

CARDIOMIOPATIE: TEMPO PER UNA NUOVA CLASSIFICAZIONE?

V. Favalli, M. Grasso, A. Serio, E. Arbustini

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

Le cardiomiopatie sono caratterizzate da anomalie morfologiche e funzionali del miocardio in assenza di qualsiasi altra patologia sufficiente, di per sé, a causare il dato fenotipo. Le cardiomiopatie sono oggi riconosciute essere malattie genetiche, trasmesse con modalità autosomica dominante nella maggior parte dei casi (80-90%), autosomica recessiva, X-linked e matrilineare in una minoranza di casi^{1,2}. L'origine genetica delle cardiomiopatie è stata dimostrata dapprima dagli studi clinici basati sullo screening delle famiglie dei probandi e successivamente dalla progressiva scoperta di geni le cui mutazioni segregavano con la malattia nelle famiglie.

In passato la diagnosi di cardiomiopatia veniva tipicamente posta in pazienti sintomatici che giungevano all'attenzione clinica per scompenso ed aritmie. Oggi, dopo decenni di attività di screening e monitoraggio clinico delle famiglie, nuovi gruppi di pazienti, a) affetti asintomatici, diagnosticati allo screening, magari non consapevoli della propria malattia, b) affetti da cardiomiopatia in fase precoce e quindi su criteri ancora non completamente coerenti con i criteri diagnostici WHO, giungono all'attenzione clinica e richiedono programmi di monitoraggio e terapia personalizzati. Nelle famiglie in cui oltre alla diagnosi clinica di cardiomiopatia familiare è stata ottenuta anche la diagnosi genetico-molecolare, un ulteriore sottogruppo di potenziali pazienti entra nell'arena clinica: sono i portatori ancora sani delle mutazioni che causano la malattia nei membri affetti delle loro famiglie.

L'introduzione delle nuove tecniche di sequenziamento del DNA (next generation sequencing/massive parallel sequencing) che consentono di sequenziare più geni-malattia in un unico assay, complica lo scenario diagnostico, in quanto il numero di pazienti portatori di più di una mutazione aumenta la possibilità che i loro parenti siano portatori della seconda o terza (o ulteriore) mutazione che emerge dagli studi di segregazione del genotipo con il fenotipo nelle famiglie. Ulteriori membri "mutati" (portatori solo della seconda o terza

mutazione) si aggiungono ai sottogruppi di pazienti, questi ultimi, per informazione genetica, meritano almeno un monitoraggio che nel passato non era necessario perché il semplice dato clinico non li faceva emergere quali potenziali/futuri pazienti.

La classificazione corrente delle cardiomiopatie

Nonostante negli ultimi 50 anni le cardiomiopatie siano state tradizionalmente classificate in base alla loro presentazione fenotipica, l'incremento esponenziale delle conoscenze relative alle loro basi genetiche ha evidenziato la necessità di integrare in ambito di classificazione il dato clinico-fenotipico con il dato genetico^{1,2}. Geni e pathways ontogenetici diversi tra loro sono ormai noti come associati ai diversi maggiori sottogruppi di cardiomiopatie. Oggi sappiamo che le CardioMiopatie Ipertrofiche (CMI) sono malattie causate da mutazioni di geni che codificano proteine strutturali e regolatorie del sarcomero³. Le CardioMiopatie Dilatative (CMD) sono causate da mutazioni di geni collegati alla struttura e alla funzione di involucro nucleare, sarcolemma, citoscheletro, sarcomero e reticolo sarcoplasmatico⁴. Le CardioMiopatie ARitmogene del Ventricolo destro (ARVC) sono malattie dei desmosomi⁵. Le CardioMiopatie Restrittive (CMR) possono essere malattie sarcomeriche⁶ o essere causate da difetti di geni che codificano per filamenti intermedi quali la desmina⁷.

Le analisi del linkage prima¹, e successivamente i Genome Wide Association Studies (GWAS)⁹ e gli studi sul sequenziamento dell'esoma¹⁰, hanno contribuito in maniera crescente a definire la lista dei geni colpevoli. Gli studi di screening sulla prevalenza delle mutazioni dei geni conosciuti in ampie serie cliniche hanno dimostrato che le cardiomiopatie sono malattie geneticamente eterogenee, nelle quali geni diversi possono causare fenotipi simili e viceversa, stessi geni possono causare fenotipi diversi; addirittura, la stessa mutazione genetica può risultare in fenotipi differenti. Per esempio, difetti di geni sarcomerici associati a CMI possono causare anche CMD¹¹, geni desmosomiali possono causare non solo ARVC ma anche CMD¹², geni codificanti filamenti intermedi quali lamine nucleari possono causare non solo CMD ma anche ARVC¹³ e, similmente, geni non sarcomerici possono anche causare CMI¹⁴.

Il coinvolgimento di geni secondi o secondari potrebbe contribuire a spiegare fenotipi complessi, sviluppo precoce della malattia o fenotipi più gravi¹⁵. In quest'ottica il crescente sottogruppo di pazienti portatori di più di una mutazione si configurerebbe sempre come affetto da malattia autosomica dominante (nella maggior parte dei casi) ma con possibilità che il fenotipo clinico sia diverso nei membri affetti della famiglia a seconda della combinazione di difetti genetici osservati. L'ipotesi ideale "un gene, una malattia" non è applicabile alle cardiomiopatie se queste sono classificate in base ai loro fenotipi. Se oltre 80 geni possono causare CMD e la diagnosi è comunque e solo CMD la possibilità di sviluppare ricerca e innovazione terapeutica specifica basata sulla molecola mutata è pressoché nulla. Sul piano pratico, a tutt'oggi, la classificazione delle cardiomiopatie basata sul fenotipo incontra le strategie terapeutiche correnti ottimizzate in passato nei trials sullo scompenso e sulla gestione delle aritmie, indipendentemente dalla loro origine.

Vi sono casi in cui è difficile cogliere la plausibilità biologica dei geni mutati nel fenotipo osservato. Per esempio, difetti di geni che codificano canali ionici sono tipicamente associati a sindromi “elettriche” senza implicazioni morfo-funzionali. È stato tuttavia segnalato come difetti del canale del sodio possano associarsi a CMD; in questi casi, è verosimile che esista più di una mutazione nello stesso paziente: una che causa la malattia ed una che ne modifica il fenotipo. I fenotipi sovrapposti o combinati nelle cardiomiopatie causate da mutazioni dello stesso gene spesso rappresentano genotipizzazioni incomplete. Ciononostante, la maggior parte delle cardiomiopatie è trasmessa con modalità autosomica dominante e deve pertanto avere come causa un difetto genetico deterministico ed eventuali difetti modificatori¹⁶. Le regole della genetica clinica rimangono una solida prova nello scenario emergente, anche quando in una percentuale sempre più alta di cardiomiopatie viene scoperta più di una mutazione nello stesso paziente e nella stessa famiglia. È verosimile che una migliore conoscenza della correlazione tra genotipo e fenotipo possa consentire una miglior caratterizzazione dei quadri fenotipici e quindi la gestione clinica^{17,18}. È comunque ormai tempo di affiancare il dato genetico e quello fenotipico, consentendo così la creazione di ampi gruppi di cardiomiopatie omogenee per causa oltre che per fenotipo. Questo consentirebbe di sviluppare ricerca malattia-gene-specifica con potenziali implicazioni in ambito farmacologico.

La classificazione MOGES, di recente patrocinata dalla World Heart Federation (WHF)¹⁹, integra il dato genetico della malattia con quello fenotipico. In questa nosologia, il sottotipo fenotipico convenzionale della cardiomiopatia (es. dilatativa, ipertrofica) fornisce gli elementi per la classificazione morfo-funzionale, ma integra sistematicamente informazioni riguardanti il coinvolgimento di altri organi oltre al cuore (soprattutto nelle costellazioni di sintomi), e il modello di eredità (tab. I). Ispirata alla stadiazione TNM dei tumori, questa nosologia descrive una cardiomiopatia mediante 5 attributi: il fenotipo morfo-funzionale (M), il coinvolgimento di organi/apparati/tessuti anche extracardiaci (O), il modello di eredità genetica (G), un’esplicita annotazione eziologica (E) riportante specifiche del difetto genetico o della malattia/causa sottostante, lo status funzionale (S), utilizzando lo stadio ACC-AHA (A_D) e le classi NYHA (I-IV), viene aggiunto se considerato necessario (fig. 1). Al fine di facilitarne l’impiego e di sviluppare un semplice sunto della cartella clinica del paziente, il sistema MOGES è supportato da un’applicazione web (<http://moges.biomeris.com>)¹⁹ (fig. 2), che può essere visualizzata anche su smartphone e tablet e può essere agevolmente corretta, implementata e modificata.

Nomenclatura di tipo fenotipo-genotipo

La necessità di introdurre una nosologia genetica per le cardiomiopatie non è una novità. Da anni i ricercatori esperti in cardiomiopatie hanno sottolineato l’importanza di includere nella classificazione delle cardiomiopatie i geni causanti la malattia²⁰⁻²². Sulla base delle esigenze cliniche e delle prove scientifiche sono stati proposti anche nuovi sottotipi di cardiomiopatie, quale la “CardioMiopatia Elettrica (ECM)”²³. Una classificazione che comprenda solamente il fenotipo²⁴ sopravvive perché la terapia è basata sul fenotipo, ma

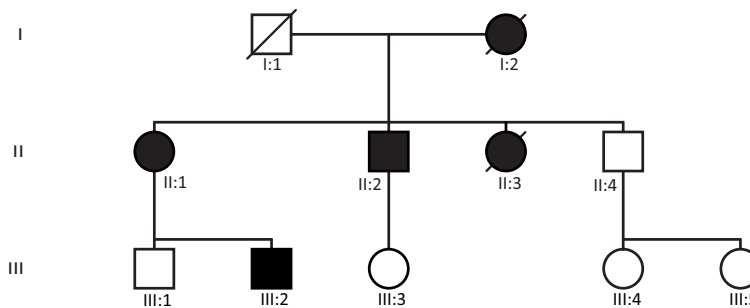
Tabella I - Il sistema MOGE(S) (da Ref. 19).

<i>M</i> Morpho-funct. Phenotype	<i>O</i> Organ/system Involvement	<i>G</i> Genetic	<i>E</i> Etiological Annotation	<i>S</i> Stage; ACC-AHA stage, NYHA class
(D) Dilated (H) Hypertrophic (R) Restrictive (A) ARVC (NC) LVNC Overlapping (H+R), (D+A), (NC+H) , (H+D), (D+NC) or more complex combinations such as (H+R+NC) (E) Early, with type in parentheses (NS) Nonspecific phenotype (NA) information non available (O) Unaffected	(H) Heart (M) Muscle, skeletal (N) Nervous (C) Cutaneous (E) Eye, Ocular (A) Auditory (K) Kidney (G) Gastrointestinal (S) Skeletal (O) absence of organ/system involve- ment, e.g. in family members who are healthy mutation car- riers; the mutation is specified in E and inheritance in G	(N) Family history Ne- gative (U) Family history Unknown (AD) Autosomal domi- nant (AR) Autosomal reces- sive (XLR) X-linked recessi- ve (XLD) X-linked domi- nant (XL) X-linked (M) Matrilineal (M) (DN) De novo (O) Family history not investiga- ted	(G) Genetic etiology when known, gene and mutation are specified using MIM symbols and mutation nomenclature; (OC) = Obligate carrier (ONC) = Obligated non-carrier (DN) De novo C = complex genetics when >1 mutation (provide addi- tional gene and mutation). In case of complex genetic make- up (more than one mutation) S = segregation can be ad- ded (add the mutation that segregates with the phenotype (Neg) = Genetic test negative for the known familial muta- tion (NA) = Genetic test not yet available (N) = Genetic defect not identified (O) No genetic test, any reason (no blood sample, no infor- med consent, etc.). Genetic amyloidosis (G-A-TTR) or hemochromatosis (G- HFE).	ACC-AHA stage (A, B, C, D) represen- ted as letter, followed by NYHA class represented as Roman numeral (I, II, III, IV)
			Non-genetic etiologies: (M) Myocarditis (V) Viral infection (add the virus identified in affected heart); (AI) Autoimmune/immune-mediate; suspected (AI-S), pro- ven (AI-P); (A) Amyloidosis (add type of amyloidosis: A-K, A-L, A-SAA) (I) Infectious, non viral (add the infectious agent); (T) Toxicity (add toxic cause/drug); (Eo) Hypereosinophilic heart disease	

Tabella I (continua) - Il sistema MOGE(S) (da Ref. 19).

- The morpho-functional phenotype description (M) may contain more information using standard abbreviations, such as AV B = atrio-ventricular block; WPW = Wolf Parkinson White syndrome; LQT = prolongation of the QT interval; AF = atrial fibrillation; R = low ECG voltages; PR = Short PR Interval, and other clinical red flags.
- Organ (O) involvement in addition to H subscript (for heart) should be expanded for the involvement of M = Skeletal Muscle, E = Eye, Ocular System, A = Auditory System, K = Kidney, L = Liver, N = Nervous System, C = Cutaneous, G = Gastrointestinal System, and other co-morbidities including MR = Mental Retardation.
- Genetic (G) describes the available information about inheritance of the disease. It also provides complete information if the family history is not proven or unknown, and if genetic testing has not been performed or was negative for the mutation/mutations identified in the family.
- The etiologic annotation (E) provides the facility for the synthetic description of the specific disease gene and mutation, as well as description of non-genetic etiology. When not available, the combination of G with E may in any case inform about a genetic disease, supporting family monitoring strategies.
- The optional functional annotation or staging (S) allows the addition of ACC-AHA stage, NYHA class.

non considera le immense potenzialità della conoscenza genetica sull'innovazione degli sviluppi farmacologici. La percezione della necessità di diagnosi più specifiche per le cardiomiopatie non è semantica; sono attualmente utilizzati termini quali desmosomalopatie²⁰, citoscheletalopatie²⁵, sarcomiopatie²⁵, canalopatie²⁶, cardiodistrofinopatie²⁷, cardiolaminopatie²⁸, zaspopatie²⁹, miotilinopatie³⁰, distrophinopatie³¹, α -B cristallinopatie²⁹, desminopatie³², caveolinopatie³³, calpainopatie³⁴, sarcoglicanopatie³⁵, disferlinopatie³⁶, merosinopatie³⁷, emerinopatie³⁸. Oltre alla possibilità che una nosologia così specifica diventi ingestibile, la sola informazione genetica non definirebbe né il fenotipo né la portata del coinvolgimento sistemico. È di conseguenza logico che la descrizione fenotipica e l'informazione genetica vengano fornite come una diagnosi integrata, ma per questo serve un'appropriata nosologia. In assenza di una nosologia definita, anche una descrizione integrata potrebbe non essere in grado di descrivere completamente la malattia, come vedremo nei prossimi esempi. La diagnosi di una desmosomalopatia aritmogena può descrivere sia il fenotipo clinico (cardiomiopatia del ventricolo destro, biventricolare o prevalentemente del lato sinistro e potenziale aritmogeno) sia il gene (o gruppo di geni in questo caso) che causa la cardiomiopatia. La diagnosi di zaspopatia descrive solo il gene che la causa ma può essere preceduta dal fenotipo, per esempio ventricolo sinistro non compatto (LVNC) isolato o associato a fenotipo dilatativo, anche se questa associazione non è stata ancora pienamente confermata e tale gruppo di malattie comprende anche le miopatie³⁹. La troponinopatia può essere preceduta dagli aggettivi ipertrofica, restrittiva o dilatativa, che aggiungono l'informazione fenotipica alla diagnosi genetica. Una diagnosi integrata, fenotipo-genotipo, potrebbe non specificare il gene ma il gruppo di geni (sarcomeropatie) o il pathway o l'ontologia, ma una volta che il gene-malattia è noto, questo può essere aggiunto alla diagnosi. Una diagnosi di miosinopatia ipertrofica potrebbe non dettagliare sufficientemente il gene-malattia, in quanto non distingue miosine diverse tra loro (per es. MYH7 o MYL3) o proteine che regolano la miosina (MYBPC3) e una diagnosi genetica di CMI potrebbe richiedere la specificazione del gene. Si prevede che un semplice si-



Family member	M	O	G	E	S	MOGES
I:1	0	0	0	G-Neg	A-I	$M_0O_0G_0E_{G-Neg}(S A-I)$
I:2	D-AVB	H	U	G-OB-LMNA[p.(Arg190)Trp]	C-IV	$M_{D-AVB}O_HG_UE_{G-OB-LMNA[p.(Arg190)Trp]}(S C-IV)$
II:1	D-AVB	H	AD	G-LMNA[p.(Arg190)Trp]	B-II	$M_{D-AVB}O_HG_{AD}E_{G-LMNA[p.(Arg190)Trp]}(S B-II)$
II:2	D-AVB	H	AD	G-LMNA[p.(Arg190)Trp]	B-II	$M_{D-AVB}O_HG_{AD}E_{G-LMNA[p.(Arg190)Trp]}(S B-II)$
II:3	D	H	AD	G-0	C-IV	$M_{D-AVB}O_HG_{AD}E_{G-0}(S C-IV)$
II:4	0	0	AD	G-Neg	A-I	$M_0O_0G_0E_{G-Neg}(S A-I)$
III:1	0	0	AD	G-Neg	A-I	$M_0O_0G_0E_{G-Neg}(S A-I)$
III:2	D(E)	H	AD	G-LMNA[p.(Arg190)Trp]	A-I	$M_{D-(E)}O_HG_{AD}E_{G-LMNA[p.(Arg190)Trp]}(S A-I)$
III:3	0	0	AD	G-0	A-I	$M_0O_0G_0E_{G-Neg}(S A-I)$

Fig. 1. Esempio di pedigree di cardiomiopatia dilatativa con sintesi dei dati clinici e genetici nella tabella MOGES.

stema nosologico supportato da applicazione quale MOGES¹⁹ aiuterà la traduzione clinica del genotipo arricchendo il linguaggio diagnostico, per esempio “placofillinopatia o desmocollinopatia aritmogena, desmoplachinopatia dilatativa, cardiomiopatia dilatativa, cardiosarcomeropatia ipertrofica (aggiungendo il gene o i geni identificati), desminopatia restrittiva, troponinopatia restrittiva”.

Importanza di una nosologia clinico-genetica integrata

Una diagnosi genetica potrebbe essere fondamentale per prevenire errori medici. Un esempio ormai provato, è la nozione comune nella nostra pratica clinica, che gli aminoglicosidi somministrati a pazienti con mutazioni del DNA mitocondriale provocano ipoacusia⁴⁰. La somministrazione di farmaci potenzialmente utili per un obiettivo clinico può causare danni transitori o permanenti a organi o tessuti non-target di quel trattamento. Un esempio ancora non chiaro in termini di meccanismi molecolari ma tipico è l'amiodarone, utile per controllare le aritmie, ma potenzialmente associato a rischio di fosfolipidosi (fenocopia patologica della malattia di Anderson-Fabry) tiroidea, epatica, corneale, polmonare e persino cardiaca^{41,42}. Tra gli esempi molecolari, il più noto è quello delle laminopatie con difetto della conduzione atrio-ventricolare e uso dei beta-bloccanti, seguito da quello di metformina, valproato, statine, propofol, streptomina, tetracicline, eritromicina, azitromicina, cloram-

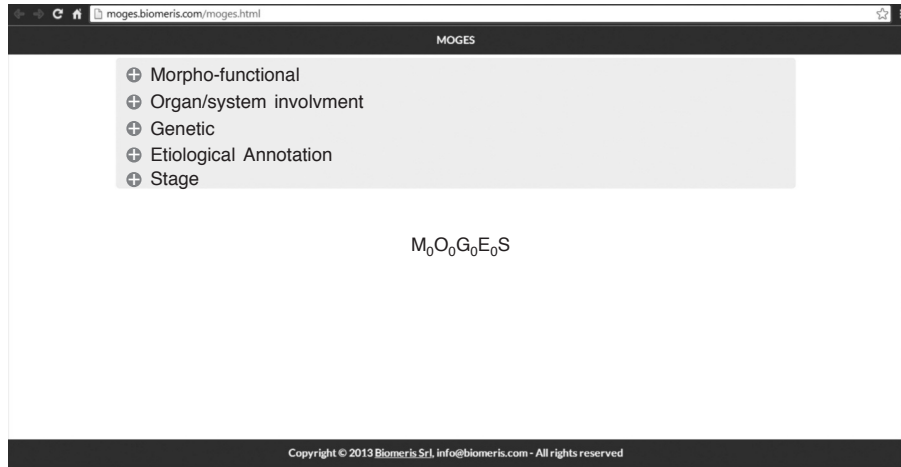


Fig. 2. Il sistema MOGES e l'applicazione web disponibile all'indirizzo <http://moges.biomeris.com>¹⁹.

Esempio di applicazione di MOGES in una famiglia con cardiomiopia ipertrofica a trasmissione autosomica dominante in cui il padre (I:1) è affetto portatore di una mutazione nel gene MYBPC3; i due figli sono entrambi portatori della mutazione ma uno (II:1) presenta i segni precoci di cardiomiopia ipertrofica, mentre il secondo (II:2) è portatore non affetto della mutazione.

Si indica sia lo stage ACC-AHA (A, B, C, D) che la classe funzionale NYHA (I, II, III, IV).

I:1 $M_H O_H G_{AD} E_{G-MYBPC3[A392L fsX14]} S_{B-II}$
 II:1 $ME[H] O_H G_{AD} E_{G-MYBPC3[A392L fsX14]} S_{A-I}$
 II:2 $M_0 O_0 G_{AD} E_{G-MYBPC3[A392L fsX14]} S_{A-I}$

fenicolo in cardiomiopatie da difetti del DNA mitocondriale⁴³. L'utilizzo di statine dovrebbe essere ponderato attentamente per pazienti con cardiomiopatie associate a mutazioni di geni che possono causare anche miopatie quali distrofinopatie⁴⁴⁻⁴⁶, distrofia miotonica di tipo 1⁴⁷, miopatie e cardiomiopatie da difetti di ANO5⁴⁸ o da difetti di COQ2⁴⁹, queste ultime in grado di causare CMI⁵⁰. Le statine andrebbero inoltre somministrate con attenzione a pazienti con glicogenosi con possibile coinvolgimento dei muscoli scheletrici, anche quando gli indicatori della miopatia sono negativi⁵¹⁻⁵⁵. Nel caso di emerinopatie e laminopatie associate a distrofia muscolare, dovrebbero essere evitati agenti scatenanti ipertermia maligna (per es. succinilclolina) o anestetici volatili (per alotano e isoflurano)^{43,44}. L'agente anestetico vecuronio andrebbe evitato nella distrofia miotonica di tipo 1⁴⁷. Pazienti con disturbi dell'apparato respiratorio potrebbero necessitare di interventi chirurgici nella cura a lungo termine, ma gli anestetici potrebbero interferire con il metabolismo e scatenare complicazioni inaspettate⁵⁶, soprattutto nei bambini⁵⁷. Questi esempi dimostrano l'importanza di una diagnosi specifica, che potrebbe contribuire alla prevenzione di errori medici, non prevenibili senza una conoscenza della causa della cardiomiopia sottostante.

Possibili applicazioni della nosologia integrata: l'integrazione clinico-genetica può facilitare l'ingresso della genetica nella stratificazione del rischio aritmico

Nelle linee guida correnti per la prevenzione primaria della morte improvvisa, l'indicazione al Defibrillatore Cardiaco Impiantabile (ICD) si basa su dati clinici; la causa genetica della cardiomiopatia non è specificamente compresa. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) $\leq 35\%$ è l'indicatore predominante per la terapia ICD in pazienti diagnosticati con CMD⁵⁸. Tuttavia, nel Maastricht Circulatory Arrest Registry⁵⁹ il rischio di morte improvvisa non variava sostanzialmente tra pazienti con LVEF gravemente depressa e pazienti con LVEF moderatamente depressa. Un ampio studio ha dimostrato disfunzione del LV in solo un terzo delle vittime di morte improvvisa⁶⁰. Negli studi osservazionali, più del 50% di coloro che hanno ricevuto ICD non ha documentato interventi appropriati dell'ICD; solo il 5-12% dei pazienti trattati con Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) ha ricevuto un intervento appropriato/anno tra i pazienti selezionati per la terapia ICD sulla base del cut-off LVEF (30-35%)^{61,62}. Alcuni trial randomizzati non sono riusciti a dimostrare un consistente beneficio in termini di mortalità derivato dalla terapia ICD in pazienti con CMD; i trials CAT⁶³ e AMIOVIRIT⁶⁴ erano di piccole dimensioni e sono stati interrotti prematuramente a causa della non adeguatezza statistica nel raggiungimento dell'endpoint primario di mortalità totale. Analogamente, nel trial DEFINITE, la mortalità all-cause nel gruppo ICD non era superiore a quella del gruppo non-ICD⁶⁵. Nello SCD-HeFT, le analisi del sottogruppo CMD hanno dimostrato una riduzione non significativa (anche se consistente) del tasso di mortalità nel gruppo ICD paragonata alla somministrazione di placebo⁶⁰.

Inoltre, la risposta clinica alla CRT in una recente meta-analisi non è risultata essere un forte predittore di morte improvvisa, mentre la durata del QRS lo è stata solamente per gli effetti di CRT su morbilità e mortalità⁶⁶. Nel tentativo di ottimizzare l'uso dell'ICD nella prevenzione primaria della morte improvvisa sono stati proposti vari modelli di stratificazione del rischio derivanti da studi sia randomizzati, sia osservazionali. L'ultimo e il più ampio di questi, chiamato SHOCKED, suggerisce che un punteggio del rischio comprendente età avanzata, classe funzionale NYHA, CKD, LVEF $\leq 25\%$ e storia naturale di fibrillazione atriale possa aiutare l'identificazione di sottocategorie di pazienti con diversi rischi di mortalità dovuta ad aritmia⁶⁷. L'appropriatezza dell'impianto dell'ICD rappresenta il problema cruciale non risolto. Il marcatore di rischio più usato per l'ICD, la LVEF $\leq 35\%$, è un forte indicatore di morte all-cause, ma non di mortalità aritmica (l'unica influenzata dall'ICD). Infatti, è stato dimostrato che circa i $\frac{3}{4}$ delle vittime di morte improvvisa avevano una LVEF $>30\%$ ⁶⁸.

Al fine di ottenere una maggiore precisione negli algoritmi per l'indicazione all'impianto di ICD, sono necessari marcatori di rischio aritmico aggiuntivi, mentre i fattori di rischio che contribuiscono prevalentemente alla mortalità non aritmica non dovrebbero essere inclusi. Sono attualmente in corso studi di imaging per ottenere migliori performance terapeutiche dell'ICD. Anche se all'interno del trial COMPANION i pazienti con CMD hanno ricevuto benefici sostanziali dalla terapia ICD-CRT, confrontata con la terapia me-

dica, non è possibile dissociare i benefici dalla risincronizzazione dall'ICD, specialmente poiché la CRT da sola ha sostanzialmente ridotto la mortalità nel braccio CMD⁶⁹. Una LVEF $\leq 35\%$ non consente di riconoscere né i pazienti CMD esposti a maggior rischio di morte improvvisa, né un'ampia proporzione di pazienti con CMD a rischio di morte improvvisa quando la LVEF è ancora normale o quasi normale. Con ogni probabilità, la storia familiare e l'inclusione dei dati genetici contribuiranno ad un processo decisionale così critico. Per esempio, le laminopatie comportano un rischio maggiore di morte improvvisa anche quando la disfunzione del ventricolo sinistro (LV) è lieve, mentre le distrofinopatie con disfunzione del LV grave comportano un rischio aritmogeno significativamente inferiore⁷⁰.

Per quanto riguarda le CMI, le attuali linee guida statunitensi ed europee raccomandano la terapia ICD sulla base della somma di indicatori clinici di rischio, tra cui la storia personale passata di aritmie a rischio mortale, ipertrofia grave del LV, sincope, storia familiare di morte improvvisa, Tachicardie Ventricolari Non Sostenute (NSVT), e pressione arteriosa anomala sotto sforzo^{71,72}. Recentemente, è stato proposto un nuovo algoritmo basato sui dati raccolti in uno studio di coorte longitudinale, multicentrico e retrospettivo che ha preso in considerazione l'impianto di ICD sulla base di 8 predittori prestabiliti tra i quali età, massimo spessore del muro LV, diametro dell'atrio sinistro, gradiente del tratto di efflusso ventricolare sinistro, storia familiare di morte improvvisa, NSVT e sincope⁷³; tale algoritmo non comprende il rischio specifico correlato al gene mutato. È improbabile che la stratificazione del rischio basata sul gene emerga come una determinante indipendente in studi di ampia portata, nei quali centinaia di pazienti con cardiomiopatia vengono riuniti sulla base di criteri clinici o fenotipici. Per esempio, uno spessore del LV vicino ai 30 mm in pazienti con CMI non identifica necessariamente pazienti ad alto rischio, in quanto è stato dimostrato che la morte improvvisa avviene in pazienti con CMI con spessore ventricolare ≤ 30 mm⁷⁴. Circa un terzo di coloro che ricevono ICD subiscono complicazioni di impianto o shock inappropriati dopo 5 anni, mentre la maggior parte degli eventi avversi collegati all'ICD non è fatale, spesso richiede ospedalizzazione e procedure invasive aggiuntive⁷⁵.

Diagnosi precoce e possibile impatto clinico

La dimostrazione che la maggior parte delle cardiomiopatie è una malattia di origine familiare ha reso routinario lo screening familiare a cascata nella pratica clinica. Nella maggior parte dei casi di cardiomiopatia familiare, i probandi che portano le famiglie all'attenzione clinica sono sintomatici, e manifestano il fenotipo della malattia. I parenti con mutazione possono essere asintomatici e affetti, o possono essere affetti da cardiomiopatia in fase "precoce", in base ad alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche, o possono essere portatori non affetti della mutazione che causa la malattia nella famiglia¹⁶. I membri della famiglia con cardiomiopatia riconosciuta in fase "precoce" rappresentano un gruppo distinto di individui nei quali trattamenti medici precoci potrebbero ritardare o prevenire l'insorgenza del fenotipo. Trials randomizzati possono essere eseguiti su pazienti con CMD con o senza genotipo noto⁷⁶. Studi sperimentali recenti in fase di implementazione stanno aprendo la possibilità di trial clinici specifici per malattia basati sui meccani-

smi molecolari di malattie quali le laminopatie⁷⁷ o le distrofinopatie⁷⁸. La Terapia Enzimatica Sostitutiva (ERT) mirata dovrebbe essere somministrata nelle prime fasi delle malattie da accumulo lisosomiale con fenotipo cardiaco “ipertrofico”, quali la Malattia di Anderson-Fabry⁷⁹ o la Malattia di Pompe⁸⁰; allo stesso modo, la somministrazione di substrati può essere utilizzata in fenocopie della CMD come quella da deficit di carnitina⁸¹. La conoscenza della causa specifica di ciascuna cardiomiopatia e l’adozione di un linguaggio comune per descrivere la malattia potrebbero generare ampi studi multicentrici su cardiomiopatie geneticamente omogenee e trials clinici con farmaci già esistenti o, auspicabilmente, portare allo sviluppo di nuovi farmaci.

Conclusioni

L’aumento delle conoscenze relative alle basi genetiche delle cardiomiopatie esprime oggi l’esigenza di un sistema di classificazione standardizzato e universalmente accettabile che possa integrare la descrizione fenotipica con i dati genetici. La diagnosi ed il trattamento precoce, la storia naturale e la prevenzione potenziale di eventi avversi maggiori giustificerebbero l’applicazione di una nomenclatura che vada oltre la descrizione del fenotipo clinico. Il sistema MOGES, nella sua flessibilità, potrebbe facilitare questo difficile passaggio dall’era pre-genetica all’era genetica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Jacoby D, McKenna WJ*. Genetics of inherited cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012; 33:296-304
- 2) *Watkins H, Ashrafian H, Redwood C*. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011 28; 364:1643-56
- 3) *Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM*. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart* 2013 May 14
- 4) *Hershberger RE, Dale J*. Hedges and Ana Morales Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nature Rev Cardiol* 2013; 10:531
- 5) *Romero J, Mejia-Lopez E, Manrique C, Lucariello R*. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC/D): A Systematic Literature Review. *Clin Med Insights Cardiol* 2013; 7:97-114
- 6) *Mogensen J, Arbustini E*. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24:214-20
- 7) *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
- 8) *Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, Solomon SD, Holcombe RF, Dickie S, Levi T, Donis-Keller H, Seidman JG, Seidman CE*. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989; 321:1372-8
- 9) *Meder B, Rühle F, Weis T, Homuth G, Keller A, Franke J, Peil B, Lorenzo Bermejo J, Frese K, Hüge A, Witten A, Vogel B, Haas J, Völker U, Ernst F, Teumer A, Ehlermann P, Zugck C, Friedrichs F, Kroemer H, Dörr M, Hoffmann W, Maisch B, Pankuweit S, Ruppert V, Scheffold T, Kühl U, Schultheiss HP, Kreutz R,*

- Ertl G, Angermann C, Charron P, Villard E, Gary F, Isnard R, Komajda M, Lutz M, Meitinger T, Sinner MF, Wichmann HE, Krawczak M, Ivandic B, Weichenhan D, Gelbrich G, El-Mokhtari NE, Schreiber S, Felix SB, Hasenfuß G, Pfeufer A, Hübner N, Käüb S, Arbustini E, Rottbauer W, Frey N, Stoll M, Katus HA. A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013; Jul 12
- 10) Norton N, Li D, Rampersaud E, Morales A, Martin ER, Zuchner S, Guo S, Gonzalez M, Hedges DJ, Robertson PD, Krumm N, Nickerson DA, Hershberger RE. National Heart, Lung, and Blood Institute GO Exome Sequencing Project and the Exome Sequencing Project Family Studies Project Team. Exome sequencing and genome-wide linkage analysis in 17 families illustrate the complex contribution of TTN truncating variants to dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6:144-53
 - 11) Merlo M, Sinagra G, Carniel E, Slavov D, Zhu X, Barbati G, Spezzacatene A, Ramani F, Salcedo E, Di Lenarda A, Mestroni L, Taylor MR. Sarcomeric gene causing DCM Poor Prognosis of Rare Sarcomeric Gene Variants in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Clin Transl Sci* 2013; 6:424-8
 - 12) Zhang M, Tavora F, Burke A. Desmosomal protein gene mutations in patients with idiopathic DCM. *Heart* 2011; 97:2090
 - 13) Quarta G, Syrris P, Ashworth M, Jenkins S, Zuborne Alapi K, Morgan J, Muir A, Pantazis A, McKenna WJ, Elliott PM. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012; 33:1128-36
 - 14) Friedrich FW, Wilding BR, Reischmann S, Crocini C, Lang P, Charron P, Müller OJ, McGrath MJ, Vollert I, Hansen A, Linke WA, Hengstenberg C, Bonne G, Morner S, Wichter T, Madeira H, Arbustini E, Eschenhagen T, Mitchell CA, Isnard R, Carrier L. Non sarcomeric genes cause HCM Evidence for FHL1 as a novel disease gene for isolated hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2012; 21:3237-54
 - 15) Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, Torricelli F, Yeates L, Cecchi F, Ackerman MJ, Olivotto I. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1444-53
 - 16) 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. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010; 31:2715-26
 - 17) Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012; 33:296-304
 - 18) Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34:1448-58
 - 19) Arbustini E, Narula N, Dec WG, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy. Endorsed by the World Heart Federation. *JACC* 2013; 62:2046-72
 - 20) Corrado D, Basso C, Thiene G. Is it time to include ion channel diseases among cardiomyopathies? *J Electrocardiol* 2005; 38(4 Suppl):81-7
 - 21) Garcia-Pavia P, Cobo-Marcos M, Guzzo-Merello G, Gomez-Bueno M, Bornstein

- B, Lara-Pezzi E, Segovia J, Alonso-Pulpon L.* Genetics in dilated cardiomyopathy. *Biomark Med* 2013; 7:517-33
- 22) *Ayodele O Falase, Okechukwu S Ogah.* Cardiomyopathies and myocardial disorders in Africa: present status and the way forward. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23:552-562
 - 23) *Sekiguchi M, Hasegawa A, Hiroe M, Morimoto S, Nishikawa T.* Inclusion of electric disturbance type cardiomyopathy in the classification of cardiomyopathy: a current review. *J Cardiol* 2008; 51:81-8
 - 24) *Sinagra G, Di Lenarda A, Moretti M, Mestroni L, Pinamonti B, Perkan A, Salvi A, Pyxaras S, Bussani R, Silvestri F, Camerini F.* The challenge of cardiomyopathies in 2007. *J Cardiovasc Med* 2008; 9:545-54
 - 25) *Pankuweit S, Richter A, Ruppert V, Maisch B.* Classification of cardiomyopathies and indication for endomyocardial biopsy revisited. *Herz* 2009; 34:55-62
 - 26) *Webster G, Berul CI.* An update on channelopathies: from mechanisms to management. *Circulation* 2013; 127:126-40
 - 27) *Diegoli M, Grasso M, Favalli V, et al.* Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:925-34
 - 28) *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
 - 29) *Claeys KG, van der Ven PF, Behin A, et al.* Differential involvement of sarcomeric proteins in myofibrillar myopathies: a morphological and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 2009; 117:293-307
 - 30) *von Nandelstadh P, Soliymani R, Baumann M, Carpen O.* Analysis of myotilin turnover provides mechanistic insight into the role of myotilinopathy-causing mutations. *Biochem J* 2011; 436:113-21
 - 31) *Ferlini A, Neri M, Gualandi F.* The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul Disord* 2013; 23:4
 - 32) *Clemen CS, Herrmann H, Strelkov SV, Schröder R.* Desminopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013; 125:47-75
 - 33) *Bruno C, Soigia F, Gazzerro E, Minetti C, Lisanti MP. Caveolinopathies. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP.* GeneReviews [Internet]. Updated September 6, 2012. Seattle, WA: University of Washington Seattle, 2012
 - 34) *Lo HP, Cooper ST, Evesson FJ, Seto JT, Chiotis M, Tay V, Compton AG, Cairns AG, Corbett A, MacArthur DG, Yang N, Reardon K, North KN.* Limb-girdle muscular dystrophy: diagnostic evaluation, frequency and clues to pathogenesis. *Neuromuscul Disord* 2008; 18:34-44
 - 35) *Ceravolo F, Messina S, Rodolico C, Strisciuglio P, Concolino D.* Myoglobinuria as first clinical sign of a primary alpha-sarcoglycanopathy. *Eur J Pediatr* 2013 Aug 30
 - 36) *Walter MC, Reilich P, Thiele S, Schessl J, Schreiber H, Reiners K, Kress W, Müller-Reible C, Vorgerd M, Urban P, Schrank B, Deschauer M, Schlotter-Weigel B, Kohnen R, Lochmüller H.* Treatment of dysferlinopathy with deflazacort: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:26
 - 37) *Hoffman EP, Clemens PR.* HyperCKemic, proximal muscular dystrophies and the dystrophin membrane cytoskeleton, including dystrophinopathies, sarcoglycanopathies, and merosinopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8:528-38
 - 38) *Wehnert MS, Bonne G.* The nuclear muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9:100-7
 - 39) *Claeys KG, van der Ven PF, Behin A, Stojkovic T, Eymard B, Dubourg O, Laforêt P, Faulkner G, Richard P, Vicart P, Romero NB, Stoltenburg G, Udd B, Fardeau M, Voit T, Fürst DO.* Differential involvement of sarcomeric proteins in myofibrillar myopathies: a morphological and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 2009; 117:293-307

- 40) *Murch N.* Mtdna e aminoglicosidil Mitochondrial DNA mutations predispose to aminoglycoside induced ototoxicity. *BMJ* 2012; 345:e7255
- 41) *Pintavorn P, Cook WJ.* Progressive renal insufficiency associated with amiodarone-induced phospholipidosis. *Kidney Int* 2008; 74:1354-57
- 42) *Arbustini E, Grasso M, Salerno JA, Gavazzi A, Pucci A, Bramerio M, Calligaro A, Ferrans VJ.* Endomyocardial biopsy finding in two patients with idiopathic dilated cardiomyopathy receiving long-term treatment with amiodarone. *Am J Cardiol* 1991; 67:661-2
- 43) *Meyers DE, Basha HI, Koenig MK.* Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J* 2013; 40:385-94
- 44) *Bonne G, Leturcq F, Ben Yaou R. Emery Dreifuss Muscle Dystrophy.* In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2004 Sep 29 [updated 2013 Jan 17]
- 45) *Piccolo G, Azan G, Tonin P, et al.* Dilated cardiomyopathy requiring cardiac transplantation as initial manifestation of Xp21 Becker type muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994; 4:143-6
- 46) *Vandenhende MA, Bonnet F, Sailler L, Bouillot S, Morlat P, Beylot J.* Dilated cardiomyopathy and lipid-lowering drug muscle toxicity revealing late-onset Becker's disease. *Rev Med Interne* 2005; 26:977-9
- 47) *Bird TD.* Myotonic Dystrophy Type 1. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013 1999 Sep 17 [updated 2013 May 16]
- 48) *Penttilä S, Palmio J, Udd B.* ANO5-Related Muscle Diseases. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 2012 Nov 29
- 49) *Needham M, Mastaglia FL.* Statin myotoxicity: A review of genetic susceptibility factors. *Neuromuscul Disord.* 2013 Sep 30. pii: S0960-8966(13)00978-4. doi:10.1016/j.nmd.2013.09.011
- 50) *Scalais E, Chafai R, Van Coster R, Bindl L, Nuttin C, Panagiotaraki C, Seneca S, Lissens W, Ribes A, Geers C, Smet J, De Meirleir L.* Early myoclonic epilepsy, hypertrophic cardiomyopathy and subsequently a nephrotic syndrome in a patient with COQ10 deficiency caused by mutations in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ2). *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17:625-30
- 51) *Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA.* Glycogen Storage Disease Type III. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 2010 Mar 09 [updated 2012 Sep 06]
- 52) *Lorenzoni PJ, Silvado CE, Scola RH, Luvizotto M, Werneck LC.* McArdle disease with rhabdomyolysis induced by rosuvastatin: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(3B):834-7
- 53) *Voermans NC, Lammens M, Wevers RA, Hermus AR, van Engelen BG.* Statin-disclosed acid maltase deficiency. *J Intern Med* 2005; 258:196-7
- 54) *Livingstone C, Al Riyami S, Wilkins P, Ferns GA.* McArdle's disease diagnosed following statin-induced myositis. *Ann Clin Biochem* 2004; 41(Pt 4):338-40
- 55) *Barth JH, Brownjohn AM, Jamieson DR.* The case of stainless statins. *Ann Clin Biochem* 2003; 40(Pt 5):576-7
- 56) *Niezgoda J, Morgan PG.* Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth* 2013; 23:787-93
- 57) *Ing RJ, Ames WA, Chambers NA.* Paediatric cardiomyopathy and anaesthesia. 2012; 108:4-12
- 58) *Epstein AE, Di Marco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al.* ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. A report of the American College of Cardiology/ Ameri-

- can Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guidelines update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:e1-e62
- 59) *Gorgels AP, Gijlsberg C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ.* Out-of-hospital cardiac arrest – the relevance of heart failure. *The Maastrich Circulatory Arrest Registry.* *Eur Heart J* 2003; 24:1204-9
 - 60) *Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al.* Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1161-6
 - 61) *Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, et al.* Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med* 2007; 147:251-262
 - 62) *Bardy Gh, Lee KL, Mark DB, et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37
 - 63) *Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al.* Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105:1453-58
 - 64) *Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al.* Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia- AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1707-12
 - 65) *Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al.* Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:2151-8
 - 66) *Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Daubert JC, Sherfese L, Wells GE, and Anthony SL, Tang ASL.* An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34:3547-56
 - 67) *Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A.* Prediction of mortality in clinical practice for Medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1647-55
 - 68) *Hohnloser SH, Israel CW.* Current evidence base for use of the implantable cardioverter-defibrillator *Circulation* 2013; 128:172-183
 - 69) *Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, DeMarco T et al. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-50
 - 70) *Disertori M, Quintarelli S, Mazzola S, Favalli V, Narula N, Arbustini E.* The need to modify patient selection to improve the benefits of implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Europace* 2013; 15:1693-701
 - 71) *Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, SpencerWHIII, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED, ACCF Task Force on Clinical Expert Consensus Documents Members, Vogel RA, Abrams J, Bates ER, Brodie BR, Danias PG, Gregoratos G, Hlatky MA, Hochman JS, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, O'Rourke RA, Pohost GM, Schofield RS, Tracy CM, Winters WL Jr, ESC Committee for Practice Guidelines Members, Klein WW, Priori SG, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, De Backer G, Deckers J, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A.* 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
- 72) Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124:2761-96
 - 73) O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM; for the Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2013; Oct 14
 - 74) Parvatiyar MS, Landstrom AP, Figueiredo-Freitas C, Potter JD, Ackerman MJ, Pinto JR. A mutation in TNNC1-encoded cardiac troponin C, TNNC1-A31S, predisposes to hypertrophic cardiomyopathy and ventricular fibrillation. *J Biol Chem* 2012; 287:31845-55
 - 75) O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, Al Shaikh S, Rahman SM, Arnous S, Jones S, McKenna W, Elliott P. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012; 98:116-125
 - 76) Yeoh T, Hayward C, Benson V, Sheu A, Richmond Z, Feneley MP, Keogh AM, Macdonald P, Fatkin D. A randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in early familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2011; 20:566-73
 - 77) Muchir A, Reilly SA, Wu W, Iwata S, Homma S, Bonne G, Worman HJ. Treatment with selumetinib preserves cardiac function and improves survival in cardiomyopathy caused by mutation in the lamin A/C gene. *J Biochem* 2003; 134:751-8
 - 78) Arakawa M, Shiozuka M, Nakayama Y, Hara T, Hamada M, Kondo S, Ikeda D, Takahashi Y, Sawa R, Nonomura Y, Sheykholslami K, Kondo K, Kaga K, Kitamura T, Suzuki-Miyagoe Y, Takeda S, Matsuda R. Negamycin restores dystrophin expression in skeletal and cardiac muscles of mdx mice. *J Biochem* 2003; 134:751-8
 - 79) Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, Torras J, Hernandez S, Herrera J, Herrero JA, Pintos G. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:671-7
 - 80) Pascual SI. Phenotype variations in early onset Pompe disease: diagnosis and treatment results with Myozyme. *Adv Exp Med Biol* 2009; 652:39-46
 - 81) Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:68