 44) *Jeong YH, Choi KJ, Song JM et al.* Diagnostic approach and treatment strategy in tachycardia-induced cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2008; 31:172-8
- 45) *Han FT, Kiser R, Nixon JV, Wood MA, Ellenbogen KA.* What is the time course of reversal of tachycardia-induced cardiomyopathy? *Europace* 2011; 13:139-41
- 46) *Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B.* Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004; 110:247-52
- 47) *Dandamudi G, Rampurwala AY, Mahenthiran J, Miller JM, Das MK.* Persistent left ventricular dilatation in tachycardia-induced cardiomyopathy patients after appropriate treatment and normalization of ejection fraction. *Heart Rhythm* 2008; 5:1111-4
- 48) *Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC.* First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:328-9
- 49) *Hsu LF, Jaïs P, Sanders P et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:2373-83
- 50) *Tondo C, Mantica M, Russo G et al.* Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006 Sep; 29:962-70
- 51) *Khan MN, Jaïs P, Cummings J et al.* Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1778-85
- 52) *Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O et al.* Tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:663-8
- 53) *Lip GYH, Felmeden DC, Beevers DG.* Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive "cardiomyopathy"? *Eur Heart J* 2000; 21:1653-65
- 54) *Yip GW, Fung JWH, Tan YT, Sanderson JE.* Hypertension and heart failure: a dysfunction of systole, diastole or both? *J Hum Hypertens* 2009; 23:295-306
- 55) *Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D.* Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138(1):10-16
- 56) *Elliot P, Andersson B, Arbustini E.* 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

- 57) *Rame JE, Ramilo M, Spencer N.* Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol* 2004; 15:93:234-7
- 58) *Drazner MH, Rame JE, Marino EK.* Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Jun 16; 43(12):2207-15
- 59) *López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J.* Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:89-96