



SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA



CARDIOMIOPATIE RARE

*Pasquale Perrone Filardi
Ciro Indolfi*

*Giuseppe Limongelli
Gianfranco Sinagra*

Eloisa Arbustini
Anwar Baban
Cristina Basso
Barbara Bauce
Elena Biagini
Martina Caiazza

Ciro Indolfi
Pasquale Perrone Filardi
Carlo Fumagalli
Giuseppe Limongelli
Marco Merlo
Emanuele Monda

Iacopo Olivotto
Giuseppe Palmiero
Stefania Paolillo
Maurizio Pieroni
Gianfranco Sinagra
Carmen Spaccarotella

CARDIOMIOPATIE RARE

Coordinamento Editoriale:

Martina Caiazza

Emanuele Monda

Stefania Paolillo

Carmen Spaccarotella

PREFAZIONE

*Pasquale Perrone Filardi, Ciro Indolfi, Giuseppe Limongelli,
Gianfranco Sinagra*

Le cardiomiopatie sono patologie caratterizzate da alterazioni morfologiche e funzionali del muscolo cardiaco. Sono dovute a cause genetiche (mutazioni in proteine strutturali o regolatorie del cardiomiocita o di connessione intercellulare) o non genetiche (infettive, infiammatorie, tossiche), che ad oggi giustificano più della metà delle forme conosciute. Alcune forme di cardiomiopatia, che si presentano clinicamente con caratteristiche molto simili a quelle che definiamo forme primarie del muscolo cardiaco o “classiche”, sono causate da patologie sistemiche che interessano anche il cuore. Queste forme, definite storicamente come “secondarie” (“fenocopie o genocopie”), sono malattie ereditarie, quali sindromi genetiche, malattie metaboliche, mitocondriali o neuromuscolari, o non ereditarie con diversa eziologia che colpiscono il cuore nell’ambito di quadri più complessi. Le cardiomiopatie rientrano nel gruppo di patologie “orfane”: fanno cioè parte della lista delle patologie presenti nel database ORPHANET, con un codice specifico a seconda dei diversi quadri clinici. Non tutte le cardiomiopatie, d’altra parte, possono essere definite, dal punto di vista epidemiologico o legislativo (secondo il DL 279/2001 ed il decreto LEA 2017), malattie rare.

Secondo la Comunità Europea, si definisce malattia rara una condizione che ha una prevalenza nella popolazione di 1 caso su 2,000 o 5 su 10,000. Storicamente, le patologie rare hanno sofferto dell’interesse politico, sociale e mediatico nelle proprie comunità, dell’interesse dei medici a studiarle e riconoscerle, nonché dell’interesse da parte del mondo della ricerca e delle aziende farmaceutiche nella identificazione di molecole *targets* per lo sviluppo di nuovi farmaci.

Dagli anni 2000, la Comunità Europea ha sviluppato una strategia specifica per l’assistenza e l’accesso alla diagnosi e terapie per i malati rari, attraverso 3 azioni fondamentali: 1. il regolamento CE n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio che stabilisce i criteri per l’assegnazione della qualifica di medicinali orfani nell’Unione europea e prevede incentivi al fine di stimolare la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci per malattie rare; 2. la pubblicazione della Direttiva Transfrontaliera emanata dalla Comunità Europea nel 2011, che consente ai pazienti l’accesso ai servizi sanitari presso ospedali della Comunità Europea, qualora cure o trattamenti specialistici non siano disponibili nel proprio paese d’origine; 3. lo sviluppo delle Reti di Riferimento Europeo (ERNs) formate da centri di eccellenza per potenziare diagnosi (anche attraverso piattaforme di teleconsulto), follow-up e terapie sul territorio europeo, favorire la condivisione di conoscenze, la formazione,

la creazione di registri di patologia e la ricerca. Dal 2016, anno della prima call per i centri di eccellenza dei paesi membri dell'Unione Europea (e fino al 2020, UK), le Reti europee approvate sono 24, con più di 300 ospedali e più di 1000 unità operative attive, ed identificate per aree tematiche e gruppi di patologie. Tra gli ERN, il GUARD-Heart è il network europeo per le malattie rare del cuore, che mette insieme 44 centri europei, di cui 10 in Italia con un expertise su cardiomiopatie, canalopatie, cardiopatie congenite pediatriche e dell'adulto. Tra gli obiettivi principali la condivisione di *best practice*, il confronto attraverso piattaforme di teleconsulto, eventi educazionale e formativi, registri di patologia.

Pertanto, la conoscenza delle basi legislative e regolatore della rete italiana e delle reti europee di malattie rare è divenuta prioritaria anche per il mondo cardiologico, assieme al funzionamento dei registri (europei, nazionale e dei registri regionali per la certificazione dei pazienti). Il cardiologo fa parte della rete degli specialisti multidisciplinari e, in alcuni casi, rappresenta il “disease manager” o coordinatore della patologia nel percorso del paziente. Questo sottolinea la necessità di una formazione specifica sulle patologie rare, come sottolineato dal recente piano nazionale malattie rare 2023-2026 che dedica un intero capitolo alla formazione, che può essere rappresentata con un “modello a piramide”, alla cui base c'è la “cultura del sospetto”, e la ricerca dei campanelli di allarme, quei sintomi, segni clinici o strumentali, anche detti “red flags”, che possono far scattare il sospetto di patologia. E sulla ricerca delle “red flags”, nella storia del paziente, nella clinica, nell'ECG, nel multimodality imaging, si basa oggi tutto il percorso diagnostico delle cardiomiopatie genetiche, il “cardiomyopathy mindset” che rappresenta forse il più importante insegnamento educativo lasciato dal Prof Claudio Rapezzi e dai coautori del *landmark position paper* del *working group* sulle cardiomiopatie dell'ESC (Eur Heart J 2013 doi: 10.1093/eurheartj/ehs397). Le *red flags* sono anche alla base di modelli emergenti di intelligenza artificiale (IA) che utilizzano la clinica o metodiche strumentali quali ECG e imaging per costruire algoritmi predittivi sempre più precisi, e che rappresenta un campo che i cardiologi, ma anche medici di medicina generale ed altri specialisti dovranno approfondire ed utilizzare in maniera appropriata. Inoltre, lo sviluppo di nuove terapie, incluse terapie avanzate (ATMP, Advanced Therapy Medical Product), nel mondo delle cardiomiopatie genetiche e rare richiede una conoscenza medica sempre più profonda. Su questa linea, una delle principali novità delle recenti linee guida sulle cardiomiopatie è l'attenzione alla caratterizzazione fenotipica, ma soprattutto eziologica delle cardiomiopatie, identificando a secondo dell'età di presentazione e delle caratteristiche cliniche strumentali, le principali condizioni trattabili con terapie specifiche (es. M. di Pompe, M. di Fabry, Amiloidosi) attraverso un'organizzazione multidisciplinare (genetisti, neurologi, metabolismi, etc) e specifiche *facilities* per la strutturazione di Cardiomyopathy Units. Molte terapie basate su DNA (gene replacement ed editing, anche basata sulla tecnica CRISPR-Cas9) ed RNA (RNA silencing attraverso RNA interference e oligonucleotidi antisense) sono oggetto di trials su cardiomiopatie rare (Fabry, Danon, Duchenne, Laminopatie, Atassia di Friedreich), ma anche su patologie del sarcomero o dei desmosomi (Argirò et al. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2023; doi: 10.1016/j.rec.2023.06.009; De Boer RA, European Journal of Heart Failure (2022) doi:10.1002/ehf.2414). È di ottobre 2023 la notizia del primo trattamento di un paziente affetto da cardiomiopatia ipertrofica con mutazione troncante della MYPC3 con terapia genica (TN-201) areno-virus (AAV) associata nel trial MyPeak-1 di fase 1b (NCT05836259; Tenaya Therapeutics) alla

Cleveland Clinic, accolta con entusiasmo da parte della comunità scientifica, come il passaggio dall'epoca "one size fits all", all'epoca delle "targeted therapies" nel mondo delle cardiomiopatie.

La Società Italiana di Cardiologia ha dato vita a due importanti reti nazionali su Amiloidosi Cardiaca e Malattia di Anderson-Fabry, a testimonianza del crescente interesse nella costruzione di reti formative e di ricerca su patologie rare ed a lungo "orfane" di interesse. I progressi del multi-imaging, le nuove frontiere della IA e sviluppo di algoritmi predittivi, le terapie sempre più mirate alla cura della patologia, sono la spinta innovativa e culturale su cui costruire reti assistenziali, di ricerca e formazione, che mirino alla definizione di standard omogenei di diagnosi e cura. Avendo come *leitmotiv* quello spirito di "curiosità, osservazione, deduzione" che deve pervadere tutti coloro che contribuiranno alla crescita di queste reti, come parte delle unità di cardiomiopatie genetiche e rare dell'oggi e del domani.

"My God, congratulations Sir. The implementation of your deductive reasoning does apply not only to the scene of crimes, but also to the medical fields. Indeed, as you stated, an ideal detective and an ideal clinician share the same qualities: 'observation, deduction and knowledge'".

From: Claudio Rapezzi, Gianfranco Sinagra, Marco Merlo, Roberto Ferrari. The impossible interviews-Sherlock Holmes interviews David Sackett: 'how much can we trust the guidelines?' Eur Heart J 2021; Sep 14;42(35):3422-3424. doi: 10.1093/eurheartj/ehab187

AUTORI

Rachele Adorisio

UOS di Terapie Cardiovascolari Avanzate, UOC Scompenso Trapianto e Assistenza Meccanica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Marianna Alagia

Unità di Malattie Metaboliche, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli

Rossella Aiello

Scuola Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Albero Aimo

Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Maria Alfarano

Dipartimento di Scienze Cliniche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Roma

Eloisa Arbustini

Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari - IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

Alessia Argirò

Unità di Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Anwar Baban

Cardiologia Pediatrica e Unità Complessa di Aritmie/Sincope, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Riccardo Bariani

Dipartimento di Scienze Cardio-Toracico-Vascolare e Sanità Pubblica, Università di Padova, Padova

Christian Basile

Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università di Napoli Federico II, Napoli

Cristina Basso

Dipartimento di Scienze Cardiologiche Toraciche e Vascolari e di Sanità Pubblica, Università degli Studi, Padova

Barbara Bauce

Dipartimento di Scienze Cardio-Toracico-Vascolare e Sanità
Pubblica, Università di Padova, Padova

Elena Biagini

Unità di Cardiologia, Ospedale St. Orsola, IRCCS Azienda
Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

Davide Bondavalli

Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari - IRCCS Fondazione
Policlinico San Matteo, Pavia

Maria Botti

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-
Bicocca, Monza

Ambra Bulgarelli

Cardiologia Pediatrica e Cardiopatie Congenite Dell'Adulto,
Dipartimento di Medicina Cardio-Toracica e Vascolare, IRCCS
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

Alida L.P Caforio

Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-
Vascolari e di Sanità Pubblica, Università di Padova, Padova

Martina Caiazza

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento
di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi
Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

Giulio Calcagni

Cardiologia Pediatrica e Unità Complessa di Aritmie/Sincope,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

Federica Calì

Cardiologia Pediatrica e Unità Complessa di Aritmie/Sincope,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

Marco Canepa

Unità Cardiovascolare, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino,
Genova

Francesco Cappelli

Unità di Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze

Silvia Castelletti

NIHR University College London Hospitals Biomedical Research
Center, London, UK

Vincenzo Castiglione

Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Paolo Cerea

Dipartimento di Cardiologia, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano

Cristina Chimenti

Dipartimento di Scienze Cliniche, Anestesiologiche e
Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Roma

Annapaola Cirillo

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento
di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi
Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

Rodolfo Citro

UOSD Ecocardiografia A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi
d'Aragona, Salerno

Valentino Collini

Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Universitario "Santa Maria
della Misericordia", ASUFC, Università di Udine, Udine

Jacopo Costantino

Dipartimento di Scienze Cliniche, Anestesiologiche e
Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Roma

Monica De Gaspari

Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-
Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova, Padova

Annamaria Del Franco

Unità di Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze

Santo Dellegrottaglie

Unità di Imaging Cardiovascolare Avanzato, Ospedale Medico-Chirurgico Accreditato Villa dei Fiori, Acerra

Raffaello Di Taranto

Unità di Cardiologia, Ospedale St. Orsola, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

Alessandro Di Toro

Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari - IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

Gaetano Diana

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania “Luigi Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

Michele Emdin

Scuola Superiore Sant’Anna, Pisa

Silvia Favilli

Cardiologia Pediatrica, Ospedale Universitario Pediatrico Meyer, Firenze

Simona Fecarotta

Unità di Malattie Metaboliche, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli

Michela Ferrari

Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari - IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

Marianna Fontana

UCL CMR Department at the Royal Free Hospital and the National Amyloidosis Centre, University College, London, UK

Adelaide Fusco

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania “Luigi Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia.

Carlo Fumagalli

Unità di Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze

Andrea S. Giordani

Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-
Vascolari e di Sanità Pubblica, Università di Padova, Padova

Francesca Graziani

Dipartimento di Medicina Cardiovascolare, Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Massimo Imazio

Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Universitario “Santa Maria
della Misericordia”, ASUFC, Università di Udine, Udine

Ciro Indolfi

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi “Magna Graecia”,
Catanzaro

Francesca Romana Lepri

Cardiologia Pediatrica e Unità Complessa di Aritmie/Sincope,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Rosa Lillo

Dipartimento di Medicina Cardiovascolare, Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Giuseppe Limongelli

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento
di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania “Luigi
Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

Michele Lioncino

Cardiologia Pediatrica e Unità Complessa di Aritmie/Sincope,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Renzo Marcolongo

Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-
Vascolari e di Sanità Pubblica, Università di Padova, Padova

Martina Perazzolo Marra

Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova, Padova

Francesca Marzo

Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Infermi, Rimini

Alfredo Mauriello

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania “Luigi Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

Daniela Melis

Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Salerno, Salerno.

Marco Merlo

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontino (ASUGI) e Università degli studi di Trieste (UNITS)

Maria Chiara Meucci

Dipartimento di Medicina Cardiovascolare, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Serena Migliarino

Scuola di Specializzazione in Malattie dell’Apparato Cardiovascolare, Università Magna Graecia, Catanzaro

Emanuele Monda

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania “Luigi Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

Roberta Mussinelli

Unità di Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Beatrice Musumeci

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università Sapienza, Roma

Laura Obici

Unità di Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze

Iacopo Olivotto

Unità di Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze

Giancarlo Parenti

Unità di Malattie Metaboliche, Dipartimento di Scienze Mediche
Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università di Napoli Federico II,
Napoli

Rossella Parini

Centro per le Malattie Rare Dell'Adulto, ASST-Monza, Ospedale
San Gerardo, Monza

Vanda Parisi

Unità di Cardiologia, Ospedale St. Orsola, IRCCS Azienda
Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

Enrico Federico Perillo

Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche
Avanzate, Università di Napoli Federico II, Napoli

Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli
Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Giuseppe Palmiero

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento
di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi
Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

Stefania Paolillo

Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche
Avanzate, Università di Napoli Federico II, Napoli

Giovanni Parlapiano

Cardiologia Pediatrica e Unità Complessa di Aritmie/Sincope,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Francesco Maria Perulli

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università Sapienza, Roma

Maurizio Pieroni

Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Donato, Arezzo

Aldostefano Porcari

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Università di Trieste, Trieste

Luca Ragni

Cardiologia Pediatrica e Cardiopatie Congenite Dell'Adulto, Dipartimento di Medicina Cardio-Toracica e Vascolare, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

Roberta Romano

Unità di Malattie Metaboliche, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli

Maddalena Rossi

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Università di Trieste, Trieste

Marta Rubino

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli, Italia

Giovanni Santi

Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli studi di Trieste

Gioacchino Scarano

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

Maurizio Scarpa

Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Ospedale Universitario di Udine, Udine

Gianfranco Sinagra

Centro per la Diagnosi ed il Trattamento delle Cardiomiopatie,
Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria
Giuliano-Isontina (ASUGI), Università degli Studi, Trieste

Carmen Spaccarotella

Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche
Avanzate, Università di Napoli Federico II, Napoli

Paolo Spagnolo

Pneumologia, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e
Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova

Marco Tartaglia

Unità di Genetica Molecolare e Genomica Funzionale, Ospedale
Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

Giacomo Tini

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza
Università di Roma, UOC Cardiologia, Azienda Ospedaliera
Universitaria Sant'Andrea, Roma

Mario Urtis

Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari - IRCCS Fondazione
Policlinico San Matteo, Pavia

Giuseppe Vergaro

Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Federica Verrillo

Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Dipartimento
di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi
Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

Pier Filippo Vianello

Unità Cardiovascolare, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Chiara Zocchi

Unità di Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze



CARDIOMIOPATIE RARE

CAPITOLO 1

Introduzione

pag 19

CAPITOLO 2

L'importanza del team multidisciplinare

pag 00

CAPITOLO 3

Raccomandazioni per la diagnosi di cardiomiopatie rare

pag 00

CAPITOLO 4

Cardiomiopatie ipertrofiche

pag 00

- Work up diagnostico e guida al trattamento in età pediatrica
- Work up diagnostico e guida al trattamento in età adulta
- Imparare dai casi clinici

CAPITOLO 5

Cardiomiopatie dilatative

pag 00

- Work up diagnostico e guida al trattamento in età pediatrica
- Work up diagnostico e guida al trattamento in età adulta
- Imparare dai casi clinici

CAPITOLO 6

Cardiomiopatie restrittive

pag 00

- Work up diagnostico e guida al trattamento in età pediatrica
- Work up diagnostico e guida al trattamento in età adulta
- Imparare dai casi clinici

CAPITOLO 7

Cardiomiopatie aritmogene

pag 00

- Work up diagnostico e guida al trattamento in età pediatrica
- Work up diagnostico e guida al trattamento in età adulta
- Imparare dai casi clinici

CAPITOLO 8

Malattia di Fabry

pag 00

- Che cos'è la malattia di Fabry?
- Come viene trasmessa?
- Come si manifesta?
- Come fare la diagnosi?
- Come si cura?
- Imparare dai casi clinici

CAPITOLO 9

Amiloidosi cardiaca

pag 00

- Che cos'è l'Amiloidosi?
- Red flags: come e quando sospettare l'amiloidosi cardiaca
- Algoritmo diagnostico dell'amiloidosi cardiaca
- Il trattamento del paziente con ATTR
- Gestione delle comorbidità: ipotensione ortostatica, bradiaritmie, fibrillazione atriale, stenosi aortica e TAVI
- ATTR ereditaria: counselling genetico e gestione dei carriers
- Imparare dai casi clinici

CAPITOLO 10

Sarcoidosi

pag 00

- Che cos'è la Sarcoidosi?
- Come fare la diagnosi?
- Come trattarla?
- Imparare dai casi clinici

CAPITOLO 11

Malattia di Pompe

pag 00

- Che cos'è?
- Come si riconosce e come fare la diagnosi?
- Come si tratta: news su farmaci e sperimentazioni
- Counselling genetico e aspettativa di vita
- Imparare dai casi clinici

CAPITOLO 12

Mucopolisaccaridosi

pag 00

- Cosa sono?
- Come si riconoscono e come fare la diagnosi?
- Come si tratta: news su farmaci e sperimentazioni
- Counselling genetico e aspettativa di vita
- Imparare dai casi clinici

CAPITOLO 13

Sindrome di Noonan e RASopatie

pag 00

- Cosa sono?
- Come si riconoscono e come fare la diagnosi?
- Come si tratta: news su farmaci e sperimentazioni
- Counselling genetico e aspettativa di vita
- Imparare dai casi clinici

CAPITOLO 14

Le malattie mitocondriali e neuromuscolari

pag 00

- Le malattie mitocondriali
- Cosa sono?
- Come si riconoscono e come fare la diagnosi?
- Storia naturale e management
- Come si tratta: news su farmaci e sperimentazioni
- Le Malattie Neuromuscolari
- Cosa sono?
- Come si riconoscono e come fare la diagnosi?
- Storia naturale e management
- Come si tratta: news su farmaci e sperimentazioni
- Imparare dai casi clinici

Introduzione

Cristina Basso, Ciro Indolfi, Giuseppe Limongelli, Pasquale Perrone Filardi, Gianfranco Sinagra

C1

Le cardiomiopatie da sempre hanno attirato l'attenzione della comunità scientifica a causa della loro eziopatogenesi a tutt'oggi non del tutto definita, con un continuo dibattito sulla loro nosografia e tassonomia. Dopo la prima classificazione ufficiale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) nel 1980 ⁽¹⁾, quando la definizione è di cardiomiopia era quella di una "malattia del muscolo cardiaco ad eziologia sconosciuta", i progressi delle conoscenze e la scoperta di nuove entità hanno richiesto un aggiornamento della classificazione WHO nel 1995 ⁽²⁾.

Con l'applicazione sempre più diffusa di tecniche di biologia molecolare e la scoperta dell'eziologia di molte malattie, sia l'*American Heart Association* (AHA) che il gruppo di studio delle malattie del miocardio e del pericardio della Società Europea di Cardiologia (*European Society of Cardiology*, ESC) hanno pubblicato i loro "position statements" nel 2006 e 2007. L'ultima classificazione è del 2013 proposta dalla *World Health Federation*.

La classificazione WHO 1995. Con la scoperta di nuove cardiomiopatie, si è resa necessaria una revisione della classificazione del 1980. Le nuove entità che entravano a tutto diritto a far parte delle cardiomiopatie erano la cardiomiopia aritmogena del ventricolo destro (*Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy*, ARVC), descritta soprattutto grazie all'esperienza della morte improvvisa giovanile, e la cardiomiopia restrittiva primaria, descritta grazie all'esperienza dello scompenso cardiaco e del trapianto di cuore. A queste si aggiungeva il miocardio non compatto, entità che rimane a tutt'oggi molto discussa. Nella nuova classificazione WHO 1995, la cardiomiopia aritmogena e la cardiomiopia restrittiva sono state aggiunte alle forme primarie, mentre il miocardio non compatto è stato collocato nell'ambito delle "cardiomiopatie non classificate" ⁽²⁾.

Con il progredire delle conoscenze, nasceva l'esigenza di introdurre una nuova definizione di cardiomiopia intesa come "malattia del miocardio associata a disfunzione cardiaca". Alle forme secondarie, che nella classificazione degli anni '80 erano chiamate malattie specifiche del muscolo cardiaco, è stato dato il nome di "cardiomiopatie specifiche", e all'interno di questo gruppo è stata aggiunta la forma infiammatoria. Sebbene la classificazione del 1995 abbia dato un contributo significativo, ha d'altro canto, introdotto ambiguità come l'inclusione delle malattie croniche ischemiche, valvolari e ipertensive tra le cardiomiopatie specifiche. La diagnosi di esclusione di malattie coronariche, valvolari, congenite nonché di ipertensione sistemica e polmonare era e sarà di nuovo nelle successive classificazioni ribadita come "conditio sine qua non" per poter parlare di cardiomiopia.

Il position statement dell'American Heart Association 2006

La rimozione dalle cardiomiopatie specifiche delle forme ischemiche, ipertensive e valvolari viene chiaramente espressa nel documento dell'AHA del 2006⁽³⁾. Lo stesso documento per primo propone una nuova definizione e classificazione delle cardiomiopatie, basandosi sulla rapida evoluzione ed applicazione delle tecniche di biologia molecolare anche in cardiologia. Basti pensare che si identificava il primo gene coinvolto nella cardiomiopatia ipertrofica negli anni '90 e nella cardiomiopatia aritmogena negli anni 2000. Sul versante delle cardiomiopatie acquisite, si identificavano gli agenti infettivi virali più comunemente coinvolti nelle miocarditi grazie alla real time polymerase chain reaction (RT-PCR). Inoltre, l'esigenza di una revisione classificativa nasceva dalla necessità di includere nel concetto di disfunzione cardiaca anche quella elettrica, e non solo meccanica, dato che un cuore cardiomiopatico non si presentava necessariamente dilatato o ipertrofico. Le cardiomiopatie vengono quindi definite come “un gruppo eterogeneo di malattie del miocardio associate a disfunzione meccanica e/o elettrica che di solito (ma non sempre) presentano ipertrofia o dilatazione ventricolare inappropriata e sono dovute a una varietà di cause che spesso sono genetiche”.

Veniva reintrodotta la distinzione originaria in forme primarie e secondarie, considerando le cardiomiopatie primarie “quelle esclusivamente o prevalentemente confinate al muscolo cardiaco” e secondarie quelle con “interessamento miocardico come parte di disturbi sistemici (multiorgano) generalizzati”. Sulla base della eziologia, le cardiomiopatie primarie venivano quindi suddivise in tre sottogruppi principali, ovvero genetiche, acquisite e miste. Una sottoclassificazione delle cardiomiopatie in familiari/genetiche e non familiari/non genetiche è stata considerata di aiuto nell'orientare verso l'analisi e lo screening delle mutazioni genetiche⁽³⁾ (Tabella 1).

Tabella 1. AHA Cardiomiopatie secondarie

Infiltrative* Amiloidosi (primitiva, familiare autosomica dominante [†] , senile, forme secondarie) Malattia di Gaucher [†] Malattia di Hurler [†] Malattia di Hunter [†]
Accumulo[‡] Emocromatosi Malattia di Fabry [†] Glicogenosi [†] (tipo II, Pompe) Malattia di Niemann-Pick [†]
Tossicità Farmaci, Metalli pesanti, agenti chimici
Endomiocardiche Fibrosi Endomiocardica Sindrome da Ipereosinofilia (endocardite di Löeffler)
Infiammatoria (granulomatosi) Sarcoidosi
Endocrine Diabete mellito [†] Ipertiroidismo Ipotiroidismo Iperparatiroidismo Feocromocitoma Acromegalia
Cardiofaciale Sindrome di Noonan [†] Lentiginosi [†]

Neuromuscolari/neurologiche Atassia di Friedreich [†] Distrofia muscolare di Duchenne-Becker [†] Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss [†] Distrofia Miotonica [†] Neurofibromatosi [†] Sclerosi Tuberosa [†]
Deficit Nutrizionali Beriberi (tiamina), pellaagra, scorbuto, selenio, carnitina, kwashiorkor
Autoimmune/collagenopatie Lupus Eritematoso Sistemico Dermatomiostite Artrite Reumatoide Scleroderma Poliarterite nodosa
Disturbi Elettrolitici
Conseguenze della terapia antineoplastica Antracicline: doxorubicina (adriamicina), daunorubicina Ciclofosfamide Radiationi

*Accumulo di sostanze anomale tra i miociti (extracellulare).

[†]Origine Genetica (familiare).

[‡]Accumulo di sostanze anomale all'interno dei miociti (intracellulare).

La sfida dell'AHA è stata quella di incorporare tra le cardiomiopatie primarie genetiche anche le malattie elettriche con un cuore strutturalmente normale, le cosiddette canalopatie⁽³⁾. In altri termini, le cardiomiopatie si evolvevano in gruppo più ampio di malattie del cardiomiocita geneticamente determinate, che includeva non solo le condizioni già note caratterizzate da evidenti alterazioni morfo-funzionali del cuore, ma anche nuove condizioni con fenotipo puramente aritmico, in assenza di alterazioni strutturali (Figura 1).

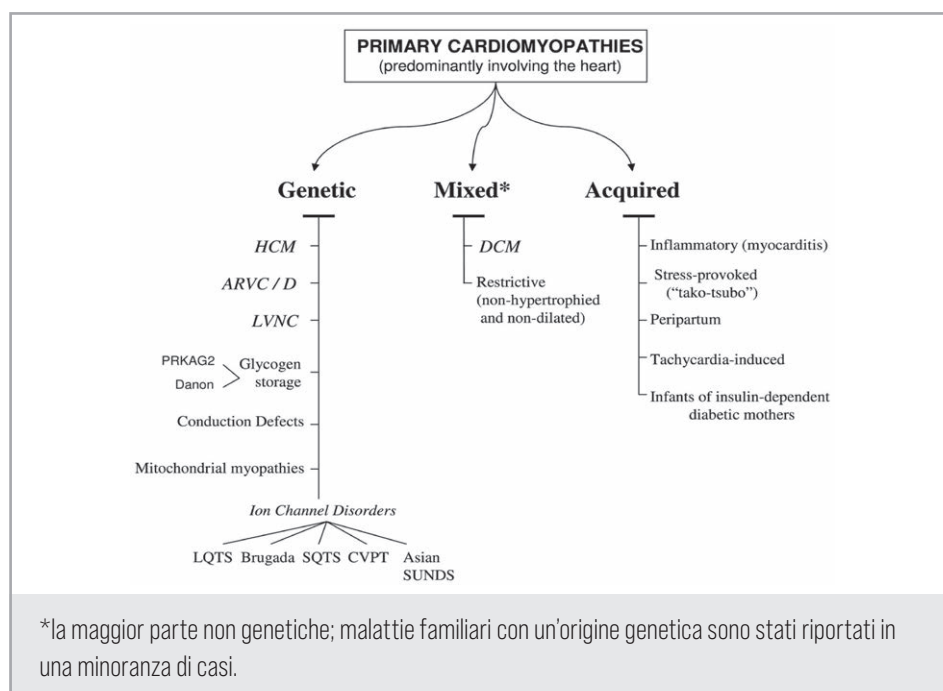


Figura 1. AHA Classificazione delle cardiomiopatie: Cardiomiopatie primitive (nella quali è da solo o prevalentemente coinvolto il miocardio).

Il position statement del Gruppo di Studio della European Society of Cardiology 2008

Nel 2008 l'ESC risponde con un documento che riafferma chiaramente quanto dichiarato dall'AHA: la cardiomiopatia è "una malattia in cui il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale in assenza di malattia coronarica, ipertensione, malattia valvolare e malattie cardiache congenite"⁽⁴⁾.

Pur accettando e rafforzando l'idea avanzata dall'AHA di dividere le cardiomiopatie in familiari/genetiche e non familiari/non genetiche, gli autori della task force europea abolivano la tradizionale divisione tra cardiomiopatie primarie e secondarie. Inoltre, non accettavano il concetto di pura disfunzione elettrica, escludendo così le malattie dei canali ionici e del sistema di conduzione dal novero delle cardiomiopatie. Nella classificazione dell'ESC, si riconoscevano così 5 tipi di cardiomiopatie, in base al fenotipo morfo-funzionale: ipertrofica, dilatativa, aritmogena, restrittiva e non classificata. Queste a loro volta potevano essere familiari o non familiari, indipendentemente dal fatto che il cuore fosse l'unico target della malattia⁽⁴⁾ (Figura 2).

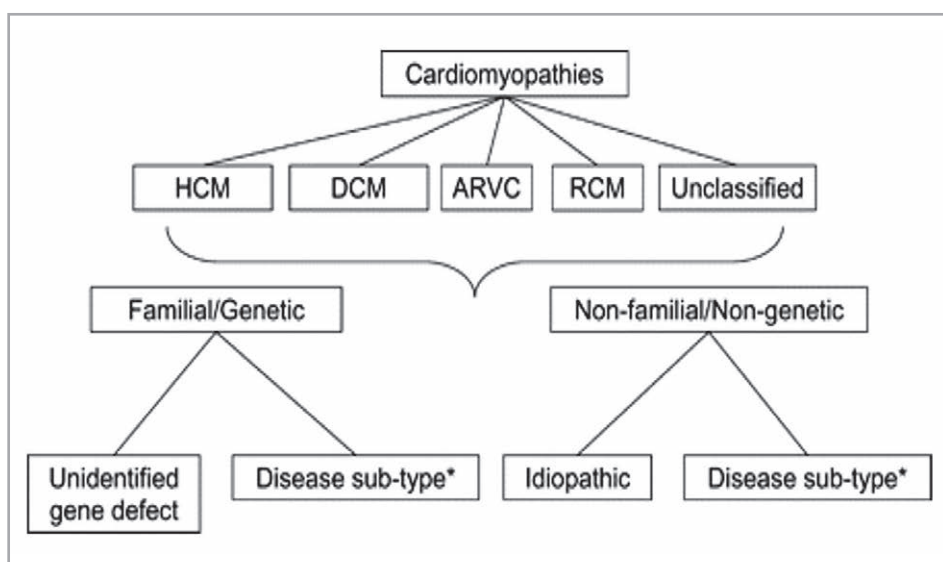


Figura 2. Classificazione ESC delle cardiomiopatie

Questo approccio è certamente una semplificazione di un complesso puzzle nosografico, che nasce dall'esigenza della pratica clinica laddove le cardiomiopatie sono a tutt'oggi definite su basi descrittive fenotipiche.

L'approccio clinico pragmatico porta però necessariamente a degli assunti potenzialmente equivoci. Ad esempio, non è affatto convincente perché la miocardite debba essere raggruppata tra le cardiomiopatie dilatative, quando è ben noto che può presentarsi solo con aritmie e dolore toracico, in assenza di dilatazione ventricolare e/o riduzione della frazione di eiezione che rappresentano una minoranza dei casi. Il position statement dell'ESC⁽⁴⁾, infine, considera ancora tra le forme non classificate la non compattazione e la Tako Tsubo, che oggi sono molto dibattute sia come cardiomiopatie sia anche come entità nosografiche.

La classificazione MoGe(s) del 2013

Nel corso degli ultimi decenni, con il diffondersi delle conoscenze sulle cardiomiopatie a carattere eredo-familiare e le loro basi genetiche, e la successiva implementazione di programmi di screening clinico delle famiglie e di counseling genetico, l’approccio multidisciplinare al paziente affetto da cardiomiopatia è diventato necessario. Oggi le cardiomiopatie sono sempre meno di “origine sconosciuta” e sempre più caratterizzabili sulla base di una eziologia genetica o acquisita. Su questa onda, nel 2013 la World Health Federation propone un nuovo sistema nosologico per le cardiomiopatie, un sistema complesso che incorpora oltre alla diagnosi fenotipica del cuore anche informazioni relative al coinvolgimento di altri organi ed apparati, la presenza di familiarità e modalità di trasmissione, le basi genetiche nelle forme familiari e non genetiche nelle forme sporadiche, ed infine la classe funzionale come lo stage ACC-AHA e la classe NYHA ⁽⁵⁾.

Si tratta di un modello classificativo ispirato al sistema TNM che viene usato in ambito oncologico. Sulla base di questa classificazione, una cardiomiopatia viene descritta mediante 5 attributi:

- (M): fenotipo morfo-funzionale,
- (O): organi coinvolti,
- (G): malattia genetica/familiare (o non familiare),
- (E): eziologia, genetica e non,
- (S): stage o stato funzionale in cui possono essere descritti lo stage ACC-AHA e la classe NYHA.

La nomenclatura proposta è supportata da un'applicazione web assistita e aiuta nella descrizione della cardiomiopatia in pazienti sintomatici o asintomatici e nei loro familiari quando si applicano test genetici.

Questa classificazione (Tabella 2) è quella che probabilmente meglio descrive il complesso delle patologie cardiomiopatiche e, forse proprio per questo, non ha mai veramente preso piede a livello clinico.

Tabella 2. Il sistema MOGE(S) versione 2.0.

M Morpho-functional Phenotype	(D) Dilated (H [Obs]) Hypertrophic obstructive (H [NON Obs]) Hypertrophic NON obstructive (R) Restrictive (A) ARVC (NC) LVNC <i>Overlapping (H+R), (D+A), (NC+H), (H+D), (D+NC) or more complex combinations such as (H+R+NC)</i> (E) Early, with type in parentheses (NS) Nonspecific phenotype (NA) Information non available (O) Unaffected (R EMB) Endomyocardial Fibrosis
O Organ/system Involvement	(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 involvement, e.g. in family members who are healthy mutation carriers; the mutation is specified in E and inheritance in G

G Malattia Genetica/ Familiare	(N) Family history Negative (U) Family history Unknown (AD) Autosomal dominant (AR) Autosomal recessive (XLR) X-linked recessive (XLD) X-linked dominant (XL) X-linked (M) Matrilineal (M) (DN) <i>De novo</i> (O) Family history not investigated (G) Genetic etiology when known, gene and mutation are specified using MIM symbols and mutation nomenclature; (OC) Obligate carrier (ONC) Obligated Non-Carrier (DN) <i>De novo</i> (Neg) Genetic test negative for the known familial mutation (NA) Genetic test not yet available (N) Genetic defect not identified (O) No genetic test, any reason (no blood sample, no informed consent, etc.). Genetic amyloidosis (G-A-TTR) or hemochromatosis (G-HFE).
E Etiological Annotation	<i>Non-genetic etiologies:</i> (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
S Stage	ACC-AHA stage, (A, B, C, D) represented as letter, NYHA class followed by NYHA class represented as Roman numeral (I, II, III, IV)

La descrizione del fenotipo morfo-funzionale (M) può contenere ulteriori informazioni utilizzando abbreviazioni standard, come **AVB** = blocco atrio-ventricolare; **WPW** = Sindrome di Wolf Parkinson White; **LQT** = prolungamento dell'intervallo QT; **FA** = fibrillazione atriale; **↓R** = basse tensioni ECG; **↓PR** = intervallo PR breve e altri segnali d'allarme clinici. Il coinvolgimento dell'organo (O) oltre al pedice H (per il cuore) dovrebbe essere ampliato per il coinvolgimento di **M** = muscolo scheletrico, **E** = occhio, sistema oculare, **A** = sistema uditivo, **K** = rene, **L** = fegato, **N** = Sistema nervoso, **C** = Cutaneo, **G** = Sistema gastrointestinale e altre comorbidità tra cui **MR** = Ritardo mentale. Genetica (G) descrive le informazioni disponibili sull'ereditarietà della malattia. Fornisce inoltre informazioni complete se la storia familiare non è provata o sconosciuta e se i test genetici non sono stati eseguiti o sono risultati negativi per la/le mutazioni identificate nella famiglia. L'annotazione eziologica (E) fornisce la struttura per la descrizione sintetica del gene e della mutazione specifica della malattia, nonché per la descrizione dell'eziologia non genetica. Quando non disponibile, la combinazione di (G) con (E) può comunque informare di una malattia genetica, supportando le strategie di monitoraggio familiare. L'annotazione funzionale opzionale o stadiazione (S) consente l'aggiunta dello stadio ACC-AHA, classe NYHA.

Tuttavia, la classificazione MOGEs appare la base ideale per una nuova classificazione delle cardiomiopatie, di cui si avverte l'esigenza clinica a dieci anni dall'ultima e dopo un significativo incremento delle conoscenze. La nuova classificazione non potrà sganciarsi completamente dal fenotipo, ma non potrà non tenere conto di tutta l'evoluzione in ambito di correlazione tra genotipo e fenotipo e difficilmente potrà ignorare la frontiera della medicina di precisione e alcuni strumenti emergenti come l'intelligenza artificiale.

BIBLIOGRAFIA

1. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-673.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarras I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841 - 842.
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. 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 - 1816.
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Khul U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Oankuweit 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 - 276. First published on October 4, 2007, doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
5. Arbustini E, Narula N, Dec GW, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 3;62(22):2046-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1644. Epub 2013 Nov 18. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan 21;63(2):191-4. PMID: 24263073.

Cardiomiopatie rare - L'importanza del team multidisciplinare

C2

Eloisa Arbustini, Mario Urtis, Davide Bondavalli, Michela Ferrari, Alessandro Di Toro

Introduzione

“The multidisciplinary approach to cardiomyopathies has the patients and their families at its heart” (From ESC Guidelines, 2023).

I termini multidisciplinare ed interdisciplinare sono oggi largamente impiegati nella comunicazione medico-scientifica e nella pratica medica assistenziale. In ambito di cardiomiopia (CMPtia), questi termini ricorrono frequentemente, implicando la partecipazione interattiva di più specialisti in discipline diverse ad un percorso diagnostico-terapeutico. Spesso, nel nostro modello assistenziale “disciplino-centrico” la multidisciplinarietà coincide con una “somma” di valutazioni cliniche da parte di specialisti coinvolti per co-morbidità o per presenza di tratti clinici non apparentemente correlati alla CMPtia. Alla guida dei work-up diagnostici-terapeutici multidisciplinari può trovarsi il cardiologo quando la prima manifestazione della malattia sia la CMPtia (Figura 1), oppure uno specialista in

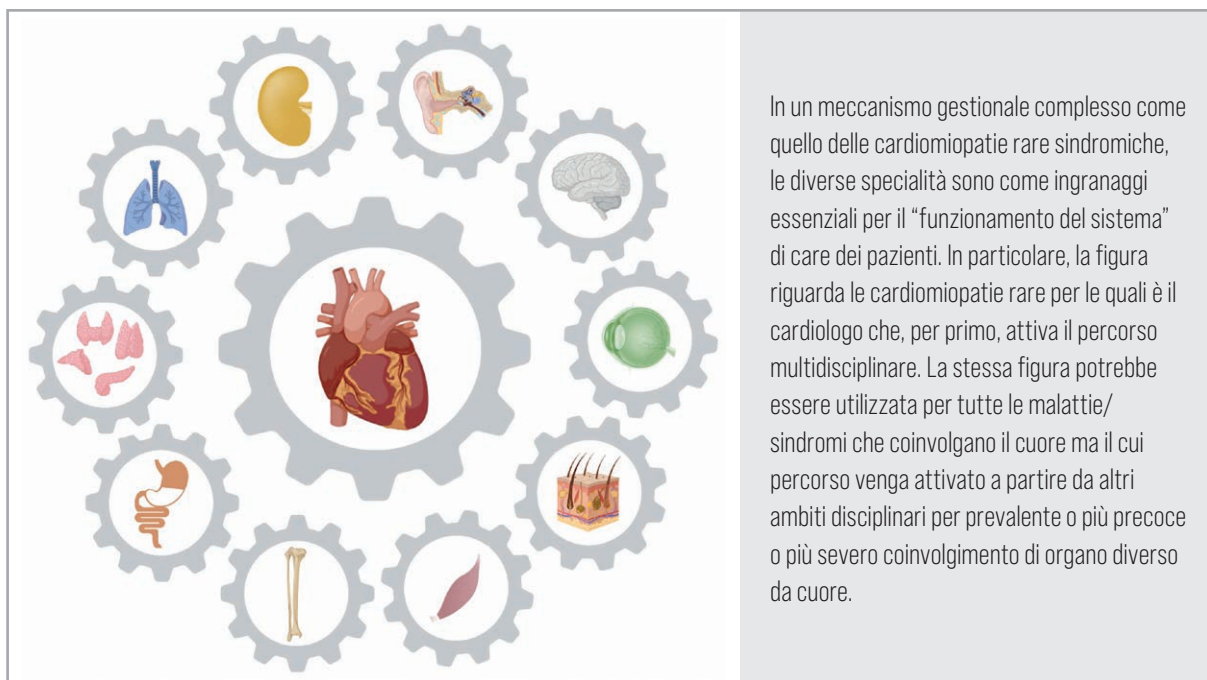


Figura 1. Potenziale coinvolgimento multi-organo/tessuto nelle cardiomiopatie.

altra disciplina (nefrologo, neurologo, gastro-enterologo, etc.) cui il paziente può afferire prima di giungere all'attenzione cardiologica; in questo caso il cardiologo entra nella gestione clinica del paziente in una fase diagnostica già avviata o magari completata dal collega. Questo può accadere, per esempio, in caso di CMPte in pazienti con malattie neuromuscolari, o in caso di sindromi complesse nelle quali le manifestazioni cliniche a carico dei vari organi ed apparati non coincidano con quelle della CMPte. Qualunque sia la fase in cui il cardiologo entra nel percorso diagnostico del paziente, la diagnosi di precisione della malattia (fenotipo e causa) è l'obiettivo primario cui tendere per ottimizzare la gestione del paziente, includendo quindi, quando necessari, percorsi malattia-specifici multidisciplinari.

In termini di CMPte "rare" la multi-inter-disciplinarietà assume un significato suo proprio, articolabile a diversi livelli e con interazioni disciplinari non tutte necessariamente obbligate nelle stesse fasi cliniche della storia naturale delle CMPte. Lo scopo di questo documento è quello di trasmettere una visione della multidisciplinarietà non già come una somma di discipline che collaborano separatamente, ciascuna nel proprio contesto, alla gestione di malattie complesse ma di una attività clinica partecipata ed integrata, guidata dalla centralità ed unicità del paziente e dalla diagnosi di precisione della malattia.

La Multidisciplinarietà

1) *La multidisciplinarietà "intradisciplinare"*. Pur potendo apparire un paradosso essendo la cardiologia di per sé una disciplina, all'interno della moderna cardiologia devono essere almeno riconosciute l'aritmologia clinica ed interventistica, l'emodinamica, l'imaging invasivo, la cardiologia interventistica coronarica e valvolare, l'ampio setting dello "scompenso" acuto e cronico, le CMPte e la cardio-trapiantologia. Ne sono testimonianza le unità operative semplici o dipartimentali sempre più numerose nei grandi ospedali e variamente denominate ma indicative dell'elevato livello di specializzazione sovra-disciplinare necessario per l'ottimizzazione di diagnosi e cure pertinenti ad aritmie, cardiopatia ischemica, valvulopatie e scompenso. Il cardiologo oggi, pur affrontando l'intero spettro dei fenotipi clinici cardiologici, si rivolge sempre più spesso ad ambiti super-specialistici che richiedono strutture e risorse dedicate e tecnologie avanzate ad elevata complessità gestionale governate da professionisti specificamente preparati.

2) *Esiste un livello di multidisciplinarietà "interdisciplinare" obbligata* che dipende dall'erogazione di servizi a loro volta ultra-specialistici: radiologia/imaging ad ampio spettro di sue ulteriori sovra-specializzazioni (medicina nucleare, RM, TAC, TAC-PET, SPECT), rianimazione e cardiocirurgia (e.g. assistenze ventricolari, trapianto cardiaco). Questo vale anche per la biochimica clinica considerata in genere come "servizio" trasversale che eroga informazioni contributive o essenziali per le diagnosi ed il monitoraggio (Tabella 1).

Per le CMPte rare può rendersi necessario l'espletamento di test biochimici che vadano oltre i test trasversali relativi ai biomarcatori di load ventricolare o di danno miocardico, e.g. BNP o NT-ProBNP e troponine ad elevata sensibilità (hsTns): raramente i laboratori di biochimica clinica erogano test diagnostici per dosaggi enzimatici in geno-copie rare di CMPte (per es. malattie da accumulo lisosomiale), limitandone l'applicazione ma anche la fruizione in ambito assistenziale ed

Tabella 1. Prestazioni variamente necessarie nei percorsi diagnostici per le cardiomiopatie.

Biochimica clinica per	Cardio-Radiologia	Genetica	Neuro-radiologia	Patologia cardiovascolare
Danno miocitario (hsTn)	Rx-routine	Visita genetica	RM cerebrale	BEM
«Overload» (peptidi natriuretici)	Ultrasuoni	Consulenza pre-test	Angio-TC	Cuori espantati
Dosaggi enzimatici	RM	Test genetico	RM funzionale	Campioni da Resezioni SIV
Markers muscolari*	TC	Se test genetico NGS: conferma seconda metodica	Angiografia cerebrale	Apici VS in VAD
Sistema Endocrino	PET	Interpretazione patogenicità varianti geniche	RM muscolo-scheletrica	Altri campioni cardio-chirurgici
Funzione renale	SPECT	Restituzione dei risultati del test	PET	Valvole cardiache
Funzione epatica	TC-PET	Consulenza post-test	SPECT	Campioni di vasi
Profilo lipidico e glucidico	Scintigrafia	Eventuale espansione del path genetico alle famiglie	Focused Ultrasound (FUS)	Endo-arteriectomie
Coagulazione	Angiografia	Studi di segregazione	CEUS	Biopsie extra-cardio

SIV = setto inter-ventricolare; VS = ventricolo sinistro; VAD = ventricular assist device

obbligando i clinici a percorsi più complessi e ad elevato costo (per es. il semplice dosaggio dell'attività enzimatica GLA in fenotipi ipertrofici che entrino in diagnosi differenziale per es. con Malattia di Fabry).

- 3) Per le cardiomiopatie rare la multi-inter-disciplinarietà non è la somma delle competenze e conoscenze ma è il vissuto integrato e partecipato di ogni fase del percorso clinico che, traendo reciproco beneficio dal contributo diretto di ciascuna specialistica, genera modelli di gestione personalizzata per ciascun paziente con CMPTia rara (Figura 1). In un futuro a breve termine una multidisciplinarietà “allargata” ad ambiti non primariamente biomedici entrerà, con forza sempre maggiore, a far parte dei complessi percorsi medici assistenziali e gestionali in generale, e, più specificamente per le CMPTie rare, si avvarrà di sviluppi in ambito di intelligenza artificiale (AI) (machine-learning e deep learning) con la lettura degli ECG, con i digital biomarker, l'imaging avanzato e l'integrazione multimodale delle informazioni derivanti dai diversi tools disponibili, e da sistemi/pipelines innovativi implementabili anche per la necessità crescente di aumentare la specificità diagnostica e di semplificare i percorsi, abbattere tempi e costi, a favore di un'offerta assistenziale ottimizzata e personalizzata. Ingegneri biomedici, fisici, matematici e chimici saranno progressivamente chiamati ad affiancare il cardiologo (così come altri specialisti) nella sua attività clinica: con l'aumento delle conoscenze aumenta non solo la complessità ma impone al cardiologo il governo dell'innovazione e dell'espansione tecnologica.

Multidisciplinarietà cardiomiopatia-specifica

Nelle recenti linee guida ESC 2023 ⁽¹⁾, la definizione di CMPtia rimane pressoché invariata rispetto a quella del 2008 ⁽²⁾. La multidisciplinarietà è una delle innovazioni formalmente introdotta dalle nuove linee guida. La diagnosi di precisione delle CMPtie rare (fenotipo e causa) comporta un percorso diagnostico guidato dal cardiologo clinico: dalla storia clinica individuale a quella della famiglia, ai sintomi e segni, al sospetto clinico, al piano diagnostico (quali esami, valutazioni imaging, e test biochimici), alla diagnosi basata sul fenotipo (ipertrofico, dilatativo ipocinetico e CMPtia ventricolare sinistra non dilatata, aritmogeno ventricolare destro e restrittivo). Il processo di *deep phenotyping* della “cardiomiopatia” nel singolo paziente può portare al sospetto di malattia genetica, come ormai consolidato per la maggior parte delle CMPtie, ed attivare quindi il cardiologo verso un percorso di genetica clinica e molecolare finalizzata all’identificazione della causa precisa (difetto genetico) della malattia nel paziente e alla valutazione delle relative famiglie ⁽³⁾.

L’attivazione del percorso genetico dipende dal clinico che è il primo ad informare il paziente (o suoi tutori) di questo percorso diagnostico che espande la multidisciplinarietà già introducendo la disciplina della genetica medica. La diagnosi di precisione di CMPtia rara non coincide solo con l’identificazione di una variante genica patogena o verosimilmente patogena in un gene malattia ⁽⁴⁾, ma con la corretta interpretazione del ruolo della variante identificata quale causa unica e sufficiente a spiegare il fenotipo osservato.

Insieme, cardiologo e genetista, attivano la prima visita di genetica medica che, spesso, nelle nostre realtà cliniche, si limita alla consulenza genetica “pre-test” ovvero un incontro paziente-genetista nel quale viene dapprima erogata l’informazione nel merito della possibile origine genetica della malattia e, successivamente, ricostruita la storia clinica della famiglia, generato l’albero genealogico e quindi richiesto al paziente se accetta il test genetico come strumento potenzialmente in grado di identificare con precisione la causa (il difetto genetico). A seconda del tipo di test proposto al paziente, da “*test single gene*” in caso di diagnosi clinica già sicura o altamente probabile (per es. amiloidosi cardiaca TTR già riconosciuta su fenotipo, patologia, imaging avanzato) a *pannelli multigene* inclusivi di tutti i geni malattia validati, a esoma clinico (WES) fino a whole genome sequencing (WGS) ⁽⁵⁾. Il paziente viene inoltre informato dell’importanza che lui/lei stesso/a estenda l’informazione ai parenti, almeno di primo grado e potenzialmente anche di secondo grado, nel merito del possibile percorso di genetica clinica e molecolare.

A questo punto ci sono almeno due strategie di gestione dello studio delle famiglie:

1. Eseguire il test genetico nel probando, identificare il difetto, e solo dopo aver identificato il difetto genetico, eseguire lo screening clinico dei parenti limitandolo solo ai portatori del difetto;
2. Attivare lo screening clinico dei parenti del probando, indipendentemente dai risultati del test genetico nel probando; di per sé lo screening clinico dei parenti può identificare membri affetti della famiglia, asintomatici, non ancora consapevoli della loro condizione. Quest’ultima strategia diventa uno strumento potente nelle mani del clinico anche per il possibile contributo all’interpretazione delle varianti geniche identificate aggiungendo dati essenziali relativi al range dei tratti fenotipici eventualmente associati allo stesso difetto genico in diversi membri della famiglia e alla segregazione del difetto con il fenotipo nella famiglia stessa (portatori di

difetto: affetti; non-carrier: non affetti/età)^(1,5). Questo è il modello attivo da oltre 30 anni presso il CMGCV dell'IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, ed è stato esportato presso altre realtà cliniche nazionali ed internazionali.

L'interdisciplinarietà per deep “phenotyping” e test genetico

È ormai quasi consolidata in tutti i centri di riferimento nazionali per CMPTie la pressoché immediata attivazione da parte del cardiologo del percorso genetico con richiesta di prima visita genetica o consulenza genetica. Il genetista clinico prescrive il test che viene eseguito in laboratori accreditati e certificati per questa funzione. Le implicazioni della scelta del tipo di test da erogare sono molteplici ed esulano dagli obiettivi di questa trattazione. Tuttavia, va specificato che l'erogazione di test diagnostici deve rispettare regole minime che includano i geni validati con livelli definitivi di evidenza o con livelli di grado “moderato”. Se l'opzione è un test WES, è necessario considerare sia l'informazione pre-test che la gestione nella fase post-test dei *secondary findings* come da linee guida ACMG v3.2⁽⁶⁾.

I risultati del test genetico devono essere correttamente interpretati per definire se la/le varianti geniche identificate siano classificabili come patogeniche, di significato incerto o benigne. Quindi una pipeline completa relativa al test genetico deve comprendere l'attività preanalitica, analitica, ed interpretativa, quest'ultima spesso svolta in collaborazione con esperti bioinformatici. I centri diagnostici nel nostro paese sono organizzati secondo modalità diverse:

- A) Valutazione clinica, prescrizione del test, fasi preanalitica ed analitica, analisi bioinformatica ed interpretazione dei risultati, tutte integrate nello stesso contesto assistenziale/ente, in un percorso in cui clinici, cardiologi, genetisti, personale di laboratorio e bioinformatici operino sinergicamente. Questa condizione ideale consente non solo un'integrazione continua, ma anche formazione e sviluppo partecipato delle conoscenze.
- B) Valutazione clinica e prescrizione in un ospedale/ambulatorio/centro clinico di riferimento; invio dei campioni per il test a laboratorio esterno alla struttura; passaggio dei dati grezzi ad un laboratorio di bioinformatica; restituzione dei risultati con interpretazione basata sui criteri ACMG in silico al centro clinico che a sua volta restituisce al paziente.
- C) Valutazione clinica e prescrizione in un ospedale/ambulatorio/centro clinico di riferimento; invio dei campioni per il test a laboratorio esterno che, fruendo di software commerciali di analisi ed interpretazione dei dati, restituiscono il risultato al centro clinico con interpretazione basata sui criteri ACMG *in silico*.

Interdisciplinarietà e cardiomiopatie isolate, non-sindromiche

La maggior parte delle CMPTie è primariamente ed unicamente una malattia del miocardio; il coinvolgimento extra-cardiaco può manifestarsi nel corso della storia naturale della malattia per es. con lo scompenso cardiaco, momento in cui l'integrazione multidisciplinare è richiesta per la gestione della condizione acuta più che per la CMPTia stessa. In questo contesto la multidisciplinarietà intradisciplinare

è un percorso obbligato rendendosi necessari per le diagnosi e la gestione, la partecipazione di emodinamisti, aritmologi, radiologi/cardioradiologi, fino a cardiocirurghi ed anestesisti-rianimatori in caso di evoluzione verso il trapianto, sempre con supporto di biochimica clinica per monitoraggio dei marcatori di overload e danno miocitario, e dell'imaging come contributore diagnostico e di stratificazione prognostica. È da includere tra le collaborazioni interdisciplinari la ginecologia sia per le pazienti con CMPTia peripartum che per le pazienti con CMPTia nota che intraprendano un percorso gravidanza. La gestione del percorso gravidanza sarà quindi partecipata da ginecologi, cardiologi ed eventualmente anestesisti in caso di parto cesareo programmato⁽¹⁾.

Interdisciplinarietà e cardiomiopatie sindromiche eredofamiliari

Sono numerose le sindromi eredo-familiari in cui la CMPTia costituisce una delle manifestazioni globali della malattia (Tabella 2). Le manifestazioni cardiache sono spesso le prime a portare il paziente all'attenzione clinica: il cardiologo per primo affronta le fasi diagnostiche della malattia anche quando precedenti segni e sintomi correlati alla stessa sindrome avevano già portato il paziente all'attenzione di altre specialistiche e la condizione sindromica non era stata riconosciuta. È tuttavia anche possibile che nelle forme sindromiche complesse la CMPTia non sia la prima manifestazione di malattia e che il cardiologo venga coinvolto solo in un secondo momento. Alcuni esempi clinici (malattie mitocondriali, malattie neuromuscolari, malattie lisosomiali e numerose sindromi dell'età pediatrica e adulta) possono illustrare la diversa combinazione di discipline necessarie per la loro gestione.

Malattie mitocondriali rare

Le malattie mitocondriali possono essere causate da difetti di geni nucleari a trasmissione mendeliana o da difetti del DNA mitocondriale a trasmissione matrilineare. Un esempio raro che rende immediata la comprensione della necessità di una gestione multi ed interdisciplinare è la CMPTia ipertrofica nei pazienti MELAS, in particolare la forma legata alla variante MT-TL1 m.3243A>G del DNA mitocondriale. Le manifestazioni cardiache compaiono dopo anni di sordità e diabete, miopatia anche non severa, insufficienza renale e stroke criptogenici. Nefrologi, neurologi, diabetologi, otorinolaringoiatri, oltre che radiologi e biochimici, insieme ai cardiologi sono chiamati a gestire una malattia che non solo è letale ma non ha accesso nemmeno ai programmi di terapia sostitutiva cardiaca o renale o cardio-renale, specie se diagnosticata in età adulta e in fase avanzata di malattia⁽⁷⁾.

Malattie neuromuscolari

L'esempio di più ampio impatto per prevalenza è invece quello delle CMPTie e malattie neuromuscolari, centinaia di malattie diverse, con cause genetiche diverse, che si manifestano anche con CMPTia o in esordio o nel corso della loro storia naturale. Nel primo caso (esordio) al cardiologo spetterà la diagnosi di precisione ed il coinvolgimento del neurologo; nel secondo caso sarà il neurologo che includerà il cardiologo nella gestione clinica globale del paziente e della sua famiglia⁽⁸⁾. I fenotipi cardiomiopatici anche tipicamente associati a difetti in geni malattia validati possono tuttavia essere

Tabella 2. Esempi di cardiomiopatie sindromiche rare e discipline potenzialmente afferenti alla loro gestione. L'elenco è largamente incompleto ed ha lo scopo di illustrare l'ampio spettro della multi-disciplinarietà necessaria per gestire queste malattie.

Malattia/ Sindrome	Fenotipo CMPtia	DISCIPLINE									
		Nefro- logia	Oculi- stica	Neurolo- gia	Pneumo- logia	Dermatolo- gia	ORL	Ortope- dia	Gastroente- rologia	Oncologia/ Ematologia	Endocrinolo- gia
MELAS	Non-obs HCM→DCM	X	X	X			X		X		X(D)
Fabry Disease	HCM	X	X	X	X	X	X		X	X	
POMPE	HCM			X	X		X		X		
Friedreich ataxia	HCM		X	X				X			X(D)
MYOG-CMP	DCM & HCM						X				
Mucopolisac- caridosi (e.g. SanFilippoA)	HCM	X	X	X	X	X	X	X	X		
Noonan (1-14) (e.g.type 1)	HCM	X	X	X	X	X	X	X		X	
Wolfram	HCM	X	X	X			X				X(D)
PXE	RCM	X	X	X		X			X		
XL-DCM (Dystrophin)	DCM			X							
LGMD (>40 types)	DCM			X							
Costello	HCM+CHD	X	X	X	X	X			X	X	
EYA-4 disease	DCM						X				
Alstrom	DCM	X	X	X	X	X	X	X	X		X(D)
Steinert (2 tipi); e.g. type1	Arrhythmo- genic	X	X	X					X		X

D = diabete; **CMP** = cardiomiopia; **ORL** = otorinolaringoiatria; **HCM** = cardiomiopia ipertrofica; **DCM** = cardiomiopia dilatativa;
RCM = cardiomiopia restrittiva; **CHD** = congenital heart disease

allelici a stessi loci e geni: per es. difetti in *MYH7* tipicamente associati a CMPtia ipertrofica possono causare miopatie come la Laing Distal Myopathy, autosomica dominante, primariamente descritta come miopatia distale late-onset, il cui spettro di tratti fenotipici può includere la cardiomiopatie dilatativa, oppure la miopatia congenita con accumulo di miosina (o sindrome scapolo-peroneale miopatica), sia autosomica dominante che autosomica recessiva, che sembra non tipicamente coinvolgere il cuore ma viceversa causare una sindrome muscolo-scheletrica-respiratoria.

Tra i fenotipi dilatativi (DCM): le cardio-distrofinopatie dilatative (fino al 6-7% di tutte le DCM consecutive nel maschio giovane-adulto⁽⁹⁾, le DCM da difetti dei geni del dystrophin associated complex, le DCM con difetti della conduzione sia autosomiche dominanti (cardiolaminopatie dilatative)⁽¹⁰⁾ che legate all’X (cardio-emerinopatie)⁽¹¹⁾. Il coinvolgimento muscolare può essere tardivo, di severità lieve o moderata, tale da non costituire una limitazione ai programmi di trattamento estremi come il trapianto.

Tra i fenotipi ipertrofici: le malattie da difetto di enzimi lisosomiali con accumulo di glicogeno o di glicosfingolipidi, la cui gestione richiede un ampio spettro di competenze multidisciplinari; la Friedreich syndrome, e le stesse mitocondriopatie, specie nelle fasi precoci, quando ancora l’evoluzione verso la dilatazione e la disfunzione sistolica non è presente. *Tra i fenotipi restrittivi:* le miopatie miofibrillari (desminopatie, BAGopatie, cardiomiopatie da difetti di *RBM20*), un capitolo in espansione, che si sta arricchendo grazie al deep phenotyping clinico delle CMR. *Tra i fenotipi aritmogeni* intesi come malattie neuromuscolari ad elevato rischio di aritmie ventricolari maligna/morte improvvisa, la distrofia miotonica di Steinert la cui diagnosi può precedere le aritmie; in questo caso tipicamente il paziente si rivolge al neurologo. Più raramente la prima manifestazione può coincidere con aritmie ventricolari maligne.

Numerosi fenotipi ipertrofici, dilatativi e restrittivi ma anche aritmogeni o il fenotipo LVNDC (Left Ventricular Non-Dilated Cardiomyopathy) recentemente specificato nelle nuove linee guida ESC⁽¹⁾, possono ricorrere in associazione a difetti genici che causano CMPtie rare in sindromi rare, e ciascuna diversa dall’altra per cause e manifestazioni cliniche o rischio, indipendentemente dalla apparente somiglianza del fenotipo cardiaco.

Malattie lisosomiali

Causate da difetti in geni che codificano per enzimi coinvolti nel metabolismo di vari substrati (fra le meglio caratterizzate quelle che interessano il metabolismo di sfingolipidi, glicogeno e mucopolisaccaridi), le malattie da accumulo lisosomiale sono un gruppo di patologie nelle quali la corretta gestione del paziente deve essere necessariamente multidisciplinare. Per alcune di esse sono ormai da anni disponibili terapie sostitutive che rendono ancor più importante una loro diagnosi precisa e tempestiva anche in ragione della tempo-dipendenza del danno d’organo causato dall’accumulo del substrato.

Fra le sfingolipidosi con potenziale interessamento cardiaco per le quali esiste terapia specifica vi è la malattia di Fabry. In base al tipo di variante patogenica nel gene *GLA*, che mappa sul cromosoma X e codifica per un enzima deputato al catabolismo delle sfingomieline, la malattia di Fabry può presentarsi con fenotipi clinici caratterizzati da esordio giovanile e manifestazioni sistemiche (fenotipo “classico”) o fenotipi ad esordio più tardivo (“late onset”) a prevalente se non esclusivo coinvolgimento cardiaco (mimante una CMPtia ipertrofica), renale, neurologico⁽¹²⁾.

Nel gruppo delle glicogenosi, caratterizzate in particolare da sofferenza muscolare ed interessamento multiorgano, è da ricordare la malattia di Pompe (GSD tipo II), che anche nella sua forma “late-onset”, LOPD, seppur molto più raramente che nella sua forma infantile, può coinvolgere il cuore determinando sviluppo di fenotipo ipertrofico. La patologia è causata da varianti patogeniche nel gene *GAA* che determinano assenza o deficit di attività enzimatica dell’enzima specifico. Anche la malattia di Pompe è attualmente trattabile con terapia enzimatica sostitutiva⁽⁸⁾. Tale opzione terapeutica non esiste invece per la malattia di Danon, rarissima glicogenosi legata all’X determinata da varianti patogenetiche nel gene *LAMP2* con interessamento soprattutto muscolare, epatico e cardiaco. Il fenotipo cardiaco è particolarmente severo e caratterizzato da grave ispessimento parietale. L’evoluzione ipocinetico-dilatativa e lo sviluppo di estesa fibrosi ventricolare accompagnata da aritmie ventricolari di difficile controllo può condurre al trapianto cardiaco in terza-quarta decade in particolare i soggetti di sesso maschile. La severità del fenotipo cardiaco e la diatesi aritmica possono comunque condizionare negativamente la prognosi anche dei soggetti di sesso femminile⁽¹¹⁾. L’interessamento cardiaco è presente anche in alcune mucopolisaccaridosi quali la sindrome di Morquio che a livello cardiaco può determinare ispessimento parietale ventricolare sinistro ed insufficienza diastolica⁽¹³⁾.

Multidisciplinarietà: una “quasi disciplina” necessaria per modellare i percorsi diagnostici assistenziali delle malattie rare

Numerosi fenotipi ipertrofici, dilatativi e restrittivi ma anche aritmogeni o il fenotipo LVNDC (Left Ventricular Non-Dilated Cardiomyopathy) recentemente specificato nelle nuove linee guida ESC⁽¹⁾, possono ricorrere in associazione a difetti genici che causano CMPte rare in sindromi rare, e ciascuna diversa dall’altra per cause e manifestazioni cliniche o rischio, indipendentemente dall’apparente somiglianza del fenotipo cardiaco. Imparare le modalità di gestione clinica partecipata multidisciplinare dovrebbe essere parte integrante della formazione medica, come strumento routinario di gestione delle malattie ad elevata complessità.

Ringraziamenti

Gli studi clinici e la ricerca sulle cardiomiopatie sono sostenuti da grant competitivi del Ministero della Salute, Progetti EU (EU Project INHERITANCE n. 241924) e MAGICA ONLUS.

BIBLIOGRAFIA

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;ehad194.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6.
3. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. 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 May;34(19):1448-58.
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24.
5. Arbustini E, Behr ER, Carrier L, van Duijn C, Evans P, Favalli V, et al. Interpretation and actionability of genetic variants in cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Council on cardiovascular genomics. *Eur Heart J*. 2022 May 21;43(20):1901-1916.
6. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023 Aug;25(8):100866.
7. Di Toro A, Urtis M, Narula N, Giuliani L, Grasso M, Pasotti M, et al. Impediments to Heart Transplantation in Adults With MELASMT-TL1:m.3243A>G Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Oct 11;80(15):1431-1443.
8. Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. Cardiac Phenotypes in Hereditary Muscle Disorders: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 13;72(20):2485-2506.
9. Diegoli M, Grasso M, Favalli V, Serio A, Gambarin FI, Klersy C, et al. Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 23;58(9):925-34.
10. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 7;52(15):1250-60.
11. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 22;64(3):304-18.
12. Favalli V, Disabella E, Molinaro M, Tagliani M, Scarabotto A, Serio A, et al. Genetic Screening of Anderson-Fabry Disease in Probands Referred From Multispecialty Clinics. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 6;68(10):1037-50.
13. John RM, Hunter D, Swanton RH. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. *Arch Dis Child*. 1990 Jul;65(7):746-9.



Raccomandazioni per la diagnosi di cardiomiopatie rare



Emanuele Monda, Giuseppe Limongelli

Introduzione

Le cardiomiopatie sono malattie del miocardio in cui il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente alterato in assenza di ipertensione arteriosa o di patologie valvolari, congenite o coronariche sufficienti a spiegare l'anomalia osservata⁽¹⁾.

Sebbene siano state considerate a lungo come patologie rare, è sempre più comune riscontrare pazienti affetti da cardiomiopatie in pratica clinica. Tuttavia, vi è un gruppo di patologie che interessano il muscolo cardiaco che sono rare per definizione, poiché ne sono affetti meno di 1 su 2,000 persone nella popolazione generale. Ciò che rende spesso complesso la diagnosi di tali condizioni è la loro capacità di mimare il fenotipo delle cardiomiopatie classiche, quali le cardiomiopatie ipertrofica, dilatativa, restrittiva, aritmogena del ventricolo destro, o la recente forma non-dilatativa del ventricolo sinistro proposta dalle recenti linee guida^(1,2). Diversi sono i termini utilizzati per descrivere tali condizioni, quali il termine genocopie (patologie causate da una mutazione genetica che mimano un'altra patologia genetica), fenocopie (patologie non genetiche che mimano una patologia genetica), o di cardiomiopatie secondarie. La adeguata conoscenza e identificazione di queste patologie è fondamentale in considerazione della disponibilità, in alcuni casi, di terapie eziologiche e della necessità di un management individualizzato^(2,3).

I pazienti affetti da cardiomiopatia rara possono giungere alla visita cardiologica specialistica attraverso diversi pathway⁽¹⁾, che includono:

- l'invio da parte del medico di medicina generale o del pediatra di libera scelta a seguito della identificazione di sintomi cardiologici o anomalie strumentali di riscontro occasionale (quali ad esempio l'identificazione di un elettrocardiogramma (ECG) anomalo durante uno screening di pre-partecipazione allo sport), o per la presenza di familiarità per cardiomiopatie o morte improvvisa;
- il referral da parte di un cardiologo generale o di un cardiologo pediatra, che ha identificato un fenotipo cardiologico comune, quali la presenza di scompenso cardiaco, valvulopatia o aritmie, ma che per la presenza di caratteristiche cliniche/strumentali sospette decide di approfondire l'iter diagnostico nel sospetto di una cardiomiopatia.

Iter diagnostico

La diagnosi di cardiomiopia, indipendente dal fenotipo, rappresenta quindi lo step iniziale di un processo diagnostico orientato verso l'identificazione dell'eziologia sottostante, che può essere genetica o acquisita. L'iter diagnostico è guidato dalla identificazione delle "red flags" (Tabella 1), cioè dalla eventuale presenza di manifestazioni cliniche o strumentali suggestive di una specifica eziologia, la cui identificazione permette di guidare gli esami di secondo e di terzo livello volti ad effettuare la diagnosi definitiva ^(4,5).

Il primo passo è, quindi, basato sulla valutazione di storia familiare e personale, esame obiettivo, esami di laboratorio, ECG ed ecocardiogramma, facendo particolare attenzione a identificare sintomi e segni suggestivi di una diagnosi specifica (Figura 1) ⁽⁵⁾.

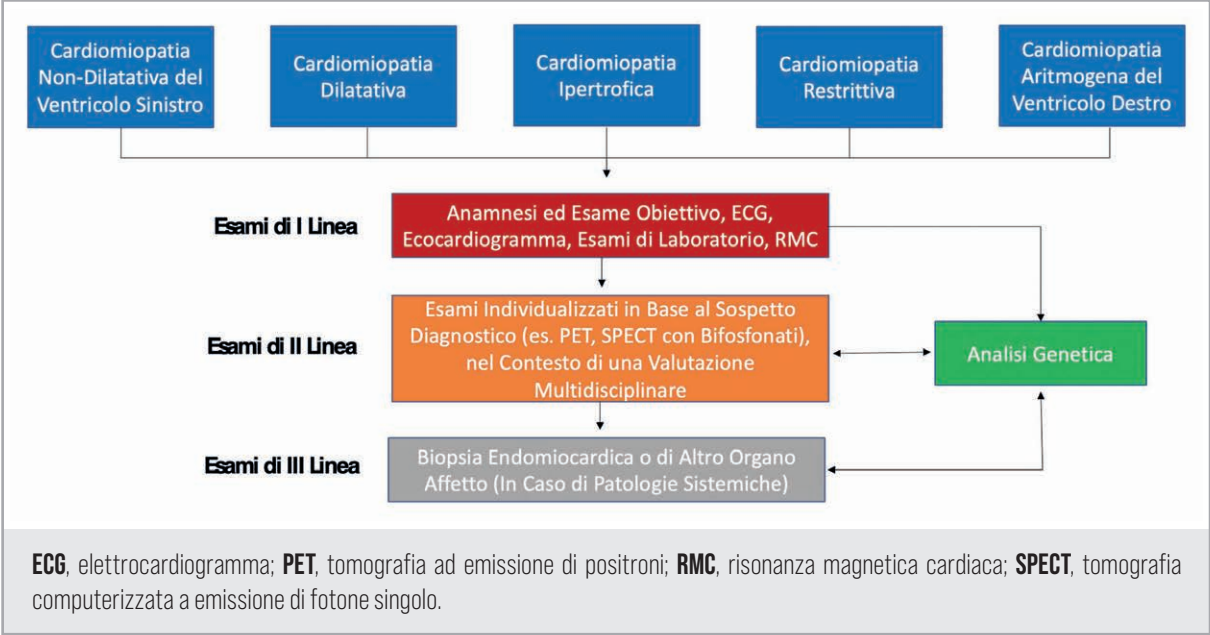


Figura 1. Iter diagnostico in paziente con diagnosi fenotipica di cardiomiopia.

Tabella 1. Esempi di red flags cliniche, laboratoristiche e di imaging che possono orientare il sospetto diagnostico verso eziologie specifiche.

Red flags	Patologie da sospettare
CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA	
1. Modalità di trasmissione	
Autosomica dominante	Sindrome di Noonan//Noonan con lentiggini multiple, Malattie mitocondriale (da mutazioni del DNA nucleare), Mutazioni sarcomeriche, Sindrome PRKAG2
Autosomica recessiva	Atassia di Friedreich, Malattia mitocondriale (da mutazioni del DNA nucleare)
Legata al cromosoma X	Malattia di Danon, Malattia mitocondriale (da mutazioni del DNA nucleare)
Matrilineare	Malattia mitocondriale (da mutazioni del DNA mitocondriale)

Red flags	Patologie da sospettare
1. Sintomi e segni	
Ritardo psicomotorio	Malattia mitocondriale, Sindrome di Noonan, Malattia di Danon
Ipoacusia neurosensoriale	Malattia mitocondriale, Sindrome di Noonan con lentiggini multiple
Deficit visivo	Malattia mitocondriale, Malattia di Danon
Disturbo dell'andatura	Atassia di Friedreich
Ipotonia	Malattia mitocondriale, Glicogenosi
Lentiggini multiple/macchie caffè-latte	Sindrome di Noonan con lentiggini multiple
2. Anomalie elettrocardiografiche	
Intervallo PR corto (<120 ms)	Glicogenosi, Malattia di Danon, Sindrome PRKAG2
Blocco atrioventricolare	Malattia di Danon
Ipertrofia ventricolare sinistra estrema (indice di Sokolow >50)	Malattia di Danon, Malattia di Pompe
Deviazione assiale estrema	Sindrome di Noonan
3. Anomalie ecocardiografiche	
Ipertrofia concentrica	Glicogenosi, Malattia di Danon
Ipocinesia globale	Malattie mitocondriale, Sindrome PRKAG2, Malattia di Danon
4. Esami di Laboratorio	
↑ CPK	Malattia mitocondriale, Glicogenosi, Malattia di Danon
↑ Transaminasi	Malattia mitocondriale, Glicogenosi, Malattia di Danon
Acidosi lattica	Malattia mitocondriale
Mioglobinuria	Malattia mitocondriale
Leucocitopenia	Sindrome di Barth
Ipoglicemia (in epoca neonatale)	Iperinsulinismo, Difetti dell'ossidazione degli acidi grassi, Malattia mitocondriale
CARDIOMIOPATIA DILATATIVA / NON-DILATATIVA DEL VENTRICOLO SINISTRO	
1. Modalità di trasmissione	
Autosomica dominante	Laminopatia, Emerinopatia, Distrofia miotonica
Autosomica recessiva	Sarcoglicanopatie, Sindrome di Carvajal
X-Linked	Emerinopatia, Distrofinopatia, Sindrome di Barth

Red flags	Patologie da sospettare
2. Sintomi e segni	
Ritardo psicomotorio	Distrofinopatia, Malattia mitocondriale, Distrofia miotonica
Ipoacusia neurosensoriale	Malattia mitocondriale, Mutazione di Epicardina
Deficit visivo	Distrofia miotonica
Disturbo dell'andatura	Distrofinopatia, Miopatia miofibrillare, Sarcoglicanopatia
Miotonia	Distrofia miotonica
Ipotonia	Distrofinopatia, Sarcoglicanopatia, Laminopatia, Distrofia miotonica
Iperpigmentazione cutanea	Emocromatosi
Cheratoderma palmoplantare, capelli lanosi	Sindrome di Carvajal
3. Anomalie elettrocardiografiche	
Blocco atrioventricolare	Laminopatia, Emerinopatia, Distrofia miotonica
Bassa ampiezza onda P/Paralisi atriale	Emerinopatia
Pattern pseudo-infartuale posterolaterale	Distrofinopatia
4. Anomalie ecocardiografiche	
Ipo-acinesia posterolaterale	Distrofinopatia
5. Esami di Laboratorio	
↑ CPK	Distrofinopatia, Laminopatia, Distrofia miotonica, Miopatia miofibrillare
↑ Saturazione transferrina/ ferritina	Emocromatosi
Acidosi lattica	Malattia mitocondriale
Mioglobinuria	Malattia mitocondriale
Leucocitopenia	Sindrome di Barth
CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA	
1. Modalità di trasmissione	
-	-
2. Sintomi e segni	
Iperpigmentazione cutanea	Emocromatosi
3. Anomalie elettrocardiografiche	
Blocco atrioventricolare	Desminopatia, Amiloidosi cardiaca

Red flags	Patologie da sospettare
4. Anomalie ecocardiografiche	
-	-
5. Esami di Laboratorio	
↑ Saturazione transferrina/ ferritina	Emocromatosi
CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA	
1. Modalità di trasmissione	
Autosomica Recessiva	Malattia di Naxos, Malattia di Carvajal
2. Sintomi e segni	
Cheratoderma palmoplantare, capelli lanosi	Malattia di Naxos, Malattia di Carvajal
3. Anomalie elettrocardiografiche	
-	-
4. Anomalie ecocardiografiche	
-	-
5. Esami di Laboratorio	
-	-

Esami di I livello

Anamnesi ed esame obiettivo

L'età è uno dei fattori più importanti da tenere in considerazione quando si sospetta una specifica causa di cardiomiopatia. Ad esempio, in un paziente che abbia una diagnosi fenotipica di cardiomiopatia ipertrofica, l'iter diagnostico e la diagnosi differenziale varia notevolmente se siamo di fronte da un neonato, ad un adolescente, ad una persona adulta o ad un anziano. Nel neonato dovremo escludere condizioni quali le patologie da accumulo di glicogeno o le patologie mitocondriali, mentre in un anziano aumenta la possibilità di identificare forme di amiloidosi sistemica ⁽²⁾. In considerazione della natura genetica di molte cardiomiopatie, un altro fattore fondamentale è la valutazione della storia familiare con la costruzione di un albero genealogico a tre o quattro generazioni, il quale ha l'obiettivo di identificare forme di trasmissione mendeliana (autosomico dominante, autosomico recessivo o legata al cromosoma X), e di identificare altri familiari affetti o che potrebbero essere a rischio di sviluppare la patologia. Elementi suggestivi della presenza di una cardiomiopatia in famiglia che andrebbero indagati sono la presenza di morte improvvisa, scompenso cardiaco su base non ischemica o ipertensiva, impianto di defibrillatori, o presenza di malattie sistemiche. La modalità di trasmissione può

orientare il sospetto diagnostico. Ad esempio, in un paziente con cardiomiopatia dilatativa la presenza di una modalità di trasmissione legata al cromosoma X, in particolare se associata ad interessamento muscolare, può orientare verso una distrofia muscolare di Becker/Duchenne, oppure una modalità di trasmissione autosomico recessivo in un paziente con cardiomiopatia ipertrofica può orientare verso una patologia da accumulo (quali la malattia di Pompe) o di una patologia mitocondriale (quale la atassia di Friedreich)⁽⁶⁾.

L'esame obiettivo ha un ruolo fondamentale nell'orientare il sospetto diagnostico in un paziente con cardiomiopatia, in quanto spesso pazienti con eziologie specifiche possono avere manifestazioni extra-cardiache la cui identificazione può essere cruciale nel guidare la diagnosi. Ad esempio, la presenza di ritardo cognitivo in un paziente con cardiomiopatia ipertrofica può orientare verso la sindrome di Noonan o la sindrome di Danon⁽⁶⁾, la presenza di tunnel carpale verso l'amiloidosi sistemica, e così via.

Elettrocardiogramma

L'ECG a 12 derivazioni è spesso il primo test che fa sospettare la possibilità di una cardiomiopatia ed alcune caratteristiche tipiche possono orientare la diagnosi eziologica^(1,5). Sebbene l'ECG possa essere normale in una piccola proporzione di pazienti affetti, le anomalie ECGgrafiche sono comuni in tutti i tipi di cardiomiopatie e possono anche precedere lo sviluppo di alterazioni morfologiche e funzionali evidenti agli esami di imaging. Anomalie ECGgrafiche specifiche, soprattutto quando associate all'età alla diagnosi, pattern di ereditarietà e manifestazioni cliniche e di imaging associate, forniscono elementi spesso cruciali. Ad esempio, in un paziente con cardiomiopatia ipertrofica, la presenza di un intervallo PR corto (inferiore ai 120 ms, spesso in assenza di pre-eccitazione ventricolare) è suggestivo di alcune eziologie specifiche, quali la malattia di Danon, la malattia associata a mutazioni di *PRKAG2*, le malattie mitocondriali e la malattia di Fabry⁽⁵⁾. Allo stesso modo, la presenza di blocchi atrioventricolari può orientare verso l'amiloidosi, o la malattia di Fabry o la malattia associata a mutazioni di *PRKAG2* in fase avanzata⁽⁵⁾. Altri esempi sono la presenza di deviazione assiale estrema, che deve orientare verso la malattia di Noonan, o la presenza di onde Q profonde in assenza di coronaropatia deve orientare verso l'amiloidosi cardiaca.

Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio di routine hanno lo scopo di identificare la presenza di manifestazioni extra-cardiache che possono essere riscontrate in paziente con eziologie specifiche con interessamento sistemico o multiorgano. Gli esami di I linea raccomandati sono l'emocromo, gli esami di funzionalità renale ed epatica, gli elettroliti sierici, la creatin chinasi sierica (CK), l'esame delle urine con valutazione della proteinuria⁽²⁾. Eventuali altri esami laboratoristici variano a seconda del fenotipo cardiaco e dal sospetto diagnostico.

Una CK sierica persistentemente elevata può essere suggestiva di miopatie o disturbi neuromuscolari comprese le distrofinopatie (quali la distrofia muscolare di Becker o di Duchenne), le laminopatie, le desminopatie o le miopatie miofibrillari⁽⁷⁾. Livelli sierici elevati di sideremia e ferritinemia possono suggerire una diagnosi di emocromatosi, mentre il riscontro di acidosi lattica, mioglobinuria, e la leucocitopenia può essere

indicativa di malattie mitocondriali ⁽²⁾. Esami di II livello, quale il dosaggio della carnitina, acetilcarnitina, acidi organici sierici ed urinari, possono essere utili per la diagnosi di forme specifiche di malattie mitocondriali o metaboliche. Infine, sempre più frequente è l'utilizzo del dosaggio dell'attività plasmatica di alcuni enzimi, quale l'alfa-galattosidasi o l'alfa-glucosidasi, da prelievo ematico o mediante dried blood spot (DBS) per la diagnosi di alcune patologie da accumulo, quali la malattia di Fabry o la malattia di Pompe.

Ecocardiogramma

L'ecocardiogramma transtoracico bidimensionale rappresenta l'esame di imaging di primo livello per la diagnosi ed il follow-up dei pazienti con cardiomiopatia. Essa fornisce informazioni riguardanti il fenotipo della cardiomiopatia, la struttura e la funzione delle camere cardiache, così come degli apparati valvolari e dei vasi. Alcuni fenotipi ecocardiografici sono stati identificati come fortemente associati ad eziologie specifiche, quali:

- fenotipo infiltrativo: le caratteristiche ecocardiografiche che devono orientare il sospetto di una patologia infiltrativa (in particolare dell'amiloidosi cardiaca) sono l'ipertrofia biventricolare con coinvolgimento della parete libera del ventricolo destro, un aumento degli spessori dei lembi valvolari e del setto interatriale e la presenza di versamento pericardico circonferenziale di grado lieve. Un altro elemento spesso osservato con lo speckle tracking è la presenza dell'apical sparing pattern, ossia la presenza di una riduzione della funzione longitudinale del ventricolo sinistro che tende ad interessare maggiormente i segmenti basali e medi, risparmiando relativamente l'apice ventricolare. Anomalie funzionali includono la presenza di disfunzione diastolica di grado moderato o severo (pattern restrittivo) o la progressiva riduzione della funzione sistolica globale nelle fasi avanzate di patologia ⁽⁸⁾;
- ipertrofia ventricolare massiva in età pediatrica: la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra massiva (definita da uno spessore ventricolare sinistro massimo superiore a 30 mm o da uno z-score >20) in un paziente pediatrico è di comune riscontro in pazienti con malattie metaboliche o d'accumulo, quali la malattia di Pompe in età neonatale e la malattia di Danon in età adolescenziale ⁽²⁾;
- ipertrofia ventricolare concentrica con disfunzione sistolica: l'ipertrofia concentrica è di comune riscontro nelle patologie metaboliche, da accumulo, infiltrative e mitocondriali. Tali diagnosi diventano più probabili se all'ipertrofia concentrica si associa la presenza di disfunzione ventricolare. In queste situazioni, l'età rappresenta un elemento fondamentale per guidare il sospetto diagnostico ⁽⁶⁾. Ad esempio, l'osservazione in un neonato o di un adolescente di un ventricolo sinistro con severa ipertrofia ventricolare concentrica e ridotta frazione di eiezione deve far sospettare la presenza di una patologia mitocondriale o da accumulo ⁽⁶⁾. Un fenotipo simile in un paziente in età avanzata deve far sospettare l'amiloidosi cardiaca.

Risonanza magnetica cardiaca

Il contributo addizionale della risonanza magnetica cardiaca alla diagnosi sia fenotipica che eziologica deriva dalla maggiore risoluzione spaziale e di contrasto rispetto all'esame ecocardiografico, senza la necessità di dipendere dalla presenza

di finestre acustiche anatomiche. Inoltre, un elemento fondamentale aggiuntivo è la possibilità di studiare la caratterizzazione tissutale. La combinazione di questi elementi fa sì che la risonanza magnetica cardiaca possa dirimere importanti quesiti di diagnostica differenziale e identificare forme specifiche di cardiomiopatie. La valutazione iniziale di routine dovrebbe comprendere le sequenze cine, le sequenze T2-pesate, il T1 mapping pre- e post-contrastografico, e di *late gadolinium enhancement* (LGE)⁽¹⁾. Quando si sospetta l'emocromatosi le sequenze T2* dovrebbe essere acquisite. Alcuni elementi di risonanza magnetica cardiaca orientano fortemente l'iter diagnostico.

Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, la presenza di LGE localizzato nella parete posterolaterale associato o meno alla presenza di ipertrofia ventricolare concentrica o di un valore di T1 nativo ridotto deve orientare verso la malattia di Fabry. Al contrario, la presenza di un LGE diffuso e di aumentati valori di T1 nativo è suggestivo di amiloidosi cardiaca.

Nei pazienti con cardiomiopatia non-dilatativa del ventricolo sinistro è possibile riscontrare la presenza di un ring-like pattern, cioè la presenza di LGE mid-wall e/o epicardico con distribuzione concentrica⁽¹⁾. Tale pattern è stato spesso osservato nei pazienti con varianti patogeniche a carico dei geni *DSP*, *FLNC* e *DES*⁽¹⁾. Al contrario, la presenza di un LGE settale mid-wall in pazienti con il medesimo fenotipo deve orientare il sospetto diagnostico verso una laminopatia.

Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa un pattern specifico può essere osservato nei pazienti con sarcoidosi, in cui è possibile riscontrare la presenza di un LGE subepicardico e mid-wall localizzato a livello del setto basale e che talvolta può estendersi alla parete inferolaterale e al ventricolo destro. Come menzionato in precedenza bassi valori alle acquisizioni T2* orientano verso l'emocromatosi.

Esami di II livello

Tomografia computerizzata ed esami di medicina nucleare

Gli esami di imaging di II livello, che includono la tomografia computerizzata (TC) e gli esami di medicina nucleare, quali la tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPECT) e la tomografia ad emissione di positroni (PET), sono indicati in un sottogruppo di pazienti con cardiomiopatia. La SPECT con bifosfonati è particolarmente utile per la diagnosi eziologica di amiloidosi cardiaca, permettendo di effettuare una diagnosi non invasiva di amiloidosi cardiaca da transtiretina in presenza di una significativa captazione del radiofarmaco a livello cardiaco in assenza di esame sierologici suggestivi di una patologia monoclonale. La PET con FDG è utile nella identificazione di infiammazione miocardica associata alla sarcoidosi in fase attiva; tuttavia, un esame negativo non esclude la diagnosi di sarcoidosi in fase non attiva.

La TC è prevalentemente utilizzata nei pazienti con sospetto di cardiomiopatia dilatativa o non-dilatativa del ventricolo sinistro allo scopo di escludere una eziologia ischemica della dilatazione e/o disfunzione ventricolare sinistra. In età pediatrica, la TC può essere utile per escludere malformazioni vascolari congenite (quale l'anomala origine dell'arteria coronarica sinistra dall'arteria polmonare). Inoltre, la TC può essere utile per fornire informazioni aggiuntive riguardanti comorbidità polmonari, pericardiche o deformità toraciche.

Esami di III livello

Biopsia endomiocardica

L'uso della biopsia endomiocardica varia enormemente tra i diversi centri ed il suo utilizzo per la diagnosi di cardiomiopatie si è ridotto notevolmente grazie all'avvento di esami di imaging di elevata risoluzione e della diffusione dell'utilizzo del test genetico, che permettono di fare una diagnosi non invasiva nella maggior parte delle condizioni. Tuttavia, in alcuni casi la biopsia endomiocardica continua a rappresentare l'esame gold standard per alcune condizioni specifiche quali l'amiloidosi e la sarcoidosi. Le indicazioni alla biopsia endomiocardica sono state recentemente riassunte in un position paper della Associazione Scompenso Cardiaco (HFA) della Società Europea di Cardiologia (ESC) in associazione con la Società Americana di Scompenso Cardiaco e della Società Giappone di Scompenso Cardiaco⁽⁹⁾.

In caso di patologie con interessamento extracardiaco, la biopsia può essere effettuata a livello degli organi interessati, rappresentato così un'alternativa alla biopsia endomiocardica. Ad esempio, la biopsia muscolare scheletrica può essere considerata nei pazienti con cardiomiopatia ed elevazione cronica dei livelli di CK o in presenza di sintomi di impegno muscolare.

Analisi genetica

L'analisi genetica è diventata parte integrante dell'iter diagnostico in pazienti con cardiomiopatia (10). L'analisi genetica di I linea dovrebbe essere focalizzata ricercando varianti patogeniche a carico di geni fortemente associati allo sviluppo di cardiomiopatia. Se l'analisi genetica iniziale non identifica la causa, ma è ancora presente un forte sospetto di una patologia monogenica mendeliana, l'estensione dell'analisi genetica che includa geni più rari e la cui evidenza di associazione con il fenotipo di interesse è meno studiata può essere indicata. Una volta che si sia identificata la presenza di una variante patogenica associata a quel determinato fenotipo nel probando, dovrà seguire l'analisi genetica a cascata a carico dei familiari di I grado al fine di identificare altri individui a rischio di sviluppare la patologia.

L'analisi genetica in un individuo affetto da cardiomiopatia è raccomandata allo scopo di confermare la diagnosi, fornire dati relativi alla prognosi e guidare il management del paziente. L'analisi genetica è inoltre indicata anche nei casi in cui non si è un netto beneficio a carico del paziente in termini di diagnosi, prognosi o management, ma l'identificazione di una base genetica possa essere utile nel guidare l'iter diagnostico ed il management dei familiari.

L'analisi genetica deve essere sempre preceduta e seguita da un adeguato counselling genetico, che abbia lo scopo di aiutare i pazienti a comprendere i possibili benefici e limiti del test genetico, il suo impatto sulla diagnosi e gestione del paziente e le possibili ripercussioni sui familiari. Il counselling genetico dovrebbe essere effettuato da un operatore sanitario che abbia un training specifico, quale un genetic counsellor o un genetista clinico. In questo contesto, l'attenzione al supporto psicologico ha un ruolo chiave in considerazione della natura progressiva di morte cardiomiopatie e del possibile rischio di morte improvvisa ad esso associato.

Il “Cardiomiopathy Team”

Come per altri ambiti della cardiologia, il concetto di un team multidisciplinare dedicato sta emergendo come la migliore strategia per raggiungere in modo più efficace ad una diagnosi eziologia e personalizzare il trattamento in pazienti con cardiomiopatie. La varietà di eziologie esistenti, le differenti presentazioni cliniche e il progressivo sviluppo di nuove terapie determina un grado di complessità che spesso supera l'esperienza e la competenza del singolo specialista. Ciò è particolarmente evidente nel setting pediatrico, soprattutto in quello neonatale, in considerazione dell'elevata prevalenza di cardiomiopatie non-sarcomeriche, oppure in presenza di patologie multiorgano, quali le patologie da accumulo o infiltrative, la cui gestione richiede il coinvolgimento di molteplici specialisti. Ne segue che il team multidisciplinare deve comprendere diverse figure, quali il cardiologo, il cardiologo pediatrico, il genetista medico e il genetic counsellor, il cardiocirurgo, l'elettrofisiologo, l'emodinamista, e diversi altri specialisti in base alla diagnosi o al sospetto diagnostico effettuato. Ad esempio, nei pazienti con amiloidosi AL, un ruolo chiave è svolto dall'ematologo, che ha l'obiettivo di guidare il trattamento ed il follow-up. In aggiunta, specifici management possono essere richiesti in condizioni delicate, quali la gravidanza o il referral per il trapianto cardiaco.

Conclusioni

Le cardiomiopatie possono avere una base genetica o non genetica. La corretta identificazione della eziologia sottostante il fenotipo di cardiomiopatia ha un ruolo essenziale nel guidare il management. L'iter diagnostico deve quindi essere basato sulla ricerca di elementi clinici, laboratoristici o di imaging che possano orientare la diagnosi verso una eziologia specifica.

BIBLIOGRAFIA

1. Arbello E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;ehad194.
2. Limongelli G, Adorisio R, Baggio C, Bauce B, Biagini E, Castelletti S, et al. Diagnosis and Management of Rare Cardiomyopathies in Adult and Paediatric Patients. A Position Paper of the Italian Society of Cardiology (SIC) and Italian Society of Paediatric Cardiology (SICP). *Int J Cardiol*. 2022 Jun 15;357:55-71.
3. Monda E, Bakalakos A, Rubino M, Verrillo F, Diana G, De Michele G, et al. Targeted Therapies in Pediatric and Adult Patients With Hypertrophic Heart Disease: From Molecular Pathophysiology to Personalized Medicine. *Circ Heart Fail*. 2023 Aug;16(8):e010687.
4. Limongelli G, Monda E, Tramonte S, Gagnano F, Masarone D, Frisso G, et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2020 Jan 15;299:186-191.
5. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. 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 May;34(19):1448-58.
6. Monda E, Rubino M, Lioncino M, Di Fraia F, Pacileo R, Verrillo F, et al.. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Non-sarcomeric Causes. *Front Pediatr*. 2021 Feb 25;9:632293.
7. Lioncino M, Monda E, Caiazza M, Simonelli V, Nesti C, Mauriello A, et al. Combined Clinical, Molecular, and Muscle Biopsy Approach to Unveil Prevalence and Clinical Features of Rare Neuromuscular and Mitochondrial Diseases in Patients With Cardiomyopathies. *Circ Genom Precis Med*. 2023 Aug;16(4):412-414.
8. Monda E, Palmiero G, Lioncino M, Rubino M, Cirillo A, Fusco A, et al. Multimodality Imaging in Cardiomyopathies with Hypertrophic Phenotypes. *J Clin Med*. 2022 Feb 7;11(3):868.
9. Seferović PM, Tsutsui H, McNamara DM, Ristić AD, Basso C, Bozkurt B, et al. Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jun;23(6):854-871.
10. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022 Sep 1;24(8):1307-1367.

1. Work-up diagnostico e guida al trattamento in età pediatrica

Emanuele Monda, Silvia Favilli, Giuseppe Limongelli

Work-up diagnostico

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è una malattia del miocardio caratterizzata da ipertrofia del ventricolo sinistro non spiegata esclusivamente da condizioni di sovraccarico emodinamico, quali stenosi valvolari, ipertensione arteriosa o cardiopatie congenite⁽¹⁾. La CMI è un comune malattia genetica negli adulti, con una prevalenza stimata di 1:500⁽¹⁾. Al contrario, è raro il suo esordio in età pediatrica ed è associata ad un elevato tasso di morbidità e mortalità⁽²⁾.

La CMI ad esordio pediatrico rappresenta un gruppo più eterogeneo di patologie. Sebbene le mutazioni a carico di geni codificanti proteine del sarcomero rappresentino la causa più comune di CMI, diverse altre cause possono essere osservate, quali gli errori congeniti del metabolismo (ad esempio, malattie da accumulo di glicogeno, malattie da accumulo lisosomiale e disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi), malattie neuromuscolari (ad esempio, l'ataxia di Friedreich), sindromi malformative (quali le RASopatie) e malattie mitocondriali⁽³⁾.

La diagnosi di CMI in età pediatrica richiede la dimostrazione di uno spessore parietale massimo del ventricolo sinistro superiore a 2 deviazioni standard dalla media prevista per quell'età e quel sesso in una popolazione sana di riferimento⁽⁴⁾. Secondo le linee guida dell'American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC), la diagnosi di CMI in età pediatrica nei bambini richiede uno spessore parietale massimo maggiore di 2 deviazioni standard dalla media nei pazienti con una storia familiare positiva per CMI o un test genetico positivo per la presenza di una variante patogenica a carico di un gene associato alla CMI o la presenza di un valore superiore a 2.5 deviazioni standard in assenza di tali criteri⁽⁵⁾. Tuttavia, soglie di Z score specifiche non sono state standardizzate in modo indipendente.

L'ultima classificazione delle cardiomiopatie in età pediatrica dell'AHA⁽⁶⁾ ha classificato la CMI come primaria, se una mutazione nei geni sarcomerici rappresenta la causa del disturbo, e secondaria, se il disturbo è associato ad una causa non-sarcomerica.

Nella CMI non-sarcomerica, nonostante l'aumento degli spessori del ventricolo sinistro possa simulare quello osservato nella forma sarcomerica, la fisiopatologia, storia naturale e trattamento sono differenti. Pertanto, nei soggetti che raggiungono la diagnosi fenotipica di CMI, l'identificazione dell'eziologia sottostante diventa cruciale per guidare il management⁽⁷⁾. Per identificare precocemente l'eziologia della CMI, l'identificazione di marcatori clinici (ottenuti mediante analisi del pedigree, esame

obiettivo, elettrocardiografia, ecocardiografia, e test di laboratorio), le cosiddette “red flags”, permettono di guidare test diagnostici di II o III livello, inclusa l’analisi genetica⁽⁸⁾. L’età di presentazione è uno dei primi elementi che guida la diagnosi eziologica ed ha un importante ruolo prognostico. La CMI al di sotto di 1 anno di età mostra generalmente una prognosi peggiore ed è causata principalmente da errori congeniti del metabolismo o sindromi malformative⁽⁹⁾. Al contrario, mutazioni nei geni sarcomerici rappresentano la causa più comune di CMI dopo il primo anno di vita e mostrano una prognosi migliore rispetto alle forme non-sarcomeriche⁽⁹⁾. Le flow-chart diagnostiche per l’identificazione delle più comuni forme non-sarcomeriche riscontrate in età pediatrica sono riportate in Figura 1 e Figura 2.

Management delle forme sarcomeriche

Il management della CMI varia a seconda dell’eziologia sottostante. La trattazione delle terapie approvate ed in fase di sviluppo per le diverse forme non-sarcomeriche di CMI esula dagli scopi di questo capitolo. In questo paragrafo ci focalizzeremo quindi sulla gestione dei pazienti affetti da forme sarcomeriche.

La gestione dei bambini affetti da CMI sarcomerica si concentra su tre aree principali; screening familiare, gestione dei sintomi e prevenzione delle complicanze legate alla malattia.

Screening familiare

Le varianti patogenetiche nei geni delle proteine sarcomeriche sono ereditate con modalità autosomica dominante e lo screening clinico o genetico è raccomandato per tutti i parenti di primo grado^(1,5). Sebbene in precedenza si raccomandasse di iniziare lo screening clinico all’età di 10 o 12 anni, alla luce di recenti evidenze che suggeriscono che l’esordio possa essere anche più precoce, le linee guida AHA/ACC 2020 ora sostengono l’esecuzione dello screening clinico a qualsiasi età successiva alla diagnosi di CMI in un parente di primo grado⁽⁵⁾. È necessaria una valutazione clinica ripetuta durante l’infanzia fino all’età adulta a causa della penetranza variabile e correlata all’età, con stime recenti che suggeriscono che fino al 50% dei portatori di mutazioni fenotipo negative possono sviluppare un fenotipo nell’arco di 15 anni⁽¹⁰⁾. Se nella famiglia è stata identificata una variante patogenetica, ai membri della famiglia a rischio possono essere offerti test genetici di ricerca di mutazione nota che offrono la possibilità di dimissione dal follow-up clinico se risultano negativi.

Gestione dei sintomi

Fino al 70% dei bambini con CMI sarcomerica riporta sintomi cardiaci, più comunemente dolore toracico da sforzo o atipico, dispnea, palpitazione o sincope⁽¹¹⁾. Il dolore toracico è spesso multifattoriale e può essere causato dall’ostruzione al tratto d’efflusso ventricolare sinistro, dall’aumento dello stress di parete dovuto a elevate pressioni diastoliche che portano a ischemia miocardica o da anomalie microvascolari. I sintomi dell’insufficienza cardiaca sono solitamente attribuibili alla disfunzione diastolica. La sincope è comunemente segnalata e ha una varietà di meccanismi sottostanti, tra cui emodinamici o aritmici. L’indagine della causa è importante poiché la sincope inspiegabile, presumibilmente secondaria ad aritmie ventricolari, è un fattore di rischio per morte cardiaca improvvisa⁽⁵⁾.

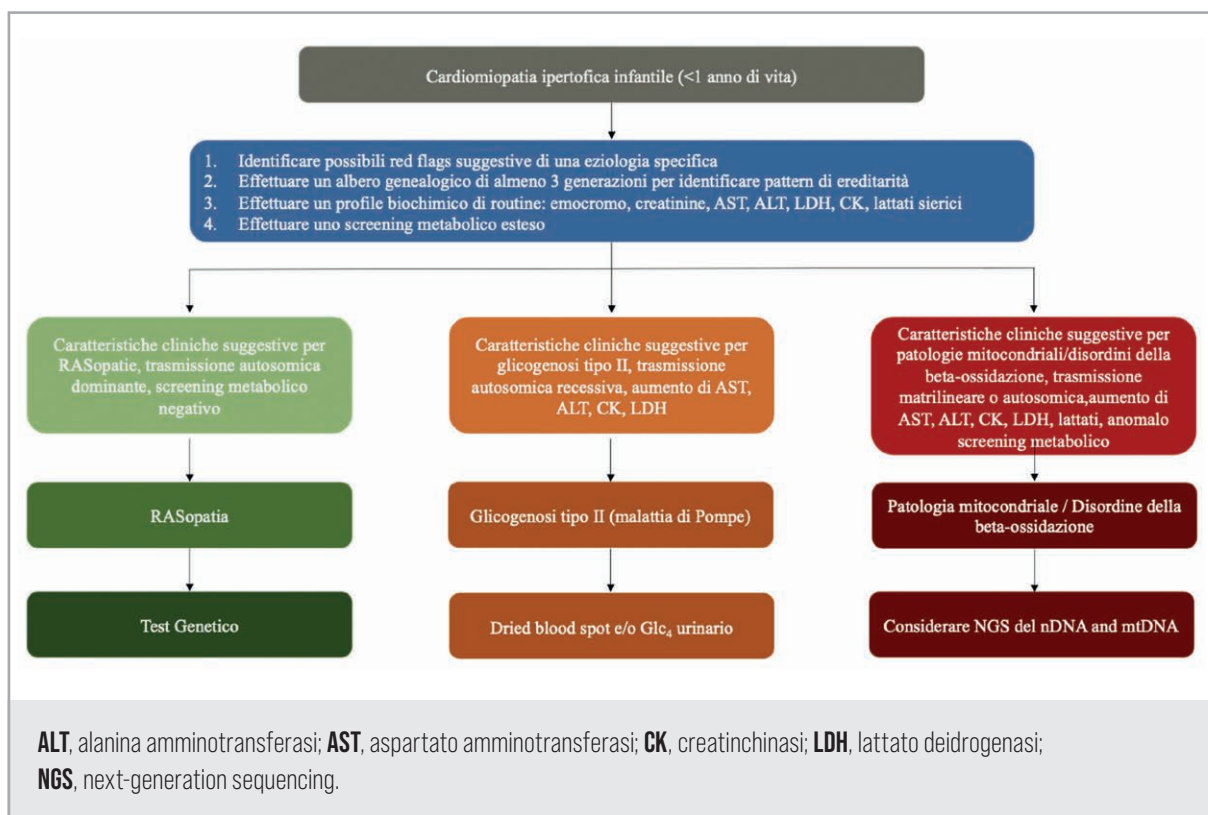


Figura 1. Algoritmo diagnostico per la diagnosi eziologica di cardiomiopia ipertrofica in età neonatale.

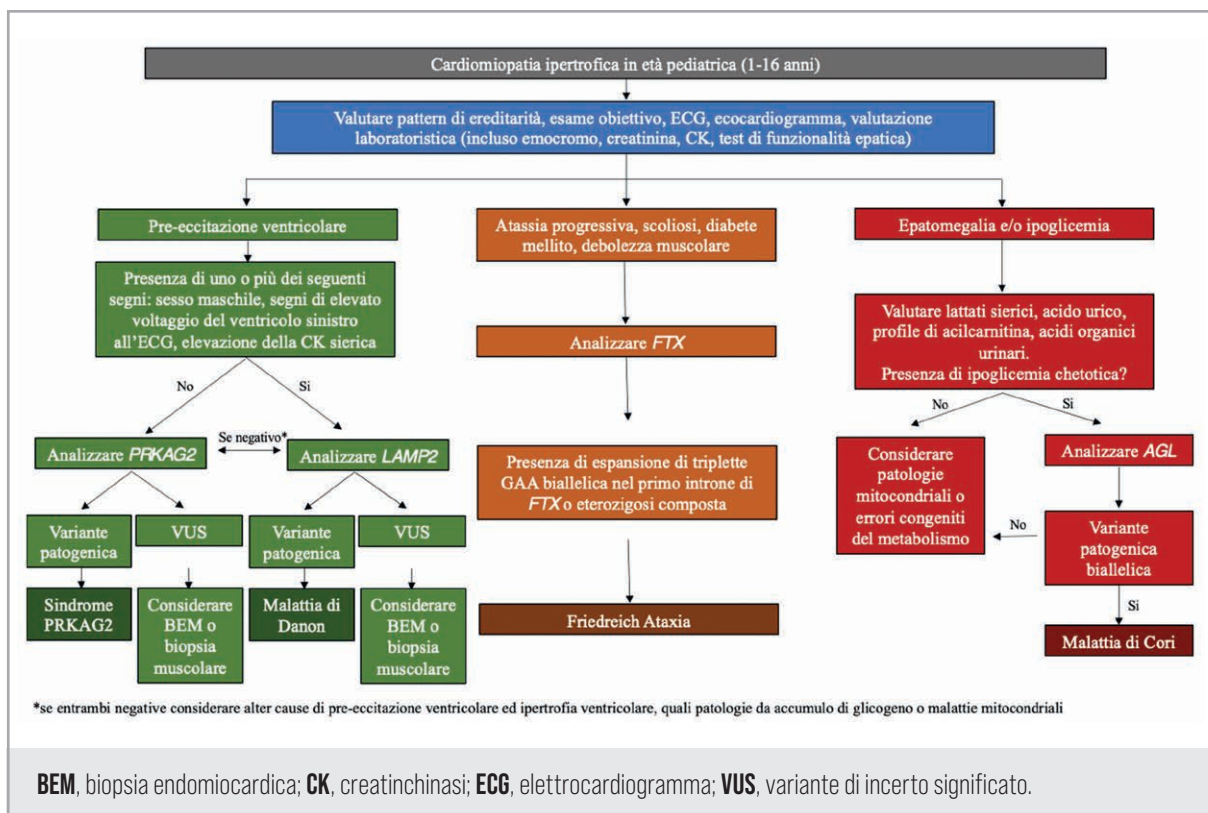


Figura 2. Algoritmo diagnostico per la diagnosi eziologica di cardiomiopia ipertrofica in età pediatrica (>1 anno di vita).

Sintomi in presenza di ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro

La gestione dell'ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro è in genere focalizzata sul controllo dei sintomi. Da notare che la severità ecocardiografica dell'ostruzione all'efflusso non è ben correlata alla gravità dei sintomi. I beta-bloccanti sono considerati la terapia medica di prima linea e sono ben tollerati ⁽¹²⁾. Terapie farmacologiche alternative comprendono la disopiramide ⁽¹³⁾ e i calcioantagonisti ⁽¹⁴⁾, da soli o in combinazione. Per i soggetti con sintomi refrattari o ostruzione fissa, la miectomia chirurgica si è dimostrata efficace sia nel ridurre il gradiente misurato sia nel fornire sollievo sintomatico durante l'infanzia con bassa morbilità o mortalità operatoria in centri esperti ⁽¹⁵⁾. È stata segnalata una tendenza verso una maggiore incidenza di reinterventi nei soggetti sottoposti a miectomia durante l'infanzia. Altre terapie invasive di riduzione del gradiente, come l'ablazione alcolica del setto, rimangono sperimentali nell'infanzia e non sono raccomandate, poiché gli effetti a lungo termine di tali terapie sono sconosciuti ⁽¹⁶⁾. Il trattamento dell'ostruzione al tratto di efflusso asintomatica è controverso a causa di rapporti contrastanti riguardo al suo effetto sulla prognosi a lungo termine. La terapia con beta-bloccanti può essere iniziata in pazienti giovani apparentemente asintomatici, in considerazione delle difficoltà nella valutazione della sintomatologia in questo gruppo di pazienti.

Sintomi in assenza di ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro

I sintomi della malattia non ostruttiva sono solitamente secondari a una compromissione della funzione diastolica o a un'ischemia miocardica causata da un aumento della massa del ventricolo sinistro. L'ecocardiografia da sforzo può essere un'indagine utile se i sintomi suggeriscono un'ostruzione al tratto di efflusso per documentare o far emergere una malattia ostruttiva latente ⁽¹⁷⁾, che è stata segnalata in fino a due terzi dei bambini con malattia sarcomerica. Il trattamento è in gran parte empirico e comprende beta-bloccanti e calcio-antagonisti.

Prevenzione della morte cardiaca improvvisa

La CMI è caratterizzata da una triade pro-aritmica di caratteristiche macroscopiche e microscopiche, tra cui disordine dei miociti, fibrosi e malattia dei piccoli vasi. La morte cardiaca improvvisa è la causa di morte più comune, al di fuori dell'infanzia, nella CMI pediatrica e si verifica più frequentemente rispetto alle coorti di adulti, con un tasso di morte cardiaca improvvisa annua di 2%. L'identificazione dei pazienti a più alto rischio di aritmie maligne è quindi una pietra angolare della gestione del paziente. Nessuna terapia medica è attualmente raccomandata come terapia preventiva per la morte cardiaca improvvisa nella CMI. I defibrillatori impiantabili (ICD) hanno dimostrato di essere efficaci nel porre fine alle aritmie ventricolari maligne nei bambini con CMI, ma a scapito di un tasso più elevato di complicanze e terapie inappropriate rispetto ai pazienti adulti ⁽¹⁸⁾. Poiché questo gruppo più giovane di pazienti sarà costantemente esposto a questi rischi per tutta la vita e nessun dispositivo o strategia di programmazione ha dimostrato di ridurre tali rischi ⁽¹⁸⁾, la capacità di identificare quali pazienti hanno maggiori probabilità di trarre beneficio dall'impianto profilattico di ICD è particolarmente importante.

Sono stati recentemente pubblicati due distinti modelli di stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti con CMI pediatrica [HCM Risk-Kids⁽¹⁹⁾ e PRIMaCY⁽²⁰⁾] che offrono ai medici la possibilità di calcolare stime personalizzate del rischio di morte cardiaca improvvisa a 5 anni. I modelli di rischio differiscono per limite di età (16 anni per HCM Risk-Kids vs. 18 anni per PRIMaCY), dimensione del campione della coorte di sviluppo (n = 1.072 HCM Risk-Kids vs. n = 572 PRIMaCY) e approccio alla selezione dei fattori di rischio, che era basato su 30 anni di letteratura pubblicata (HCM Risk-Kids) o sull'associazione con l'endpoint sull'analisi multivariata nella coorte di sviluppo del modello (PRIMaCY). Tuttavia, le variabili predittive del modello sono identiche (misure di ipertrofia ventricolare sinistra, diametro atriale sinistro, tachicardia ventricolare non sostenuta, sincope), con l'eccezione che PRIMaCY include anche l'età come predittore indipendente. L'HCM Risk-Kids è raccomandato dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia per guidare l'impianto di ICD nei pazienti pediatrici con CMI. Il modello HCM-Risk-Kids è disponibile gratuitamente online (<https://hcmriskkids.org>) e consente ai medici di calcolare stime personalizzate del rischio a 5 anni per i loro pazienti.

2. Work up diagnostico e guida al trattamento in età adulta

Carlo Fumagalli, Chiara Zocchi, Alessia Argirò, Iacopo Olivotto

Work-up diagnostico

L'ipertrofia ventricolare sinistra consiste in un aumento degli spessori delle pareti ventricolari e può essere descritta in base al modello di rimodellamento ventricolare in: 'simmetrica' o 'asimmetrica'; 'concentrica' o 'eccentrica'; con o senza coinvolgimento del ventricolo destro. L'ipertrofia può essere secondaria a un carico pressorio o volumetrico anomalo oppure primitiva. Nell'individuo adulto, se tra le prime si riconoscono cause quali l'ipertensione arteriosa sistemica, la stenosi aortica o il cuore d'atleta, tra le ultime si devono considerare cause di ipertrofia primaria, dovute a varianti genetiche, o l'accumulo di sostanze 'anomale' negli spazi intra- o extra- cellulari (pseudo-ipertrofia) ⁽²¹⁾. Le cause più frequenti di ipertrofia primaria del ventricolo sinistro sono: CMI sarcomerica (~40-60%) e cause genetiche o non genetiche (~5-10%) ^(1,4). Ad oggi, il ~25-30% rimane ancora indeterminato.

Il riscontro di segni di ipertrofia ventricolare sinistra all'elettrocardiogramma (ECG) e/o all'ecocardiogramma richiede una valutazione sistematica del paziente come segue:

- ricerca di segni/sintomi che possano suggerire una patologia sistemica;
- anamnesi familiare (ad es. morte improvvisa prima dei 40 anni, disturbi neuromotori, patologie cerebrovascolari in giovane età);
- ECG;
- ecocolordoppler cardiaco;
- ECG Holter delle 48h;
- esami di laboratorio;
- indagini di imaging di secondo livello (ad es. risonanza magnetica cardiaca [RMC], scintigrafia, anatomia patologica);
- esami ematici e urinari di secondo livello
- indagine genetica.

Una volta stabilita una diagnosi, segue la stratificazione del rischio evolutivo della patologia, l'eventuale inizio della terapia e quindi lo screening a cascata dei familiari ⁽⁴⁾. Uno degli aspetti più importanti per il corretto inquadramento dell'ipertrofia ventricolare sinistra è l'esordio clinico che può essere nell'infanzia (<1 anno), nell'adolescenza, in età adulta, oppure in età più avanzata. Nell'età adulta le cause primitive più frequenti di ipertrofia ventricolare sinistra sono la CMI, la malattia di Anderson Fabry (*Anderson Fabry Disease*, AFD) e l'amiloidosi cardiaca (*cardiac amyloidosis*, CA) (Figura 3A).

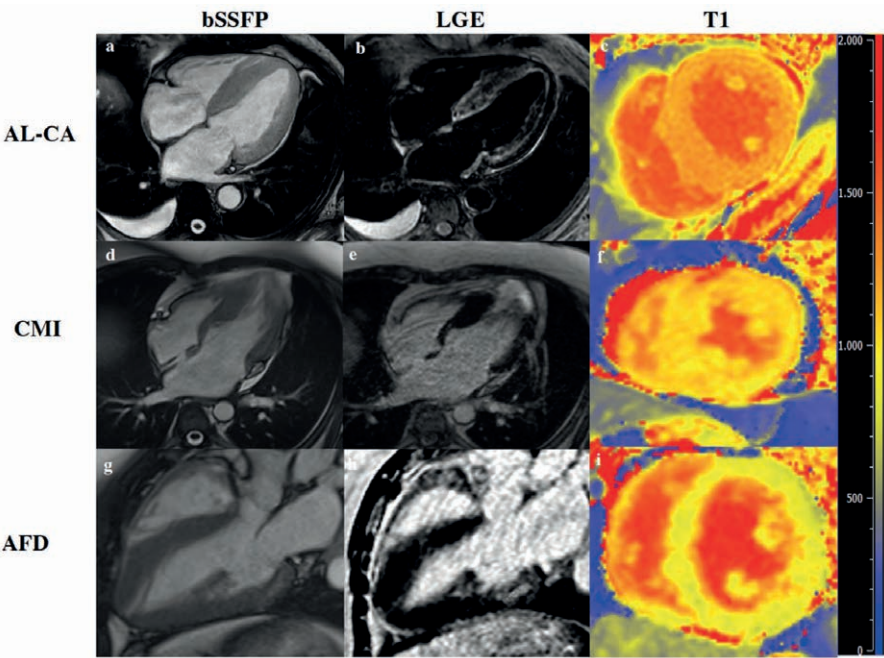
A

Cardiomiopatie Ipertrrofiche

Evidenze strumentali	Cardiomiopatia Ipertrrofica Sarcomerica	Anderson Fabry	Amiloidosi Cardiaca
Elettrocardiogramma	- S profonde in V1-V3 - R alte in V4-V6 - T negative infero-laterali - Pattern «pseudo-STEMI»	- T negative con ST-T sottoslivellato infero-laterali - R alta in aVL - BBDx - PR ↓ nelle fasi iniziali - PR ↑ nelle fasi avanzate	- Bassi voltaggi diffusi - Pseudonecrosi - BBDx - Ritardi di conduzione AV
Ecocardiogramma	- Ipertrofia asimmetrica - Anomalie dell'apparato mitralico - SAM della valvola mitrale - Ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro	- Ipertrofia concentrica - Ipo-acinesia parete infero-laterale VS - Segno del doppio binario - Strain longitudinale: ↓ parete infero-laterale VS	- Ipertrofia concentrica e coinvolgimento biventricolare - Aspetto granulare del miocardico - Ipessimento dei lembi valvolari - Disfunzione diastolica - Strain longitudinale: risparmio apicale - Versamento pericardico - Coinvolgimento atriale
CMR	STIR/T2 mapping	• =/↑	• =/↑
	T1 mapping	• =/↑	• ↑↑
	LGE	- Pattern: intramiocardico - Sedi: giunzionale e sedi di maggior ipertrofia - Corretto reperimento del tempo d'inversione	- Pattern: sub-endocardico/transmurale - Sedi: diffuso - Difficile reperimento del tempo d'inversione
	ECV	• =/↑	• ↑↑

BBDx: Blocco di Branca Destra; ECV: Volume Extracellulare; LGE: Late Gadolinium Enhancement; SAM: movimento sistolico anteriore; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; VS: Ventricolo sinistro.

B



Immagini CINE, LGE e T1 mapping di tre diversi fenotipi ipertrofici alle sequenze di risonanza magnetica cardiaca (CMR).

a) immagine cine quattro camere [balanced Steady State Free Precession, bSSFP] di un uomo di 63 anni affetto da amiloidosi cardiaca da catene leggere (AL-CA); b) alle sequenze di late gadolinium enhancement (LGE) evidenza di difficile reperimento del tempo d'inversione con LGE subendocardico dei segmenti basali del ventricolo sinistro; c) in asse corto alle sequenze di T1 evidenza di diffuso incremento del tempo di rilassamento longitudinale pari a 1090 ms d) cine quattro camere di un uomo di 50 anni affetto da CMI apicale; e) alle sequenze di LGE evidenza di fibrosi miocardica macroscopica a sede apicale; f) alle sequenze di T1 mapping in asse corto, valori nei limiti di normalità nel setto medio-basale del ventricolo sinistro paria 1020 ms. g) cine tre camere di una donna di 53 anni affetta da malattia di Anderson Fabry (AFD); h) evidenza di LGE intramiocardico in sede infero-laterale basale del ventricolo sinistro; i) alle sequenze di T1 mapping, valori diffusamente ridotti di T1 pari a 860 ms nel setto medio del ventricolo sinistro.

Figura 3. Caratteristiche strumentali delle cardiomiopatie ipertrofiche dell'età adulta

L'ECG può, talvolta, suggerire la diagnosi. Profonde onde S in V1-V3, alte onde R in V4-V6, segno dello pseudo-STEMI e anomalie dell'onda T sono tipiche della CMI. T negative giganti nelle derivazioni precordiali e infero-laterali, in particolare, sono tipiche della CMI apicale⁽²²⁾. PR corto, pre-eccitazione, ritardo di conduzione intraventricolare destro, depressione del tratto ST e onde T negative nelle derivazioni infero/laterali potrebbero essere suggestive di AFD⁽²²⁾. Infine, ritardi di conduzione atrio-ventricolari o intraventricolari (ad esempio blocco di branca destra), pseudo-necrosi, bassi voltaggi e un rapporto 'voltaggi QRS'/ 'massa cardiaca' ridotto sono tipici dell'amiloidosi cardiaca⁽²³⁾.

Diagnostica per la CMI è un'ipertrofia settale ecocardiografica $\geq 15\text{mm}$ ($\geq 13\text{mm}$ in presenza di familiarità). Ulteriori caratteristiche morfologiche includono le anomalie dell'apparato mitralico (allungamento dei lembi mitralici, ridondanza e allungamento delle corde tendinee, mal posizionamento e ipertrofia dei muscoli papillari), che, insieme allo stato ipercontrattile, concorrono allo sviluppo del movimento sistolico anteriore (systolic anterior motion, SAM) della valvola mitrale e all'ostruzione al tratto d'efflusso ventricolare sinistro (TEVS)⁽¹⁾. Al progredire della patologia si possono verificare rimodellamento cardiaco con progressiva disfunzione prima diastolica e poi sistolica, le quali determinano il quadro end-stage⁽⁴⁾. Nella AFD, l'ipertrofia è spesso concentrica, con iniziali anomalie della cinesi nella regione basale infero-laterale. Nei pazienti con CA, oltre all'ipertrofia concentrica, sono presenti segni come riduzione dei volumi ventricolari, coinvolgimento bi-ventricolare e bi-atriale, coinvolgimento mitralico, e versamento pericardico (oltre ad altri segni descritti nella sezione dedicata). Negli ultimi anni, l'ecocardiografia speckle tracking ha permesso di analizzare quantitativamente la funzione globale e regionale del miocardio ventricolare e atriale e di identificare anomalie specifiche per alcune cardiomiopatie. Questo è il caso della AFD, con anomalie di strain longitudinale a livello basale della parete infero-laterale (da verosimile sostituzione fibrotica), o della CA con riduzione, ad esempio, dei valori di strain con gradienti baso-apicale (apical sparing). Le principali differenze sono presentate in Figura 3A.

La RMC permette una migliore valutazione delle caratteristiche morfo-tissutali del miocardio, utili per guidare il clinico nella diagnosi differenziale tra i fenotipi ipertrofici e fornire informazioni strumentali accurate per la stratificazione prognostica (Figura 3B).

Nella CMI, l'analisi di sequenze specifiche di "inversion-recovery" dopo circa 8-10 minuti dalla somministrazione di mezzo di contrasto (sequenze di Late Gadolinium Enhancement, LGE) permette di valutare la presenza di LGE nei siti tipici di questa patologia, più frequenti a carico della giunzione anteriore o inferiore tra ventricolo destro e sinistro (reperto aspecifico) o nei punti di massima ipertrofia con pattern non ischemico, espressione in questo caso perlopiù di sostituzione fibrosa. Estese aree di LGE $\geq 15\%$ della massa miocardica indicizzata, costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo di eventi aritmici ventricolari maggiori⁽⁵⁾.

È stato dimostrato che effettuare valutazioni qualitative o semiquantitative attraverso immagini con pesatura T2 (sequenze di short tau inversion recovery "STIR" o T2 mapping) per la ricerca della concomitante presenza di edema/ infiammazione, fornisce altre informazioni utili sulla prognosi dei pazienti CMI.

Nella malattia di AFD, le sequenze per le mappe parametriche di T1 e T2 mapping e di LGE, hanno un ruolo fondamentale per descrivere gli stadi della

malattia. Bassi valori di T1 mapping sono segni precoci di iniziale accumulo di globotriaosilceramide nei cardiomiociti. Nelle fasi successive di malattia, si riscontrano elevati valori di T2 mapping, segno di infiammazione, e presenza di LGE e T1 mapping elevato omosede, indicative di fibrosi miocardica macroscopica, con distribuzione tipicamente regionale non ischemica a carico della parete infero-laterale basale del ventricolo sinistro⁽²⁴⁾.

Nella CA, la concomitante presenza di reperti strumentali di imaging come la difficoltà del reperimento di tempo di inversione miocardico e la conseguente assenza dell'annullamento del segnale miocardico, diffuso LGE sub-endocardico senza distribuzione coronarica e impregnazione di contrasto di una o entrambe le camere atriali, costituiscono elementi altamente indicativi di CA. Altri reperti importanti per la diagnosi precoce e la prognosi dei pazienti affetti da CA sono: diffusi elevati valori di T1 mapping e volume extracellulare (extracellular volume, ECV). Infatti, una riduzione dei valori di ECV predice la mortalità a 6 mesi dall'inizio di terapie specifiche per amiloidosi cardiaca da catene leggere (AL-CA)⁽²⁵⁾.

Guida al trattamento

Le terapie specifiche delle AFD e della CA sono trattate in maniera approfondita nei Capitoli 8 e 9 di questa opera. Per tale motivo, saranno presentate le principali strategie terapeutiche per la CMI sarcomerica.

Molti pazienti affetti da CMI sono asintomatici e hanno una prognosi a lungo termine eccellente. Una quota di pazienti, tuttavia, nel tempo può sviluppare sintomi come dispnea, dolore toracico e limitazione della propria capacità funzionale. Le cause più frequenti di sintomi in questi pazienti sono l'ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro, lo sviluppo di aritmie quali la fibrillazione atriale (FA) e la disfunzione diastolica. Trattare la causa sottostante ai sintomi è di primaria importanza: una recente rassegna ha evidenziato che i pazienti CMI con classe NYHA $\geq$ II avevano un rischio di ospedalizzazione più che raddoppiato indipendentemente dall'età e con importanti ripercussioni anche a livello della qualità della vita⁽²⁶⁾.

Fibrillazione atriale

La FA costituisce una delle prime cause di ospedalizzazione in acuto nei pazienti con CMI⁽²⁶⁾. In pazienti con FA, strategie di controllo del ritmo (quando possibile) o della frequenza sono fondamentali in quanto possono migliorare la sintomatologia. In particolare, le Linee Guida ESC 2023 suggeriscono un approccio di controllo del ritmo prima farmacologico e quindi con ablazione (Classe IB) della FA parossistica o persistente. Fra gli antiaritmici l'amiodarone è comunemente utilizzato, tuttavia in considerazione dell'evidenza di efficacia e sicurezza nel trattamento dell'ostruzione è possibile tentare anche l'utilizzo della disopiramide. β -bloccanti, verapamil e diltiazem sono anch'essi indicati nella terapia della FA come controllo di frequenza. Al momento non sono presenti dati di sicurezza ed efficacia di antiaritmici di classe IC (flecainide). Dato l'elevato rischio cardio-embolico dei pazienti affetti da CMI, l'anticoagulazione sia con anticoagulanti diretti che con inibitori della vitamina K è fortemente raccomandata indipendentemente dal CHA2DS2-VASc⁽⁴⁾.

Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Fino al 70% dei pazienti con CMI possono avere una fisiologia ostruttiva, definita da un gradiente di picco al tratto di efflusso ventricolare sinistro ≥ 30 mmHg. Nei pazienti con CMI ostruttiva, i beta-bloccanti non vasodilatatori costituiscono al momento la prima linea terapeutica: nadololo, bisoprololo e metoprololo sono le molecole maggiormente studiate e sono efficaci soprattutto sulla componente dinamica dell'ostruzione. Nei casi di intolleranza a beta-bloccanti o controindicazioni, calcio-antagonisti quali verapamil o diltiazem costituiscono una valida alternativa. Nei pazienti in cui il profilo sintomatologico risulta ancora in controllo sub-ottimale, è possibile associare la disopiramide. Da sottolineare un moderato rischio di eventi avversi dovuti alla sua attività anticolinergica, che può colpire fino al 25% della popolazione in terapia ⁽⁴⁾. Negli ultimi anni, per questi pazienti, si è assistito ad una rivoluzione in campo farmacologico: è stato, infatti, recentemente approvato mavacamten, il primo inibitore allosterico della ATPasi miosinica che inibisce in maniera reversibile la formazione di ponti acto-miosinici riducendo lo stato di ipercontrattilità e ottimizzando il metabolismo dei cardiomiociti. Nel recente trial clinico di fase tre nei pazienti con CMI ostruttiva sintomatica EXPLORER-HCM, l'uso di mavacamten è stato associato ad un miglioramento della capacità di esercizio misurata mediante test cardiopolmonare e della classe NYHA. Inoltre, si è osservata una marcata riduzione del gradiente al tratto di efflusso ventricolare sinistro a riposo e dopo manovra di Valsalva, dei biomarcatori ed un miglioramento nella qualità della vita. Nel 27% dei pazienti in studio si è anche assistito ad una riduzione dei gradienti < 30 mmHg e al miglioramento dei sintomi. In EXPLORER-HCM, mavacamten si è mostrato sicuro: solo in una minima quota di pazienti la frazione di eiezione si è ridotta in maniera transitoria ⁽²⁷⁾. In uno studio disegnato per valutare l'efficacia di mavacamten in pazienti candidati a terapia di riduzione del setto (SRT, VALOR-HCM), il braccio in terapia mostrava una riduzione dei criteri di candidabilità alle SRT tra la 16a e la 32a settimana di terapia, dimostrando l'efficacia nel controllo della fisiologia ostruttiva ⁽²⁷⁾.

Si è appena concluso lo studio di fase 2 in pazienti con CMI ostruttiva (REDWOOD-HCM), di un altro inibitore allosterico della ATPasi miosinica (*aficamten*), il quale ha dimostrato l'efficacia nella riduzione dei gradienti al tratto di efflusso ventricolare sinistro, della classe NYHA e dei valori di NT-proBNP. Lo studio di fase 3 (SEQUOIA-HCM) è attualmente in corso.

Per il profilo di sicurezza ed efficacia, mavacamten ha al momento ricevuto un'indicazione nelle più recenti linee guida europee di classe IIa ⁽⁴⁾. La persistenza di sintomi (NYHA III/IV) nonostante una terapia medica massimale, costituisce invece un'indicazione diretta a SRT. Trattare precocemente i pazienti può dare benefici prognostici. Studi retrospettivi hanno evidenziato che, a lungo termine, pazienti ostruttivi con sintomatologia lieve avevano una prognosi peggiore dei pazienti non ostruttivi e che un ritardo > 5 anni per le SRT si può associare ad un più alto tasso di progressione di malattia ⁽⁴⁾.

La miectomia e l'alcolizzazione costituiscono due valide alternative terapeutiche quando eseguite in centri di riferimento ad alto volume: entrambe le procedure sono infatti prone a complicazioni peri-procedurali come blocco atrioventricolare completo, insorgenza di blocco di branca sinistra, necessità di impianto di pacemaker ed insufficienza aortica ⁽⁴⁾. Inoltre, non tutti i pazienti sono candidabili a entrambe

le procedure. Pazienti anziani, multimorbosi o con controindicazioni alla chirurgia sono usualmente candidati ad alcolizzazione settale. Per questo motivo, viene raccomandata un'accurata valutazione dei casi in centri di terzo livello, al fine di poter eseguire una corretta selezione del paziente e migliorarne l'outcome.

Un'ultima strategia terapeutica per i pazienti con fisiologia ostruttiva non candidabili a SRT è il pacing bicamerale che ha mostrato riduzione dei gradienti e miglioramento della qualità della vita in pazienti non candidabili a SRT. La mancanza di dati a lungo termine rende, tuttavia, questa scelta terapeutica, una seconda linea ⁽⁴⁾. Gli inibitori della miosina sono in fase di studio anche nei pazienti con CMI non ostruttiva con incoraggianti risultati preliminari ⁽²⁷⁾.

Qualora i pazienti con CMI presentassero angina in assenza di evidenti segni di coronaropatia, FA od ostruzione, è possibile intraprendere una terapia con β -bloccanti, calcio antagonisti o ranolazina, sebbene le evidenze a lungo termine siano limitate ⁽⁴⁾. In caso di evoluzione end-stage identificabile già con una frazione di eiezione <50%, risulta fondamentale l'inizio della terapia ottimale dello scompenso cardiaco ed una valutazione in un centro specializzato in terapie avanzate dello scompenso.

Morte cardiaca improvvisa

La stima del rischio di morte improvvisa costituisce un momento fondamentale della gestione dei pazienti con CMI e dovrebbe essere valutata alla diagnosi e ripetuta ogni 1-2 anni. Per i pazienti che hanno già avuto un arresto cardiaco/tachicardia ventricolare (TV) sostenuta sintomatica e hanno >1 anno di prognosi vi è una diretta indicazione all'impianto di un ICD. Tra i fattori che si associano maggiormente a eventi aritmici ventricolari in prevenzione primaria sono stati identificati: età; presenza di TV non sostenute (≥ 3 battiti consecutivi a >120 bpm della durata <30s); grado di ipertrofia ventricolare sinistra; familiarità per morte improvvisa (familiari di I grado <40 anni con o senza una diagnosi o a qualsiasi età se presente una diagnosi certa di CMI); sincope indeterminata negli ultimi 6 mesi; diametro antero-posteriore atriale sinistro; gradiente al tratto di efflusso ventricolare sinistro. Questi 7 fattori sono stati inclusi in uno score per la stima del rischio di morte cardiaca improvvisa a 5 anni denominato HCM-SCD Risk Calculator (<https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>). Pazienti con punteggi $\geq 6\%$ sono considerati ad alto rischio e hanno una indicazione di classe IIa all'impianto di un ICD in prevenzione primaria, mentre pazienti con rischio intermedio (≥ 4 -<6%) hanno una indicazione di classe IIb ⁽⁴⁾.

Altri fattori di rischio per lo sviluppo di aritmie maggiori includono la presenza di aneurisma apicale, disfunzione sistolica (<50%), e la presenza di LGE alla CMR ($\geq 15\%$). Questi elementi risultano utili nella valutazione dei casi a rischio basso/intermedio per una migliore definizione del rischio. Questo è il caso, ad esempio, della disfunzione sistolica e dell'LGE $\geq 15\%$, che al momento vengono indicati dalle linee guida ESC come parametri per riclassificare il rischio di morte improvvisa nei pazienti considerati a basso rischio (SCD-Risk Calculator <4%) ⁽⁴⁾.

Disfunzione sistolica e scompenso cardiaco

La CMI con disfunzione sistolica è definita dalla presenza di una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro con valori inferiori al 50%. Si ha quindi il passaggio da un ventricolo sinistro che normalmente è ipercontrattile (con valori di frazione

di eiezione anche superiori al 70%) ad un ventricolo disfunzionante con progressiva dilatazione ventricolare sinistra ed assottigliamento degli spessori ventricolari, secondario ad estesa sostituzione fibrotica. Il management di questi pazienti si basa sulla terapia con ACE inibitori o sartani, beta-bloccanti ed antialdosteronici. Recenti dati suggeriscono che il trattamento con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) è efficace e sicuro in pazienti con CMI e disfunzione sistolica. È da segnalare, tuttavia, che tali farmaci abbiano dimostrato prevalentemente un miglioramento dei sintomi più che un significativo rimodellamento inverso del ventricolo sinistro nei pazienti con CMI, e comunque i dati a disposizione per il trattamento farmacologico della disfunzione sistolica in questi pazienti sono limitati. Infine, il trapianto cardiaco è indicato nei pazienti con CMI non ostruttiva e disfunzione sistolica che abbiano sviluppato scompenso cardiaco avanzato.

3. Imparare dai casi clinici

Beatrice Musumeci, Francesco Maria Perulli, Silvia Castelletti

La cardiomiopatia ipertrofica con evoluzione end-stage: un percorso ad ostacoli con lieto fine

Una ragazza di 16 anni è giunta alla nostra osservazione nel corso di uno screening familiare per la morte improvvisa del padre e della sorella, deceduti rispettivamente all'età di 31 e 25 anni. All'ecocardiogramma si evidenziava un'ipertrofia asimmetrica del ventricolo sinistro con spessore massimo di 15 mm a livello del segmento medio-apicale della parete laterale. La ragazza riferiva di essere asintomatica e di non aver mai presentato sincope. Al primo controllo non veniva prescritta alcuna terapia farmacologica, si sconsigliava l'attività sportiva agonistica. Negli anni seguenti, la ragazza è stata seguita regolarmente con visite cardiologiche annuali, comprensive di elettrocardiogramma, ecocardiogramma ed Holter-ECG delle 24 ore. Nel corso dei successivi dieci anni la ragazza è rimasta asintomatica. All'ecocardiogramma si è osservato un lieve aumento dello spessore medio-apicale che si stabilizzava ad una misura massima di 18 mm a livello del segmento medio-apicale della parete laterale determinante tuttavia ostruzione medio-ventricolare. Negli anni si è assistito ad un peggioramento della funzione diastolica e ad una progressiva dilatazione atriale sinistra. Si iniziava una piccola dose di beta bloccante. All'età di 30 anni, in considerazione della storia familiare di morte cardiaca improvvisa e dell'evidenza in un monitoraggio ECG Holter di brevi sequenze di tachicardia ventricolare non sostenuta, è stata posta indicazione ad impianto di ICD. La paziente, tuttavia, rifiutava l'intervento per la paura che la presenza del dispositivo compromettesse la sua vita sociale. All'età di 34 anni, la paziente presentava un peggioramento della classe funzionale (aumento da classe NYHA I a classe NYHA II) e all'ecocardiogramma si rilevava la comparsa di un pattern diastolico di tipo restrittivo. Si ottimizzava la terapia farmacologica con aggiunta di ACE inibitore e diuretico. All'età di 38 anni la paziente presentava il primo episodio di fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare complicata da scompenso cardiaco acuto che necessitava di ricovero ospedaliero. In considerazione delle aumentate dimensioni dell'atrio sinistro e della presenza di importante smoke effect ad un ecocardiogramma trans-esofageo si optava per la strategia terapeutica di rate-control. Lo stesso ricovero veniva complicato da infarto renale di origine cardioembolica trattato con terapia anticoagulante. La paziente, a questo punto, prendendo coscienza delle possibili complicanze della sua patologia, accettava, suo malgrado, l'impianto di un ICD monocamerale. In considerazione

della diffusione dei laboratori di genetica, anche dedicati a questa patologia, la paziente veniva sottoposta ad un prelievo per la ricerca delle principali mutazioni sarcomeriche e veniva isolata una mutazione patogena a carico di *TNNI3*. Negli anni a seguire, le condizioni della paziente e gli ecocardiogrammi seriatati rimanevano sostanzialmente stabili. All'età di 43 anni, la paziente ha presentato, tuttavia, facile faticabilità e comparsa di dispnea per sforzi lievi (classe funzionale NYHA III). Veniva sottoposta ad un test cardiopolmonare da cui risultava un deficit cardiogeno con severa riduzione della tolleranza allo sforzo (VO_2 di picco: 12.5 ml/min/kg pari al 45% del teorico). All'ecocardiogramma si rilevava una lieve riduzione della funzione sistolica ed un aumento delle dimensioni della cavità ventricolare sinistra per rimodellamento e assottigliamento dello spessore massimo a livello della parete medio-apicale e dell'apice che appariva aneurismatico (Figura 4). In considerazione dell'evoluzione clinica e strumentale della malattia, veniva proposto alla paziente di intraprendere il percorso relativo alla candidabilità per trapianto cardiaco. Pochi mesi dopo, la paziente presentava un episodio di fibrillazione ventricolare trattato da scarica appropriata dal defibrillatore. Veniva iniziata pertanto terapia con amiodarone in attesa di terminare la valutazione di candidabilità. Il cateterismo cardiaco e gli ulteriori esami di screening risultavano nella norma e all'età di 44 anni la paziente è stata sottoposta a trapianto cardiaco. L'ecocardiogramma di dimissione mostrava, come unica complicanza, la presenza di versamento pericardico circonfenziale di grado moderato senza segni di compromissione emodinamica, reperto che andava incontro a regressione nei successivi controlli. Ad oggi, la paziente è al sesto mese

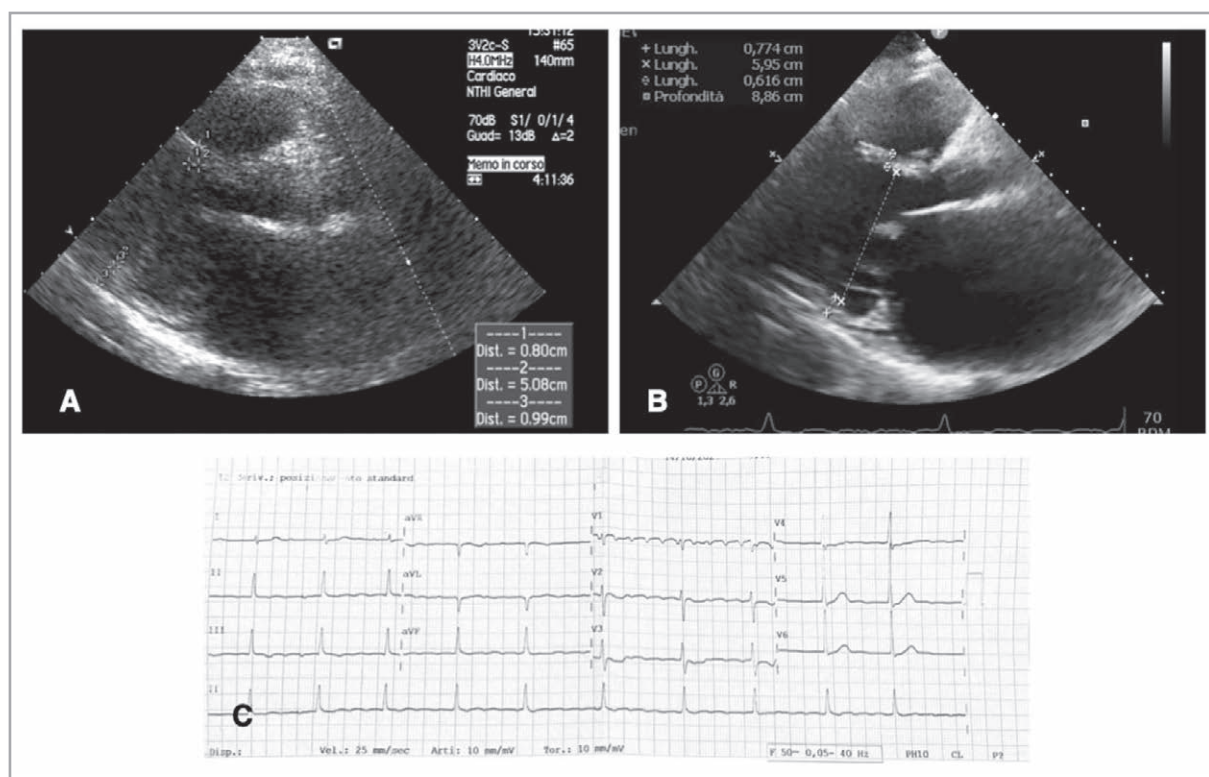


Figura 4. A. Ecocardiogramma eseguito all'età di 34 anni in cui si evidenzia iniziale aumento della cavità ventricolare sinistra e notevole aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro; B. Ecocardiogramma eseguito all'età di 43 anni in cui si evidenzia notevole incremento delle dimensioni della cavità ventricolare sinistra; C. Elettrocardiogramma all'età di 43 anni.

di follow-up post trapianto. La terapia immunosoppressiva risulta ben tollerata; gli esami ematici e le biopsie di controllo non hanno evidenziato segni di rigetto. Le condizioni cliniche generali sono buone, classe funzionale NYHA I-II.

Commento: Il caso qui descritto ripercorre il cambiamento della storia naturale della CMI nel corso degli ultimi trent'anni. Nelle prime descrizioni di questa patologia in coorti di pazienti afferenti ai centri di riferimento, per cui molto selezionati, la prognosi risultava infausta, con un tasso di mortalità pari al 6%, in particolare in pazienti giovani e per morte cardiaca improvvisa. Successivamente, grazie alla diffusione delle conoscenze, alla descrizione di popolazioni meno selezionate, all'introduzione degli ICD e delle tecniche di assistenza avanzata dell'insufficienza cardiaca, il tasso di mortalità per CMI si è progressivamente e significativamente ridotta, risultando attualmente inferiore all'1%. La patologia da "fatale" è pertanto diventata "trattabile"⁽²⁸⁾.

Il nostro caso vuole quindi sottolineare alcuni aspetti della gestione di pazienti con questa patologia. Innanzitutto, si rimarca l'importanza dello screening familiare, considerando che la ragazza appartiene ad un nucleo familiare con casi di morte improvvisa cardiaca. La ricostruzione seriale dell'albero genealogico, infatti, alla prima valutazione dei pazienti con CMI permette di identificare precocemente individui affetti e potenzialmente a rischio, così da mettere in atto una stratificazione adeguata del rischio e misure preventive per la morte improvvisa cardiaca. Alla diagnosi tempestiva, poi, come insegna la storia della paziente, che è stata seguita per circa 27 anni dallo stesso centro, deve seguire un follow-up regolare e continuativo presso un centro di riferimento, in modo da valutare l'evoluzione dinamica della patologia per poter ricorrere sia alla miglior strategia farmacologica personalizzata che per poter gradualmente educare e rendere consapevole il paziente delle complicanze e dei possibili strumenti terapeutici necessari⁽⁴⁾. Il coinvolgimento del paziente nel processo decisionale è fondamentale e non sempre semplice, in particolare quando si tratta di pazienti giovani, e rende indispensabile talvolta l'implementazione di un supporto psicologico, ad oggi ancora deficitario in molti centri. Infine, è importante ricorrere ad ogni strumento per correggere la storia naturale della malattia, valutare l'impianto di un defibrillatore automatico in prevenzione primaria stimando il rischio di morte improvvisa e, non ultimo, considerando il supporto cardiaco avanzato e il trapianto cardiaco. Nelle ultime casistiche riportate in letteratura, la prognosi del trapianto cardiaco nella CMI è eccellente. Bisogna avere particolare attenzione alla tempistica dell'inserimento in lista di attesa, in quanto questi pazienti presentano un rapido e improvviso declino, rendendo la mortalità in lista di attesa ancora alta nonostante appaia lievemente ridotta negli ultimi anni dall'incremento della consapevolezza nonché dall'utilizzo dei sistemi di assistenza ventricolare avanzata⁽²⁹⁾.

In conclusione, questo caso racconta come una gestione costante e attenta del paziente con CMI permetta di modulare un aspetto fenotipico particolarmente aggressivo in una patologia severa ma potenzialmente trattabile. Il decorso clinico in questa patologia è ancora un percorso ad ostacoli, in cui l'interazione medico-paziente rappresenta un elemento fondamentale per accompagnare e supportare il paziente nel suo stato di malattia. La sfida della ricerca nei prossimi anni sarà quella di individuare terapie che possano intervenire sul substrato fisiopatologico, modificando così ab initio la storia naturale di questa patologia.

L'apice ventricolare sinistro: il tallone d'Achille dell'eco?

Un maratoneta di 46 anni, caucasico, asintomatico, presenta alterazioni della ripolarizzazione ad un elettrocardiogramma eseguito durante visita medico-sportiva (Figura 5A). Partecipa a sport competitivi da circa 20 anni allenandosi 3 ore a settimana ogni giorno, nega uso di energizzanti e altre sostanze. In anamnesi riporta un episodio sincopale preceduto da prodromi dopo essere uscito da una sauna a 35 anni. La storia familiare è negativa per morte improvvisa in giovane età, diagnosi di epilessia, aborti tardivi, impianto di pacemaker o storia di ictus in giovane età. Al padre è stata riscontrata una ipertrofia ventricolare sinistra concentrica ad un ecocardiogramma eseguito all'età di 80 anni per infarto miocardico. L'esame obiettivo è nella norma. L'ECG mostra onde T negative in V4-V6 e negativo-difasiche in DII-DIII insieme ad alti voltaggi che raggiungono i criteri per ipertrofia ventricolare sinistra (Figura 5A). Criteri di ipertrofia ventricolare sinistra sono un reperto normale dell'ECG d'atleta. Tuttavia, la presenza di onde T negative richiede ulteriori accertamenti. Infatti, onde T negative possono essere considerate normali nelle derivazioni anteriori dell'ECG di atleti di etnia Afro-Caraibica o in bimbi e adolescenti, soprattutto se associati a un lieve sopra-ST da ripolarizzazione precoce⁽³⁰⁾. Invece, la presenza di onde T negative in sede infero-laterale sono sempre un reperto

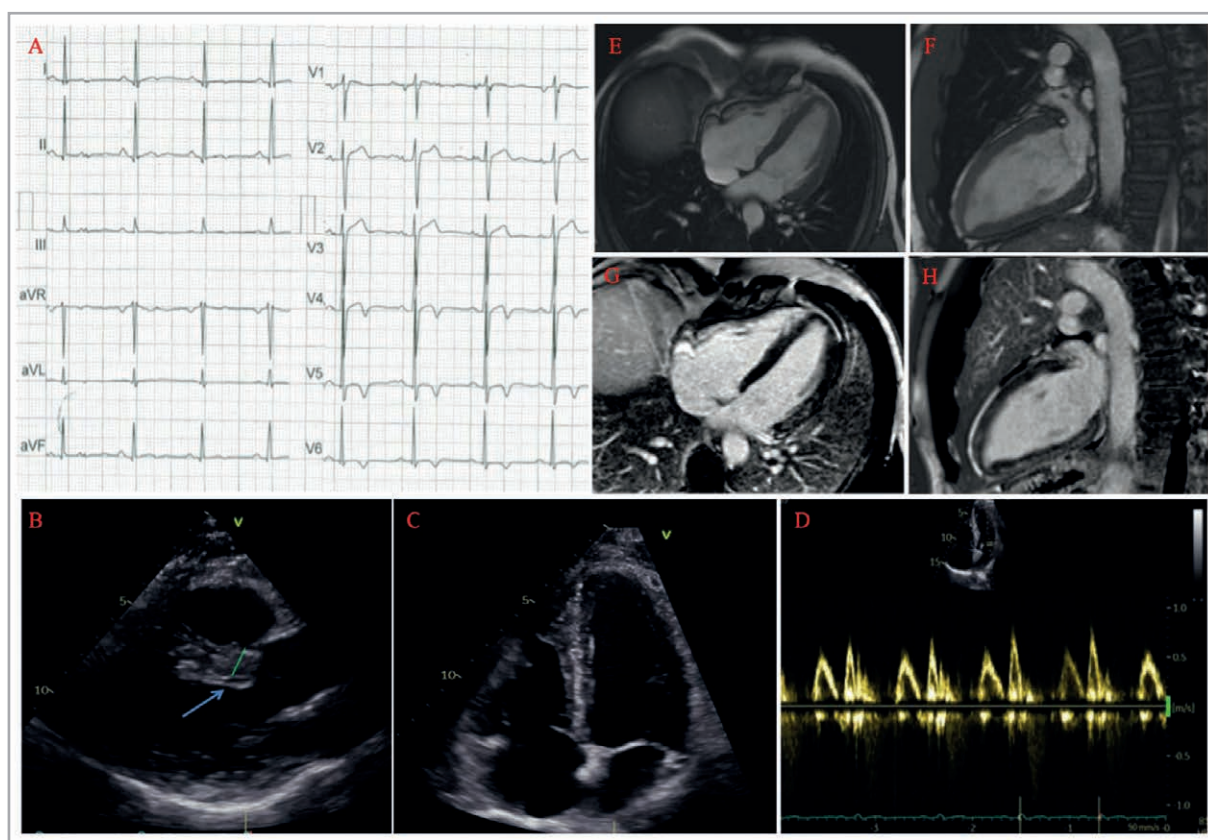


Figura 5. A: Elettrocardiogramma dell'atleta; B, C e D: Ecocardiogramma colorDoppler, asse lungo parasternale, quattro-camere apicale e funzione diastolica, la freccia nell'immagine B indica l'inserzione sottoaortica di una corda tendinea accessoria; E, F: Risonanza magnetica cardiaca: immagini cine 4-camere e 2-camere; G, H: rispettive immagini risonanza magnetica cardiaca di late gadolinium enhancement 4-camere e 2-camere.

anormale nell'ECG d'atleta, indipendentemente da etnia ed età. Esse permettono l'identificazione di una patologia nel 19% degli atleti di origine Afro-Caraibica e nel 56% dei Caucasici, soprattutto se associate a segni di ipertrofia ventricolare sinistra, onde Q patologiche e sottoST a riposo ⁽³⁰⁾. Per tale ragione l'atleta viene sottoposto ad ecocardiogramma colorDoppler transtoracico che mostra lieve ipertrofia parietale sinistra (spessore massimo 12 mm) in presenza di una corda tendinea accessoria a inserzione sottoaortica, normali dimensioni e funzione sistolica biventricolari (Figura 5B-D). Spessori parietali aumentati (13-15 mm) sono un reperto comune del cuore d'atleta e sono spesso associati a rimodellamento eccentrico. Aumentati spessori parietali sono presenti nel 2% degli atleti caucasici che praticano sport d'endurance e nel 13-18% degli atleti Afro-Caraibici ⁽³¹⁾. L'ecocardiogramma dell'atleta, tuttavia, mostra anche una lieve disfunzione diastolica, che è un reperto non comune negli atleti. In considerazione di ciò e dell'anormalità dell'elettrocardiogramma, l'atleta viene sottoposto a RMC per una migliore definizione anatomica e caratterizzazione tissutale. La risonanza mostra lieve ipertrofia concentrica (spessore massimo 13 mm) ma anche una relativa ipertrofia apicale in assenza di assottigliamento apicale (apical tapering): gli spessori apicali sono di 11 mm. Sono presenti piccole alterazioni strutturali come cripte e corde accessorie. Alle immagini acquisite dopo iniezione di mezzo di contrasto, si nota la presenza di fibrosi patchy intramiocardica diffusa (Figura 5E-H). Recentemente è stata dimostrata la presenza di fibrosi tissutale negli atleti ⁽³²⁾. Tuttavia, l'ipertrofia relativa apicale e la presenza di fibrosi estesa non ischemica, insieme alle piccole diffuse alterazioni strutturali, sono da ritenersi indicativi di cardiomiopatia ipertrofica apicale ⁽³³⁻³⁵⁾.

Posta diagnosi di iniziale CMI apicale, l'atleta è stato sottoposto a test genetico risultato negativo per la presenza di mutazioni su geni responsabili di CMI. Al fine di meglio caratterizzare il rischio aritmico, l'atleta è stato sottoposto a HolterECG delle 48 ore e test ergometrico che hanno documentato assenza di aritmie e buona risposta pressoria all'esercizio.

L'assenza di storia personale e familiare, gli spessori parietali solo lievemente aumentati, le normali dimensioni atriali, l'assenza di ostruzione ventricolare e la normale risposta pressoria all'esercizio, configurano l'atleta a basso rischio aritmico ⁽³⁶⁾. Anche il sudden cardiac death risk score dell'atleta appare basso (0.8% a 5 anni) ⁽³⁷⁾. Sebbene la presenza di fibrosi sia considerata un fattore di rischio aggiuntivo, essa non è presente nelle linee guida europee di cardiologia dello sport ⁽³⁸⁾ né nelle raccomandazioni europee per la partecipazione all'attività sportiva di pazienti con cardiomiopatia ⁽³⁹⁾ né nei protocolli cardiologici italiani per il giudizio all'attività sportiva. Considerato pertanto il basso rischio aritmico, in accordo alle linee guida europee e italiane, la partecipazione all'attività sportiva agonistica può essere concessa dopo attenta discussione con l'atleta, con controllo periodico, e per lo più per attività a basso impegno cardiovascolare.

Il presente caso evidenzia come l'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma di un atleta possano presentare delle alterazioni indotte dall'attività sportiva. Tuttavia, tali alterazioni tipiche del cuore d'atleta talvolta si sovrappongono ad alterazioni indicative di iniziali segni di malattia. Un'attenta diagnosi differenziale è cruciale per la corretta gestione dell'atleta.

BIBLIOGRAFIA

1. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014. 35:2733-79.
2. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation*. 2007. 115:773-81.
3. Monda E, Rubino M, Lioncino M, Di Fraia F, Pacileo R, Verrillo F, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Non-sarcomeric Causes. *Front Pediatr*. 2021 Feb 25;9:632293.
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.
5. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e558-e631.
6. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):e9-e68.
7. Monda E, Bakalakos A, Rubino M, Verrillo F, Diana G, De Michele G, et al. Targeted Therapies in Pediatric and Adult Patients With Hypertrophic Heart Disease: From Molecular Pathophysiology to Personalized Medicine. *Circ Heart Fail*. 2023 Aug;16(8):e010687.
8. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. 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 May;34(19):1448-58.
9. Limongelli G, Adorisio R, Baggio C, Bauce B, Biagini E, Castelletti S, et al.. Diagnosis and Management of Rare Cardiomyopathies in Adult and Paediatric Patients. A Position Paper of the Italian Society of Cardiology (SIC) and Italian Society of Paediatric Cardiology (SICP). *Int J Cardiol*. 2022 Jun 15;357:55-71.
10. Lorenzini M, Norrish G, Field E, Ochoa JP, Cicerchia M, Akhtar MM, et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 4;76(5):550-559.
11. Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, McCrindle BW. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7):1943-50.
12. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Nov 15;34(6):1813-22.
13. O'Connor MJ, Miller K, Shaddy RE, Lin KY, Hanna BD, Ravishankar C, Rossano JW. Disopyramide use in infants and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young*. 2018 Apr;28(4):530-535.
14. Moran AM, Colan SD. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young*. 1998 Jul;8(3):310-9.
15. Xu H, Yan J, Wang Q, Li D, Guo H, Li S, et al. Extended Septal Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2016 Aug;37(6):1091-7.
16. Sreeram N, Emmel M, de Giovanni JV. Percutaneous radiofrequency septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 6;58(24):2501-10.

17. El Assaad I, Gauvreau K, Rizwan R, Margossian R, Colan S, Chen MH. Value of Exercise Stress Echocardiography in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020 Jul;33(7):888-894.e2.
18. Norrish G, Chubb H, Field E, McLeod K, Ilina M, Spentzou G, et al. Clinical outcomes and programming strategies of implantable cardioverter-defibrillator devices in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: a UK National Cohort Study. *Europace*. 2021 Mar 8;23(3):400-408.
19. Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivetto I, Limongelli G, et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol*. 2019 Sep 1;4(9):918-927.
20. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, et al. A Validated Model for Sudden Cardiac Death Risk Prediction in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Jul 21;142(3):217-229.
21. Moura B, Aimo A, Al-Mohammad A, Keramida K, Ben Gal T, Dorbala S, et al. Diagnosis and management of patients with left ventricular hypertrophy: Role of multimodality cardiac imaging. A scientific statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2023 Aug 15.
22. Vitale G, Ditaranto R, Graziani F, Tanini I, Camporeale A, Lillo R, et al. Standard ECG for differential diagnosis between Anderson-Fabry disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2022 Jan;108(1):54-60.
23. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568.
24. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 23;77(7):922-936.
25. Gama F, Rosmini S, Bandula S, Patel KP, Massa P, Tobon-Gomez C, et al. Extracellular Volume Fraction by Computed Tomography Predicts Long-Term Prognosis Among Patients With Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Dec;15(12):2082-2094.
26. Ciabatti M, Fumagalli C, Beltrami M, Vignini E, Martinese L, Tomberli A, et al. Prevalence, causes and predictors of cardiovascular hospitalization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2020 Nov 1;318:94-100.
27. Ostrominski JW, Guo R, Elliott PM, Ho CY. Cardiac Myosin Inhibitors for Managing Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC: Heart Failure State-of-the-Art Review. *JACC Heart Fail*. 2023 Jul;11(7):735-748.
28. Maron BJ, Rowin E, Casey SA, Maron MS. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol*. 2016; 1: 98-105.
29. Zuñiga Cisneros J, Stehlik J, Selzman CH, Drakos SG, McKellar SH, Wever-Pinzon O. Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Awaiting Heart Transplantation. *Circ Heart Fail*. 2018 Mar;11(3):e004378.
30. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1466-1480.
31. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med*. 1991 Jan 31;324(5):295-301.
32. Gati S, Sharma S, Pennell D. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Highly Trained Athletes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Feb;11(2 Pt 1):247-259.
33. Pantazis A, Vischer AS, Perez-Tome MC, Castelletti S. Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Echo Res Pract*. 2015 Mar 1;2(1):R45-53.

34. Bulluck H, Maestrini V, Rosmini S, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Castelletti S, et al. Myocardial T1 mapping. *Circ J*. 2015;79(3):487-94.
35. Flett AS, Maestrini V, Milliken D, Fontana M, Treibel TA, Harb R, et al. Diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy: T-wave inversion and relative but not absolute apical left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 15;183:143-8.
36. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014 Aug 7;35(30):2010-20.
37. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):17-96.
38. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2019 Jan 1;40(1):19-33.



1. Work-up diagnostico e guida al trattamento in età adulta

Marco Merlo, Giovanni Santi

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) è definita come una malattia del muscolo cardiaco caratterizzata da un'alterata funzione sistolica del ventricolo sinistro (o anche biventricolare), frequentemente, per quanto non esclusivamente, associata a dilatazione, in assenza di malattia coronarica o condizioni di sovraccarico emodinamico (es. ipertensione, valvulopatie) in grado di giustificare la disfunzione sistolica osservata⁽¹⁾. CMPD rappresenta tuttavia un termine “ombrello”, descrivendo la via comune finale di processi patologici e interazioni gene-ambiente molto eterogenei. All'interno di questo ampio spettro clinico, a partire da una fase subclinica di alterazioni molecolari a carico del miocardio si esita in ultimo in evidente disfunzione sistolica ed eventuale dilatazione delle camere cardiache. A rimarcare questo concetto, nel 2016 Pinto et al. introducono l'entità nosologica “*hypokinetic non-dilated cardiomyopathy*”, a indicare quel fenotipo in cui è presente una ridotta funzione sistolica, ma con dimensioni cavitari conservate⁽²⁾.

Epidemiologia

Per quanto le più recenti stime ne definiscano la prevalenza attorno a 1:250-400, descrivere la reale epidemiologia della CMPD risulta particolarmente complesso per le insite difficoltà diagnostiche. Questa condizione ha una frequenza significativamente maggiore nei maschi e interessa tipicamente individui tra i 20 e 60 anni, per quanto possa insorgere a qualunque età. Si tratta tipicamente di soggetti con scarso profilo di comorbidità e con un'aspettativa di vita teoricamente lunga, che viene a essere influenzata principalmente da eventi cardiovascolari (come insorgenza di scompenso cardiaco o aritmie ventricolari maggiori). La combinazione di diagnosi sempre più precoci e nuovi interventi terapeutici (farmacologici e non) ha contribuito a modificare radicalmente la prognosi di questi pazienti, garantendo al giorno d'oggi un'aspettativa di vita anche superiore all'85% a 10 anni⁽³⁾. Ciononostante, la CMPD rappresenta tutt'ora una delle prime cause di trapianto cardiaco nel mondo occidentale proprio per il particolare profilo dei pazienti colpiti.

Eziologia

L'eziologia della CMPD è particolarmente eterogenea, in quanto riconosce una molteplicità di cause, sia genetiche che acquisite, nonché una complessa interazione

gene-ambiente, solo parzialmente compresa. Ad oggi sono stati individuati più di 50 geni responsabili di CMPD, con centinaia di possibili mutazioni patogene. I geni più frequentemente coinvolti codificano per proteine del sarcomero, del citoscheletro, dell'envelope nucleare, dei desmosomi, dei canali ionici, o sono implicate nel metabolismo mitocondriale. La modalità di trasmissione prevalente è quella autosomica dominante, per quanto vi siano anche forme a trasmissione autosomica recessiva, X-linked o matrilineare. Attualmente, le CMPD ad andamento familiare costituiscono, nelle varie serie riportate in letteratura, fino al 50% di tutte le CMPD, con una mutazione patogena identificabile nel 30-40% dei casi di CMPD familiare e nel 20-35% dei parenti di primo grado di pazienti affetti ⁽⁴⁾. Le CMPD monogeniche possono anche presentarsi in forma sporadica in caso di mutazioni de novo, quando cioè nessuno dei due genitori presenta la medesima mutazione del probando. Problematiche quali le diverse modalità di trasmissione, la penetranza variabile e l'eterogenea presentazione clinica, la frequente compresenza di più mutazioni patogene nel medesimo individuo e la significativa sovrapposizione tra mutazioni causanti la CMPD con altri fenotipi di CMP rendono particolarmente complessa la diagnosi e l'interpretazione delle indagini genetiche nella pratica clinica; tema emergente in questo contesto è l'overlap sempre più evidente tra CMPD e CMP aritmogena (sia dal punto di vista genetico che di presentazione clinica) ⁽⁵⁾, ad ulteriore conferma di come la classica distinzione fenotipica delle CMP risulti spesso eccessivamente rigida ed obsoleta.

Nelle CMPD cosiddette secondarie, invece, la disfunzione miocardica è conseguente ad un'altra condizione individuabile. Le cause principali sono rappresentate da patologie infiammatorie del miocardio, farmaci chemioterapici o altre sostanze cardiotossiche, patologie endocrino-metaboliche e tachiaritmie; queste forme vanno considerate come specifiche entità, ognuna con diversa evoluzione e, in alcuni casi, possibilità di una terapia specifica ⁽⁶⁾. Nonostante queste condizioni non siano direttamente causate da mutazioni genetiche, rappresentano spesso il prodotto della complessa interazione tra predisposizione genetica individuale e fattori scatenanti ambientali (che fungono da 'second hit'); è infatti necessario tenere presente che un test genetico negativo non implica necessariamente l'assenza di un contributo genetico significativo (come dimostrato ad esempio dagli emergenti *polygenic risk score*).

Work-up diagnostico

L'importante eterogeneità di cause e di presentazione clinica rende particolarmente complesso l'approccio diagnostico alla CMPD. È pertanto fondamentale che il clinico adotti una valutazione sistematica e multiparametrica, ricerchi attivamente le cosiddette *red flags* (Tabella 1) e impieghi in modo ragionato le diverse metodiche diagnostiche a disposizione (laboratoristiche, strumentali e di imaging), in modo da perseguire una corretta diagnosi della patologia, quanto più eziologica possibile, nonché un'accurata definizione del rischio individuale del paziente ⁽⁷⁾.

Prima di tutto, è fondamentale focalizzarsi su un'attenta anamnesi, sia personale che familiare. La prima deve ricercare in particolare la presenza di sintomi tipici dello scompenso cardiaco (SC), rappresentando questa malattia il paradigma dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione (FE) ridotta. Vanno inoltre indagate l'esposizione a sostanze cardiotossiche o eventuali comorbidità (cardiovascolari, endocrino-metaboliche, infettive, neuro-muscolari). La seconda deve ricercare

Tabella 1. Red flags diagnostiche nelle CMPD

Anamnesi ed esame obiettivo	
Difficoltà nell'apprendimento, ritardo del neurosviluppo	Distrofinopatie, malattie mitocondriali, distrofia miotonica
Disturbi neurosensoriali	Malattie mitocondriali
Disturbi della marcia	Distrofinopatie, sarcoglicanopatie, miopatie miofibrillari, distrofia miotonica
Miotono	Distrofia miotonica
Debolezza muscolare	Distrofinopatie, sarcoglicanopatie, desminopatie, laminopatie, distrofia miotonica
Iperpigmentazione cutanea	Emocromatosi
Cheratoderma palmo-plantare con capelli lanuginosi	Sindrome di Carvajal
Gravidanza o puerperio	CMPD peripartum
Elettrocardiogramma	
Blocchi atrio-ventricolari	Laminopatie, Emery-Dreifuss 1, miocardite (Tripanosoma cruzi, difterite, morbo di Lyme), sarcoidosi, desminopatie, distrofia miotonica
PR corto	Distrofinopatie
Blocco di branca destro	Distrofinopatie
Basso voltaggio dell'onda P, standstill atriale	Emery-Dreifuss 1 e 2
Pseudo-necrosi postero-laterale o inferiore	Distrofinopatie, distrofia dei cingoli, sarcoidosi
Bassi voltaggi del QRS	Forme infiltrative avanzate, mutazioni di filamina C, desmoplachina o fosfolambano, miocardite attiva
Bassi voltaggi del QRS, 'blocco di branca destro atipico'	CMP aritmogena con coinvolgimento biventricolare
Onde T negative	Mutazioni di filamina C o desmoplachina
Indagini di laboratorio	
↑ creatin-fosfochinasi	Distrofinopatie, sarcoglicanopatie, desminopatie, laminopatie, distrofia miotonica, miopatie miofibrillari
↑ saturazione della transferrina, ↑ ferritina	Emocromatosi
Acidosi lattica	Malattie mitocondriali
Mioglobinuria	Malattie mitocondriali
Leucocitopena	Malattie mitocondriali
Ecocardiografia	
Ipertrofia ventricolare	Forme infiltrative, cardiopatia ipertrofica in fase dilatativo-ipocinetica
Alterazioni della cinetica postero-laterale	Distrofinopatie
Lieve dilatazione con alterazioni della cinetica a distribuzione non-coronarica	Miocardite, sarcoidosi
Risonanza magnetica cardiaca	
LGE subendocardico o transmurale	Cardiopatia ischemica
LGE subepicardico	CMPD post-infiammatoria
LGE settale	CMPD post-infiammatoria, sarcoidosi
LGE mesocardico	Fenotipo dilatativo con possibile aritmogenicità
Aneurisma ventricolare sinistro	Sarcoidosi

attentamente l'eventuale familiarità per SC, aritmie, morte cardiaca improvvisa (*sudden cardiac death*, SCD) soprattutto in giovane età, trapianto cardiaco, device impiantabili, o patologie genetiche note.

Un'accurata valutazione obiettiva deve ricercare i segni tipici dello SC, ma con attenzione ad eventuali *red flags* anche al di fuori del sistema cardiovascolare (es. debolezza neuro-muscolare, anomalie neurosensoriali, disabilità mentale che possono essere espressione di genotipi specifici o di forme sindromiche).

Le indagini di primo livello sono tipicamente rappresentate da elettrocardiogramma (ECG), ecocardiografia ed esami di laboratorio.

L'ECG in particolare è uno strumento altamente accessibile e sensibile, per quanto in genere non rilevi reperti così specifici da permettere da soli la diagnosi di malattia: quando presenti, i più suggestivi sono l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'inversione dell'onda T nelle derivazioni infero-laterali, la scarsa progressione dell'onda R nelle precordiali o le anomalie di conduzione; l'allargamento del QRS rappresenta un segno prognostico sfavorevole, nonché di risposta alla terapia di resincronizzazione (*cardiac resynchronization therapy*, CRT); aritmie sopraventricolari, specialmente la fibrillazione atriale (FA), sono comuni e in genere espressione di malattia avanzata; tachicardie ventricolari non sostenute si possono presentare nel 20-30% dei pazienti nel corso del tempo. Un'interpretazione dell'ECG orientata alle CMP può suggerire inoltre specifici scenari clinici: ad esempio la prima manifestazione di mutazioni di lamina, emerina o desmina può essere il prolungamento dell'intervallo PR; la presenza di bassi voltaggi, QRS frammentati e inversione delle onde T nelle derivazioni laterali può indicare genotipi aritmogeni, come mutazioni di *FLNC*, *DSP* o *LMNA*; la presenza di pseudonecrosi inferiore e laterale può indicare mutazioni a carico della distrofina.

L'ecocardiografia rappresenta la prima modalità di imaging nella valutazione dei pazienti con CMPD; questa metodica permette di identificare la disfunzione sistolica e l'eventuale dilatazione ventricolare, nonché di individuare ulteriori elementi prognosticamente rilevanti (es. pattern di riempimento restrittivo, insufficienza mitralica, ipertensione polmonare, disfunzione destra) e di intercettare forme subcliniche di malattia nei familiari di pazienti affetti. Rappresenta inoltre uno strumento fondamentale nel follow-up in quanto consente di monitorare la risposta terapeutica, specialmente in termini di possibile rimodellamento inverso (*reverse remodeling*); nella CMPD infatti è frequente osservare un recupero significativo dopo trattamento adeguato della patologia, tanto che nel 15% circa dei pazienti si assiste ad una sostanziale normalizzazione di funzione e dimensioni delle camere cardiache (anche se da attuali evidenze questo non giustifica l'interruzione della terapia)⁽⁸⁾.

Le indagini di laboratorio possono individuare eventuali disfunzioni d'organo conseguenti allo SC, evidenziare condizioni reversibili in grado di aggravare la disfunzione ventricolare (es. patologie tiroidee), così come fornire indicazioni sull'eziologia della CMPD (autoanticorpi, elevata saturazione della transferrina e iperferritinemia nelle emocromatosi, acidosi lattica nelle forme mitocondriali, o incremento di creatin-fosfochinasi in laminopatie e distrofinopatie).

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) è considerata la metodica di imaging gold standard per lo studio del miocardio, permettendo di superare alcuni limiti dell'ecocardiografia, ma soprattutto presenta una capacità di caratterizzazione tissutale superiore grazie all'elevato numero di sequenze e tecniche utilizzabili, per

cui andrebbe offerta idealmente a tutti i pazienti affetti. In particolare, l'impiego di mezzo di contrasto a base di gadolinio consente di individuare e descrivere estensione e distribuzione della fibrosi (in particolare a livello intramiocardico), espressa in termini di late *gadolinium enhancement* (LGE). L'LGE, che si può trovare fin nel 40% dei pazienti con CMPD, presenta rilevanza prognostica in quanto si associa a minor probabilità di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro (LVRR) e ad aumentato rischio aritmico e di SCD, indipendentemente dalla FE. Infine, la RMC può suggerire cause specifiche di CMPD: ad esempio, l'edema miocardico è indicativo di infiammazione attiva (es. miocardite, sarcoidosi), mentre la sequenza T2* consente di individuare depositi di ferro in caso di emocromatosi.

La biopsia endomiocardica (BEM), metodica invasiva per lo studio del miocardio, rappresenta a volte l'unico strumento per un'adeguata caratterizzazione tissutale del muscolo cardiaco, necessaria in alcuni casi per la diagnosi differenziale tra fenocopie e per guidare il clinico nella scelta terapeutica. Tuttavia, la bassa sensibilità e i rischi periprocedurali ne limitano l'applicabilità a scenari molto selezionati, come nel caso di pazienti non stabilizzabili dal lato aritmico ed emodinamico, con quadro clinico suggestivo per una malattia limitata nel tempo.

Il test genetico sta acquisendo sempre maggiore rilevanza sia nel work-up diagnostico che nella stratificazione prognostica della CMPD, tanto nelle forme ad andamento familiare quanto nei casi sporadici. Qualora positivo per una mutazione patogena, consente di confermare la diagnosi nel paziente in esame, identificare soggetti ad alto rischio di eventi (in particolare aritmici), nonché guidare lo screening tra i familiari del probando. Il MADRID score permette di orientare il clinico nella richiesta delle indagini genetiche, stimando la probabilità pre-test di ottenere un risultato positivo nel dato paziente.

Tutti questi strumenti, opportunamente articolati e guidati dal sospetto clinico, consentono nella maggior parte dei casi di giungere a una diagnosi eziologica, fondamentale al fine di stratificare il paziente in base al suo specifico rischio di eventi avversi, nonché di guidare il clinico nell'adottare le strategie di trattamento e follow-up più adeguate. Nonostante i progressi conseguiti, nel 20-30% delle CMPD non è possibile individuare una causa, per cui queste forme vengono ancora definite "idiopatiche" (probabilmente conseguenti a pool di mutazioni non note o processi post-infiammazione cronica).

Trattamento e follow-up

La terapia della CMPD è modulata sulla presentazione clinica e sull'eziologia (qualora individuabile), e prevede interventi sia farmacologici che non-farmacologici. Nel caso il paziente si presenti con conclamata disfunzione sistolica, l'approccio terapeutico ricalca largamente la terapia anti-neurormonale dello scompenso cardiaco a FE ridotta, con introduzione e progressiva titolazione di inibitori del sistema renina-angiotensina, beta-bloccanti, anti-aldosteronici e inibitori di SGLT2. I diuretici (prevalentemente dell'ansa) sono impiegati qualora vi sia evidenza di congestione, al fine di ridurre segni e sintomi ad essa legati. In pazienti selezionati, persistentemente sintomatici nonostante terapia ottimizzata, si può valutare l'impiego di altre molecole, quali ivabradina, omecamtiv-mecarbil (attualmente non disponibile in Italia) o vericiguat.

In alcuni scenari è inoltre possibile un trattamento specifico in grado di impattare

significativamente sulla prognosi, motivo per cui la caratterizzazione eziologica della malattia è fondamentale: la CMPD tossietilica può andare incontro a significativa regressione dopo completa astensione dall'alcol, la forma da chemioterapici potrebbe ottenere beneficio dalla sospensione o rimodulazione del trattamento antineoplastico, la CMPD tachi-indotta può regredire dopo adeguato controllo del burden aritmico, mentre nelle malattie infiammatorie del miocardio possono trovare spazio terapie immunosoppressive o immunomodulanti.

Da menzionare infine la prospettiva della medicina di precisione, tesa allo sviluppo di *target therapies* mirate selettivamente ai meccanismi molecolari specifici delle CMPD, e che in futuro potrebbe rivoluzionare la gestione di queste patologie.

Oltre ai presidi farmacologici, nella terapia della CMPD è contemplato anche l'impiego di device: la CRT è indicata nei pazienti con significativa dissincronia inter-ventricolare (es. per blocco di branca sinistro e/o QRS >150 ms), mentre coloro che hanno una significativa e persistente insufficienza mitralica funzionale possono essere candidati a correzione percutanea del vizio valvolare.

Tramite queste strategie terapeutiche la prognosi della CMPD è cambiata radicalmente nelle ultime decadi, in particolare grazie alla riduzione del rischio di eventi avversi legati allo SC. Tuttavia, anche se ora è possibile imbattersi di frequente in paziente con lunga aspettativa di vita, stanno al tempo stesso emergendo sempre in modo significativo quelli che sono nuovi rischi competitivi nella storia naturale della malattia, quali ad esempio il rischio tromboembolico e il rischio aritmico.

Nel caso di aritmie sopraventricolari o ventricolari significative può essere necessario prendere in considerazione un trattamento con anti-aritmici (in genere l'amiodarone) oppure interventi di ablazione transcateretere, mentre nel paziente sopravvissuto ad un arresto cardiaco è indicato l'impianto di un defibrillatore (*implantable cardioverter-defibrillator*, ICD) in prevenzione secondaria.

Nell'ambito della prevenzione primaria, la CMPD offre ulteriore complessità di approccio clinico: infatti per quanto le CMPD nel loro insieme presentino un rischio di aritmie ventricolari maggiori e SCD relativamente contenuto, alcune forme specifiche sono caratterizzate da un rischio aritmico consistente. Inoltre, se da un lato solo il 30-35% dei pazienti trattati con terapia ottimizzata mantiene le indicazioni all'impianto dell'ICD a distanza di 6 mesi dalla diagnosi, il 2% circa va incontro a SCD in quest'arco di tempo. Poiché la sola FE è un parametro insoddisfacente nell'individuare i pazienti a maggior rischio, nella CMPD è necessaria una stratificazione multiparametrica del rischio aritmico, che prenda in considerazione quanti più predittori possibile (es. severa dilatazione del ventricolo sinistro al basale, QRS prolungato, durata dei sintomi, storia familiare di SCD, sincope cardiogena, burden aritmico all'Holter, esteso LGE alla RMC, giovane età, mutazioni specifiche) per descrivere il reale rischio nello specifico paziente ⁽⁹⁾.

Infine, è fondamentale tenere in considerazione il fatto che la CMPD è una condizione dinamica, motivo per cui è necessaria una continua rivalutazione del paziente nel follow-up. Questo consente di monitorare la risposta al trattamento, intercettare tempestivamente un eventuale peggioramento clinico (determinato da una reale progressione della malattia o dalla sovrapposizione di nuove condizioni come coronaropatie, valvulopatie o miocarditi, sempre da tenere in considerazione in presenza di follow-up lunghi) e intervenire rimodulando nel modo più appropriato la strategia terapeutica ⁽¹⁰⁾ (Figura 1).

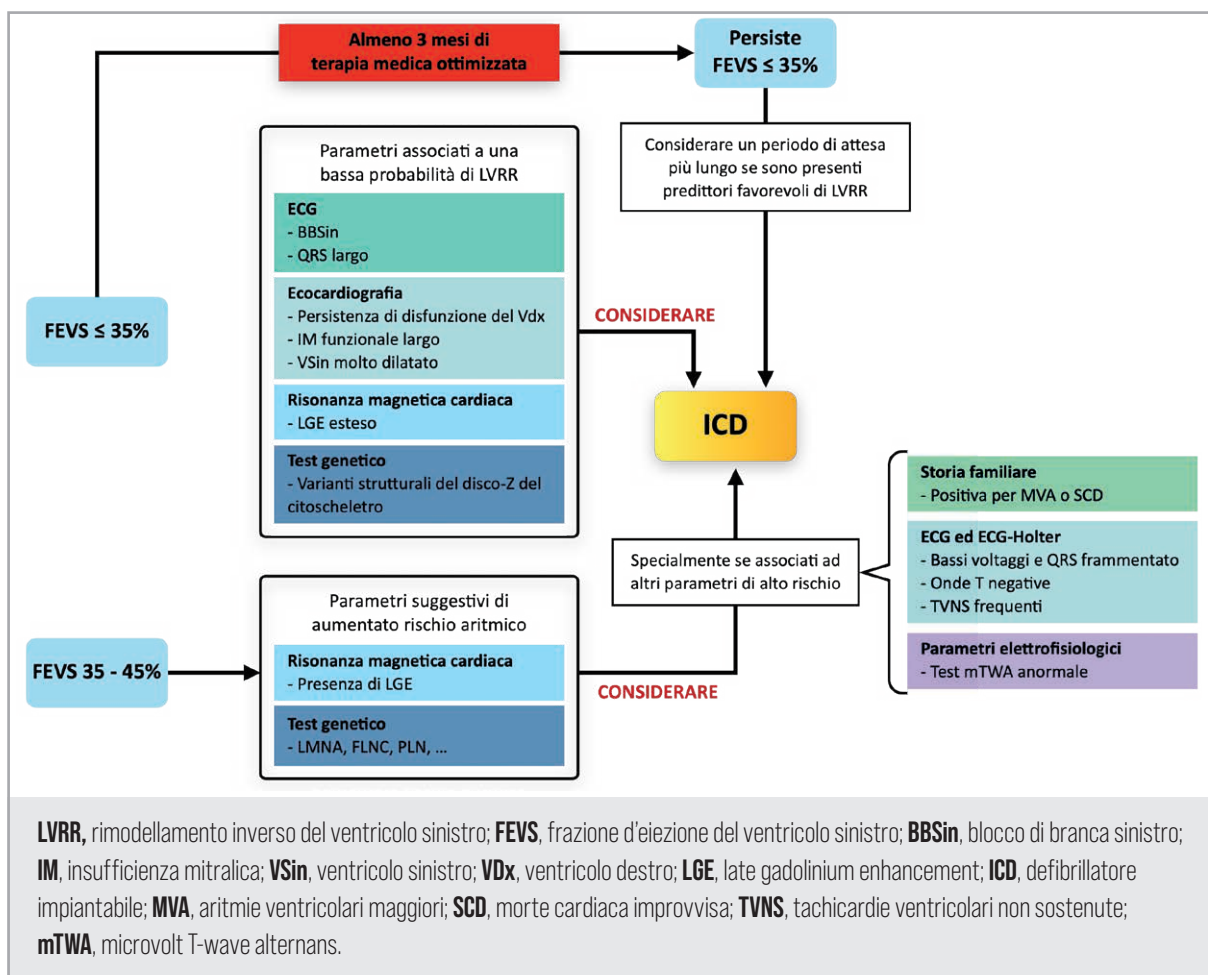


Figura 1. Approccio alla stratificazione del rischio aritmico e impianto dell'ICD in prevenzione primaria. Immagine riadattata da Cannatà et al. (ref #9)

2. Work-up diagnostico e guida al trattamento in età pediatrica

Rachele Adorisio, Rossella Aiello

Incidenza

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) è la forma di cardiomiopatia più frequente nei bambini, interessando almeno il 50% dei casi a presentazione pediatrica con un'incidenza di 0,18-0,73 casi ogni anno su 100.000 bambini, maggiore nei maschi rispetto alle femmine, nei lattanti rispetto ai bambini di età > 1 anno e nei neri rispetto ai bianchi ⁽¹²⁾.

Presentazione clinica

La CMPD può essere espressione sia di una malattia specifica del muscolo cardiaco che di forme sistemiche o sindromiche. Può essere sia di origine genetica (ad es. sarcomerica) che di natura infettiva (ad es. miocardite). Nelle forme isolate, il 75-80% dei pazienti è sintomatico all'esordio. I sintomi sono piuttosto aspecifici e spesso vengono confusi con patologie gastrointestinali e respiratorie. Nel neonato più tipicamente la CMPD si può manifestare con impegno respiratorio, inappetenza, scarso accrescimento, tachicardia, e più raramente epatomegalia. Nel bambino prevalgono astenia, cardiopalmo e distensione addominale da epatomegalia e bassa portata cardiaca, presincope e sincope. Nell'adolescente invece con dispnea da sforzo, angina addominale, sincope. Da tener presente che i segni ed i sintomi possono evolvere nel corso del tempo, indicando dapprima il solo coinvolgimento del muscolo cardiaco per poi manifestare altri segni di malattia sistemica. Di converso, la CMPD può essere mascherata dai segni e sintomi della patologia sistemica o della sindrome da cui il paziente è affetto. È quindi necessario nelle forme sindromiche, anche senza manifestazioni cardiovascolari al momento della patologia sistemica, è necessario istituire un follow-up cardiovascolare necessario all'identificazione precoce.

I sintomi e i segni clinici sono influenzati dal grado di compromissione della funzione sistolica ventricolare sinistra, dalla velocità di instaurazione della patologia e dalla fascia d'età del paziente.

Classificazione

In base alla causa distinguiamo CMPD primitiva (idiopatica o genetica) e secondaria ad altre patologie.

CMPD idiopatica

La CMPD è idiopatica è sostanzialmente basata su una diagnosi di esclusione. È circa il 50-70% delle forme pediatriche. Non presenta dei caratteri differenti dalle forme familiari.

CMPD familiare

La forma familiare è geneticamente determinata ed è stimata essere tra il 30 ed il 50% delle forme. La trasmissione può essere autosomica dominante (AD), autosomica recessiva (AR) o X-linked. I geni coinvolti sono quelli codificanti proteine del citoscheletro e dei dischi Z dei cardiomiociti, in particolare beta e deltasarcoglicano, metavinculina, lamina A/C, desmina, titina, actinina, ZASP, miopalladina, proteina LIM, la cui mutazione può comportare alterazione della contrattilità delle miocellule e disfunzione cardiaca. La diagnosi si fa in presenza di CMPD non da cause secondarie, in presenza di almeno 2 familiari di primo grado affetti, anche in assenza di una mutazione nota, o in presenza di almeno un familiare di primo grado affetto e mutazione nota⁽¹¹⁾.

Mutazioni del gene LMNA, che codifica per la lamina A/C, trasmesse in maniera AD, possono causare CMPD associata a disturbi di conduzione atrioventricolare, che spesso precedono la comparsa di disfunzione ventricolare e possono rappresentare l'unico segno di cardiopatia⁽¹¹⁾. Nei pazienti con mutazioni LMNA, inoltre, è stato descritto un elevato rischio di morte improvvisa⁽¹³⁾.

CMPD sarcomerica

Rappresenta il 10-20% delle CMPD. Deriva da mutazioni di geni codificanti proteine del sarcomero, in particolare l'actina, la troponina T, la catena lunga della beta-miosina, la proteina C legante la miosina, l'alfa-tropomiosina, il fosfolambano e il SCN5A, la cui alterazione causa deficit di forza del sarcomero⁽¹¹⁾. La trasmissione genetica può essere AD, AR o X-linked.

CMPD nelle patologie neuromuscolari

Nell'ambito delle patologie neuromuscolari il coinvolgimento del muscolo cardiaco è molto variabile, e rappresenta la principale causa di morte. Il fenotipo dilatativo è preponderante nelle distrofinopatie, di cui la più nota e invalidante è la distrofia muscolare di Duchenne (DMD), in cui la mutazione del gene della distrofina, trasmessa in maniera X-linked recessiva, è responsabile della marcata riduzione o dell'assenza della distrofina nel sarcolemma, con conseguente instabilità della membrana sarcolemmatica, vulnerabilità allo stress ossidativo e miocitonecrosi, con graduale sostituzione del tessuto muscolare da parte di tessuto fibroadiposo⁽¹⁴⁾. La CMPD nella DMD può presentarsi ad ogni età, ma più tipicamente compare a 14-15 anni⁽¹⁵⁾. I pazienti restano asintomatici a lungo, nonostante la disfunzione sistolica sia talvolta moderato-severa, perché spesso già non deambulanti al momento della sua comparsa⁽¹⁴⁾. La presenza di un pattern di fibrosi transmurale della parete inferolaterale del ventricolo sinistro rappresenta un fattore di rischio indipendente per eventi avversi, anche in pazienti con FE preservata⁽¹⁶⁾.

Nella distrofia muscolare di Becker (*Becker Muscular Dystrophy*, BMD), a trasmissione X-linked recessiva, il gene della distrofina mutato produce una proteina meno funzionante o in minore quantità rispetto alla norma e, nonostante il coinvolgimento della muscolatura scheletrica sia meno severo, almeno il 70% dei pazienti sviluppa cardiopatia.⁽¹⁷⁾

Le femmine portatrici di gene DMD-BMD possono essere asintomatiche o sviluppare debolezza muscolare o cardiopatia.⁽¹⁸⁾

CMPD nelle patologie mitocondriali

Nell'ambito di un quadro sistemico coinvolgente gli organi a più elevata richiesta energetica, come cervello, muscolo scheletrico e organi di senso ⁽¹⁹⁾, oltre il 40% delle malattie mitocondriali presenta un fenotipo che coinvolge il cuore. I geni mutati possono appartenere al DNA nucleare o, se codificanti per proteine che intervengono nel metabolismo mitocondriale, al DNA mitocondriale. Nell'ultimo caso la trasmissione è matrilineare. Nella maggior parte dei casi il fenotipo è quello della cardiomiopatia ipertrofica (CMI) o del miocardio non compatto (*left ventricular noncompaction*, LVNC), con disfunzione sistolica secondaria, fino alla comparsa di fenotipo dilatativo. In alcuni casi il fenotipo è dilatativo ab initio, come nel Deficit di Carnitin-palmitoiltransferasi II e nella Sindrome di Barth.

La sindrome di Barth, trasmessa in maniera X linked recessiva, è legata alla mutazione del gene *TAZ*, codificante la tafazzina, un'aciltransferasi della membrana mitocondriale interna, che catalizza il rimodellamento della cardiolipina, con un ruolo importante per la stabilità della struttura mitocondriale e nell'apoptosi ⁽²⁰⁾. I pazienti con Sindrome di Barth hanno neutropenia ciclica, scarso accrescimento, elevate concentrazioni di acido 3 metilglutaconico urinario e la cardiomiopatia può essere dilatativa, LVNC o un fenotipo misto ⁽¹¹⁾.

CMPD infiammatoria

Nei paesi sviluppati la causa più frequente di CMPD infiammatoria in età pediatrica è la miocardite linfocitaria da causa virale, con danno cardiaco multifattoriale. Il danno è *diretto*, da parte del virus con necrosi cellulare e invasione virale dell'endotelio vascolare, vasospasmo e ipoperfusione e successivo danno da riperfusione, e *indiretto*, mediato dalla risposta immunitaria verso i miociti infetti o in presenza di mimetismo molecolare. La produzione di citochine infiammatorie può, inoltre, deprimere la contrattilità miocardica ⁽²¹⁾. La biopsia endomiocardica è il gold standard diagnostico nel sospetto clinico di CMPD da miocardite ed è utile per l'ottimizzazione terapeutica (vedi trattamento) ⁽²²⁾.

I criteri di Dallas prevedono la presenza istologica di miocitonecrosi ai fini della diagnosi di miocardite.

I criteri ESC 2013 permettono la diagnosi di miocardite in presenza di infiltrato linfocitario CD3+ e segni clinici, anche in assenza di necrosi miocitaria. I criteri di Lake Louise permettono la diagnosi di miocardite con la RMC, in presenza di segni clinici per miocardite e la presenza di 2 tra 3 criteri di imaging sotto indicati.

1. aumento della captazione precoce del mezzo di contrasto al gadolinio nelle immagini T1 pesate (iperemia),
2. aumento dell'intensità nelle immagini T2 pesate (edema),
3. aumento della captazione tardiva del mezzo di contrasto al gadolinio (LGE) nelle sequenze T1 pesate (danno cellulare e fibrosi) ⁽¹¹⁾.

CMPD da tossici

Il sovraccarico marziale nell'emocromatosi primaria o nel paziente politrasfuso con emazie, si comporta come agente perossidante le membrane lipidiche, con danno dei cardiomiociti, che si manifesta con disfunzione diastolica, CMPD e disturbi di conduzione. Il sospetto clinico è confermato da un indice di saturazione della transferrina (IST) > 45% e alla RMC da un valore T2 star (T2*) >10 ⁽¹¹⁾.

L'intossicazione da cobalto si caratterizza per CMPD, policitemia e ipotiroidismo, con reversibilità della CMPD dopo ritorno a normali concentrazioni plasmatiche.

Anche le intossicazioni da piombo e da arsenico causano CMPD, il primo mimando una miocardite, il secondo può causare infarto del miocardio o dilatazione periferica con ipovolemia.

Le antracicline causano CMPD in maniera dose cumulativa dipendente, con una prevalenza tra il 2 e 5% nei pazienti che hanno ricevuto 400-500 mg/m² di doxorubicina, e fino al 50% dei pazienti che hanno ricevuto 1000 mg/m². Il danno cardiaco è mediato dall'interazione dei metaboliti C13 della doxorubicina con il sarcolemma, i mitocondri e il reticolo sarcoplasmatico. In genere la CMPD esordisce entro un anno dal trattamento con dilatazione del ventricolo sinistro e riduzione della LVEF del 10%, sotto il 55% in paziente asintomatico e di almeno il 5% sotto il 55% in paziente con sintomi. L'associazione con radioterapia incrementa il rischio di cardiopatia⁽²³⁾.

CMPD da disordini metabolici

Nell'ambito degli errori congeniti del metabolismo, l'acidemia organica (AO) più frequentemente associata a cardiopatia è l'acidemia propionica (PA), seguita dall'acidemia metilmalonica (MMA), con una prevalenza del 23% dei casi, versus l'1%, con possibili fenotipi CMI, CMPD o LVNC.

La PA deriva da mutazioni dei geni *PCCA* o *PCCB*, codificanti rispettivamente le subunità alfa e beta della propionil-CoA-carbossilasi, enzima biotino-dipendente che converte, attraverso carbossilazione, il propionil CoA in D-metilmalonil CoA.

La MMA può derivare da alterazioni deficit di multipli enzimi che intervengono nel metabolismo del metilmalonil-CoA, causando accumulo di questo substrato e dell'acido metilmalonico.

Le OA causano acidosi metabolica e possibile depressione della contrattilità miocardica, alterazione del legame del calcio, sovraccarico intracellulare di sodio e comparsa di aritmie. La PA e la MMA si possono manifestare con un esordio precoce neonatale più severo, con ipotonia, pancitopenia ed encefalopatia e una forma più tardiva dell'infanzia o dell'adolescenza. Nel 70% dei casi di PA c'è QT lungo⁽²⁰⁾.

Nella CMPD da deficit primario della carnitina, la mutazione del gene *SCN22A5*, codificante il cotrasportatore della carnitina, impedisce il passaggio della carnitina all'interno delle cellule e ne causa la perdita urinaria, con conseguenti basse concentrazioni plasmatiche. Nei lattanti il quadro è più severo e caratterizzato da ipoglicemia, ipertransaminasemia, epatomegalia, CMPD o CMI. Nei bambini prevale CMPD, debolezza muscolare e aritmie⁽¹¹⁾.

Le cardiomiopatie dilatative secondarie a disordini metabolici sono poco comuni nei bambini. Gli ormoni tiroidei hanno un ruolo chiave nel metabolismo energetico e sia l'ipotiroidismo che l'ipertiroidismo possono causare disfunzione sistolica. La CMPD nell'ipoparatiroidismo è secondaria a ipocalcemia.

Il feocromocitoma è stato associato in alcuni pazienti adulti a CMI o CMPD, ma meno frequentemente nei bambini, dove si osserva per lo più nel neuroblastoma⁽¹¹⁾.

Le glicogenosi e le malattie da accumulo lisosomiale (mucopolisaccaridosi, le sfingolipidosi e la malattia di Gaucher) si manifestano più frequentemente con un fenotipo ipertrofico. La CMPD può seguire la forma ipertrofica o essere presente ab initio in una piccola percentuale di pazienti.

Diagnosi

Alla presentazione del paziente è necessario inquadrare il paziente sia per il fenotipo cardiaco sia per eventuali comorbidità. La fascia di età può orientarci considerando la prevalenza delle varie eziologie in età pediatrica⁽²³⁾ (Tabella 2 e Figura 2).

Tabella 2. Nuova classificazione delle cardiomiopatie in età pediatrica.

Modificata da Lipshultz et al. [ref #11]

Forme Primarie
(1) Familiare/Genetica
(2) Sarcomerica
(3) Mitocondriale
(4) Neuromuscolare
(5) Laminopatie
Forme Secondarie
(1) Infiammatorie
(2) Da tossine (Ferro, Piombo, Cobalto, Arsenico, Antracicline, Radiazioni)
(3) Metaboliche - Endocrinopatie (Tiroide, Catecolaminergiche, Patologie della paratiroide, Diabete Mellito) - Disordini dell'Ossidazione degli Acidi Grassi (Deficit di Carnitina, CoA Carbossilasi) - Glicogenosi (Pompe, Andersen) - Patologia lisosomiale (Gaucher, Mucopolisaccaridosi, Sfingolipidosi) - Nutrizionali (Deficit di Tiamina, Deficit di Selenio, Malnutrizione)
(4) Patologie strutturali (coartazione aortica, anomalia coronarica)
(5) Forme di patologia polmonare

	Neonato	Bambino	Adolescente
Storia clinica	Familiarità, coinvolgimento di altri organi (cervello, occhio, rene, anomalie vascolari)	Familiarità, sviluppo neuromotorio, storia di chemioterapia, coinvolgimento di altri organi (apparato neuromuscolare, cervello, occhio, rene, anomalie vascolari, surrene)	
Cardio Imaging	<u>Escludere</u> Coartazione aortica, anomalie coronariche o aneurismi coronarici, cardiopatie congenite, tachicardie atriali		
Biomarcatori	<u>Sangue</u> : emocromo, glicemia, CPK, ormoni tiroidei, lattato, piruvato, carnitina, analisi catena respiratoria, troponine <u>Urine</u> : acidi organici		
Genetica	<u>DNA nucleare o mitocondriale in accordo al sospetto clinico</u>		
Biopsia	<u>Scheletrica</u> : sospetta malattia mitocondriale <u>Endomiocardica</u> : istologia, immunoistochimica e PCR virali per sospetta miocardite		

Figura 2. Work-up diagnostico delle CMPD in età pediatrica

Attraverso un ecocardiogramma dettagliato è necessario identificare eventuali anomalie dell'arco aortico e delle arterie coronariche; qualora tali alterazioni morfologiche fossero negative, si procederà con le seguenti indagini:

Indagini di I livello:

- *Anamnesi familiare e patologica remota*: ricerca di familiarità per cardiomiopatie o morte improvvisa, o pregressi episodi di scompenso cardiaco, l'esposizione a farmaci o tossici.
- *Esame obiettivo*: Un accurato esame obiettivo può evidenziare segni clinici di scompenso, facies sindromica, capelli lanosi, sordità neurosensoriale, ipotonia muscolatura scheletrica, ritardo psicomotorio, alterazioni della deambulazione o altre caratteristiche tipiche di un gruppo specifico di CMD.
- *Esami ematochimici di I livello*: emocromo, funzionalità epatorenale, PCR, troponina, CK, NTproBNP, TSH, assetto marziale, calcio, fosforo, emogasanalisi.
- *ECG 12 derivazioni*, potrebbe evidenziare QT lungo, bradiaritmie o tachiaritmie, alterazioni della ripolarizzazione, ipertrofia ventricolare o comparsa di onde Q.
- *Ecocardiogramma*, per la misurazione dei diametri cavitari e la valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro.
- *RMC*, per una migliore caratterizzazione tissutale e dei volumi ventricolari.

Indagini di II livello:

- Nel sospetto di una miocardite possiamo effettuare: Tampone Nasofaringeo per ricerca di virus respiratori, indagini sierologiche per parvovirus-B19, CMV, EBV, HHV6-HHV7, VZV, HIV, Morbillo, parotite, Rosolia, Borrelia, influenza, autoanticorpi, EMB con analisi istologica e ricerca PCR virale su campione biotico, RMC.
- Nel sospetto di una CMPD genetica o familiare si eseguirà analisi genetica per specifici gruppi di geni.
- Nel sospetto di una forma mitocondriale, ai fini della diagnosi si ricercheranno gli acidi organici urinari e l'acilcarnitina urinaria, gli acidi plasmatici, l'ammonio e la carnitina libera.

Prognosi

La diagnosi della CMPD in età pediatrica è gravata da una prognosi altamente infausta con un rischio di morte inversamente proporzionale all'età, e più alto di quello dell'età adulta. Il rischio di morte e trapianto varia molto in accordo all'età del paziente, l'eziologia e le caratteristiche del ventricolo. Un bambino di età inferiore ad 1 anno, con un ventricolo sinistro dilatato >5 DS e funzione ventricolare grandemente compromessa ha un rischio molto elevato di morte o trapianto ad un anno. Un adolescente con malattia neuromuscolare e DMD ha un elevato rischio di morte entro 5 anni. Circa il 20% dei bambini con CMPD può recuperare entro i primi 2 anni dalla diagnosi e circa 10% andare incontro a trapianto entro i primi due anni. Dopo 2 anni, tale rischio aumenta al 50-60%. I bambini con miocardite acuta hanno una sopravvivenza migliore a 5 anni rispetto alle forme idiopatiche.

Trattamento

Pochi sono i dati sulle terapie possibili in questi pazienti. Pochi sono i trial farmacologici in età pediatrica che hanno documentato una reale efficacia della terapia medica con

i farmaci utilizzati in età adulta. La terapia della CMPD in età pediatrica rappresenta ancora una sfida per i principali Centri Cardiologici Pediatrici, per la mancanza di linee guida pediatriche per il trattamento dello scompenso cardiaco e per la complessità della patologia. In considerazione della prognosi infausta, attualmente i pazienti vengono riferiti precocemente per trapianto cardiaco ortotopico e nelle forme refrattarie per cuore artificiale come bridge al trapianto.

3. Imparare dai casi clinici

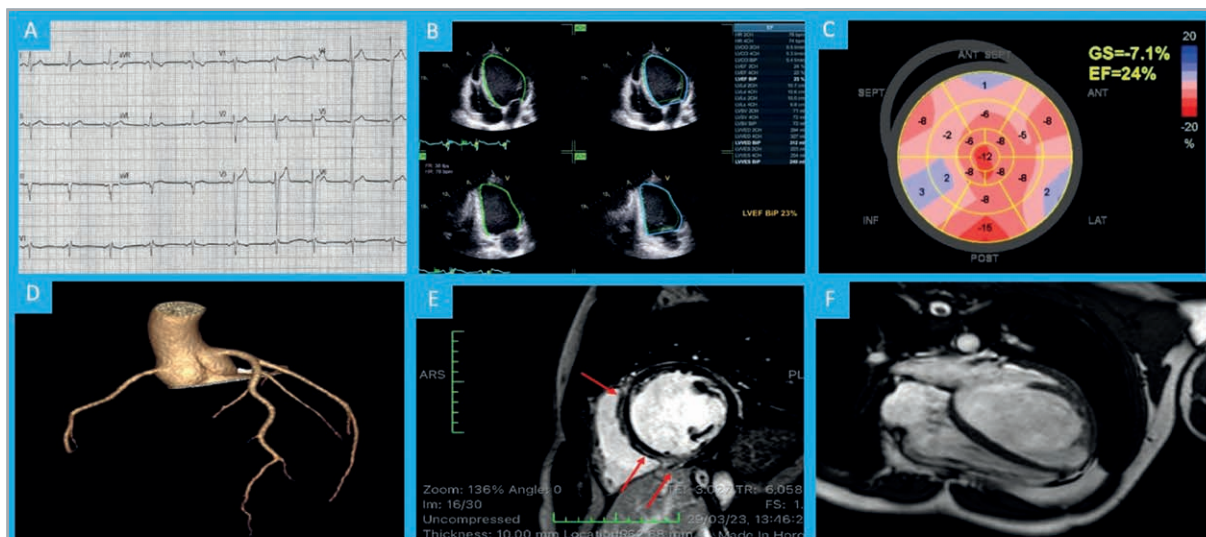
Serena Migliarino, Rodolfo Citro

Un giovane maschio di 24 anni è giunto alla nostra osservazione per il riscontro occasionale in un ECG eseguito per l' idoneità sportiva di blocco di branca destro incompleto, onda Q in sede inferiore (DII-DIII ed aVF) ed atipie diffuse della fase di ripolarizzazione ventricolare (Figura 3A). In anamnesi asma bronchiale su base allergica trattata al bisogno con antistaminici e cortisonici, non altre patologie degne di nota; non utilizzo di droghe ed alcool; familiarità per cardiopatia ischemica, diabete mellito tipo II e morte improvvisa giovanile (zio paterno).

Il paziente riferiva transitori episodi dispnoici, anche da sforzo, attribuiti alla patologia asmatica. Normali i parametri vitali (pressione arteriosa di 125/80 mmHg; frequenza cardiaca di 60 bpm; frequenza respiratoria di 18 respiri al minuto e la saturazione percutanea di ossigeno era del 99% in aria ambiente).

All'esame obiettivo cardiovascolare riscontro di toni ritmici con presenza di IV tono ed assenza di soffi cardiaci; polsi periferici normosfigmici e simmetrici; assenza di edemi declivi e soffi laterocervicali. All'esame obiettivo toracico presenza di murmure vescicolare fisiologico ed assenza di segni di stasi e broncostenosi.

Agli esami ematochimici riscontro di normali valori di funzionalità renale, epatica e tiroidea; esame emocromocitometrico ed assetto metabolico nei limiti; riscontro di elevati valori di NT-proBNP 684 pg/ml. La radiografia del torace mostrava cardiomegalia.



VS, ventricolo sinistro; RMC, risonanza magnetica cardiaca; LGE, late gadolinium enhancement.

Figura 3. A: elettrocardiogramma 12 derivazioni con evidenza di ritardo destro di conduzione intraventricolare ed onde Q in sede inferiore; B: volumi telediastolico, telesistolico e frazione di eiezione del VS; C: bull's eye map del global longitudinal strain ventricolare sinistro; D: coro-TC con ricostruzione 3D delle arterie coronarie; E: RMC in sezione asse corto con evidenza di aree di LGE intramiocardiche indicate dalla freccia rossa; F: RMC in sezione asse lungo con evidenza di severe dilatazione ventricolare sinistra.

L'ecocardiografia transtoracica bidimensionale (2D TTE) ha rivelato severa dilatazione del ventricolo sinistro con diametro telediastolico 73 mm, in assenza di valvulopatie degne di nota. L'ecocardiografia tridimensionale in tempo reale (RT-3D) ha documentato volume telediastolico 349 ml e telesistolico 262 ml con FE del 25% (Figura 3B). La severa disfunzione ventricolare è stata confermata dalla riduzione del *global longitudinal strain* (valore medio di -7.1%; Figura 3C) e del myocardial work index (MWI 552 mmHg%). Tali reperti non risultavano presenti ad un ecocardiogramma eseguito nel febbraio 2012. Normale volume dell'atrio sinistro 21 ml/m² con iniziale riduzione della funzione di reservoir. Normali volumi delle cavità destre con indici di accorciamento sistolico longitudinale del ventricolo destro ai limiti bassi della norma ma riduzione lieve dello strain di parete libera del ventricolo destro -16%.

Per la giovane età, l'assenza di fattori di rischio cardiovascolari e la bassa probabilità pre-test di malattia coronarica, in accordo con le linee guida ESC, è stata eseguita una corono-TC con evidenza di arterie coronarie esenti da stenosi (Figura 3D). L'assenza di clinica compatibile con un'etiologia alternativa a cause genetiche è stata avvalorata mediante l'esecuzione di una RMC 3T. La RMC ha confermato la diagnosi di CMPD del ventricolo sinistro con un severo aumento del volume telediastolico ventricolare sinistro ed una severa riduzione della FE ventricolare sinistra. La RMC ha dimostrato inoltre aree di LGE intramiocardiche a livello del setto posteriore medio-basale e della parete posteriore medio-basale (Figura 3E-F). L'assenza di aree da riferire ad edema nelle sequenze T2 Stir ha orientato la diagnosi verso un'etiologia su base genetica, unite alla clinica muta per forme correlate all'esposizione a farmaci, tossine ed etiologia virale.

Al monitoraggio Holter ECG delle 72 ore non sono state evidenziate bradiaritmie o aritmie ventricolari maggiori.

È stata introdotta una terapia medica sulla base delle linee guida ESC sullo scompenso cardiaco con ARNI, beta bloccante, MRA ed inibitori del trasportatore SGLT2 cercando di titolare i farmaci.

È stata programmata una rivalutazione dopo 3 mesi di terapia massimale per la stratificazione del rischio aritmico e l'eventuale impianto di un defibrillatore per la prevenzione della morte improvvisa in osservanza alle linee guida per l'insufficienza cardiaca, sia europee che americane, le quali raccomandano in classe IIa livello di evidenza A l'impianto di un defibrillatore in pazienti sintomatici con ridotta FE (inferiore al 35%) dopo almeno 3 mesi di terapia medica massimale. Sono stati inoltre eseguiti test genetici che hanno identificato tempestivamente, dopo circa 40 giorni, una mutazione del gene codificante per la lamina A [NM_170707.3] variante eterozigote c.1150G>T, p.(Glu384*) classificata come patogena.

In occasione della visita a 3 mesi le condizioni cliniche sono apparse stabili, l'ecocardiogramma ha confermato la severa dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra e gli altri reperti già descritti in precedenza.

In considerazione dall'alto profilo di rischio aritmico correlato al tipo di mutazione genetica, alla presenza di aree di LGE alla RMC ed alla severa disfunzione ventricolare sinistra (FE <35%), tutti parametri predittori di rimodellamento ventricolare sfavorevole e di un aumentato rischio di aritmie ventricolari e morte improvvisa si è deciso l'impianto di un dispositivo di prevenzione della morte improvvisa, senza aspettare ulteriore tempo per un eventuale reverse remodeling. Il paziente è stato ricoverato presso il nostro reparto di cardiologia per l'impianto di un defibrillatore

sottocutaneo. La procedura è decorsa in assenza di complicanze ed il paziente è stato dimesso in 2 giornata post-operatoria.

Il paziente è stato inoltre rivalutato ulteriormente a 6 mesi con l'esecuzione di un test da sforzo cardiopolmonare, che ha evidenziato una discreta capacità funzionale in assenza di coinvolgimento vascolare polmonare, escludendo ad ora indicazioni ad inserimento in lista trapianto.

Lo screening genetico è stato esteso a tutti i componenti di primo grado della famiglia.

Discussione

Il termine CMPD identifica un fenotipo comune di “tante cardiomiopatie” dovute ad una serie di disordini genetici, infettivi, infiammatori, tossici, endocrino-metabolici che attraverso varie vie patogenetiche conducono all'alterazione funzionale e strutturale propria della CMPD⁽²⁴⁾.

La corretta gestione dei pazienti con CMPD passa attraverso un'attenta valutazione di una serie di parametri tesi a identificare i pazienti con alta probabilità di rimodellamento ventricolare sfavorevole (reverse left ventricular remodelling) e quelli a rischio di morte improvvisa⁽²⁵⁾.

Questo caso clinico dimostra come i test di imaging cardiaco giochino un ruolo fondamentale.

L'ecocardiografia tradizionale fornisce dati fondamentali sulla geometria e sulle dimensioni delle cavità ventricolari utili sia in un iniziale percorso di diagnosi differenziale, escludendo ad esempio eziologie più comuni come le valvulopatie o la cardiopatia ischemica o altre più rare come il miocardio non compattato, che in fase di stratificazione del rischio⁽²⁶⁾. Il riscontro di severa riduzione della funzione sistolica (FE <35%) e severa dilatazione ventricolare sinistra (diametro telediastolico ventricolare sinistro > di 65 mm) sono indicativi di prognosi sfavorevole⁽²⁵⁾.

A questo proposito va ricordato che la stima della funzione sistolica e diastolica garantisce un accesso rapido, ripetibile e non invasivo ad informazioni sulle condizioni emodinamiche del paziente (pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e pressioni polmonari) il cui impatto prognostico è ben noto. L'impiego di tecniche di ricostruzione tridimensionale garantisce una stima più accurata dei volumi ventricolari. Inoltre, l'impiego della tecnica speckle tracking ha aperto nuove prospettive sull'analisi della funzione miocardica⁽²⁷⁾. In particolare, l'analisi dello strain regionale e globale specie longitudinale fornisce parametri utili nella stratificazione prognostica, in quanto strumento prezioso per l'identificazione precoce di una disfunzione miocardica sistolica subclinica prima di un calo evidente della FE e ha dimostrato un valore incrementale nella previsione del rischio di morte cardiaca improvvisa e di mortalità per tutte le cause rispetto alla valutazione convenzionale, indipendentemente dalla FE e dalla presenza o dall'entità del LGE⁽²⁸⁾.

La fibrosi miocardica si verifica a causa dell'accumulo di collagene nell'interstizio o in sostituzione dei cardiomiociti andati incontro a morte cellulare. È stata dimostrata una buona correlazione tra la dimostrazione istologica di fibrosi di sostituzione ed LGE⁽²⁸⁾. La presenza di LGE è stata documentata in circa il 30% dei pazienti con CMPD, con un pattern tipico di distribuzione centroparietale. La documentazione di LGE è stata associata non solo alla comparsa di aritmie ventricolari maggiori indipendentemente dalla FE, ma anche ad un rischio quattro volte maggiore di morte cardiaca improvvisa ed è considerato un predittore indipendente di mortalità

cardiovascolare e di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Da notare, che il valore prognostico della LGE dipende dalla estensione, localizzazione e pattern di distribuzione ed è additivo ed incrementale rispetto a quello della FE, della classe NYHA e di altri classici fattori di rischio cardiovascolare^(28,29). Nel nostro caso il dato anamnestico di morte improvvisa in famiglia, il riscontro all'imaging di marcata dilatazione ventricolare con severa riduzione della FE nonché l'evidenza di LGE con localizzazione a livello della parete intramiocardica del setto interventricolare posteriore e della parete posteriore ha orientato il percorso diagnostico verso una forma di CMPD genetica con bassa probabilità di rimodellamento ventricolare favorevole⁽¹⁰⁾. Il nostro sospetto è stato confermato dal riscontro di una laminopatia. Le mutazioni nel gene *LMNA* che codifica per due principali proteine del filamento intermedio, le isoforme della lamina A e C, causano una serie di laminopatie tra cui CMPD associate a prognosi infausta per la frequente comparsa di disturbi precoci della conduzione atrioventricolare, tra cui blocco atrioventricolare di alto grado, fibrillazione atriale e aritmie ventricolari minacciose, con progressione simultanea verso l'insufficienza cardiaca⁽³⁰⁾. Spesso è presente LGE, coerente con il profilo ad alto rischio aritmico della malattia. Pertanto, i pazienti sospettati di essere portatori di una mutazione *LMNA* devono sottoporsi a una valutazione genetica precoce per un tempestivo impianto di ICD⁽³¹⁾. Nei pazienti con laminopatie, la tachicardia ventricolare non sostenuta, il sesso maschile, la FE <45% alla presentazione e mutazioni non-missense sono considerati predittori indipendenti di aritmie ventricolari maggiori⁽³²⁾. In tali pazienti le attuali linee guida ESC per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa raccomandano in classe IIa livello di evidenza B l'impianto precoce di defibrillatore se il rischio stimato a 5 anni di aritmia ventricolare minacciosa è del 10% (in base al calcolatore del rischio) e in presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta o FE <50%, o di ritardo della conduzione atrioventricolare⁽³²⁾. Essendo presenti nel nostro caso almeno 2 di tali criteri abbiamo deciso di procedere con l'impianto del dispositivo. Abbiamo scelto in considerazione della giovane età, dell'assenza di bradiaritmie o disturbi di conduzione significativi un defibrillatore sottocutaneo con lo scopo di proteggere il paziente da tachiaritmie minacciose riservandoci la possibilità di effettuare un upgrade a defibrillatore intracavitario nel caso ad un stretto follow-up fossero comparsi segni clinici e/o elettrocardiografici di significativi ritardi di conduzione.

La CMPD rimane il secondo fenotipo di scompenso cardiaco più comune e di indicazione al trapianto di cuore, dopo la cardiopatia ischemica^(26,10). Infatti, una percentuale non trascurabile di pazienti con CMPD ha ancora una prognosi sfavorevole, in particolare per il rischio di aritmie ventricolare minacciose e di morte improvvisa.

Un accurato work-up diagnostico e un'appropriata caratterizzazione eziopatogenetica sono fondamentali per un'adeguata stratificazione prognostica e la previsione di eventi aritmici potenzialmente pericolosi per la vita. È necessario adottare un approccio multiparametrico, che includa l'integrazione dell'anamnesi e dell'esame fisico con l'imaging cardiaco e i test genetici, al fine di ottenere una diagnosi e strategie terapeutiche personalizzate⁽¹⁰⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl 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 Jan;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342. Epub 2007 Oct 4. PMID: 17916581.
2. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, Duboc D, Gimeno J, de Groote P, Imazio M, Heymans S, Klingel K, Komajda M, Limongelli G, Linhart A, Mogensen J, Moon J, Pieper PG, Seferovic PM, Schueler S, Zamorano JL, Caforio AL, Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1850-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26792875.
3. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, Stolfo D, Zecchin M, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail*. 2014 Mar;16(3):317-24. doi: 10.1002/ejhf.16. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24464640.
4. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Sep;10(9):531-47. doi: 10.1038/nrcardio.2013.105. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23900355.
5. Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M, Barbati G, Graw SL, Brun F, Slavov D, Di Lenarda A, Salcedo EE, Towbin JA, Saffitz JE, Marcus FI, Zareba W, Taylor MR, Mestroni L; Familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: Natural History and Predictors of Life-Threatening Arrhythmias. *J Am Heart Assoc*. 2015 Oct 16;4(10):e002149. doi: 10.1161/JAHA.115.002149. PMID: 26475296; PMCID: PMC4845125.
6. Merlo M, Cannatà A, Pio Loco C, Stolfo D, Barbati G, Artico J, Gentile P, De Paris V, Ramani F, Zecchin M, Gigli M, Pinamonti B, Korcova R, Di Lenarda A, Giacca M, Mestroni L, Camici PG, Sinagra G. Contemporary survival trends and aetiological characterization in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jul;22(7):1111-1121. doi: 10.1002/ejhf.1914. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32452075.
7. 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 May;34(19):1448-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehs397. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23211230.
8. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, Negri F, Pinamonti B, Barbati G, Ramani F, Lenarda AD, Sinagra G. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *J Am Heart Assoc*. 2015 Jan 13;4(1):e001504. doi: 10.1161/JAHA.114.000570. PMID: 25587018; PMCID: PMC4330074.
9. Cannatà A, De Angelis G, Boscutti A, Normand C, Artico J, Gentile P, Zecchin M, Heymans S, Merlo M, Sinagra G. Arrhythmic risk stratification in non-ischaemic dilated cardiomyopathy beyond ejection fraction. *Heart*. 2020 May;106(9):656-664. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315942. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31964657.
10. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018 Feb;20(2):228-239. doi: 10.1002/ejhf.1103. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271570.
11. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, Hsu DT, Lin KY, Price JF, Wilkinson JD, Colan SD. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):e9-e68. doi: 10.1161/CIR.0000000000000682. Epub 2019 May 28. PMID: 31132865. Schultheiss H. P. et al- Dilated Cardiomyopathy. *Nature Reviews/Disease Primers* 2019.
12. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, Liu PP,

Matsumori A, Mazzanti A, McMurray J, Priori SG. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 May 9;5(1):32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1. PMID: 31073128; PMCID: PMC7096917.

13. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, Duboc D, Rossenbacker T, Heidebüchel H, de Visser M, Crijns HJ, Pinto YM. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)*. 2005 Jan;83(1):79-83. doi: 10.1007/s00109-004-0589-1. Epub 2004 Nov 13. PMID: 15551023.
14. Adorisio R, Mencarelli E. - Duchenne Dilated Cardiomyopathy: Cardiac Management from Prevention to Advanced Cardiovascular Therapies. *J Clin Med*. 2020 Oct 1;9(10):3186.
15. Nigro G., Comi L., Politano L., Bain R. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int. J. Cardiol*. 1990;26:271-277.
16. Florian A.-R., Ludwig A., Engelen M., Waltenberger J., Rösch S., Sechtem U., Yilmaz A. Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2014;16:81
17. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, Villanova C, Martinello F, Miorin M, Freda MP, Miorelli M, Mostacciolo ML, Fasoli G, Angelini C, Dalla Volta S. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation*. 1996 Dec 15;94(12):3168-75. doi: 10.1161/01.cir.94.12.3168. PMID: 8989125.
18. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, Majoor-Krakauer DF, van Essen AJ, Leschot NJ, de Visser M. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1999 Jul;9(5):347-51. doi: 10.1016/s0960-8966(99)00018-8. PMID: 10407858.
19. Yang J, Chen S, Duan F, Wang X, Zhang X, Lian B, Kou M, Chiang Z, Li Z, Lian Q. Mitochondrial Cardiomyopathy: Molecular Epidemiology, Diagnosis, Models, and Therapeutic Management. *Cells*. 2022 Nov 6;11(21):3511. doi: 10.3390/cells11213511. PMID: 36359908; PMCID: PMC9655095.
20. Park KC, Krywawych S, Richard E, Desviat LR, Swietach P. Cardiac Complications of Propionic and Other Inherited Organic Acidemias. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Dec 22;7:617451. doi: 10.3389/fcvm.2020.617451. PMID: 33415129; PMCID: PMC7782273.
21. Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis in children. *Heart Fail Clin*. 2010 Oct;6(4):483-96, viii-ix. doi: 10.1016/j.hfc.2010.05.009. PMID: 20869648.
22. Pilati M, Rebonato M, Formigari R, Butera G. Endomyocardial Biopsy in Pediatric Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy: A Tool in Search for a Role. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jan 12;9(1):24. doi: 10.3390/jcdd9010024. PMID: 35050234; PMCID: PMC8779008.
23. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293. PMID: 22997448.
24. Sinagra G, Elliott PM, Merlo M. Dilated cardiomyopathy: so many cardiomyopathies! *Eur Heart J*. 2020 Oct 14;41(39):3784-3786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz908. PMID: 31872205.
25. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017 Jul 22;390(10092):400-414. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28190577.
26. Ferreira A, Ferreira V, Antunes MM, Lousinha A, Pereira-da-Silva T, Antunes D, Cunha PS, Oliveira M, Ferreira RC, Rosa SA. Dilated Cardiomyopathy: A Comprehensive Approach to Diagnosis and Risk Stratification. *Biomedicines*. 2023 Mar 9;11(3):834. doi: 10.3390/biomedicines11030834. PMID: 36979813; PMCID: PMC10044994.
27. Sengeløv, M.; Jørgensen, P.G.; Jensen, J.S.; Bruun, N.E.; Olsen, F.J.; Fritz-Hansen, T.; Nochioka, K.; Biering-Sørensen, T. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2015, 8, 1351-135
28. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, Dallaglio PD, Comin-Colet J,

Anguera I, Miller CA, Schmitt M. Improved Risk Stratification for Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 15;77(23):2890-2905. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.030. PMID: 3411231

29. Halliday, B.P.; Baksi, A.J.; Gulati, A.; Ali, A.; Newsome, S.; Izgi, C.; Arzanauskaite, M.; Lota, A.; Tayal, U.; Vassiliou, V.S.; et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2019, 12, 1645–1655.
30. Captur G, Arbustini E, Bonne G, Syrris P, Mills K, Wahbi K, Mohiddin SA, McKenna WJ, Pettit S, Ho CY, Muchir A, Gissen P, Elliott PM, Moon JC. Lamin and the heart. *Heart*. 2018 Mar;104(6):468-479. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312338. Epub 2017 Nov 25. PMID: 29175975.
31. Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, Stolfo D, Haywood ME, Dal Ferro M, Altinier A, Ramani F, Brun F, Cocciolo A, Puggia I, Morea G, McKenna WJ, La Rosa FG, Taylor MRG, Sinagra G, Mestroni L. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 17;74(11):1480-1490. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.072. PMID: 31514951; PMCID: PMC6750731.
32. ESC Scientific Document Group. Linee guida ESC 2022 per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa [2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2023;24(3 Suppl 1):e1-e132. Italian. doi: 10.1714/3986.39669. PMID: 36880552.

Cardiomiopatie restrittive: work up diagnostico e guida al trattamento in età adulta e pediatrica

C6

1. Definizione, epidemiologia e cause

Elena Biagini, Vanda Parisi, Raffaello di Taranto, Ambra Bulgarelli, Luca Ragni

Il termine cardiomiopia restrittiva (CMR) si riferisce ad un eterogeneo e vasto gruppo di patologie accomunate dalla presenza di fisiopatologia restrittiva persistente, indipendentemente dalla presenza o meno di ipertrofia ventricolare e disfunzione sistolica ⁽¹⁾. Dopo la prima descrizione di “CMR primitiva” nel 1977 di una serie di 11 casi di pazienti con endomiocardiofibrosi, la CMR è entrata nella classificazione della World Health Organization del 1980 e successivamente in quella proposta dalla Società Europea di Cardiologia nel 2008 ⁽²⁾. In realtà questi sforzi classificativi incentrati sul fenotipo risultano spesso subottimali nel contesto delle CMR, un gruppo di patologie con substrato miocardico molto variegato, comprendente forme primitive e secondarie.

La CMR può essere espressione di 4 meccanismi fondamentali: i) fibrosi interstiziale e/o disfunzione miocardica intrinseca; ii) infiltrazione di sostanze nello spazio extracellulare con espansione; iii) accumulo di sostanze all'interno dei cardiomiociti; iv) endomiocardiofibrosi ⁽¹⁾. Diverse di queste forme manifestano la fisiopatologia restrittiva solamente in alcune fasi della storia naturale, complicando la diagnosi differenziale con altre cardiomiopatie. È infatti possibile riscontrare fisiologia restrittiva anche in altre cardiomiopatie, come la cardiomiopia ipertrofica, soprattutto nelle forme con lieve ipertrofia ventricolare sinistra, oppure in fasi avanzate della malattia (definite “end-stage”) in cui è presente anche disfunzione sistolica. Inoltre, in alcune famiglie è possibile una importante variabilità di espressione fenotipica, con la stessa mutazione che si esprime come forma restrittiva oppure come una classica cardiomiopia ipertrofica ⁽³⁾.

I dati di incidenza e prevalenza delle CMR primitive rimangono difficili da stimare, dipendendo in parte dalla regione geografica, dal sesso e dall'etnia. Studi condotti tra il 1982 e il 1997 hanno identificato la CMR come la meno comune tra le forme di cardiomiopatie, rappresentando tra il 2-5% di tutti i casi negli Stati Uniti ⁽⁴⁾. Dati epidemiologici riguardanti le specifiche forme di CMR secondaria, come ad esempio l'amiloidosi cardiaca o la sarcoidosi, sono più consistenti, nonostante sia spesso difficile stimare la prevalenza di tali patologie all'interno di tutte CMR ⁽²⁾. In età pediatrica, la CMR costituisce il 2,5-3% delle cardiomiopatie diagnosticate e rappresenta pertanto come il fenotipo meno comune in questa fascia di età. La sua importanza durante le prime fasce di età risiede nell'elevata mortalità (>50% a 3 anni)

e nella scarsa suscettibilità alla terapia medica con precoce sviluppo di ipertensione polmonare irreversibile, che rendono il trapianto cardiaco tempestivo l'unica opzione terapeutica efficace. A dimostrazione di ciò, all'interno del Pediatric Heart Transplant Study Group, i pazienti affetti da CMR rappresentano il 12% di tutti i trapiantati in età pediatrica per cardiomiopatia⁽⁵⁾.

Le cause principali di CMR sono descritte in Tabella 1. Per le malattie da accumulo e la sarcoidosi si rimanda ai Capitoli specifici di questo volume.

Tabella 1. Red flag diagnostiche per le principali eziologie di cardiomiopatia restrittiva.

	CMR primitiva	Malattia di Anderson-Fabry	Amiloidosi cardiaca	Emocromatosi	Endomiocardiofibrosi
Clinica	- Coinvolgimento muscolare	- Angiocheratomi - Eventi ischemici cerebrovascolari - Insufficienza renale - Disturbi GI - Trasmissione X-linked	- Tunnel carpale bilaterale - Rottura tendine bicipitale - Stenosi canale lombare	- Colorito bronzino - Ipogonadismo - Artropatia - Diabete mellito	- Aspecifica
Esami ematochimici	- Aumento CPK (desminopatie, laminopatie, miopatie miofibrillari)	- Insufficienza renale	- Proteinuria - Componente monoclonale sierica (catene leggere kappa/lambda)	- Aumento concentrazione transferrina/ferritina	- Eosinofilia
ECG	- Voltaggi QRS normali - Alterazioni ST-T - Fibrillazione atriale - Ritardo di conduzione IV aspecifico	- Intervallo PR breve - Blocchi di conduzione AV - Criteri di IVS - Blocco di branca destra - Alterazioni ST-T	- Discordanza voltaggi QRS/IVS - Pseudonecrosi	- Alterazioni aspecifiche	- Alterazioni aspecifiche
Ecocardiogramma	- Normali dimensioni biventricolari - Normali spessori o lieve IVS - Dilatazione biatriale - Pattern di riempimento restrittivo	- IVS concentrica con coinvolgimento Vdx - Possibile ostruzione all'efflusso VSn e/o medioventricolare - ispessimento valvole AV - Disfunzione diastolica di vario grado	- IVS concentrica con coinvolgimento del Vdx - Ispessimento valvole AV - Ipertrofia SIA - Aspetto granular sparkling del miocardio con apical sparing - Pattern di riempimento restrittivo - Versamento pericardico	- IVS simmetrica - Funzione sistolica conservata o ridotta	- Pattern di IVS apicale con iperecogenicità ed eventuale sovrapposizione trombotica (fasi precoci) o obliterazione apicale (fasi tardive) - Coinvolgimento Vdx - Ingrandimento atriale
RMC	- Miglior quantificazione camere cardiache - LGE aspecifico	- Ridotti valori di T1 nativo - LGE intramiocardico parete infero-laterale (segmenti non ipertrofici)	- Elevati valori di T1 nativo - LGE subendocardico diffuso - Difficoltà ad annullare il segnale miocardico nelle sequenze di inversion recovery	- Valori di T2* < 20ms a 1.5T indicano severo accumulo e impongono necessità di trattamento ferrochelante	- Iperintensità T2 nella fase acuta di miocardite - LGE subendocardico con sovrapposizione trombotica nella fase cronica
Istologia	- Fibrosi interstiziale - Ipertrofia cardiomiociti - Disarray cellulare	- Vacuolizzazione - Inclusioni intracitoplasmatiche concentriche ("zebra bodies")	- Birifrangenza rosso/verde alla luce polarizzata con colorazione rosso Congo - Fibrille non ramificate orientate casualmente alla microscopia elettronica	- Accumuli di emosiderina intracitoplasmatici (colorazione blu di Prussia)	- Ispessimento fibrotico dell'endocardio dovuto a deposizione di collagene e proliferazione fibroblasti - Miocardite eosinofila nella fase acuta

AV, atrioventricolare; CPK, creatinichinasi; CMR, cardiomiopatia restrittiva; IV, intraventricolare; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; LGE, late gadolinium enhancement; Vdx, ventricolo destro; VSn, ventricolo sinistro; SIA, setto interatriale

CMR geneticamente determinate “idiopatiche”

In circa il 30% delle CMR le cause sono da ricondurre a forme familiari⁽²⁾. Al momento sono 19 i geni le cui mutazioni sono associate a CMR, la maggior parte di questi codificano per proteine del sarcomero, del citoscheletro o del disco Z. L'ereditarietà è prevalentemente autosomica dominante, meno frequenti mutazioni recessive; in diversi casi vi sono mutazioni de novo⁽⁶⁾. Alcune di queste mutazioni sono condivise da altre cardiomiopatie: le differenze fenotipiche sono da ricondurre a modificatori genetici aggiuntivi così come alla complessa interazione con fattori ambientali.

Tra le mutazioni sarcomeriche, possono essere distinte diverse forme. Le più frequenti sono quelle a carico dei geni delle troponine cardiache (*TNNI3*, *TNNT2*, *TNNC1*) e della alfa-tropomiosina (*TPM1*), che costituiscono un complesso localizzato lungo il filamento sottile, fondamentale per la regolazione della contrazione della muscolatura scheletrica. Queste mutazioni, specialmente quelle a carico della troponina I (*TNNI3*), porterebbero ad una aumentata sensibilità cellulare al Ca^{2+} e alla riduzione della capacità di questa proteina di inibire l'attività della proteina ATPasi actomiosinica, compromettendo la capacità di rilascio dei cardiomiociti. D'altra parte, mutazioni a carico del gene dell'actina (*ACTC1*), proteina monomerica e che rappresenta il maggior componente dei filamenti sottili, alterano direttamente la capacità di generazione della forza muscolare. Altre mutazioni colpiscono le proteine che compongono il complesso miosinico, composto da filamenti spessi (catena pesante della β miosina codificata da *MYH7*) e i filamenti sottili (codificati da *MYL2* e *MYL3*). Infine, seppur maggiormente associate a fenotipo dilatativo, alcune mutazioni missenso del gene della titina, proteina fondamentale nella regolazione della tensione passiva durante il rilascio dei cardiomiociti, possono causare CMR⁽⁶⁾.

Le mutazioni non sarcomeriche possono associarsi a manifestazioni extracardiache come coinvolgimento dei muscoli scheletrici. Il gene *DES* codifica per la desmina, un filamento intermedio di tipo III muscolo specifico, che è connesso ai desmosomi costituendo complessi localizzati a livello del sarcolemma e che ha il ruolo di mantenere l'integrità cellulare e di costituire giunzioni intercellulari. La maggior parte delle mutazioni di *DES* sono eterozigoti ed esercitano un effetto dominante negativo (aploinsufficienza): si tratta di mutazioni missenso oppure piccole delezioni, che introducono residui prolinici i quali interferiscono con la conformazione ad alfa elica destabilizzando la struttura proteica. Le CMR *DES*-relate possono associarsi a miopatia scheletrica blocchi atrioventricolari e aritmie ventricolari. La filamina C, codificata dal gene *FLNC* e composta da due omodimeri collegati da un dominio immunoglobulinico, è localizzata a livello dei dischi intercalati, del sarcolemma e dei dischi Z che svolge un ruolo fondamentale nel connettere le proteine di membrana al citoscheletro. Dopo la prima descrizione di due famiglie con CMR *FLNC*-relata e trasmissione autosomica dominante, associata a fibrillazione atriale e disturbi di conduzione richiedenti impianto di pacemaker⁽⁷⁾, studi recenti hanno osservato come, mentre mutazioni missenso portino ad un fenotipo di CMR con insorgenza in età pediatrica, associazione con miopatie miofibrillari scheletriche ed elevati valori di creatinichinasi (CPK), varianti geniche che portano a terminazione prematura della proteina determinino invece un fenotipo dilatativo con alta incidenza di aritmie ventricolari⁽⁸⁾. Nonostante più frequentemente associate a forme di cardiomiopatia dilatativa, raramente mutazioni a carico del gene della lamina A/C (*LMNA*), che codifica per proteine della famiglia dei filamenti intermedi di tipo V, possono

portare a CMR. Infine, rare sono anche le forme di CMR dovute a mutazioni di altri geni, come la miopalladina (*MYPN*), l'α-actinina-2 (*ACTN2*) o di altre proteine transmembrana⁽⁶⁾.

Per quanto riguarda le forme pediatriche, in un recente studio che ha coinvolto i pazienti del Registro Pediatrico delle Cardiomiopatie, attraverso il sequenziamento dell'intero esoma di 36 geni coinvolti nelle cardiomiopatie sono state riportate varianti patogene o probabili nel 50% dei bambini con CMR: le mutazioni sarcomeriche rappresentano il difetto genetico più frequentemente identificato (30% dei bambini con CMR idiopatica), e i geni riportati includono *MYH7*, *TTN*, *TNNI*, *TNNT*, *ACTN2*.

Endomiocardiofibrosi

Con il termine *endomiocardiofibrosi* (EMF) ci si riferisce ad un gruppo eterogeneo di patologie associate a stati di ipereosinofilia e che progrediscono attraverso tre fasi di danno cardiaco, sebbene non sempre chiaramente identificabili nella storia naturale del singolo paziente: i) *fase necrotica*, che si manifesta come una miocardite eosinofila con danno endoteliale, infiltrazione da parte di eosinofili con loro degranulazione e necrosi dei cardiomiociti; ii) una *fase intermedia* con apposizione trombotica a livello dell'apice ventricolare e possibile coinvolgimento del ventricolo destro; iii) *fase fibrotica* con rimodellamento cardiaco e possibile coinvolgimento degli apparati sottovalvolari⁽⁹⁾.

La forma più comune è definita spesso “EMF tropicale”, in quanto endemica nelle regioni equatoriali africane dove rende ragione del 20% delle cause di scompenso cardiaco e del 15% delle morti per causa cardiaca. Con > 12 milioni di casi diagnosticati, questa forma di EMF è la forma più frequente di CMR⁽¹⁰⁾. Le cause non sono ancora del tutto chiare, ma si ritiene che sia dovuta alla combinazione di stati di malnutrizione (con carenza di magnesio, vitamina D e altri oligoelementi), l'esposizione ad alcune sostanze tossiche come quelle contenute nella manioca, le infezioni parassitiche, fattori genetici e cluster etnici, che agirebbero sinergicamente nel determinare uno stato infiammatorio cronico. La distribuzione è bimodale, con picco a 10 e uno intorno ai 30 anni.

Le *sindromi ipereosinofiliche*, chiamate anche “endocardite di Loeffler”, sono condizioni rare causate da infezioni elmintiche, patologie neoplastiche come leucemie eosinofiliche, reazioni allergiche a farmaci, stati di ipersensibilità e patologie autoimmuni come la granulomatosi eosinofila con poliangioite. La diagnosi avviene tipicamente tra i 20 e i 50 anni⁽⁹⁾.

La *fibroelastosi endocardica* è una patologia estremamente rara, con presentazione familiare e spesso in età pediatrica, caratterizzata da un diffuso ispessimento dell'endocardio ventricolare tipicamente sinistro (anche se sono descritti casi di coinvolgimento isolato del ventricolo destro) secondario alla proliferazione di tessuto fibroso ed elastico. La conseguenza può essere quella di una dilatazione della cavità ventricolare (fenotipo dilatativo), oppure di una riduzione della stessa (forme “contratte” e che si comportano come CMR)⁽¹¹⁾.

Lo *pseudoxantoma elasticum* è una patologia autosomica dominante causata da mutazioni del gene *ABCC6* che codifica per una proteina transmembrana appartenente alla superfamiglia del trasportatore ABC (ATP binding cassette). È una patologia sistemica del tessuto connettivo e che può dare raramente forme di CMR⁽¹¹⁾.

Emocromatosi

L'accumulo di ferro può risultare da un eccessivo introito, sottoforma generalmente di frequenti trasfusioni ematiche in pazienti con stati di anemia cronica (*emocromatosi secondaria*), oppure da un amentato assorbimento a livello intestinale nelle forme di *emocromatosi ereditaria*. Questa è causata da mutazioni a carico di diversi geni che regolano il metabolismo del ferro, trasmesse per lo più come forme autonome recessive: le più comuni sono quelle a carico del gene *HFE*, mentre le forme non-*HFE* relate sono dovute a mutazioni dei geni per emojuvelina (*HJV*), epcidina (*HAMP*), il recettore tipo 2 della transferrina (*TfR2*), ferroportina (*SLC40A1*)⁽¹¹⁾. Il coinvolgimento cardiaco è più comune nelle forme secondarie, sebbene le mutazioni a carico del gene *HJV* si associno spesso ad un fenotipo particolarmente severo con cardiomiopatia associata a ipogonadismo, artropatia e cirrosi epatica⁽⁹⁾. In queste condizioni, la capacità di legare il ferro con la transferrina è satura e appaiono le specie di ferro tossiche non legate alla transferrina, che portano all'espansione del pool di ferro intracellulare e alla formazione di radicali reattivi liberi dall'ossigeno. Si ipotizza che il sovraccarico di ferro determini l'aumento dell'afflusso di calcio, con conseguente compromissione della funzione diastolica⁽⁹⁾.

Forme secondarie a terapie oncologiche

L'esposizione ad agenti chemioterapici (specie antracicline) e alla radioterapia rappresenta una causa crescente di forme acquisite di cardiomiopatia, grazie all'aumento dei tassi di sopravvivenza di molte neoplasie infantili. Attualmente la cardiomiopatia è la causa di morte non-cancro-correlata più comune tra i sopravvissuti al cancro infantile a lungo termine, seconda solo alla recidiva della patologia primaria e allo sviluppo di neoplasie secondarie. Sebbene la manifestazione più comune della cardiomiopatia da chemioterapici sia il fenotipo dilatativo, non di rado può svilupparsi una cardiomiopatia primariamente restrittiva.

2. Presentazione clinica e approccio diagnostico

La presentazione clinica delle CMR è nel complesso non specifica. L'età di insorgenza dei sintomi è molto variabile in base alla patologia specifica sottostante. Nella casistica più ampia descritta di forme geneticamente determinate (un tempo definite "idiopatiche" o "primitive") l'età media alla diagnosi è stata 64 anni, ma con un range tra i 10 e i 90 anni⁽¹²⁾. Tendenzialmente la funzione sistolica biventricolare è conservata fino alle fasi terminali della patologia, configurando un quadro di scompenso a frazione di eiezione preservata. I sintomi più comunemente riportati sono la dispnea, l'astenia e una ridotta tolleranza agli sforzi; meno frequente il dolore toracico. L'esame obiettivo mostra segni di congestione, con edemi declivi, distensione delle vene giugulari, epatomegalia, crepitazioni polmonari. La dilatazione biatriale rende ragione del frequente riscontro di aritmie, in termini di fibrillazione atriale, con le complicanze tromboemboliche connesse. Frequentemente sono presenti rigurgito mitralico e tricuspidale di tipo funzionale.^(1,2) Alcune peculiarità cliniche possono indirizzare verso diagnosi specifiche. Ad esempio, nelle "forme classiche" di malattia di Anderson-Fabry i depositi di gliconsfingolipidi e la reazione infiammatoria sistemica portano a coinvolgimento sistemico con manifestazioni presenti fin dall'adolescenza, con insufficienza renale, cornea verticillata, insorgenza di eventi ischemici cerebrali in età precoce, disturbi gastrointestinali, angiocheratomi cutanei⁽¹³⁾.

I pazienti pediatrici affetti da CMR giungono all'attenzione medica spesso tardivamente a seguito di sintomi aspecifici, quali astenia, scarso accrescimento, dolore addominale, tosse, frequenti infezioni respiratorie, che sottendono un quadro di scompenso cardiaco⁽¹⁴⁾ (Figura 1 e Figura 2).

L'elettrocardiogramma (ECG) mostra alterazioni nel 99% dei pazienti con CMR, di cui il 15-30% presenta aritmie. Nelle forme idiopatiche le alterazioni sono aspecifiche, con onda P bifasica a testimonianza di ingrandimento biatriale, onde Q e anomalie della ripolarizzazione⁽²⁾. L'elettrocardiogramma può altresì mostrare peculiari caratteristiche che indirizzano verso delle forme specifiche, come la presenza di intervallo PR breve associato a criteri di ipertrofia ventricolare sinistra e blocco di branca destra nella malattia di Anderson-Fabry, oppure la presenza di discordanza tra potenziali QRS e ipertrofia ventricolare ecocardiografica associati a pseudonecrosi e blocchi di conduzione atrioventricolare nell'amiloidosi cardiaca⁽¹⁾.

All'RX del torace si osservano cardiomegalia e segni di congestione polmonare.

Indipendentemente dall'eziologia sottostante, i pazienti con CMR hanno un profilo emodinamico condiviso e caratteristico, con un ventricolo sinistro tendenzialmente di normali dimensioni, più o meno ipertrofico, con normale frazione di eiezione (FE), ma rigido e non compliant, il che determina disfunzione diastolica ed elevate pressioni di riempimento. All'ecocardiogramma si osserva un alterato profilo di riempimento transmitralico, con un tempo di decelerazione transvalvolare ridotto (<140ms), elevato rapporto E/A (>2.5) e un rapporto E/e' al Doppler tissutale > 15⁽⁵⁾.

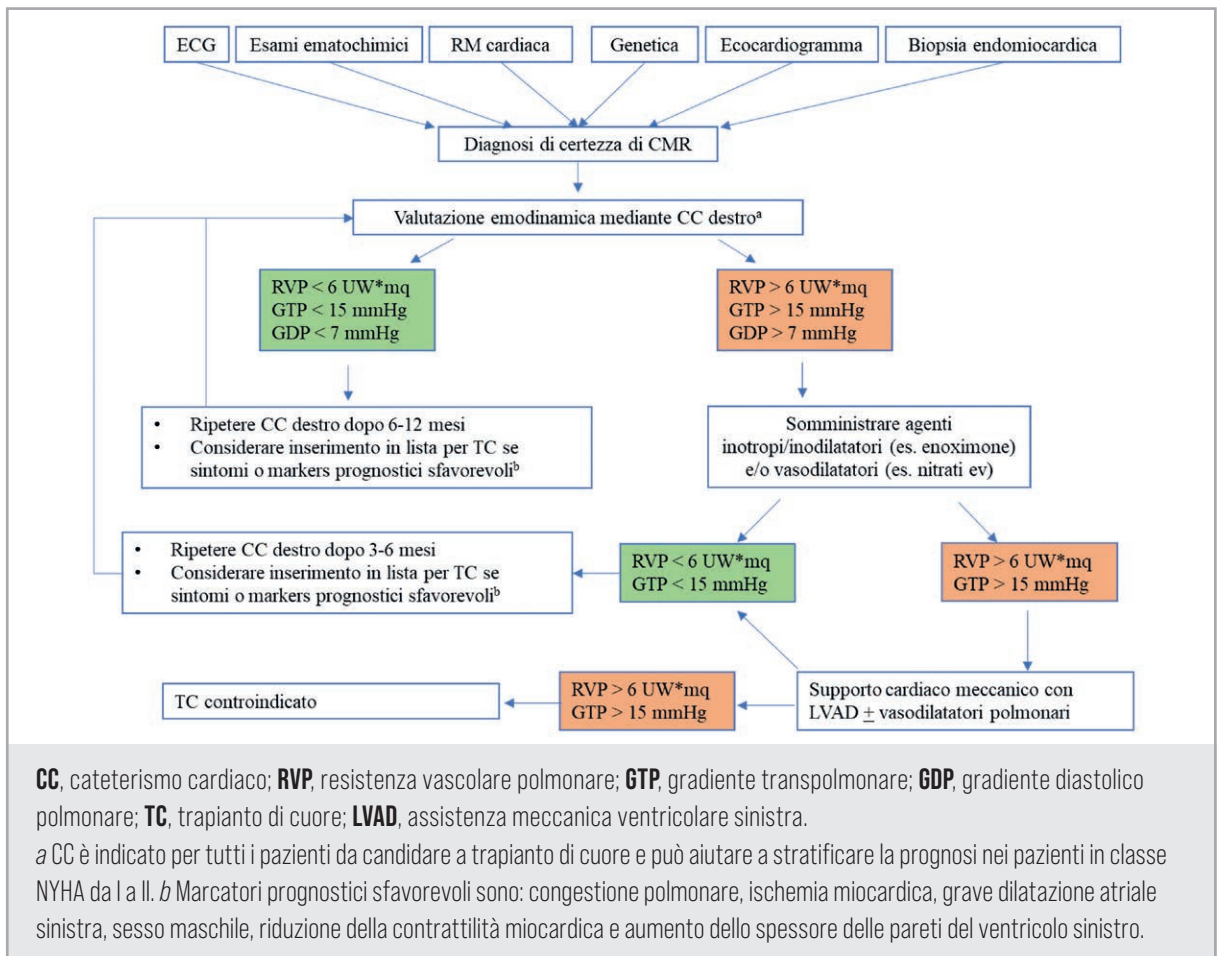


Figura 1. Flow chart della gestione della cardiomiopia restrittiva pediatrica. Adattata da Ditaranto et al. (ref #14).

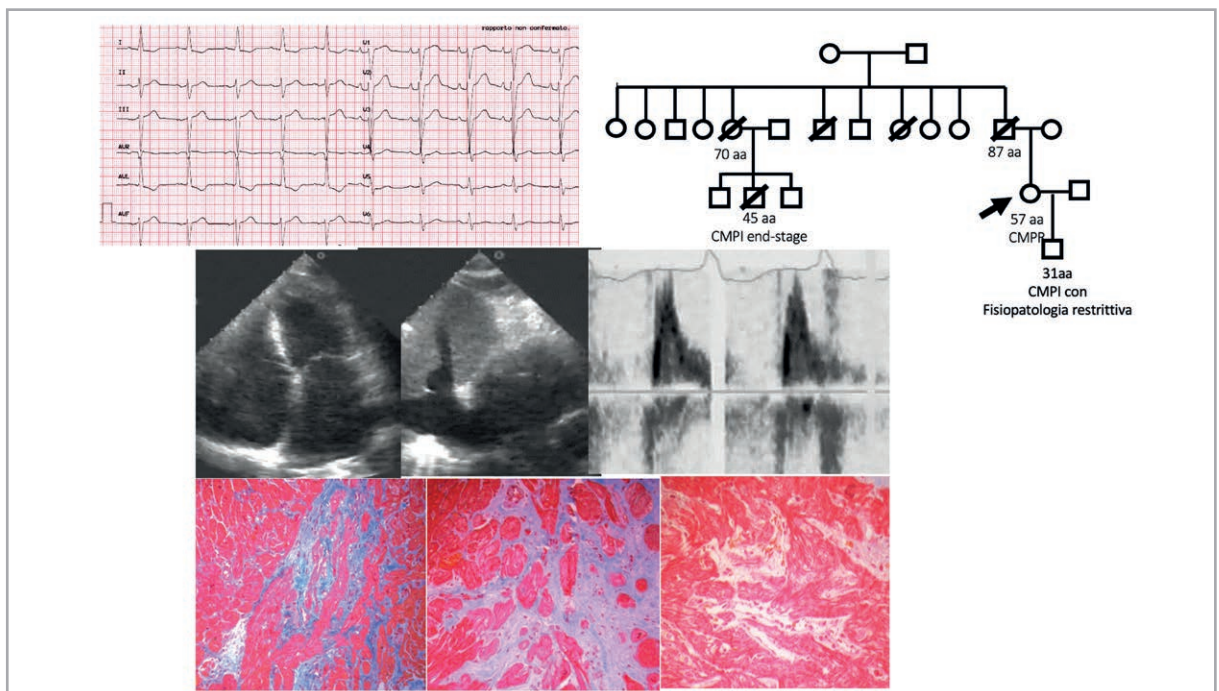


Figura 2. Esempio di paziente affetto da cardiomiopia restrittiva.

Il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT), che di solito appare ridotto in condizione di alterato rilasciamento del ventricolo sinistro, mostra in questi pazienti valori < 50ms, indicativi di elevate pressioni in atrio sinistro. Tipicamente la vena cava inferiore è dilatata e ipomobile o fissa con gli atti del respiro, mentre a livello delle vene sovraepatiche si ha flusso reverso in diastole, segno di coinvolgimento del ventricolo destro. Ciò porta nel tempo allo sviluppo di ipertensione polmonare, la quale a sua volta si ripercuote sul ventricolo destro (che in alcune forme può già di per sé essere coinvolto). Nonostante la presenza di normale FE, in realtà alcune forme di CMR mostrano alterati indici di funzione sistolica in termini di riduzione dei valori di onda sistolica S' al Doppler tissutale o di strain longitudinale, soprattutto nel caso di amiloidosi cardiaca. Inoltre, il rimodellamento e la dilatazione biatriali conducono spesso a fibrillazione atriale, la quale riduce il contributo atriale al riempimento ventricolare; nelle fasi avanzate è frequente riscontrare significativo rigurgito funzionale delle valvole atrio-ventricolari⁽¹⁾. A livello ecocardiografico le fasi iniziali di EMF sono caratterizzate da iperecogenicità dell'endocardio con eventuale associazione di trombosi a livello apicale, eventualmente meglio caratterizzata con la somministrazione di mezzo di contrasto. Negli stadi avanzati il materiale trombotico si organizza in uno spesso strato di fibrosi, che determina oblitterazione dell'apice ventricolare sinistro e/o destro con riduzione della cavità ventricolare. Si possono associare aree di ipocinesia a livello della parete infero-laterale del ventricolo sinistro o della parete libera del ventricolo destro, coinvolgimento degli apparati delle valvole atrioventricolari con rigurgito mitralico e tricuspideale severa, disfunzione diastolica⁽⁹⁾. Spesso è presente anche versamento pericardico. Sia le forme primitive che quelle secondarie di emocromatosi si manifestano con le tipiche alterazioni delle CMR, con dilatazione biatriale ed elevate pressioni di riempimento stimate; nelle fasi finali si ha progressione verso un fenotipo dilatativo con associata disfunzione sistolica. In ambito pediatrico la diastole è più complessa da studiare in modo non invasivo, in quanto richiede una valutazione multiparametrica basata su indici che presentano cut-off di normalità differenti nelle varie fasce d'età e per i quali vi sono dati molto limitati circa il valore diagnostico nella maggior parte degli stati patologici pediatrici. Esistono pochi studi prospettici a numerosità limitata in cui parametri ecocardiografici sono stati confrontati con i valori di pressione telediastolica ventricolare sinistra (*left ventricular end-diastolic pressure*, LVEDP) ricavati dal cateterismo cardiaco⁽¹⁵⁾, secondo i quali gli indici che sono risultati più correlati alla LVEDP sono il volume atriale indicizzato per BSA e la durata dell'onda A delle vene polmonari, anche se l'utilità di quest'ultima è limitata dalla difficoltà tecnica di acquisizione nella popolazione pediatrica. Altri parametri altamente diagnostici negli adulti come il rapporto E/A, il deceleration time, e il rapporto E/E' mediale hanno invece mostrato risultati conflittuali⁽¹⁶⁾.

Gli esami ematochimici possono essere d'aiuto nella diagnosi differenziale tra le varie cause di CMR: dosaggio dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) nel caso di sarcoidosi, screening per ricerca di forme di amiloidosi AL (elettroforesi e immunofissazione sierica e urinaria, dosaggio delle catene leggere libere lambda/kappa), dosaggio dell'attività dell'enzima α galattosidasi A e della globotriaosil-sfingosina (lyso-Gb3) nella malattia di Anderson-Fabry. Tipicamente i pazienti con CMR hanno elevati valori di peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP), che tra l'altro risultano più elevati rispetto alla pericardite costrittiva con cui spesso è

necessario porre diagnosi differenziale⁽²⁾. Il sospetto di emocromatosi dovrebbe essere posto in caso di valori di saturazione della transferrina plasmatica > 50% associati a ferritinemia > 200-300 ng/ml (rispettivamente in uomini e donne) e in assenza di altre cause, come stati infiammatori o cancro attivo. Il test genetico per la ricerca di mutazioni dei geni correlati conferma la diagnosi e permette di eseguire screening familiare⁽⁹⁾.

La valutazione invasiva con cateterismo cardiaco mostra tipicamente elevate pressioni di riempimento diastolico, con una rapida equalizzazione delle pressioni nelle camere cardiache durante la diastole e un pattern caratteristico di “dip and plateau” o “segno della radice quadra”, il quale può essere slatentizzato da manovre come il riempimento volemico rapido.

Tale profilo emodinamico è condiviso dalla pericardite costrittiva, una delle principali diagnosi differenziali con le CMR. In realtà, nonostante le due condizioni condividano le alterazioni del profilo di riempimento trans-mitralico con predominanza dell'onda E e riduzione del tempo di decelerazione, nella pericardite costrittiva vi sono segni di interdipendenza ventricolare, con variazioni del flusso Doppler pulsato > 25% a livello mitralico e > 40% a livello tricuspale. Un altro segno ecocardiografico indicativo di pericardite costrittiva è il cosiddetto “annulus reversus”, ossia un'onda e' a livello dell'annulus mitralico laterale ridotta rispetto a quella mediale, indicativa della trazione esercitata dal pericardio fibrotico⁽¹⁷⁾.

La risonanza magnetica cardiaca (RMC), oltre a garantire una maggior risoluzione spaziale per la quantificazione delle camere cardiache, offre la possibilità di una caratterizzazione tissutale in vivo, fornendo quindi molteplici vantaggi diagnostici. Nel caso di pazienti in età pediatrica, la difficoltà nel trattenere il respiro per minimizzare gli artefatti da movimento rende a volte necessaria la sedazione profonda. Ad esempio, le sequenze T2* pesate rappresentano il gold standard per la diagnosi non invasiva di emocromatosi cardiaca, indirizzando anche sulla necessità di inizio della terapia chelante per il ferro e sul follow up. Ancora, nei pazienti con malattia di Anderson-Fabry il T1 nativo, rappresentando il deposito di glicosfingolipidi intracellulari, ha dei valori ridotti, mentre le sequenze per il *late gadolinium enhancement* (LGE) mostrano il tipico coinvolgimento della parete infero-laterale medio-basale⁽¹³⁾. La RMC è particolarmente utile nella fibroelastosi endomiocardica: mentre le sequenze T2 pesate possono rivelare iperintensità tipica della fase acuta determinata dalla miocardite eosinofila, le immagini di LGE mostrano spesso un pattern tipico a “V” a livello dell'apice ventricolare con una stratificazione tra miocardio, endocardio fibroso e spesso, ed eventuale sovrapposizione trombotica. Inoltre, la RMC fornisce maggiori dettagli nella valutazione del coinvolgimento del ventricolo destro⁽¹⁸⁾. La RMC inoltre può essere di supporto nella diagnosi differenziale con la pericardite costrittiva: le sequenze T1 pesate a sangue nero possono evidenziare la presenza di ispessimento pericardico (> 4mm), il quale tuttavia è assente in almeno il 20% dei pazienti con pericardite costrittiva, mentre le sequenze cine mostrano i segni di interdipendenza ventricolare, come lo spostamento verso sinistra del setto interventricolare in inspirazione seguito da spostamento verso destra in espirazione. Ancora, la presenza di iperintensità nelle sequenze T2 pesate e nelle sequenze di LGE possono indicare rispettivamente infiammazione attiva e fibrosi pericardica⁽¹⁷⁾. Anche la tomografia computerizzata (TC) può mostrare ispessimento e calcificazioni pericardiche tipiche della pericardite costrittiva.

Nella diagnosi differenziale di pazienti con fisiopatologia restrittiva, soprattutto negli adulti, trovano spazio anche altre metodiche diagnostiche, come la scintigrafia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) con traccianti ossei [(99mTc): pirofosfato (PYP); acido carbossilico 3,3-difosfonico-1,2-propanodilico (DPD), e idrossifosfonato (HDP)], la quale può rivelare depositi di amiloide a livello cardiaco (soprattutto nel sottotipo da mutazione della transtiretina), così come la tomografia a emissione di positroni (PET) con [18F] fluorodesossiglucosio (FDG) è in grado di rilevare le cellule infiammatorie in alcune patologie come la sarcoidosi cardiaca⁽¹⁸⁾. Nonostante le continue evoluzioni delle tecniche di diagnosi non invasiva, che combinate in un approccio multiparametrico riescono nella maggior parte dei casi a fornire la diagnosi specifica, in alcune condizioni si rende necessario il ricorso alla biopsia endomiocardica. Considerate le diverse cause di CMR, le alterazioni anatomopatologiche sono eterogenee e sono necessarie varie metodiche in base al sospetto clinico⁽²⁾. Nelle forme idiopatiche si osservano generalmente alterazioni aspecifiche, come ipertrofia dei cardiomiociti, fibrosi interstiziale ed endocardica. Le CMR *DES*-relate mostrano depositi intramiocardici rappresentati da strutture granulari che determinano disorganizzazione del citoscheletro, compromettendo sia la contrazione che il rilasciamento muscolare, mentre nelle CMR associate a mutazioni di *FLNC* si osservano ipertrofia dei cardiomiociti con aggregati citoplastmatici cellulari dovuti all'accumulo di proteine mutate, insieme a disarrangiamento cellulare e fibrosi^(1,6). Le alterazioni istopatologiche riscontrabili nella malattia di Anderson-Fabry, nell'amiloidosi cardiaca, nella sarcoidosi sono descritte nei Capitoli specifici di questo volume.

3. Prognosi e terapia

In linea generale, la peculiare fisiopatologia delle CMR indica alcune direttive terapeutiche condivise dalle varie forme. Innanzitutto, il primo obiettivo è rappresentato dalla riduzione della congestione attraverso diuretici, sebbene gli stati di ipovolemia siano scarsamente tollerati se determinanti la riduzione della gittata sistolica. In queste condizioni, la gittata cardiaca è fissa e il solo modo per adattare la risposta all'esercizio e aumentare la portata è l'aumento della frequenza cardiaca; i beta-bloccanti potrebbero quindi peggiorare il quadro emodinamico e causare ipotensione⁽¹⁾. Anche l'utilizzo di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone causa ipotensione marcata e andrebbe riservato alle fasi avanzate con associata disfunzione sistolica⁽²⁾. D'altra parte, l'insorgenza di fibrillazione atriale di solito si accompagna ad un peggioramento clinico, in quanto si perde il contributo atriale al riempimento ventricolare: si dovrebbe perseguire se possibile una strategia di controllo del ritmo, sebbene in casi di importante rimodellamento atriale queste siano poco efficaci. Dati provenienti da un recente Registro europeo indicano una prevalenza di fibrillazione atriale del 52%, più alta nelle CMR rispetto ad altre cardiomiopatie. Inoltre, l'incidenza di eventi ischemici cerebrali è più alta nei pazienti con fibrillazione atriale, per cui l'inizio di terapia anticoagulante dovrebbe essere considerato indipendentemente dal rischio cardioembolico stimato dallo score CHA2DS2-VASc⁽¹⁹⁾. La terapia anticoagulante è inoltre indicata nei pazienti con EMF e trombosi endoventricolare.

Purtroppo, questi trattamenti sono solamente sintomatici e non modificano la storia naturale della patologia. Difatti, nelle fasi avanzate della malattia i pazienti vanno indirizzati a Centri con possibilità di assistenza meccanica al circolo e trapianto cardiaco. In considerazione della ridotta cavità ventricolare, i sistemi di assistenza meccanica del ventricolo sinistro (*left ventricular assist device*, LVAD) non vengono usati, in quanto il sistema di cannulazione intraventricolare potrebbe ostruire l'efflusso⁽²⁾. Una revisione sistematica della letteratura, comprendente sei studi, ha riportato elevato rischio di complicanze in pazienti con CMR sottoposti a impianto di LVAD, sia nell'immediato post-operatorio che nel successivo follow up⁽²⁰⁾. In alcuni casi sporadici è stato eseguito impianto di sistemi di assistenza meccanica biventricolare⁽²⁾. La sopravvivenza di pazienti con CMR sottoposti a trapianto cardiaco è nel complesso paragonabile a pazienti con altre condizioni; nel caso di amiloidosi cardiaca oppure nelle forme post chemio/radioterapia è stato descritto un maggior tasso di complicanze e mortalità⁽²¹⁾.

La prognosi è ovviamente condizionata dalla patologia specifica sottostante e soprattutto dal precoce riconoscimento di patologie passibili di terapia specifica: terapia enzimatica sostitutiva o chaperonica per la malattia di Anderson-Fabry; stabilizzatori tetramerici della transtiretina e modulatori dell'espressione genica della transtiretina per l'amiloidosi cardiaca ATTR; chemioterapia associata a trapianto autologo di midollo nelle forme di amiloidosi AL; terapia corticosteroidica e immunosoppressiva per la sarcoidosi cardiaca (si rimanda ai capitoli specifici di

questo volume). In merito all'*emocromatosi*, la terapia flebotomica rappresenta il gold standard: vengono rimossi dai 200 ai 250 mg di ferro per seduta, che viene eseguita di solito una o due volte alla settimana con l'obiettivo di ridurre la concentrazione di ferritina < 50 mg/ml e la saturazione della transferrina a < 30%⁽⁹⁾. La terapia ferro-chelante si è mostrata una valida alternativa nel caso di pazienti anemici o con patologie neoplastiche: viene di solito iniziata dopo 10/20 trasfusioni ematiche per prevenire il significativo accumulo. Le sequenze T2* di RMC permettono il riconoscimento precoce di accumulo miocardico, guidano l'inizio della terapia specifica e hanno drammaticamente migliorato la prognosi di questi pazienti, riducendo la mortalità e l'insorgenza di complicanze cardiovascolari come scompenso cardiaco e aritmie ventricolari. I pazienti con accumulo da lieve a moderato (valori di T2* 10-19 ms in assenza di segni di CMR) vengono generalmente trattati con un singolo farmaco, mentre nei casi di accumulo di grado severo (valori di T2* < 10ms con franco fenotipo di CMR o dilatativo) è necessaria una terapia di combinazione con più di un farmaco ferro-chelante (tra deferoxamina parenterale, deferiprone o deferasirox per via orale). La terapia può essere cominciata anche con l'obiettivo di prevenire l'accumulo miocardico (valori di T2* ≥ 20ms)⁽²²⁾. Terapie potenziali in fase di studio sono rappresentate da sostanze antiossidanti o modulanti l'espressione genica delle proteine coinvolte nel metabolismo del ferro⁽⁹⁾. Nonostante una strategia aggressiva alcuni pazienti progrediscono ad un chiaro fenotipo dilatativo, con severa disfunzione sistolica; in questi casi è indicata la presa in carico da parte di Centri che eseguono trapianto cardiaco, isolato oppure combinato cuore-fegato, con tassi di sopravvivenza a 10 anni del 41% in pazienti selezionati⁽²³⁾.

Per quanto riguarda le forme "idiopatiche" fattori prognostici negativi sono risultati il sesso maschile, il diametro atriale sinistro > 60mm, l'età > 70 anni e la classe funzionale NYHA⁽¹²⁾. Generalmente la prognosi è peggiore in età pediatrica che adulta.

Il 25% dei pazienti pediatrici con CMR va incontro a morte improvvisa che può essere anche la prima manifestazione della patologia, con un tasso di mortalità annuale riportato del 7%. Nel complesso, il trattamento medico non ha mostrato alcun beneficio significativo a lungo termine e il trapianto cardiaco resta l'unica terapia efficace⁽²⁴⁾. Secondo quanto riportato in letteratura, il fenotipo restrittivo non impatta significativamente sulla sopravvivenza post-trapianto in età pediatrica (sopravvivenza tra il 70 e il 60% rispettivamente a 5 e 10 anni), tuttavia i pazienti con CMR sembrano avere un tasso di mortalità in lista di attesa o rischio di uscire dalla lista attiva per trapianto di cuore superiore ai pazienti con fenotipo dilatativo. La maggior parte dei decessi è dovuta alla progressiva insufficienza cardiaca e multiorgano. Anche il supporto circolatorio meccanico come ponte verso il trapianto o la candidabilità non sembra risolvere completamente questo problema. Una recente revisione del registro americano dell'impianto di EXCOR Berlin Heart (il dispositivo di supporto pediatrico a lungo termine più utilizzato e l'unico approvato in Europa e USA per l'utilizzo in neonati e lattanti) ha mostrato un tasso di sopravvivenza in pazienti pediatrici affetti da CMR del 50%, che è significativamente inferiore a quello della popolazione pediatrica EXCOR complessiva (75%)⁽²⁵⁾, con un tasso di complicanze trombotiche e neurologiche più alto e una prognosi particolarmente severa per il supporto bi-ventricolare. Questi pazienti tendevano ad essere più compromessi rispetto all'intera popolazione e questo potrebbe spiegare, almeno in parte, l'esito peggiore. Nei pazienti con CMR vi sono inoltre alcune difficoltà tecniche da affrontare, per esempio il posizionamento classico della cannula di inflow a livello apicale spesso determina

un drenaggio insufficiente con scarse prestazioni di pompa, per cui è stata proposta l'incannulazione atriale come possibile alternativa. Considerando tutti questi fattori (scarsa efficacia della terapia medica, elevata mortalità in lista di attesa per trapianto e minor sopravvivenza durante assistenza meccanica al circolo), l'elemento cruciale nella gestione terapeutica del paziente pediatrico con CMR è definire il timing corretto per l'inserimento in lista per trapianto cardiaco, con particolare riferimento all'identificazione precoce di ipertensione polmonare prima che questa diventi irreversibile. Alcune istituzioni pediatriche considerano lo sviluppo di ipertensione polmonare un'indicazione per il trapianto, indipendentemente dai sintomi di scompenso. Sebbene alcuni fattori clinici e strumentali siano stati identificati come potenziali predittori di prognosi infausta, non ci sono criteri stabiliti per l'indicazione al trapianto, e la decisione dipende dai singoli centri esperti.

4. Imparare dai casi clinici

Valentino Collini, Massimo Imazio

Il signor D.D. è un paziente che all'età di 7 anni veniva trattato con chemioterapia, radioterapia e cobaltoterapia per linfoma di Hodgkin, variante sclerosi nodulare, ottenendo guarigione completa. Dopo un periodo di benessere veniva più volte ricoverato per recidive di pericardite acuta, sempre più frequenti e poco responsive a triplice terapia antinfiammatoria con farmaci antinfiammatori non steroidei, colchicina e corticosteroidi.

All'età di 26 anni sviluppava progressivamente segni e sintomi di scompenso cardiaco (SC) destro refrattario ad incremento della terapia diuretica, caratterizzato da edemi periferici, aumento paradossale della pressione giugulare in inspirio (segno di kussmaul) e stasi addominale. Il quadro ecocardiografico risultava patognomonico di pericardite costrittiva (PC) ed era caratterizzato da: movimento a scatto del setto interventricolare (septal bounce), aumentata interdipendenza ventricolare (septal drift), rapporto dell'onda E/A = 1.2 con variazioni dell'onda E mitralica del 25%, rapporto dell'onda e' mediale/e' laterale di 1.3 (annulus reversus), vena cava inferiore dilatata ed ipocollassabile e reflusso espiratorio nelle vene sovrapatiche. Alla tomografia computerizzata vi era evidenza di ispessimento e calcificazioni diffuse del pericardio soprattutto in sede anteriore, mentre al cateterismo cardiaco si apprezzava un brusco calo pressorio ventricolare seguito da plateau in prediastole (segno della radice quadra). Il paziente veniva così sottoposto a pericardiectomia anteriore con beneficio e rapido ricompensamento clinico, perdurato per circa 10 anni. All'età di 36 anni, accedeva in Pronto Soccorso per astenia ingravescente ed episodi prelipotimici, con riscontro elettrocardiografico di blocco atrio-ventricolare di III grado interpretato anch'esso come secondario alla radioterapia. Veniva così impiantato un pacemaker bicamerale con beneficio.

5 anni più tardi il signor D.D. si recava nuovamente in PS per nuova insorgenza di marcata astenia, dispnea da sforzo NYHA III e senso di gonfiore addominale. Il paziente presentava segni clinici e radiografici di versamento pleurico bilaterale, associato a terzo tono, turgore giugulare ed edemi periferici improntabili sino al cavo popliteo. All'ECG si osservava un ritmo stimolato da PM ventricolare con sottostante FA, alternato ad un ritmo da FA con bassi voltaggi del QRS nelle derivate periferiche. Nel sospetto di recidiva di pericardite costrittiva veniva quindi avviata terapia antinfiammatoria e diuretica endovenosa, seguiva ricovero in Cardiologia. All'ecocardiografia tuttavia non si osservavano i segni di costrizione descritti in precedenza, ma un ventricolo sinistro (VS) di piccole dimensioni con dilatazione biatriale ed incremento degli spessori del setto interatriale. Il pattern di riempimento diastolico era di tipo restrittivo (rapporto delle onde E/A = 2.5 con deceleration time di 120 ms), con pressioni di riempimento marcatamente aumentate. Inoltre non si osservavano le variazioni respiratorie delle velocità di flusso delle valvole atrioventricolari sopracitate, né segni di annulus reversus riscontrando un picco delle onde e' mediale e laterale rispettivamente di 4 e 3 cm/s.

La pressione arteriosa sistolica polmonare era di 60 mmHg, la vena cava inferiore era dilatata ed ipomobile e vi era rigurgito inspiratorio nelle vene epatiche. Alla TC le calcificazioni pericardiche risultavano invariate mentre si osservava nuova insorgenza di bronchiolite costrittiva, con prove di funzionalità respiratoria suggestive per un deficit funzionale restrittivo moderato.

Non potendo effettuare la RMC per claustrofobia e presenza di elettrodi di PM non risonanza compatibili, veniva quindi eseguito cateterismo cardiaco allo scopo di porre diagnosi differenziale tra recidiva di PC e CMR. All'esame si riscontravano alte pressioni atriali, con discesa prominente dell'onda y e una depressione diastolica precoce, seguita da un alto plateau diastolico nella curva di pressione ventricolare (dip and plateau), con una pressione diastolica ventricolare sinistra di 8 mmHg più elevata che a destra. All'angiografia l'albero coronarico era esente da stenosi significative.

Veniva quindi posta diagnosi di CMR e potenziata la terapia diuretica, tuttavia malgrado uno stretto follow-up si assisteva a labile stato di compenso necessitante plurime ospedalizzazioni.

A distanza di 6 mesi dalla diagnosi il paziente veniva nuovamente ricoverato per SC in classe funzionale NYHA IV e segni di bassa portata cardiaca, con emodinamica dipendente da terapia diuretica ed inotropa endovenosa.

Dopo aver escluso la possibilità di assistenza ventricolare (anche a causa delle piccole dimensioni ventricolari sinistre) veniva quindi avviato iter trapiantologico.

Dopo circa un mese il paziente beneficiava di trapianto cardiaco ortotopico, ben riuscito ma gravato da plurimi eventi infettivi e da persistenza di elevate pressioni venose polmonari.

All'età di 45 anni il paziente è vivo e conduce una vita discretamente attiva, dopo aver superato uno stato depressivo reattivo post-trapianto.

Considerazioni

Le principali patologie che necessitano di diagnosi differenziale con la CMR sono la cardiomiopatia ipertrofica di tipo ostruttivo e la PC. Il caso clinico presentato ha l'unicità di descrivere nello stesso paziente, in tempi diversi, caratteristiche cliniche e strumentali di CMR e PC.

Le due condizioni condividono caratteristiche fisiopatologiche comuni, che si traducono in presentazioni cliniche, reperti di imaging e caratteristiche emodinamiche simili e sovrapponibili, caratterizzate da disfunzione diastolica biventricolare, elevate pressioni biatriali e ridotto cardiac output al riposo. Tuttavia, il loro decorso clinico differisce, in quanto la PC è potenzialmente curabile chirurgicamente mentre la CMR è una condizione cronica gestita medicalmente: è quindi fondamentale porre una corretta diagnosi differenziale.

All'esame obiettivo i segni clinici di SC destro sono costantemente presenti in entrambe le patologie (Tabella 2). Il polso venoso giugulare nella RCM è caratterizzato da vistose pulsazioni dell'onda A verso l'esterno, mentre nella PC si può apprezzare il patognomico segno di Friedreich caratterizzato da breve durata dell'onda Y, che conferisce un aspetto "a scatto" in una vena altrimenti continuamente distesa. Inoltre nella CMR, all'auscultazione cardiaca, soprattutto quando il rigurgito tricuspideale è prominente, si verifica frequentemente un caratteristico terzo tono, che cade circa 0.12-0.18 s dopo il secondo tono (S2) e che presenta un carattere di "tonfo" a bassa tonalità; meno frequente ma tipico è un quarto tono dovuto ad una potente

Tabella 2. Caratteristiche farmacologiche delle statine

	Cardiomiopatia Restrittiva	Pericardite Costrittiva
Segni clinici	Rigurgito mitralico e tricuspidalico, terzo e quarto tono, segno di Kussmaul	Segno di Kussmaul, tono pericardico aggiunto
Radiografia	Cardiomegalia e congestione venosa polmonare	Calcificazioni pericardiche
Ecocardiografia	VS piccolo, dilatazione biatriale Aumento degli spessori ventricolari e del SIA Rapporto E/A >2, DT <150 ms. Assenza di significative variazioni respiratorie delle velocità di flusso delle valvole AV Vp del flusso al color M-mode <45 cm/s Doppler tissutale: picco e' <8.0 cm/s	Movimento anomalo del SIV, ispessimento pericardico e calcificazioni, variazioni respiratorie del picco dell'onda E ≥15% Vp del flusso al color M-mode >45 cm/s Doppler tissutale: picco e' >8.0 cm/s, e' mediale > e' laterale (annulus reversus)
TC	Pericardio normale	Pericardio ispessito e calcifico
RM	Presenza di fibrosi miocardica	Fibrosi ed ispessimento pericardico, interdipendenza ventricolare
Cateterismo cardiaco	Ipertensione polmonare con LVEDP - RVEDP ≥ 5 mmHg, RVEDP/RVSP ≤ 0.33, RVSP ≥ 55 mmHg	Segno della "radice quadra", equalizzazione diastolica delle pressioni ventricolari (LVEDP - RVEDP < 5 mmHg), interdipendenza ventricolare, RVSP < 55 mmHg, RVEDP/RVSP > 0.33
Biopsia	Può rilevare una sottostante causa etiologica	Miocardio normale

AV atrioventricolare; **DT**, tempo di decelerazione; **LVEDP**, pressione telediastolica ventricolare sinistra; **RM**, risonanza magnetica; **RVEDP**, pressione telediastolica ventricolare destra; **RVSP**, pressione sistolica ventricolare destra; **SIA**, setto interatriale; **SIV**, setto interventricolare; **TC**, tomografia computerizzata; **VS**, ventricolo sinistro; **Vp**, velocità di propagazione.

contrazione atriale in risposta all'aumentata resistenza al riempimento ventricolare. È invece caratteristico della PC un suono di riempimento più precoce, di solito 0,06-0,12 s dopo S2, detto knock pericardico.

L'ecocardiografia costituisce l'esame di primo livello ed è in grado di identificare segni caratteristici delle 2 patologie. L'esame bidimensionale permette di osservare il notch pericardico (caratterizzato da movimenti a scatto del setto interventricolare secondario a bruschi aumenti della pressione dei 2 ventricoli in protodiastole) e il segno del septal shift (dovuto a marcata interdipendenza ventricolare con movimento del setto ventricolare verso il VS durante l'inspirazione e verso il ventricolo destro nell'espiazione) tipici della PC. Nella CMR è invece costante una severa dilatazione atriale sinistra che si verifica in risposta a una marcata elevazione cronica della pressione atriale ed è accentuato dal rigurgito mitralico e tricuspale.

L'esame doppler, con associata la curva respiratoria, può raggiungere una specificità e sensibilità di oltre il 90% permettendo di osservare nella PC incrementate variazioni respiratorie delle velocità di flusso delle valvole atrioventricolari e il segno dell'annulus reversus (caratterizzato da onda e' laterale < onda e' mediale dovuto al fatto che la parete laterale è ipomobile per via della costrizione). È inoltre patognomonico un rigurgito espiratorio nelle vene sovraepatiche nella PC ed un rigurgito inspiratorio nella CMR. Inoltre vi è sempre maggior interesse per le potenzialità diagnostiche e il possibile valore incrementale delle metodiche di imaging più recenti, come l'analisi degli strain ventricolari con la tecnica dello speckle tracking e l'analisi multiplanare delle immagini di RM.

In particolare l'analisi dello strain con tissue doppler imaging e speckle tracking

ha caratteristiche diverse nelle 2 patologie: se nella CMR risulta ridotto lo strain longitudinale e sono normali quello circonferenziale e la torsion, nella PC usualmente risultano ridotti lo strain circonferenziale, la torsion e l'untwisting protodiastolico, mentre è nella norma lo strain longitudinale. Inoltre nella PC risultano ridotti gli strain longitudinali a livello delle pareti libere dei due ventricoli mentre è nella norma quello settale; nella CMR lo strain longitudinale risulta diffusamente ridotto a livello di tutte le pareti.

Le metodiche di imaging di secondo livello (TC e RMN) sono molto utili e permettono nella quasi totalità dei casi di porre diagnosi differenziale permettendo da un lato di osservare ispessimento e calcificazioni pericardiche, dall'altro di apprezzare eventuale edema e fibrosi miocardica e pericardica. Il cateterismo cardiaco trova indicazione per lo studio dell'albero coronarico (che tuttavia può essere eseguito anche con la TC coronarica) e quando vi siano ancora dubbi dopo esecuzione delle metodiche di imaging multimodale non invasive. Segni patognomonic di PC sono il segno della "radice quadra" dato da brusco calo pressorio ventricolare seguito da plateau in prediastole e il segno dell'interdipendenza ventricolare; mentre nella RCM si osserva tipicamente ipertensione polmonare (>50 mmHg) con pressioni ventricolari diastoliche sinistre maggiori di quelle destre.

Conclusioni

La differenziazione della cardiomiopatia restrittiva dalla pericardite costrittiva è un processo complesso e spesso impegnativo, essendo entrambe caratterizzate da insufficienza cardiaca prevalentemente destra. Il caso clinico permette di comprendere le differenze fondamentali per quanto riguarda la valutazione diagnostica delle due patologie.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, Keren A, Merlo M, Sinagra G. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J*. 2022 Dec 1;43(45):4679-4693. doi: 10.1093/eurheartj/ehac543. PMID: 36269634; PMCID: PMC9712030.
- 2) Chintanaphol M, Orgil BO, Alberson NR, Towbin JA, Purevjav E. Restrictive cardiomyopathy: from genetics and clinical overview to animal modeling. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Mar 17;23(3):108. doi: 10.31083/j.rcm2303108. PMID: 35345275.
- 3) Vio R, Angelini A, Basso C, Cipriani A, Zorzi A, Melacini P, Thiene G, Rampazzo A, Corrado D, Calore C. Hypertrophic Cardiomyopathy and Primary Restrictive Cardiomyopathy: Similarities, Differences and Phenocopies. *J Clin Med*. 2021 May 1;10(9):1954. doi: 10.3390/jcm10091954. PMID: 34062949; PMCID: PMC8125617.
- 4) Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000 Apr 13;342(15):1077-84. doi: 10.1056/NEJM200004133421502. PMID: 10760308.
- 5) Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, Canter CE, Colan SD, Everitt MD, Jefferies JL, Kantor PF, Lamour JM, Margossian R, Pahl E, Rusconi PG, Towbin JA; Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*. 2012 Sep 4;126(10):1237-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104638. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22843787.
- 6) Brodehl A, Gerull B. Genetic Insights into Primary Restrictive Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2022 Apr 8;11(8):2094. doi: 10.3390/jcm11082094. PMID: 35456187; PMCID: PMC9027761.
- 7) Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ, Greenway SC, Brundler MA, Yu W, Gibson WT, McKinnon ML, McGillivray B, Alvarez N, Giuffre M, Schwartzentruber J; FORGE Canada Consortium; Gerull B. Mutations in FLNC are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2016 Mar;37(3):269-79. doi: 10.1002/humu.22942. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26666891.
- 8) Song S, Shi A, Lian H, Hu S, Nie Y. Filamin C in cardiomyopathy: from physiological roles to DNA variants. *Heart Fail Rev*. 2022 Jul;27(4):1373-1385. doi: 10.1007/s10741-021-10172-z. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34535832.
- 9) Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 2 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 13;71(10):1149-1166. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.017. PMID: 29519356.
- 10) Grimaldi A, Mocumbi AO, Freers J, Lachaud M, Mirabel M, Ferreira B, Narayanan K, Celermajor DS, Sidi D, Jouven X, Marijon E. Tropical Endomyocardial Fibrosis: Natural History, Challenges, and Perspectives. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2503-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021178. PMID: 27297343.
- 11) Díez-López C, Comín-Colet J, González-Costello J. Iron overload cardiomyopathy: from diagnosis to management. *Curr Opin Cardiol*. 2018 May;33(3):334-340. doi: 10.1097/HCO.0000000000000511. PMID: 29543671.
- 12) Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation*. 2000 May 30;101(21):2490-6. doi: 10.1161/01.cir.101.21.2490. PMID: 10831523.
- 13) Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, Elliott PM, Hagege A, Kuusisto J, Linhart A, Nordbeck P, Olivetto I, Pietilä-Effati P, Namdar M. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 23;77(7):922-936. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024. PMID: 33602475
- 14) Ditaranto R, Caponetti AG, Ferrara V, Parisi V, Minnucci M, Chiti C, Baldassarre R, Di Nicola F, Bonetti S, Hasan T, Potena L, Galìè N, Ragni L, Biagini E. Pediatric Restrictive Cardiomyopathies. *Front Pediatr*. 2022 Jan 25;9:745365. doi: 10.3389/fped.2021.745365. PMID: 35145940; PMCID: PMC8822222.

- 15) Ryan TD, Madueme PC, Jefferies JL, Michelfelder EC, Towbin JA, Woo JG, Sahay RD, King EC, Brown R, Moore RA, Grenier MA, Goldstein BH. Utility of Echocardiography in the Assessment of Left Ventricular Diastolic Function and Restrictive Physiology in Children and Young Adults with Restrictive Cardiomyopathy: A Comparative Echocardiography-Catheterization Study. *Pediatr Cardiol*. 2017 Feb;38(2):381-389. doi: 10.1007/s00246-016-1526-0. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27878632; PMCID: PMC6276125.
- 16) Dragulescu A, Mertens L, Friedberg MK. Interpretation of left ventricular diastolic dysfunction in children with cardiomyopathy by echocardiography: problems and limitations. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):254-61. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000175. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23343514.
- 17) Alajaji W, Xu B, Sripariwuth A, Menon V, Kumar A, Schleicher M, Isma'eel H, Cremer PC, Bolen MA, Klein AL. Noninvasive Multimodality Imaging for the Diagnosis of Constrictive Pericarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;11(11):e007878. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007878. PMID: 30571315.
- 18) Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, Dehaene A, Derumeaux G, Donal E, Dweck MR, Edvardsen T, Erba PA, Ernande L, Gaemperli O, Galderisi M, Grapsa J, Jacquier A, Klingel K, Lancellotti P, Neglia D, Pepe A, Perrone-Filardi P, Petersen SE, Plein S, Popescu BA, Reant P, Sade LE, Salaun E, Slart RHJA, Tribouilloy C, Zamorano J; EACVI Scientific Documents Committee; Indian Academy of Echocardiography. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct 1;18(10):1090-1121. doi: 10.1093/ehjci/jex034. PMID: 28510718.
- 19) Mizia-Stec K, Caforio ALP, Charron P, Gimeno JR, Elliott P, Kaski JP, Maggioni AP, Tavazzi L, Rigopoulos AG, Laroche C, Frigy A, Zachara E, Pena-Pena ML, Olusegun-Joseph A, Pinto Y, Sala S, Drago F, Blagova O, Reznik E, Tendera M. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail*. 2020 Dec;7(6):3601-3609. doi: 10.1002/ehf2.12854. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32940421; PMCID: PMC7754739.
- 20) Sreenivasan J, Kaul R, Khan MS, Ranka S, Demmer RT, Yuzefpolskaya M, Aronow WS, Warraich HJ, Pan S, Panza JA, Cooper HA, Naidu SS, Colombo PC. Left Ventricular Assist Device Implantation in Hypertrophic and Restrictive Cardiomyopathy: A Systematic Review. *ASAIO J*. 2021 Mar 1;67(3):239-244. doi: 10.1097/MAT.0000000000001238. PMID: 33627595.
- 21) DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Dec;31(12):1269-75. doi: 10.1016/j.healun.2012.09.018. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23079066
- 22) Merlo M, Gagno G, Baritussio A, Baue B, Biagini E, Canepa M, Cipriani A, Castelletti S, Dellegrottaglie S, Guaricci AI, Imazio M, Limongelli G, Musumeci MB, Parisi V, Pica S, Pontone G, Todiere G, Torlasco C, Basso C, Sinagra G, Filardi PP, Indolfi C, Autore C, Barison A. Clinical application of CMR in cardiomyopathies: evolving concepts and techniques: A position paper of myocardial and pericardial diseases and cardiac magnetic resonance working groups of Italian society of cardiology. *Heart Fail Rev*. 2023 Jan;28(1):77-95. doi: 10.1007/s10741-022-10235-9. Epub 2022 May 10. PMID: 35536402; PMCID: PMC9902331.
- 23) Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 21;56(13):1001-12. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.083. PMID: 20846597; PMCID: PMC2947953.
- 24) Zangwill SD, Naftel D, L'Ecuyer T, Rosenthal D, Robinson B, Kirklin JK, Stendahl G, Dipchand AI; Pediatric Heart Transplant Study Investigators. Outcomes of children with restrictive cardiomyopathy listed for heart transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Dec;28(12):1335-40. doi: 10.1016/j.healun.2009.06.028. Epub 2009 Sep 26. PMID: 19783176.
- 25) Su JA, Menteer J. Outcomes of Berlin Heart EXCOR® pediatric ventricular assist device support in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Transplant*. 2017 Dec;21(8). doi: 10.1111/petr.13048. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28905470.

1. Introduzione

Barbara Bauce

La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una patologia cardiaca caratterizzata dal punto di vista patologico da sostituzione fibroadiposa del miocardio e clinicamente da aritmie ventricolari e dilatazione/disfunzione delle camere ventricolari ⁽¹⁾.

La CA ha una prevalenza che varia tra 1/1000 ed 1/5000 soggetti nella popolazione generale e la variabilità può essere ricondotta alla difficoltà di arrivare ad una diagnosi corretta di malattia, in particolare nei pazienti che presentano una forma di grado lieve ⁽¹⁾. La malattia diviene manifesta generalmente dalla seconda alla quarta decade di vita, con un rapporto maschi-femmine di 3:1 ⁽¹⁾.

Dal punto di vista genetico, la CA è trasmessa principalmente attraverso modalità autosomica dominante con espressività variabile. La maggior parte delle varianti genetiche identificate nei pazienti con CA codificano per proteine del desmosoma, anche se più recentemente sono state riconosciute come causative varianti in geni non desmosomiali ⁽²⁾.

Sebbene inizialmente fosse considerata come una patologia con esclusivo interessamento del ventricolo destro (VD), con interessamento secondario e tardivo del ventricolo sinistro (VS), negli ultimi anni gli studi di risonanza magnetica cardiaca (RMC) hanno mostrato come l'interessamento sinistro sia comune anche nelle fasi iniziali della malattia. Inoltre, è stata descritta una forma di CA a dominanza sinistra (*arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy*, ALVC), in cui il ventricolo sinistro risulta essere primariamente coinvolto, a volte in maniera esclusiva ⁽²⁾. Di conseguenza, rispetto al passato lo spettro fenotipico della malattia viene oggi considerato più ampio, a seconda del grado di coinvolgimento ventricolare si distinguono: una forma "classica" di CA con interessamento prevalente del VD, una forma dominante sinistra con coinvolgimento prevalente o esclusivo del VS ed infine una variante biventricolare dove entrambi i ventricoli risultano equamente interessati ⁽³⁾. Nelle recenti linee guida della società europea di cardiologia, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro è stata inglobata all'interno di una nuova entità, quale la cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro, che è stata definita come una cardiomiopatia caratterizzata da un ventricolo sinistro non dilatato associato alla presenza di fibrosi non ischemica o infiltrazione adiposa, con o senza anomalie regionali o globali della cinetica ventricolare, o ipocinesia globale isolata del ventricolo sinistro senza fibrosi, che non è unicamente spiegato da anomale condizioni di carico o malattie coronariche ⁽⁴⁾.

2. Work up diagnostico e guida al trattamento in età pediatrica

Anwar Baban, Giovanni Parlapiano

La CA in età pediatrica può essere considerata una patologia rara, rispetto alle forme dell'adulto. La prevalenza delle forme pediatriche non è nota in quanto gli studi presenti in letteratura scientifica sono molto limitati e perlopiù relativi a coorti di pochi pazienti o a case report. Generalmente, infatti, la condizione tende a manifestarsi tra le seconda e la quarta decade di vita e raramente segni e sintomi possono presentarsi in età infantile o in adolescenza ⁽⁴⁾.

Le principali caratteristiche della CA pediatrica possono essere così riassunte:

- 1) Ampia eterogeneità eziologica. La CA, infatti, può essere sia geneticamente determinata che geneticamente non determinabile. Le attuali metodiche di analisi, in particolare mediante tecniche di *Next Generation Sequencing* (NGS) permettono di individuare una base genetica in circa il 50 % dei pazienti. Nella restante metà dei casi l'eziologia rimane ignota. Frequentemente, sia nelle forme geneticamente diagnosticate che in quelle che rimangono sine causa, è possibile rilevare la coesistenza di disordini di natura infiammatoria, autoimmune o metabolica o di altri fattori, come lo sport praticato in maniera sostenuta, che verosimilmente possono fungere da modulatori epigenetici. È inoltre da tenere in considerazione, nel corso del processo diagnostico, la possibilità di fenocopie, vale a dire di condizioni cliniche che possono “simulare” il quadro di CA e rendere quindi la diagnosi incerta ed equivoca ⁽⁵⁾.
- 2) Il background genetico, quando definito, può essere riconducibile a varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche (classe 5 o 4 secondo le linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics) in diversi geni. Tradizionalmente, la CA è stata descritta in associazione a varianti a carico dei geni che codificano per proteine desmosomiali. I desmosomi sono responsabili dell'adesione cellula-cellula e fanno parte di strutture chiamate dischi intercalari che presentano *adherent-junction*, *gap-junction* e canali ionici da cui dipendono le proprietà elettriche, metaboliche e strutturali dei cardiomiociti. In questo contesto i desmosomi sono fondamentali nel garantire la stabilità e l'integrità contro le sollecitazioni, soprattutto, da trazione meccanica. Il gene desmosomiale più frequentemente associato alla CA è *PKP2* che codifica la proteina placofilina-2, e che risulta implicato nel 30% circa dei casi. Gli altri geni desmosomiali correlati alla patologia sono *JUP* (placoglobina), *DSP* (desmoplachina), *DSG2* (desmogleina 2) e *DSC2* (desmocollina 2).

Negli ultimi anni, è sempre più evidente il coinvolgimento anche di geni non desmosomiali come *LMNA* (lamina A/C), *DES* (desmina), *FLNC* (filamina C), *TMEM43* (proteina transmembrana 43), *PLN* (fosfolambano), *LDB3* (LIM-domain binding 3), *BAG3* (BAG chaperon 3), *NKX2-5* (NK2 Homeobox 5), *RBM20* (RNA binding motif protein 20) e *SCN5A* (subunità alfa 5 del canale del sodio), spesso nelle

forme biventricolari o di interessamento del ventricolo sinistro. Altri geni segnalati nella patogenesi, ma con evidenze ad oggi considerate conflittuali, codificano per proteine con funzione giunzionale di adesione come *CTNNA3* (α -T-catenina) e *CDH2* (N-caderina); essi sono fondamentali per la tenuta delle interconnessioni dei cardiomiociti e la loro alterazione può comportare morte e cicatrizzazione delle cellule con conseguenti disturbi elettrici e delle correnti ioniche ⁽⁶⁻⁸⁾ (Figura 1). Va sottolineato che alcuni dei geni soprariportati sono responsabili anche di altre forme di cardiomiopatie come quella dilatativa o ipertrofica.

L'eterogeneità genetica della CA è inoltre resa ancor più complessa dal fatto che non è infrequente rilevare genotipi caratterizzati da eterozigosi composta (due diverse varianti presenti nello stesso gene) oppure eterozigosi digenica (due varianti presenti in due diversi geni).

- 3) Qualora il dato genetico fosse diagnostico, il meccanismo di trasmissione della condizione è classicamente di tipo autosomico dominante, con un rischio di trasmissione che è dunque del 50%. Le forme a trasmissione autosomico recessiva sono molto rare e generalmente associate a varianti bialleliche, in eterozigosi composta o in omozigosi, dei geni *DSP* e *JUP* che configurano rispettivamente la sindrome di Carvajal e la sindrome di Naxos. Le due condizioni sono molto simili dal punto di vista di espressione clinica e associano all'interessamento cardiaco la presenza di manifestazioni soprattutto a carico di cute e annessi: cheratoderma palmoplantare, capelli lanosi, distrofia ungueale, anomalie dentali, lesioni vescicolari simil-pemfigo delle mani, dei piedi e delle ginocchia, erosioni ed ulcere periorali e sacrali o sulle superfici dorsali delle mani e delle gambe.

In alcuni casi è possibile che anche varianti monoalleliche (eterozigosi semplice) del gene *DSP* possano associarsi a segni ectodermici con ipo/oligodontia, cheratoderma o capelli lanosi ⁽⁹⁾. La CA è una forma di cardiomiopatia perlopiù isolata rispetto,

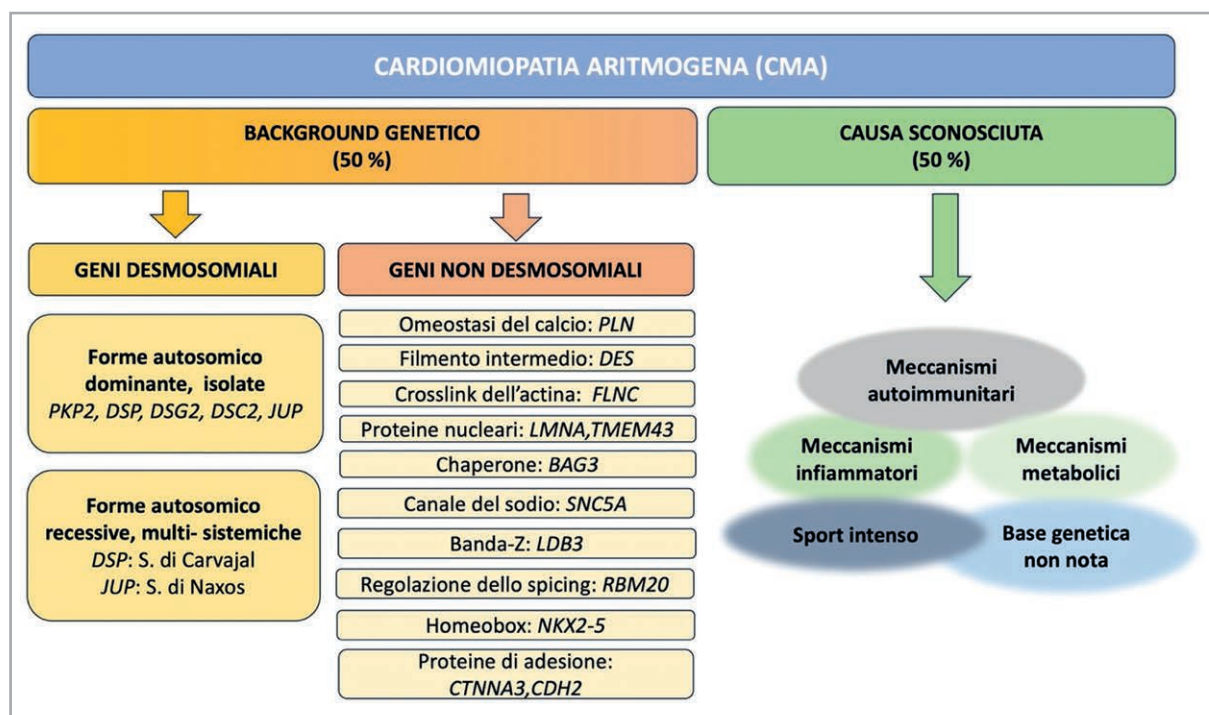


Figura 1. Basi genetiche della Cardiomiopatia Aritmogena

ad esempio, alla cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa; la sindrome di Carvajal e la sindrome di Naxos rappresentano sostanzialmente le uniche due condizioni in cui la CA si inserisce in un contesto multi-sistemico⁽¹⁰⁾.

- 4) Espressione clinica estremamente variabile. Le manifestazioni della CA in età pediatrica possono rientrare in range ampio che va da forme paucisintomatiche a forme severe sin all'esordio con un coinvolgimento che può essere a carico di entrambi i ventricoli. Studi di letteratura su popolazioni pediatriche hanno confermato l'alto rischio di aritmie ventricolari potenzialmente letali nei giovani e una importante correlazione tra varianti del gene *DSP* e una prognosi più severa della patologia in termini di dilatazione e disfunzione sia del ventricolo destro che sinistro. In tal senso l'interessamento del ventricolo sinistro nei bambini e negli adolescenti è considerato un fattore predittivo di esiti avversi, inclusa la necessità di trapianto di cuore⁽¹¹⁾. Lo scompenso cardiaco, comunemente considerato un evento che si verifica durante le fasi avanzate della patologia, ha un'elevata prevalenza nella popolazione pediatrica e può essere la prima manifestazione clinica nel 37% dei pazienti in età prepuberale, spesso nel contesto di un coinvolgimento biventricolare o del ventricolo sinistro e associato a varianti del gene *DSP*. I pazienti pediatrici di età post-puberale manifestano invece all'esordio più frequentemente tachicardie ventricolari con interessamento soprattutto del ventricolo destro, correlato a varianti del gene *PKP2*⁽¹²⁾. Rispetto alla popolazione adulta, inoltre, la morte cardiaca improvvisa può essere più spesso la prima manifestazione di CA nei soggetti pediatrici. A questo proposito, quindi, in caso di sospetto diagnostico, le caratteristiche elettriche in termini di ECG, burden e morfologia delle extrasistolie ventricolari e le alterazioni miocardiche rilevabili alla risonanza magnetica cardiaca sono di fondamentale importanza, anche per identificare la progressione della malattia. Nella popolazione pediatrica è inoltre riportata l'elevata prevalenza di extrasistolie ventricolari con morfologia a blocco di branca sinistra (BBsin) e asse inferiore, provenienti dal tratto di efflusso del ventricolo destro (*right ventricular outflow tract*, RVOT), suggerendo che nei bambini, a differenza dei pazienti adulti, questa morfologia va considerata con la stessa attenzione di quella non RVOT⁽¹³⁾. Un'altra caratteristica spesso ricorrente della CA nei pazienti pediatrici è quella di episodi simil-miocardite caratterizzati da dolore toracico, valori elevati di troponina, CPK e riscontro di edema/ipеремия alla risonanza magnetica cardiaca che possono rendere il processo diagnostico più complesso.
- 5) Le peculiarità della CA in età pediatrica rende necessario in questo setting un approccio quanto più possibilmente personalizzato. Lo screening di primo livello soprattutto in età prepuberale e puberale è molto importante così come l'attenta valutazione anche delle "semplici" extrasistolie ventricolari per escludere la patologia nelle fasi iniziali, soprattutto in caso di sintomatologia o di storia familiare positiva. La stratificazione del rischio aritmico rimane il primo obiettivo una volta diagnosticata la CA anche se, ad oggi, non esiste ancora un modello standardizzato in ambito pediatrico. Ad ogni età il rischio dovrebbe essere individualizzato quanto più possibile tenendo in considerazione l'eterogeneità e la variabilità della malattia ed i possibili molteplici fattori che possono influenzare la presentazione clinica come esempio il genotipo, l'interessamento ventricolare sinistro o la presenza di fibrosi estesa. Inoltre, è da tenere in considerazione che, in particolar modo nell'ambito pediatrico, il rischio assoluto potrebbe cambiare nel tempo, da caso a caso, e pertanto è raccomandata una attenta rivalutazione periodica⁽⁵⁾.

3. Work up diagnostico e guida al trattamento in età adulta

Barbara Bauce, Riccardo Bariani, Marco Merlo, Cristina Basso, Gianfranco Sinagra

Attualmente, la diagnosi di CA è multiparametrica, in quanto non esiste un singolo esame diagnostico specifico, a causa dell'ampia variabilità fenotipica e dell'overlap clinico con altre malattie cardiache. Nel 1994, un gruppo di lavoro internazionale ha proposto per la prima volta una serie di criteri diagnostici clinici, elettrocardiografici, aritmici, istologici, strutturali e funzionali al fine di uniformare la diagnosi⁽¹⁴⁾. Successivamente, al fine di implementarne la sensibilità, nel 2010 i criteri diagnostici sono stati revisionati, includendo la misurazione quantitativa relativamente alle metodiche di imaging, nuovi parametri all'elettrocardiografici e l'esito dell'analisi genetica⁽¹⁵⁾.

Nel 2019, un nuovo documento di consenso internazionale ha fornito una revisione critica della capacità diagnostica dei criteri del 2010, al fine di individuare potenziali aree di miglioramento. La principale limitazione individuata consiste nell'assenza di criteri specifici per la diagnosi delle forme di ALVC, tra cui la caratterizzazione tissutale miocardica ottenuta alla RMC⁽⁶⁾. Per questo motivo, nel 2020 è stata proposta una modifica dei criteri diagnostici, denominata "criteri di Padova", con l'obiettivo di superare i limiti dei precedenti, con particolare riguardo alla diagnosi delle forme dominanti sinistre della malattia, attraverso l'inclusione di criteri specifici per le forme di ALVC e la caratterizzazione tissutale del ventricolo sinistro⁽¹⁶⁾.

Come accennato in precedenza, i criteri diagnostici attuali della CA prendono in considerazione diversi parametri riguardanti l'anamnesi, la presenza di varianti genetiche causative, le caratteristiche elettrocardiografiche, alterazioni morfo-strutturali agli esami di imaging e la biopsia endomiocardica.

Anamnesi familiare e personale: una parte fondamentale del work-up diagnostico è un'attenta raccolta dell'anamnesi familiare, con particolare riferimento ai casi di morte improvvisa cardiaca (MCI) giovanile, ed alla presenza di parenti affetti da malattie aritmiche o che presentano sintomi aritmici. Infine, dovrebbe essere creato un albero genealogico della famiglia. In termini di sintomatologia, i pazienti devono essere interrogati circa la presenza di sintomi aritmici quali cardiopalmo, vertigini o episodi sincopali. Più raramente, in presenza di una funzione ventricolare gravemente compromessa, possono manifestarsi sintomi e segni di insufficienza cardiaca⁽²⁾.

Test genetico: il test genetico risulta raccomandato nei pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per la CA poiché, nel 50-60% dei casi, è possibile riscontrare variazioni geniche causative, consentendo eventualmente la diagnosi pre-sintomatica nei familiari. In assenza di un test genetico positivo, è necessario effettuare un esame clinico e strumentale e successivo follow-up sistematico di tutti i parenti di primo grado^(2,17).

Elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni: sin dalla prima descrizione della CA, l'ECG gioca un ruolo centrale nella diagnosi della malattia, poiché la sostituzione fibro-

adiposa e la conseguente dilatazione ventricolare possono condurre ad alterazioni della ripolarizzazione ventricolare, alterazioni della conduzione e riduzione dei voltaggi di superficie. Va specificato che un numero significativo di pazienti con CA, che varia dal 12% al 50% in diverse serie, l'ECG può risultare normale, in particolare nelle forme ALVC⁽³⁾. Nel dettaglio, le alterazioni ECG più comunemente riscontrate sono⁽²⁾:

- a) Onde T negative: onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre (V1, V2 e V3) in soggetti di età superiore ai 14 anni in assenza di blocco di branca destra (BBDx) sono considerate un criterio diagnostico maggiore per la CA. Inoltre, onde T invertite nelle derivazioni inferiori e laterali (V5-V6) suggeriscono un coinvolgimento del VS (Figura 2).
- b) Bassi voltaggi del complesso QRS: definiti come un'ampiezza QRS da picco a picco inferiore a 5 millimetri nelle derivazioni delle periferiche e/o inferiore a 10 millimetri nelle derivazioni precordiali (Figura 2). La presenza di bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni precordiali è associata alla presenza di late gadolinium enhancement (LGE) del ventricolo sinistro che rappresenta uno dei criteri per la diagnosi di ALVC.
- c) Frammentazione del QRS: è definita come la presenza di picchi aggiuntivi all'interno del complesso QRS a causa di un ritardo regionale nella conduzione ventricolare normale legato all'infiltrazione fibro-adiposa.

Ricerca di aritmie ventricolari (AV): Le AV correlate alla CA presentano solitamente una morfologia a blocco di branca sinistra (BBSin). Sebbene una tachicardia a QRS largo con morfologia a BBSin e asse superiore possa far sospettare la presenza di una forma di CA, è importante differenziarle dalle aritmie ventricolari idiopatiche originate dall'infundibolo del ventricolo destro. Le forme di CA con interessamento del ventricolo sinistro presentano invece extrasistoli con morfologia a blocco di branca destra (BBDx). Per quanto riguarda la loro complessità, le AV possono essere isolate o organizzate in episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS) o tachicardia ventricolare sostenuta (TVS). La fibrillazione ventricolare (FV) viene riportata soprattutto nei pazienti giovani durante le fasi iniziali dell'CA, mentre le

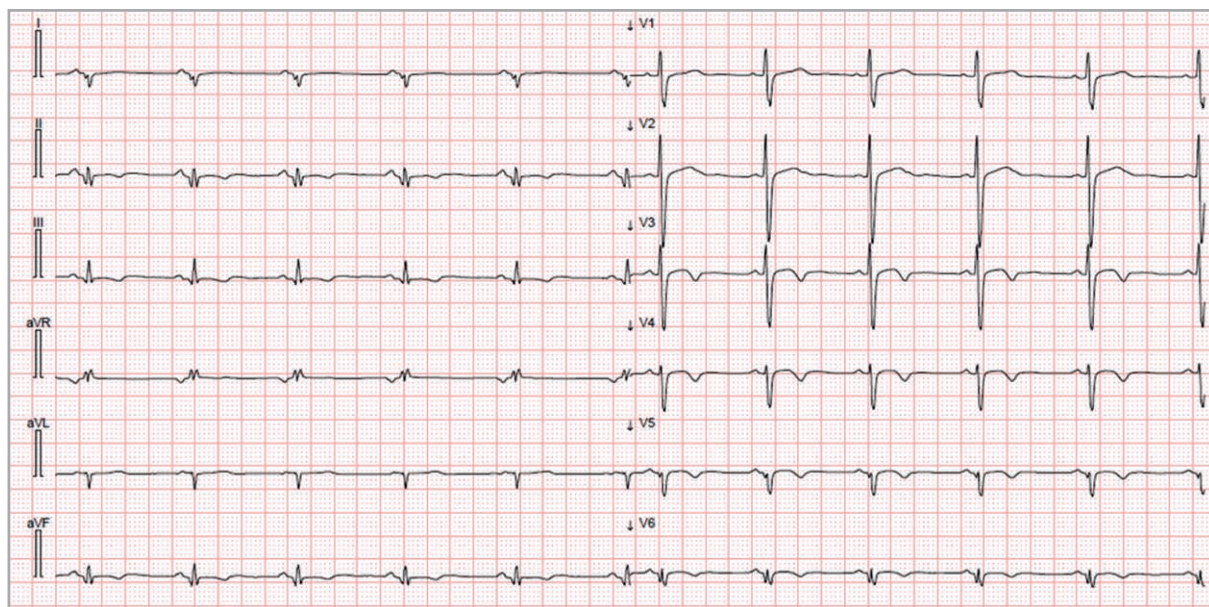


Figura 2. ECG a 12 derivazioni di un paziente con Cardiomiopatia Aritmogena del Ventricolo sinistro.

TVS si verificano più comunemente per la formazione di circuiti di rientro nelle forme conclamate di malattia ⁽²⁾.

Ecocardiografia: l'ecocardiogramma costituisce l'esame di imaging più utilizzato nei pazienti con sospetta di CA, almeno nelle fasi iniziali dell'iter diagnostico. Nel sospetto di forma di CA dominante destra, devono sempre essere escluse altre cause di dilatazione/disfunzione del ventricolo destro, quali le patologie congenite (difetto del setto interatriale, ritorno venoso polmonare anomalo parziale), valvolari (insufficienza tricuspidaica) e l'ipertensione polmonare. Vanno quindi ricercate le alterazioni volumetriche e funzionali dei ventricoli, ponendo particolare attenzione alla presenza di eventuali alterazioni della cinetica regionale ⁽²⁾. La diagnosi ecocardiografica nella CA richiede una specifica competenza, anche in considerazione della posizione retrosternale, della complessa geometria e della dipendenza dal precarico del ventricolo destro.

Risonanza magnetica cardiaca (RMC): tale tecnica di imaging permette una valutazione completa dei volumi, della funzione e della caratterizzazione dei tessuti in un singolo esame. Nei pazienti con una forma sospetta di CA, è raccomandato l'utilizzo di un protocollo standardizzato con immagini cine ottenute utilizzando sequenze steady-state free precession, le immagini pesate in T1 e T2 e la ricerca di LGE. Le caratteristiche riconosciute della RMC nelle forme di CA sono la dilatazione e disfunzione del ventricolo destro con presenza di alterazioni della cinetica regionale, la dilatazione del tratto di efflusso del ventricolo destro, sostituzione fibroadiposa, la presenza di dilatazione/disfunzione del ventricolo sinistro e di LGE epicardica a livello di questa camera. Nelle forme di ALVC, la RMC riveste un ruolo diagnostico essenziale con il riscontro di LGE a pattern non ischemico, che solitamente si individua a livello della parete inferiore o infero-laterale ⁽³⁾. Inoltre, un reperto molto specifico delle forme di ALVC è il riscontro di LGE subepicardico a livello circonferenziale del ventricolo sinistro ⁽¹⁶⁾.

Biopsia endomiocardica: La biopsia endomiocardica, a causa della sua invasività, è riservata a pazienti selezionati nei quali si deve escludere la presenza di fenocopie (cardiomiopatia dilatativa, miocardite, sarcoidosi). Il campione viene preferibilmente prelevato dalla parete libera del ventricolo destro (il setto è raramente coinvolto nelle varianti classiche della CA) e, al fine di aumentare la sensibilità, dovrebbe essere guidato dalla mappatura elettro-anatomica o dalla RMC ⁽²⁾. L'identificazione di atrofia miocardica con sostituzione fibrosa o fibroadiposa risulta diagnostico, anche se nelle fasi iniziali o di poussée evolutiva il quadro sitologico può essere quello di una miocardite.

Strategie terapeutiche: al momento non esiste una terapia risolutiva per la CA e pertanto il trattamento dei pazienti affetti e dei familiari portatori di mutazioni si avvale di strategie volte alla prevenzione del peggioramento del quadro clinico (es. astensione dall'attività sportiva agonistica) e trattamenti farmacologici sintomatici ⁽²⁾. La restrizione dell'attività fisica ad alto impegno cardiovascolare è raccomandata per tutti i pazienti affetti da CA, poiché l'attività sportiva è dimostrato aumentare la progressione della malattia e peggiorare il substrato aritmico. Pertanto, le linee guida europee e americane raccomandano la restrizione dell'attività sportiva competitiva per i pazienti affetti da CA e per i parenti portatori di varianti genetiche causative ⁽²⁾. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, i beta-bloccanti rappresentano la terapia farmacologica di prima linea nei pazienti con diagnosi di CA, anche in

quelli asintomatici e a prescindere dalle manifestazioni aritmiche. In generale, sono raccomandati soprattutto per i pazienti con CA sintomatici per extrasistoli frequenti, TVNS, tachicardie ventricolari sostenute e scariche appropriate del defibrillatore impiantabile (ICD). Non vi è invece sufficiente evidenza per raccomandare la somministrazione profilattica di beta-bloccanti nei pazienti genotipo-positivi fenotipo-negativi. Gli antiaritmici, come sotalolo e amiodarone, vengono solitamente impiegati quando i beta-bloccanti non sono sufficienti a ridurre il numero e/o la complessità delle aritmie⁽²⁾.

In caso di disfunzione ventricolare è indicato iniziare una terapia volta a prevenire l'insorgenza di scompenso cardiaco⁽¹⁸⁾.

L'ablazione trans-catetere può essere considerata come opzione terapeutica per i pazienti con AC sintomatici per battiti prematuri ventricolari o TV o frequenti interventi appropriati di ICD su TVS nonostante una terapia medica ottimale. Tuttavia, né gli antiaritmici né l'ablazione con catetere sono in grado di annullare il rischio di SCD e vengono considerati come misure volte a ridurre la frequenza degli episodi aritmici. Infatti, ad oggi, l'unico trattamento efficace per la prevenzione della SCD in tali pazienti risulta essere l'impianto di un ICD⁽²⁾.

Infine, il trapianto di cuore rappresenta l'opzione terapeutica finale per i pazienti affetti da CA in stadi avanzati della malattia che soffrono di insufficienza cardiaca refrattaria e/o tempeste aritmiche incontrollabili, nonostante tentativi precedenti di ablazione con catetere e terapia con ICD⁽²⁾.

Stratificazione del rischio aritmico: nei pazienti affetti da CA, classicamente sono state definite tre categorie di rischio: "alto", "intermedio" e "basso". I pazienti con precedente arresto cardiaco, TV emodinamicamente instabile o grave disfunzione ventricolare destra e/o sinistra sono considerati ad "alto rischio" e ricevono una raccomandazione di classe I per l'impianto di ICD. I pazienti con fattori di rischio significativi, come sincope, TVNS o disfunzione moderata del VD, VS o di entrambi, sono classificati come "rischio intermedio" e ricevono una raccomandazione di classe IIa per l'impianto di ICD. Infine, in pazienti con fattori di rischio minori, quali il sesso maschile, l'essere probando, l'inducibilità di TV/FV allo studio elettrofisiologico o la presenza di onde T negative in almeno tre derivazioni precordiali, l'impianto di ICD può essere considerato a seconda del caso specifico⁽²⁾. Attualmente rimane aperto il dibattito riguardo all'impianto dell'ICD in prevenzione primaria nei pazienti affetti da ALVC, in mancanza di documenti di consenso internazionali.

Recentemente, al fine di migliorare la stratificazione del rischio aritmico nei pazienti affetti da CA è stato proposto un sistema di punteggio che include caratteristiche ECG, CMR e grado di instabilità elettrica⁽¹⁹⁾. Successivamente, lo stesso è stato implementato attraverso l'introduzione del risultato della inducibilità di aritmie ventricolari maligne alla stimolazione ventricolare programmata. Quest'ultima, infatti, ha dimostrato di migliorare significativamente la stratificazione del rischio di AV previsto, soprattutto in coloro considerati a rischio basso ed intermedio dal calcolatore del rischio clinico⁽²⁰⁾. A differenza delle forme a coinvolgimento del VD, la funzione sistolica del ventricolo sinistro non sembra essere predittiva di AV potenzialmente letali. Inoltre, Alcuni genotipi (es. DSP, FLNC, PLN e LMNA) possono beneficiare di un impianto di ICD in prevenzione primaria in presenza di una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) inferiore al 45%⁽⁶⁾ oppure, se coesistono altri fattori di rischio aritmici o strutturali, anche in presenza di FEVS inferiore al 50%⁽²¹⁾.

4. Imparare dai casi clinici

Paolo Cerea, Lia Crotti

Caso clinico n. 1

Un uomo di 51 anni si presentava nel Novembre 2021 presso il nostro Pronto Soccorso per l'intervento del defibrillatore. Asintomatico, parametri vitali stabili. All'ECG di presentazione ritmo da stimolazione biventricolare atrio-guidata. Assenti squilibri elettrolitici, funzionalità tiroidea nei limiti agli esami ematochimici. All'interrogazione del device si evidenziava corretto riconoscimento di TVS, stimolazione antitachicardica (ATP) inefficace, singolo shock efficace del defibrillatore. Al monitoraggio ECG frequenti battiti ectopici ventricolari e brevi salve di TVNS, anche subentranti. Il paziente veniva pertanto ricoverato in Unità Coronarica per monitoraggio.

Il paziente era seguito presso il nostro Centro Cardiomiopatie dal 2016, con diagnosi di cardiomiopatia aritmogena biventricolare. Portatore di ICD bicamerale dal 2016, con successivo upgrade a biventricolare (2017) per evidenza di elevata percentuale di pacing su blocco atrio-ventricolare (BAV) avanzato. Alla RMC preimpianto (Figura 3) era stata documentata dilatazione del ventricolo sinistro con estese aree di fibrosi intramiocardica e sub-epicardica.

All'analisi genetica era stato identificata una variante verosimilmente patogenetica sul gene della Desmoplakina (*DSP*). Il paziente aveva familiarità per SCD, con il padre deceduto improvvisamente all'età di 54 anni. Mantenutosi clinicamente stabile nel tempo, agli ecocardiogrammi seriati era stata documentata progressiva riduzione della funzione ventricolare sinistra (LVEF 40-45%) e coinvolgimento del ventricolo destro con incremento dei volumi e riduzione della funzione sistolica. Il paziente era in terapia medica ottimizzata con massima dose tollerata di betabloccante, sacubitril/valsartan ed antialdosteronico.

Il giorno successivo al ricovero in UTIC, il paziente ha avuto plurimi episodi subentranti di TVS, emodinamicamente discretamente tollerati ma refrattari ai

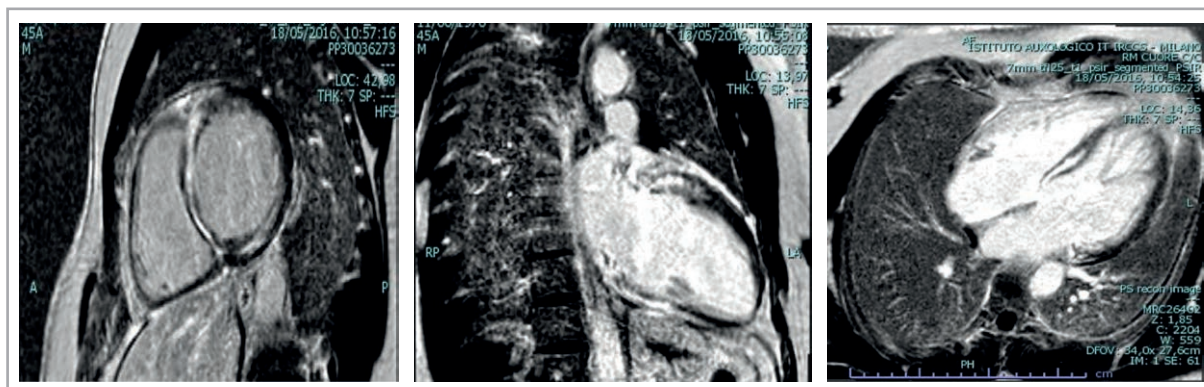


Figura 3. RMC con contrasto eseguita prima dell'impianto del defibrillatore, documentante dilatazione del ventricolo sinistro con lieve disfunzione sistolica ed estesa area di fibrosi a distribuzione intramiocardica e subepicardica.

tentativi di intervento del device ed alla terapia farmacologica. Si decideva pertanto di procedere a trattamento ablativo urgente: mappaggio endo- ed epicardico, ablazione di TV clinica ad origine endocardica a livello della parete anterolaterale basale del ventricolo sinistro, efficace acutamente.

A 48 ore dall'ablazione, precocemente ricadde in aritmia con TV tollerata emodinamicamente, di identica morfologia rispetto alle precedenti riscontrate pre-ablazione, con episodio di FV in seguito a tentativo di ATP (Figura 4a). Veniva pertanto riprogrammato il device e veniva aggiunta Mexiletina (200 mg x 3) alla terapia antiaritmica in corso (Bisoprololo 10 mg, Amiodarone 200 mg).

Stabilizzato dal punto di vista aritmico, il paziente veniva trasferito in reparto per riabilitazione. Dopo alcuni giorni di degenza ripresa di episodi di extrasistolia con progressivo incremento del burden aritmico ed organizzazione anche in brevi run di TV monomorfe. Si decideva pertanto di effettuare seconda procedura di ablazione (epicardica), risultata efficace. All'ecocardiogramma eseguito al termine del periodo riabilitativo si documentava severa disfunzione ventricolare sinistra (LVEF 33%; strain longitudinale globale -10%, Figura 4b). Paziente in classe NYHA II-III.

In dimissione il paziente veniva indirizzato per rivalutazione presso il Centro Trapianti Cuore (Gennaio 2022), che ne decretava l'idoneità ed il conseguente inserimento in lista trapianto. Il paziente è attualmente stabile, libero da recidive aritmiche.

Commento

Questo caso clinico rappresenta un ottimo esempio di come le forme di cardiomiopatia associate a varianti del gene desmoplakina, nelle quali è presente spesso un interessamento prevalente del ventricolo sinistro, possono essere estremamente maligne sia in termini aritmici che in termini di evoluzione dilatativo ipocinetica^(22,23). Questo caso mostra anche l'importanza dell'ablazione transcateretere e dell'approccio combinato endo/epicardico nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena e tachicardie ventricolari sostenute ricorrenti nei quali le terapie antiaritmiche risultano insufficienti nel controllare il rischio aritmico⁽²⁴⁾.



Figura 4. 4a Tachicardia ventricolare sostenuta degenerata in fibrillazione ventricolare in seguito a tentativo di ATP del device. 4b Bull's eye plot documentante severa alterazione dello strain longitudinale globale all'ecocardiogramma pre-dimissione.

Caso clinico n. 2

Un uomo di 40 anni giungeva nel Marzo 2020 nel nostro ambulatorio per una prima valutazione dopo riscontro di cardiopatia ipocinetica con frequente extrasistolia ventricolare. Il paziente era stato sottoposto ad una valutazione cardiologica generale nell'ambito di un programma di prevenzione cardiovascolare, con riscontro all'ECG basale di extrasistolia ventricolare per cui era stato sottoposto ad un ecocardiogramma color-Doppler che documentava una moderata riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro (FEVS 43%) in quadro di diffusa ipocinesia. Il paziente era stato quindi sottoposto a coronarografia (vasi epicardici angiograficamente indenni) e successivamente inviato alla nostra attenzione per approfondimenti.

Il paziente, iperteso e forte fumatore, negava familiarità per SCD, ma riferiva che il padre, portatore di Pacemaker dall'età di circa 60 anni per BAV avanzato, era affetto da cardiomiopatia ipocinetica di natura incerta. Riferiva inoltre di presentare extrasistolia ventricolare da anni: ad un Holter ECG di 5 anni prima si evidenziavano circa 2500 BEV nelle 24 ore, ma l'ecocardiogramma era allora nei limiti della norma. Alla nostra valutazione il paziente riferiva completa asintomaticità, classe NYHA I ed era in terapia con Ace-Inibitore e Bisoprololo 5 mg/die. L'Ecocardiogramma confermava un quadro di lieve ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro associato ad ipocinesia diffusa e riduzione della funzione di pompa (FEVS 45%), in assenza di valvulopatie rilevanti; atri e sezioni destre nella norma. Ad un Holter ECG delle 48 ore evidenza di frequentissimi BEV polimorfi (burden circa 6% nelle 24 ore) organizzati anche in coppie, triplette e brevi run di TVNS (Figura 5). Si procedeva a titolare la

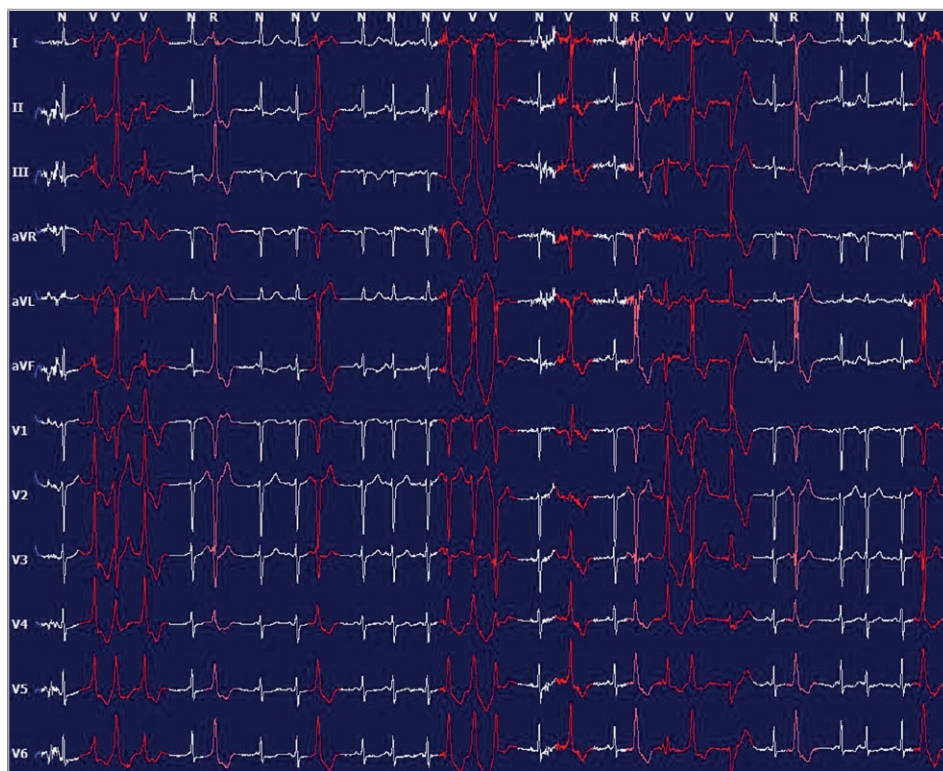


Figura 5. Holter ECG delle 48 ore evidenza di frequentissimi extrasistoli ventricolari polimorfe (burden circa 6% nelle 24 ore) organizzati anche in coppie, triplette e brevi run di tachicardia ventricolare non sostenuta

terapia betabloccante, veniva programmata RMN cuore c/c e si eseguiva prelievo per indagine genetica, dalla quale - dopo circa 2 mesi - emergeva presenza in eterozigosi di variante sul gene LMNA, classificata come patogenetica.

La RMN cardiaca confermava la lieve riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro in presenza di esteso LGE a pattern non ischemico; sezioni destre nella norma. Il paziente veniva pertanto contattato per anticipare la visita di controllo, durante la quale veniva discusso il significato del riscontro genetico e le sue implicazioni prognostiche. Infatti, sia secondo il documento HRS 2019⁽⁶⁾ che secondo le linee guida ESC per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa⁽²¹⁾, la presenza di una variante patogenetica per il gene LMNA, modifica le indicazioni all'impianto del defibrillatore. Nel caso specifico il paziente presentava, oltre alla variante di LMNA, una FEVS 45%, TVNS, sesso maschile (considerate nella stratificazione HRS) e LGE alla RMC (considerata nella stratificazione del rischio secondo linee guida ESC 2022) e pertanto aveva una indicazione all'impianto del defibrillatore.

Veniva quindi proposto impianto di defibrillatore in prevenzione primaria ed il paziente, dopo un iniziale periodo di indecisione, accettava. Nei pazienti che presentano varianti patogene del gene LMNA, poiché ci può essere la coesistenza di disturbi di conduzione è sempre importante valutare quale tipo di defibrillatore impiantare. Nel nostro paziente non erano mai stati riscontrati disturbi di conduzione; tuttavia, è stato eseguito un Holter ECG dei 7 giorni - senza documentazione di problematiche bradi-aritmiche. Pertanto, dopo discussione con il paziente si è optato per l'impianto di un ICD sottocutaneo. Contestualmente all'impianto di defibrillatore veniva inoltre eseguito cateterismo cardiaco che documentava normale emodinamica a riposo e da sforzo, con lieve deficit di gittata. Il paziente veniva quindi dimesso in terapia cardioattiva e si manteneva stabile al successivo follow-up. Dopo circa 15 mesi dall'impianto, durante un viaggio in treno, si verificava uno shock appropriato su un episodio di TV polimorfa sincopale degenerato in FV.

Commento

Questo caso dimostra l'importanza dell'indagine genetica nella stratificazione del rischio aritmico. In questo paziente l'indagine genetica è stata determinante nel porre indicazione all'impianto del defibrillatore che ha permesso di salvare la vita al paziente^(6,21). Infatti, il paziente ha manifestato 15 mesi dopo l'impianto uno shock appropriato su FV. La storia familiare poteva indirizzare ad una forma da LMNA data la presenza nel padre sia di una cardiopatia ipocinetica che di BAV avanzato⁽²⁵⁾. Nel paziente la cardiomiopatia si è invece presentata senza disturbi di conduzione, ma con un quadro aritmico preponderante, tanto da poter essere classificata come una forma di cardiomiopatia aritmogena seguendo la classificazione più ampia proposta dal consensus HRS 2019⁽⁶⁾.

Caso clinico n. 3

Un uomo di 70 anni si presentava nell'Ottobre 2019 presso il nostro Pronto Soccorso per cardiopalmo e dispnea, presenti da circa 5 giorni. Non precedenti o comorbidità rilevanti, nessuna terapia cronica al domicilio. Parametri vitali stabili, all'ECG di presentazione evidenza di flutter atriale tipico condotto a FC 150 bpm con blocco di branca destra ed emblocco anteriore sinistro. Agli esami ematochimici evidenza di emocromo nella norma, normale funzione epato-renale ed elettroliti, normale funzione tiroidea, non indici di flogosi. All'Ecocardiogramma in Pronto Soccorso evidenza di insufficienza

tricuspidale (IT) severa, con dilatazione ventricolare destra, malvalutabile la funzione biventricolare in corso di aritmia veloce. Previo Ecocardiogramma transesofageo che escludeva trombosi auricolare il paziente veniva sottoposto a cardioversione elettrica esterna (CVE), efficace nel ripristino di ritmo sinusale.

Dopo CVE si assisteva ad un significativo miglioramento clinico, la probabilità di embolia polmonare appariva bassa (D-Dimero negativo, score di Ginevra: basso rischio; score di Wells: basso rischio). Al controllo ecocardiografico in ritmo sinusale si confermava la presenza di IT severa funzionale con ventricolo destro severamente dilatato ed ipocinetico (FEVS-3D 29%) e severa dilatazione dell'atrio di destra; il ventricolo sinistro appariva di normali dimensioni e cinetica regionale con funzione sistolica nella norma, l'atrio sinistro era di normali dimensioni. All'ECG T negative da V1 a V4. Il paziente veniva quindi ricoverato e sottoposto ad ablazione TC di istmo CT, efficace. Al successivo monitoraggio telemetrico protratto si evidenziava ritmo sinusale stabile, con frequentissimi BEV isolati e rare coppie, scarsamente responsivi alla terapia betabloccante, assunta a basso dosaggio per FC non permissive. Veniva successivamente eseguita RMC con mezzo di contrasto, esame di qualità limitata da frequente extrasistolia e da non ottimale collaborazione del paziente, che tuttavia mostrava severa dilatazione e disfunzione ventricolare destra con aree di infiltrazione fibro-adiposa del ventricolo destro. Il paziente presentava pertanto tutti i criteri per porre diagnosi di CA del ventricolo destro secondo criteri diagnostici⁽¹⁵⁾. Il paziente veniva infine sottoposto a prelievo per analisi genetica e a compenso ottimizzato veniva dimesso in terapia con ace-inibitore, furosemide/spironolattone, betabloccante (a basso dosaggio per bradicardia e FC scarsamente permissive) ed anticoagulante. Dopo circa due mesi il paziente giungeva per visita di controllo nel nostro ambulatorio cardiomiopatie. L'analisi genetica risultava positiva per una mutazione patogenetica sul gene *PKP2*, l'Ecocardiogramma era invariato. All'Holter ECG a 12 derivazioni si evidenziava ritmo sinusale bradicardico con frequenti BEV isolati polimorfi, anche in coppie e frequenti brevi TVNS. Si decideva di programmare ricovero per impianto di defibrillatore in prevenzione primaria, contestualmente al quale veniva eseguito cateterismo cardiaco che confermava severa compromissione emodinamica condizionante deficit di gittata ed ipertensione atriale destra da sforzo. In dimissione veniva titolata la terapia medica con diuretico, ace-inibitore e betabloccante.

Al successivo follow-up il paziente si manteneva inizialmente stabile. Ai controlli del device alcuni brevi episodi aritmici ad elevata frequenza atriale (AHRE) e brevi TVNS della durata massima di 15 secondi; bassa percentuale di stimolazione ventricolare (VP), elevata percentuale di stimolazione atriale (AP) dopo titolazione della terapia betabloccante. Dalla metà del 2021 circa il paziente iniziava tuttavia a manifestare labilità del compenso con ripresa di dispnea da sforzo ed incremento significativo del proBNP per cui si rendeva necessaria ulteriore progressiva titolazione della terapia diuretica, con beneficio solo parziale. Si decideva pertanto di programmare un ricovero per rivalutare il quadro strumentale con eventuale studio emodinamico e decisioni circa i possibili approcci farmacologici ed interventistici. Poco prima del ricovero tuttavia, in seguito a caduta accidentale con trauma cranico, il paziente decedeva per emorragia cerebrale.

Commento

questo è un caso di CA destra legata a variante patogene del gene *PKP2*, che è il gene più frequentemente coinvolto nella malattia. Tuttavia, la presentazione della malattia è

stata tardiva con un quadro prevalente di disfunzione e scompenso, anche se l'esordio è stato caratterizzato da insorgenza di una aritmia sopraventricolare. È noto come le aritmie sopraventricolari possano frequentemente osservarsi nelle forme aritmogene ereditarie, siano esse canalopatie o cardiomiopatie⁽²⁶⁾.

Caso clinico n. 4

Uomo di 49 anni giungeva nel nostro Pronto Soccorso inviato dal cardiologo curante per riscontro ECG di onde T negative antero-settali ed extrasistolia ventricolare isolata durante esercizio e recupero della prova da sforzo. Il paziente, sovrappeso, dislipidemico ed ex tabagista aveva eseguito tali accertamenti per cardiopalmo. Non riferiva familiarità per cardiopatia ischemica e alla valutazione negava angor o equivalenti ischemici. Gli esami ematochimici risultavano nei limiti di norma, all'ECG (Figura 6a) era presente un ritmo sinusale con lieve ritardo di conduzione lungo la branca destra ed onde T negative nelle precordiali. All'ecocardiogramma eseguito in Pronto Soccorso, veniva segnalata una dubbia discinesia a livello della parete libera apicale del ventricolo destro, apparentemente la funzione biventricolare veniva indicata come conservata ma veniva sottolineata la presenza di una pessima finestra acustica. Il paziente veniva dimesso con Metoprololo ed indicazione ad eseguire una TC Coronarica, risultata poi negativa, in seguito alla quale veniva inviato al nostro centro Cardiomiopatie.

Rivalutata con attenzione la storia familiare, il paziente confermava l'assenza di casi di cardiopatia o di SCD nei parenti di I grado. L'ECG appariva invariato e l'ecocardiogramma mostrava un ventricolo destro di normali dimensioni con funzione ridotta (FEVS 39%) in presenza di discinesia della parete libera apicale e della parete inferiore basale e acinesia della parete inferiore media; ventricolo sinistro, atri e apparati nella norma. Ad Holter ECG delle 24 ore, in terapia con Metoprololo 100 mg/die, si documentavano circa 800 BEV isolati con frequenti coppie, in paziente debolmente sintomatico per cardiopalmo. Si decideva di sostituire Metoprololo con Sotalolo e a completamento si eseguiva prelievo per analisi genetica e si programmava RMC con mezzo di contrasto (Figura 6b). La RMN cardiaca mostrava ventricolo destro non dilatato, di aspetto dismorfico con plurimi bulging parietali e discinesie a livello della parete libera medio-apicale e della parete diaframmatica distale. Marcata ipocinesia della porzione sotto-tricuspidalica e della parete libera medio-apicale; funzione sistolica globale 51%. Ventricolo sinistro e atri nella norma. Alla caratterizzazione tissutale presenza di aree patchy di sostituzione adiposa del ventricolo destro a livello della parete diaframmatica e della parete libera in toto, interessanti anche le trabecole apicali. Nelle immagini acquisite tardivamente dopo somministrazione di mdc paramagnetico, evidenza di late enhancement a livello delle sedi di infiltrazione adiposa. Presenza, inoltre, di LGE giunzionale inferiore e intramiocardico settale basale (pattern non ischemico).

Dopo circa 3 mesi il paziente tornava per visita di controllo, riferendo sostanziale risoluzione degli episodi di cardiopalmo. L'analisi genetica risultava positiva per una mutazione patogenetica sul gene *PKP2*. L'Holter ECG dei 7 giorni documentava infrequenti BEV isolati e monomorfi, inferiori a 500 nelle 24 ore. Il paziente è attualmente asintomatico e sta proseguendo il follow-up nel nostro centro.

L'identificazione del difetto genetico causa di malattia nella famiglia ha inoltre permesso attraverso un cascade screening di identificare come affetto anche il figlio

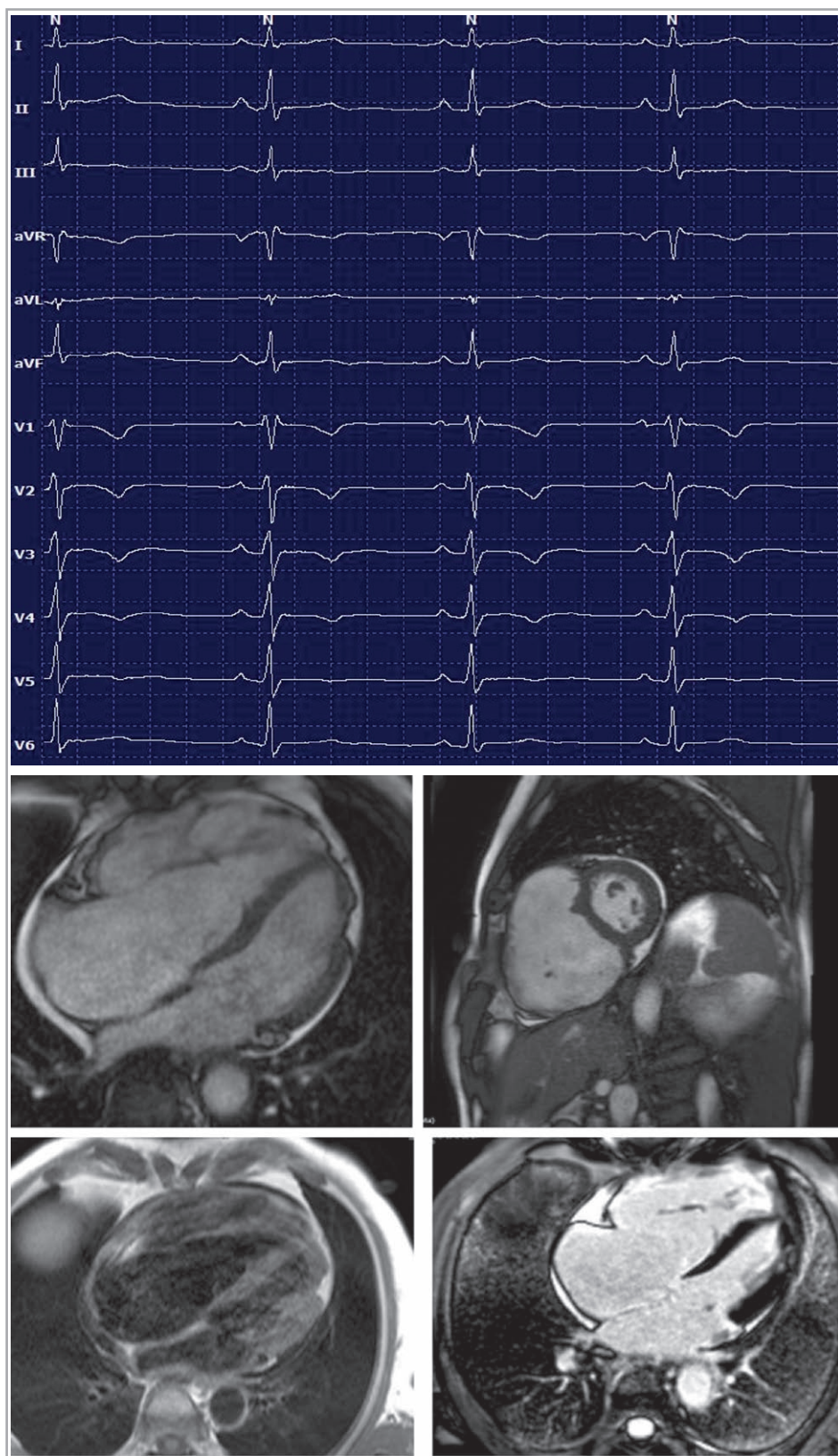


Figura 6. In alto ECG: bradicardia sinusale, ritardo destro, T negativo V1-V4. In basso RMN cuore c/c: severa dilatazione e disfunzione del Ventricolo destro con aree di infiltrazione fibro-adiposa a livello della parete libera e settale.

di 19 anni, che alla valutazione clinica mostra già i primi segni di malattia; il paziente ha già iniziato terapia beta-bloccante e sono state date anche indicazioni sullo stile di vita, in particolare gli è stato spiegato che l'attività fisica intensa, soprattutto se competitiva, è controindicata perché può favorire non solo la progressione di malattia, ma anche il rischio di insorgenza di aritmie ventricolari maligne.

Commento

Questo è un altro caso di CA destra associato a mutazione del gene *PKP2* con un'età di esordio più tipica e con prevalente manifestazione aritmica controllata farmacologicamente. Questo caso ci mostra anche l'importanza del cascade screening laddove si identifica un difetto genetico sicuramente causa di malattia. Dall'ultimo documento di consenso sull'uso della genetica in ambito clinico sono stati definiti non solo i geni da screenare in paziente con CA, ma anche l'età minima a cui si ritiene ragionevole eseguire il cascade screening ⁽²⁷⁾, decisione che deve essere comunque discussa e condivisa con il paziente e i suoi genitori (per i pazienti minorenni) dopo aver spiegato chiaramente i pro e i contro della scelta ⁽²⁸⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1289-300.
2. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):784-802.
3. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2022 May;108(9):733-743.
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023.
5. Cicienia M, Drago F. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Diagnosis, Evolution, Risk Stratification and Pediatric Population-Where Are We? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Mar 27;9(4):98.
6. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):e301-e372.
7. Baban A, Cicienia M, Magliozzi M, Gnazzo M, Cantarutti N, Silvetti MS, et al. Cardiovascular Involvement in Pediatric Laminopathies. Report of Six Patients and Literature Revision. *Front Pediatr*. 2020 Jul 24;8:374.
8. Baban A, Alesi V, Magliozzi M, Parlapiano G, Genovese S, Cicienia M, et al. Cardiovascular Involvement in Pediatric FLNC Variants: A Case Series of Fourteen Patients. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Sep 30;9(10):332.
9. Guerra L, Magliozzi M, Baban A, Di Mambro C, Di Zenzo G, Novelli A, et al. Palmoplantar Keratoderma and Woolly Hair Revealing Asymptomatic Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Acta Derm Venereol*. 2019 Jul 1;99(9):831-832.
10. Lodato V, Parlapiano G, Cali F, Silvetti MS, Adorisio R, Armando M, et al. Cardiomyopathies in Children and Systemic Disorders When Is It Useful to Look beyond the Heart? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jan 31;9(2):47.
11. Bauce B, Rampazzo A, Basso C, Mazzotti E, Rigato I, Steriotis A, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm*. 2011 Nov;8(11):1686-95.
12. Surget E, Maltret A, Raimondi F, Fressart V, Bonnet D, Gandjbakhch E, et al. Clinical Presentation and Heart Failure in Children With Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022 Feb;15(2):e010346.
13. Cicienia M, Cantarutti N, Adorisio R, Silvetti MS, Secinaro A, Ciancarella P, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children according to "Padua criteria": Single pediatric center experience. *Int J Cardiol*. 2022 Mar 1;350:83-89.
14. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994 Mar;71(3):215-8.
15. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):1533-41.
16. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020 Nov 15;319:106-114.
17. Sinagra G, Cappelletto C, De Luca A, Romani S, Paldino A, Korcova R, et al. Focus on arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2020 Nov 18;22(Suppl L):L129-L135.

- 18) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
- 19) Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019 Jun 14;40(23):1850-1858.
- 20) Gasperetti A, Carrick RT, Costa S, Compagnucci P, Bosman LP, Chivulescu M, et al. Programmed Ventricular Stimulation as an Additional Primary Prevention Risk Stratification Tool in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Study. *Circulation*. 2022 Nov 8;146(19):1434-1443.
- 21) Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126.
- 22) Brandão M, Bariani R, Rigato I, Bauce B. Desmoplakin Cardiomyopathy: Comprehensive Review of an Increasingly Recognized Entity. *J Clin Med*. 2023 Apr 3;12(7):2660.
- 23) Castelletti S, Vischer AS, Syrris P, Crotti L, Spazzolini C, Ghidoni A, et al. Desmoplakin missense and non-missense mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Genotype-phenotype correlation. *Int J Cardiol*. 2017 Dec 15;249:268-273.
- 24) Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. 2019 Aug 1;21(8):1143-1144.
- 25) Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018 Mar 7;39(10):853-860.
- 26) Olivetto I, Finocchiaro G, Maurizi N, Crotti L. Common presentation of rare cardiac diseases: Arrhythmias. *Int J Cardiol*. 2018 Apr 15;257:351-357.
- 27) Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022 Sep 1;24(8):1307-1367.
- 28) Girolami F, Frisso G, Benelli M, Crotti L, Iascone M, Mango R, et al. Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease: tools, ethical issues, and clinical applications. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018 Jan;19(1):1-11.



1. Che cos'è la malattia di Anderson-Fabry?

Elena Biagini, Vanda Parisi

La malattia di Anderson-Fabry (MAF) è classificata all'interno del gruppo delle malattie da accumulo lisosomiale, un gruppo eterogeneo di difetti congeniti del metabolismo causati da mutazioni a carico dei geni che codificano per le proteine lisosomiali e che determinano il graduale malfunzionamento dei lisosomi con progressivo accumulo di substrati al loro interno ⁽¹⁾. Sebbene classificata tra le malattie rare (OMIM #301500), con valori di incidenza 1:40.000-1:117.000, la MAF è verosimilmente sottodiagnosticata, in quanto da programmi di screening neonatali emergono valori di prevalenza di circa 1:8.800 ⁽²⁾.

La MAF è causata da mutazioni a carico del gene α -galattosidasi A (*GLA*), localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq22.1) e che codifica per l'enzima α -galattosidasi A (α -Gal A). I dermatologi Fabry e Anderson riportarono contemporaneamente nel 1898 due pazienti con angiocheratomi e insufficienza renale con albuminuria; successivamente, nel 1963, la base ereditaria X-linked è stata accertata ⁽³⁾. Sono ad oggi identificate più di 1000 varianti del gene *GLA*, con varianti non-senso e quelle che producono codoni di stop generalmente associate a forme gravi (cosiddette "classiche") di malattia con esordio precoce e coinvolgimento multiorgano, e varianti missenso che riducono solo in parte l'attività dell'enzima α -Gal A e sono quindi associate a forme più lievi di malattia, con insorgenza in età adulta e interessamento prevalente di cuore e/o rene (forme spesso conosciute come "late onset") ⁽⁴⁾.

Il risultato del deficit enzimatico è il progressivo accumulo di prodotti del metabolismo lipidico, globotriaosilceramide (Gb3) e il suo correlato globotriaosilsfingosina (lysoGb3) a livello sistemico, includendo i tessuti cardiaci, i vasi, i reni e il sistema nervoso ⁽⁴⁾. I meccanismi che portano dall'accumulo alla disfunzione cellulare e al danno d'organo restano, tuttavia, in gran parte ancora poco conosciuti.

L'interessamento del sistema cardiovascolare risulta il principale determinante prognostico dei pazienti con MAF in termini di mortalità e riduzione della qualità di vita, rappresentando una causa molto spesso misconosciuta di scompenso cardiaco e aritmie ventricolari in uomini > 30 anni e donne > 40 anni ⁽⁵⁾. Tipicamente a livello fenotipico l'interessamento cardiaco si manifesta con ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) che mima una cardiomiopatia ipertrofica (CMPI). Sebbene infatti la maggior parte delle CMPI sia causata da mutazioni di geni che codificano per le proteine del sarcomero, nel 5-10% dei casi il fenotipo ipertrofico è in realtà l'espressione di disordini

complessi e sistemici, includendo le malattie neuromuscolari (es. atassia di Friedreich), le sindromi malformative (es. sindrome di Noonan), patologie mitocondriali, malattie infiltrative (es. amiloidosi cardiaca), e infine patologie da accumulo (come le malattia di Pompe, la malattia di Danon e la MAF). In particolare, mutazioni del gene *GLA* possono essere riscontrate in circa l'1% dei pazienti con diagnosi di CMPI⁽⁶⁾.

L'accumulo di Gb3 inizia in epoca fetale, soprattutto a livello dei reni, del complesso mienterico e delle cellule epatiche, passa attraverso una fase subclinica e progredisce nel tempo fino ad arrivare a forme clinicamente manifeste. Nelle prime fasi l'accumulo di Gb3 avviene sottoforma di vacuoli cellulari e in seguito si organizza nei caratteristici "zebra bodies", che rappresentano formazioni intracellulari lamellari concentriche che determinano ingombro sterico a livello citoplasmatico, rendendo ragione di molte delle manifestazioni cliniche cardiovascolari⁽⁵⁾. Nei cardiomiociti l'accumulo porta a ipertrofia cellulare e parietale, che, come detto, mima la CMPI, ma determina anche maggiore rigidità delle pareti delle camere cardiache, portando nel tempo a disfunzione diastolica, ingrandimento atriale e fibrillazione atriale; tipica nella MAF è, inoltre, l'ipertrofia associata del ventricolo destro⁽⁴⁾. In realtà sono interessati tutti i sottotipi di cellule cardiache, compresi l'endocardio, le fibrocellule muscolari, i fibroblasti valvolari e il tessuto di conduzione, in un quadro di patologia "pan-cardiaca"⁽⁷⁾.

In aggiunta, l'ingombro sterico determinato dalla presenza dei glicosfingolipidi altera le normali funzioni dei lisosomi come l'endocitosi e l'autofagia (pathway autophagy-lysosome), interferisce con la produzione di energia cellulare a livello dei mitocondri, determina disfunzione del reticolo sarcoplasmatico ed induce danno ossidativo a livello del DNA⁽⁸⁾ (Figura 1). Il metabolita lysoGb3 sembra essere un fattore aggiuntivo nella

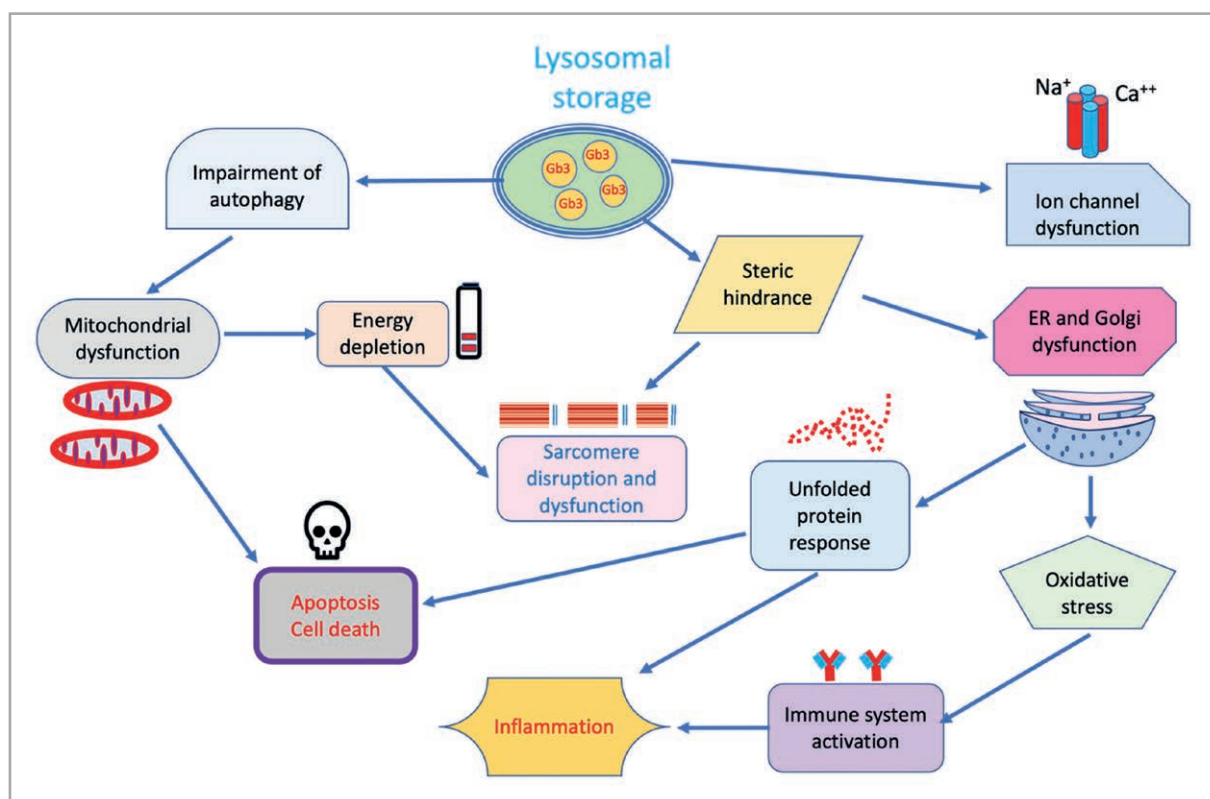


Figura 1. Meccanismi fisiopatologici della MAF. Meccanismi secondari di danno cellulare nella MAF (Modificata da ref # 5)

patogenesi della MAF: inibendo l'enzima α -Gal A, promuove così la conservazione del Gb3 e stimola la proliferazione di cellule muscolari lisce vascolari⁽³⁾. Ancora, un altro determinante della ipertrofia cardiaca è rappresentato dalla sfingosina-1-fosfato, che in vitro induce ipertrofia dei cardiomiociti e i cui livelli plasmatici in vivo correlano con la massa ventricolare sinistra⁽⁹⁾. L'accumulo di Gb3 si ripercuote anche a livello delle strutture di membrana, alterando l'espressione di canali ionici e proteine di traffico cellulare: è stato, ad esempio, dimostrato come i cardiomiociti con MAF ottenuti da cellule staminali pluripotenti abbiano una maggiore attività di canale del sodio, una maggiore frequenza di potenziali d'azione spontanea e potenziali d'azione più brevi⁽¹⁰⁾. Questo meccanismo potrebbe in parte spiegare l'aumentata velocità di conduzione atrio-ventricolare che, anche in assenza di vie di conduzione accessorie, si manifesta a livello elettrocardiografico con il tipico intervallo PR breve⁽¹¹⁾.

In realtà, il semplice accumulo di materiale intracellulare non riesce di per sé a spiegare la varietà delle manifestazioni cliniche della MAF: è stato osservato, ad esempio, che i glicosfingolipidi costituiscono solo l'1-2% della massa totale cardiaca⁽¹²⁾. Altri meccanismi di danno cellulare, con conseguenti ipertrofia, apoptosi/necrosi e fibrosi sostitutiva, sono quindi verosimilmente implicati nella patogenesi della malattia.

In tal senso, vi sono sempre maggiori evidenze a sostegno del ruolo svolto dall'infiammazione come determinante fisiopatologico della MAF. I depositi di Gb3 possono, infatti, agire come antigeni e attivare l'immunità innata dei recettori Toll-Like Receptor (TLR)-4 e dei linfociti T natural-killer, alterando quindi la prima linea di difesa da agenti esterni⁽¹³⁾. Inoltre, è stato osservato che i pazienti con MAF esibiscono una maggior espressione di citochine, in particolare interleuchina-1 beta e Tumor Necrosis Factor-alfa, così come di molecole di adesione a livello di linfociti e cellule endoteliali. Il risultato è una reazione infiammatoria di tipo generalizzato⁽¹³⁾. L'attivazione citochinica promuove uno stato pro-trombotico attraverso l'aumento di adesione intercellulare, l'aumentata produzione di inibitori dell'attivatore del plasminogeno e la ridotta sintesi di trombomodulina, con manifestazioni cliniche soprattutto a livello cerebrovascolare ma presenti già in età precoce⁽³⁾.

Il ruolo centrale svolto dall'infiammazione è testimoniato da studi di istopatologia con campioni derivanti da biopsie endomiocardiche, i quali hanno riportato la presenza di miocardite in più del 50% dei pazienti con MAF e interessamento cardiaco, composta prevalentemente da linfociti e macrofagi⁽¹³⁾. Le moderne tecniche di imaging, soprattutto risonanza magnetica cardiaca (RMC), insieme al dosaggio di biomarcatori cardiaci come la troponina, riescono a raccontare la progressione del danno cardiaco, supportando il concetto di MAF come una "*cardiomiopatia infiammatoria*". In una prima fase, che comincia durante l'infanzia, l'accumulo di glicosfingolipidi non è ancora in grado di determinare alterazioni rilevabili. Col passare degli anni cominciano ad essere evidenti i primi segni di infiammazione e ipertrofia, con riduzione dei valori di T1 nativo (indicativo di accumulo intracellulare) e aumento dei valori di T2 (che esprime edema miocardico). Tali alterazioni, che nelle donne possono anche precedere lo sviluppo di ipertrofia, si associano a rilascio di troponina e NT-proBNP, precedono la fase finale di ipertrofia miocardica conclamata e conducono a rimodellamento miocardico e infine fibrosi⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. A questo si aggiunge uno spiccato interessamento vascolare ed endoteliale, sotteso dall'accumulo di glicosfingolipidi ed esacerbato dallo stato infiammatorio cronico con produzione di radicali liberi dell'ossigeno e alterata produzione di ossido nitrico, che porta a rimodellamento delle pareti vascolari e disfunzione microvascolare coronarica⁽¹⁶⁾.

Questa è identificabile in risonanza magnetica con deficit di perfusione, osservabili anche nelle fasi pre-ipertrofiche, e clinicamente si manifesta con episodi di ischemia miocardica, anche con infarto a coronarie angiograficamente indenni da lesioni⁽¹⁷⁾. La fisiopatologia della MAF è quindi molto complessa e risulta dall'interazione tra genotipo, i diversi meccanismi di danno cellulare ed eventuali trigger ambientali, e che causano una estrema variabilità in termini di penetranza e di espressione fenotipica anche in soggetti con la stessa mutazione. Comprendere l'interrelazione tra accumulo di metaboliti non correttamente degradati, con le ripercussioni in termini di disfunzione e danno cellulare, e la risposta infiammatoria sistemica è di fondamentale importanza, in quanto le terapie attualmente a disposizione hanno il "solo" scopo di ridurre il substrato (somministrando l'enzima ricombinante oppure con molecole che ne facilitano il funzionamento), non essendo quindi in grado di agire in maniera specifica sui vari livelli del processo di malattia.

2. Come viene trasmessa la malattia di Fabry?

Cristina Chimenti, Maria Alfarano, Jacopo Costantino

La MAF (OMIM 301500) è una malattia genetica, legata al cromosoma X causata da mutazioni patogeniche del gene *GLA* (Xq21.3-q22) che codifica per l'enzima α -Gal A^(18,19). Si tratta in particolare di una malattia monogenica, causata da alterazioni nella sequenza del DNA di un singolo gene, che segue una modalità di trasmissione mendeliana. Dal momento che è legata al cromosoma X, se il portatore del gene mutato è il padre nessun figlio maschio sarà affetto dalla malattia mentre tutte le figlie femmine saranno eterozigoti. Al contrario, se la portatrice del gene mutato è la madre, il 50% dei figli maschi sarà affetto dalla malattia (emizigote) mentre il 50% delle figlie femmine saranno eterozigoti per il gene mutato.

Sebbene il dosaggio dell'attività α -Gal A sia diagnostico nel maschio, il test genetico è fondamentale per confermare la malattia e per la possibile correlazione genotipo-fenotipo. Nella femmina, l'attività enzimatica residua può essere normale, pertanto il test genetico è necessario per una diagnosi definitiva di MAF.

In caso di identificazione di un probando, deve essere costruito un albero genealogico quanto più esteso possibile e avviato lo screening genetico familiare a tutti i consanguinei di primo grado e poi estenderlo a tutti i familiari potenzialmente affetti dalla malattia. Sebbene una storia familiare positiva sia un forte indicatore di MAF, sono state documentate mutazioni de novo e quindi l'assenza di una storia familiare non esclude la malattia.

Genetica della malattia di Fabry

L'enzima α -Gal A è una glicoproteina omodimerica codificata dal gene *GLA* che è composto da 7 esoni (92–291 bp) ed è localizzato sul braccio lungo del cromosoma X. Ad oggi si conoscono più di 1000 mutazioni del gene *GLA* (l'elenco è consultabile sul sito Human Gene Mutation Database www.hgmd.org). Le varianti alleliche del gene *GLA* sono classificate come benigne (classe 1), verosilmente benigne (classe 2), di significato incerto (VUS, *variants of unknown significance*, classe 3), verosilmente patogeniche (classe 4) e patogeniche (classe 5).

Come in altre malattie metaboliche ereditarie, il fenotipo di solito dipende dall'attività enzimatica residua, che a sua volta dipende dal tipo di mutazione. Mutazioni missenso (61%), nonsenso (8.5%) splicing (5%) e frameshift (25.5%) causano la MAF⁽³⁾. In generale, le mutazioni missenso e splicing determinano sia il fenotipo classico che quello ad esordio tardivo. Le mutazioni nonsenso e frameshift (responsabili di piccole e ampie inserzioni/delezioni/duplicazioni e complessi riarrangiamenti) si associano solitamente al fenotipo classico. In generale, le mutazioni, che causano meno dell'1% dell'attività enzimatica, portano alla forma classica, mentre quelle che causano tra l'1 e il 30% dell'attività normale, portano a forme atipiche.

La maggior parte delle mutazioni sono private verificandosi in singole o poche famiglie; studi di correlazione genotipo-fenotipo sono estremamente complicati a

causa dell'estrema variabilità fenotipica intra-familiare. Tuttavia, alcune correlazioni sono state evidenziate; ad esempio, la mutazione missenso p.N215S si associa ad un fenotipo prevalentemente cardiaco con sviluppo di CMPI ad esordio tardivo. Anche le mutazioni R227Q, R227X, R342Q e R342X sono responsabili di fenotipi ad esordio tardivo⁽²⁰⁾.

Le manifestazioni cliniche in pazienti con la stessa mutazione, anche maschi della stessa famiglia, possono essere estremamente variabili. Tra i fattori responsabili della variabilità fenotipica delle mutazioni del gene *GLA* vanno incluse le doppie mutazioni, le VUS (*variants of unknown significance*), il background genetico del paziente, l'attività enzimatica residua, il mosaicismo somatico nel sesso femminile, le malattie concomitanti ed i fattori ambientali.

Alcune mutazioni come la IVS4+919G>A (c.936+919G>A) sono molto comuni in Taiwan e nella Cina Meridionale e hanno una ridotta penetranza. Altre mutazioni come la p.E66Q e la p.R118C hanno un'elevata prevalenza in determinate popolazioni e rappresentano polimorfismi genici benigni senza evidenza di accumulo di glicosfingolipidi nei tessuti. Una variante patogenica che è stata identificata prevalentemente in sud Italia è la variante R356W, che sembra associarsi ad un fenotipo late-onset con prevalente interessamento cardiaco⁽²¹⁾. Numerosi polimorfismi genetici sono riportati a carico del gene *GLA*, specialmente a carico delle regioni introniche. Talvolta, le forme atipiche di malattia ad esordio tardivo possono essere causate da sostituzioni di singoli nucleotidi o piccole delezioni presenti nelle regioni regolatorie ed introniche, sottolineando l'importanza di studiare anche le regioni introniche del gene *GLA*. Gli studi di screening sono fondamentali per individuare le VUS e i polimorfismi genici.

Le raccomandazioni di consenso per l'interpretazione della patogenicità delle varianti sono state pubblicate dall'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) e dall'Association for Molecular Pathology (AMP)⁽²²⁾. Vi è crescente interesse da parte della comunità scientifica nel cercare di stabilire connessioni tra genotipo *GLA* e presentazione fenotipica; è stato infatti istituito l'International Fabry Disease Genotype-Phenotype Database (dbFGP, <http://dbfgp.org/dbFgp/fabry>) al fine di ottimizzare la gestione clinica.

VUS e varianti dibattute

Le VUS sono varianti di significato incerto. Il termine "variante" viene spesso preferito a quello di "mutazione" che implica il concetto di patogenicità. La diagnosi di MAF è spesso difficile a causa dell'elevata eterogeneità allelica del gene *GLA*, della scarsa correlazione genotipo-fenotipo, dell'ampia variabilità fenotipica nella donna, dei valori residui di attività enzimatica e dell'enorme mutevolezza della sintomatologia specialmente nelle forme ad esordio tardivo. La patogenicità di molte varianti del gene *GLA* rimane ampiamente discussa in letteratura; se l'interpretazione resta dubbia, la variante viene classificata come VUS.

Molte varianti del gene *GLA* (es. p.P60L, p.E66Q, p.R118C, p.A143T, p.I198T e p.S126G) inizialmente considerate patogene sono poi state classificate come VUS o verosimilmente benigne⁽²³⁾. Ad esempio, la variante p.D313Y, che ha un'elevata prevalenza nella popolazione europea (0.45%) e inizialmente è stata considerata verosimilmente patogenica, è riconosciuta adesso come verosimilmente benigna e si associa ad elevati valori di attività enzimatica residua e normali valori di lysoGb3.

Il “Fabry disease genotype–phenotype workgroup”⁽²⁰⁾ ha catalogato 33 varianti del gene *GLA* risultate “non classificate” dal dbFGP. La revisione finale ha classificato come “patogeniche” 32 delle 33 (97%) mutazioni studiate di cui 26 responsabili del fenotipo classico (es: p.W44C, p.M284T, p.S65_Y123del, p.S345P) identificate in 171 maschi, e 6 del fenotipo ad esordio tardivo (es: p.S238N, c.639+919G>A, p.R363H) identificate in 57 maschi. La mutazione p.W44C classificata come VUS dal dbFGP e le mutazioni p.W340R e p.T410I, considerate verosimilmente patogeniche, sono state classificate come patogeniche e associate al fenotipo classico. La mutazione p.R363H, non patogena secondo il dbFGP, è stata invece classificata come patogena e correlata al fenotipo ad esordio tardivo. Solo la mutazione missenso p.A143T è rimasta catalogata come VUS e considerata una variante “verosimilmente benigna” in quanto associata ad elevata attività enzimatica residua, normali valori di lysoGb3 e assenza di coinvolgimento renale o cardiaco. Una variante patogena che è stata identificata prevalentemente in sud Italia è la variante p.R356W, che sembra associarsi ad un fenotipo late-onset con prevalente interessamento cardiaco⁽²¹⁾.

L’elevata eterogeneità allelica del gene *GLA* rende molto frequente l’identificazione di nuove varianti. Se la patogenicità non viene dimostrata, la variante viene classificata come VUS. Tuttavia, se gli studi molecolari restano inconclusivi ma il sospetto di un’eventuale correlazione con la MAF resta elevato, è mandatorio eseguire un accertamento bioptico al fine di iniziare precocemente il trattamento in caso di malattia.

Inattivazione del cromosoma X

La cardiomiopatia della MAF ha un’espressione estremamente variabile e tendenzialmente meno severa nel sesso femminile rispetto a quello maschile come conseguenza dell’inattivazione sbilanciata del cromosoma X responsabile del mosaicismo somatico delle donne. L’inattivazione sbilanciata del cromosoma X è il fenomeno per cui lo stesso cromosoma X viene silenziato nella maggior parte o in tutte le cellule di un tessuto ed il pattern di inattivazione del cromosoma X è estremamente variabile nei diversi tessuti e organi. Ciò spiega perché nel 75% delle donne affette i livelli ematici di attività dell’ α -Gal A siano normali indipendentemente dalla severità della malattia⁽²⁴⁾.

In passato si tendeva a catalogare le malattie legate al cromosoma X come X-recessive (la malattia si manifesta solo nel maschio, le donne sono “carrier” asintomatiche), e X-dominanti (sono affetti sia maschi che femmine, ma le donne con manifestazioni cliniche più lievi e tardive) e in questa categorizzazione la MAF è una malattia X-dominante. Oggi però si è visto che molte donne portatrici di disturbi “recessivi” legati all’X mostrano un fenotipo anormale. Ciò è dovuto all’espressività variabile dei disturbi legati all’X e al coinvolgimento di diversi meccanismi (es. inattivazione sbilanciata del cromosoma X, mosaicismo somatico). Quindi, recentemente è stato proposto di eliminare i termini “dominante” e “recessivo” e di classificare tutti i disturbi come legati al cromosoma X.

Una recente metanalisi⁽²⁵⁾ ha mostrato come in molti studi sull’inattivazione del cromosoma X non sia stata rilevata una correlazione tra l’analisi dell’inattivazione X nei leucociti e il relativo fenotipo clinico, in particolare valutando il Mainz Severity Score Index o l’interessamento cardiaco. Questo è in linea con il fatto che non si può desumere dal livello di attività enzimatica nei leucociti circolanti il grado di

coinvolgimento cardiaco della malattia, in quanto il pattern di inattivazione del cromosoma X può variare da tessuto a tessuto e tra cellule contigue dello stesso tessuto, come è stato evidenziato dallo studio di biopsie endomiocardiche di donne affette da MAF (Figura 2).

Infatti, nelle donne con cardiomiopatia di Fabry sottoposte a biopsia endomiocardica, l'istologia rileva un mosaico di cellule sane e cellule affette, proprio in virtù dell'inattivazione sbilanciata del cromosoma X ⁽²⁶⁾.

Non è inoltre noto il possibile contributo alla cardiomiopatia dato dai cardiomiociti non affetti. In un recente studio, 24 donne (età media 53 ± 11 anni) con MAF sono state suddivise in 4 gruppi a seconda dello spessore massimo ventricolare sinistro (gruppo 1: ≤ 10.5 mm, gruppo 2: 10.5-15 mm, gruppo 3: 16-20 mm, gruppo 4: > 20 mm) e sottoposte a biopsia endomiocardica ⁽⁹⁾. L'esame istologico ha documentato

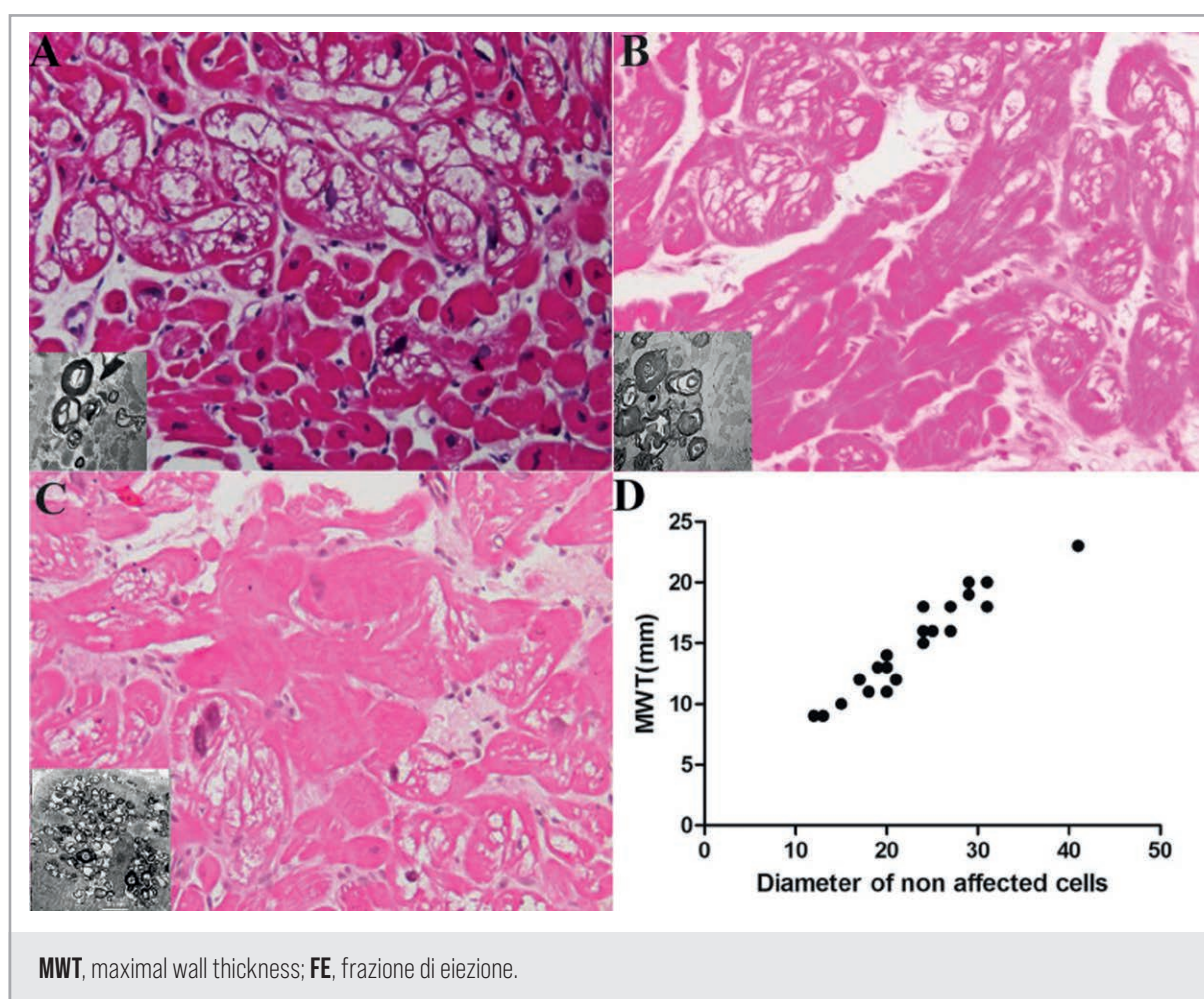


Figura 2. L'ipertrofia dei cardiomiociti non affetti correla con la severità della cardiomiopatia nelle donne con malattia di Anderson-Fabry. Riquadro A. Mosaico di cellule affette e non affette (EE 200x) in una donna con fase pre-ipertrofica della cardiomiopatia di Anderson-Fabry (MWT 10.3 mm, FE = 58%). L'inserto mostra l'accumulo di glicosfingolipidi nei corpi mielinici. Riquadro B. Moderata ipertrofia dei cardiomiociti non affetti in una donna con cardiomiopatia di Anderson-Fabry e moderata IVS (MWT 15 mm, FE 55%). Riquadro C. Severa ipertrofia con disarray dei cardiomiociti non affetti intervallati da cellulare affette con larghi vacuoli (EE 200x) in una donna con cardiomiopatia di Anderson-Fabry, severa IVS, scompenso cardiaco (MWT 22 mm, FE 30%). L'inserto mostra l'accumulo di glicosfingolipidi nei corpi mielinici. Riquadro D. Correlazione lineare tra lo spessore miocardico (MWT) ed il diametro delle cellule non affette.

un mosaico di cellule affette e cellule non affette a differenza dei pazienti di sesso maschile dove il coinvolgimento di malattia è identico in tutte le cellule. In particolare, in ogni frammento endomiocardico studiato, erano presenti delle cellule interessate dalla malattia ad indicare la frequente alternanza e lo stretto rapporto di contiguità tra cellule affette e non affette. Le dimensioni dei cardiomiociti non affetti variavano da normali ad aumentate; il diametro medio delle cellule non affette aumentava all'aumentare della severità dell'IVS. Quindi, l'ipertrofia dei cardiomiociti non affetti sembrerebbe condizionare il grado di IVS nelle donne con cardiomiopatia di Fabry e di conseguenza le manifestazioni cliniche di malattia. A tal riguardo, la presenza di glicosfingolipidi, in particolare del lysoGb3, nello spazio extracellulare delle cellule affette, potrebbe determinare, con un meccanismo paracrino, uno stimolo ipertrofico per i cardiomiociti vicini non affetti.

In aggiunta all'inattivazione sbilanciata del cromosoma X, anche la metilazione allele specifica della regione del promotore del gene *GLA* può influenzare i livelli di espressione dell'allele mutato e pertanto l'insorgenza e l'espressione fenotipica della malattia⁽²⁷⁾. L'analisi della metilazione del DNA nella MAF è tuttora oggetto di studio.

3. Come si manifesta la malattia di Anderson-Fabry?

Francesca Graziani, Rosa Lillo

Nella MAF il coinvolgimento cardiaco è una evenienza frequente, riscontrata in oltre il 50% dei pazienti ^(4,28). Il danno cardiaco inizia precocemente, con una prima fase “subclinica” e peggiora progressivamente con l’età, rappresentando la principale causa di mortalità insieme all’insufficienza renale terminale ⁽²⁹⁾.

La manifestazione tipica del coinvolgimento cardiaco è l’IVS, che nella sua forma conclamata può essere indistinguibile dalla CMPI sarcomerica, rappresentando una classica fenocopia ⁽³⁰⁾. Le manifestazioni cliniche cardiache presentano un certo grado di variabilità, legata in particolar modo alla mutazione responsabile della malattia (fenotipo classico o late onset) e alla modalità di trasmissione di tipo X-linked, che rende ragione delle differenti manifestazioni tra uomo e donna ⁽⁴⁾. Le forme *classiche*, in cui l’attività enzimatica dell’ α -gal A è assente o severamente ridotta, si caratterizzano per un esordio più precoce dei sintomi e per un coinvolgimento multiorgano progressivo e quindi per quadri sistemici e cardiaci generalmente più compromessi ⁽³¹⁾. Nei pazienti con variante *late onset* il cuore può essere l’unico organo coinvolto e in questo scenario la mancanza delle “red flags” cliniche, espressione del coinvolgimento sistemico, contribuisce all’alto tasso di mancata diagnosi ^(32,33). Nel maschio con forma classica in storia naturale l’evoluzione del coinvolgimento cardiaco tende a seguire un andamento più lineare, con un quadro di IVS che diventa evidente intorno alla terza decade di vita e che aumenta progressivamente associandosi a fibrosi miocardica, scompenso cardiaco ed insorgenza di aritmie. Nella donna, a causa del fenomeno di lyonizzazione cromosomica, la patologia può presentare una significativa variabilità fenotipica, che oscilla da forme lievi ed asintomatiche a quadri di cardiomiopatia che si manifestano intorno alla quarta decade di vita con un’evoluzione infausta, simile a quelle del maschio affetto da forma classica ⁽⁴⁾. Nelle donne la fibrosi può precedere lo sviluppo di IVS, a differenza di quanto succede nel maschio ⁽³⁴⁾.

Nelle ultime decadi studi clinici, istologici e di imaging multimodale hanno permesso di caratterizzare l’evoluzione del danno cardiaco nella MAF, non solo della fase conclamata di cardiomiopatia, ma anche della fase pre-ipertrofica. La sintomatologia clinica più frequente è rappresentata da angina, dispnea e manifestazioni aritmiche, con una prevalenza diversa nelle varie fasi di malattia, che segue l’evoluzione fisiopatologica del danno pancardiaco ^(1,2) (Figura 3).

Nello stadio che precede l’ipertrofia, i soggetti sono spesso asintomatici e/o paucisintomatici, ma possono lamentare angina e palpitazioni in percentuale variabile. Il dolore toracico è uno dei sintomi più frequenti, può presentarsi sia a riposo che sotto sforzo, ed è solitamente espressione dell’alterazione anatomica e funzionale del microcircolo coronarico ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Studi di imaging e perfusione hanno mostrato che la disfunzione del microcircolo è un fenomeno precoce in questa malattia e può essere

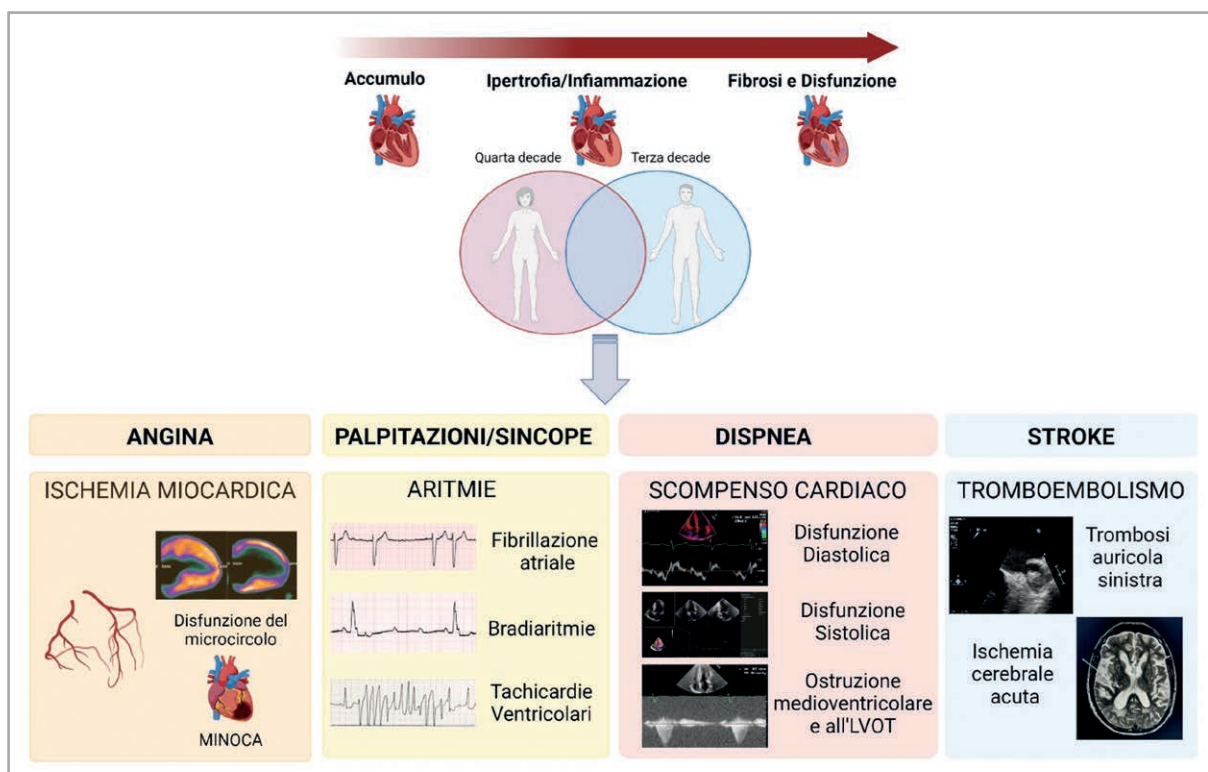


Figura 3. Principali manifestazioni cliniche cardiovascolari della MAF. La figura riporta le principali manifestazioni cliniche associate all'interessamento cardiovascolare dei pazienti affetti da MAF. L'angina, le palpitazioni e gli esposti sincopali, la dispnea e lo stroke sono i principali quadri clinici.

presente anche nei soggetti con normali spessori parietali, soprattutto nelle donne⁽³⁸⁾. In questa fase, inoltre, cardiopalmo e sintomi compatibili con extrasistolia, possono essere presenti come manifestazione dell'interessamento del tessuto di conduzione cardiaco.

Nella fase conclamata della cardiomiopatia, si osserva un'IVS prevalentemente di tipo concentrico e il coinvolgimento biventricolare è frequente^(30,39). Di recente è stato proposto uno staging ecocardiografico: stadio 0, assenza di coinvolgimento cardiaco; stadio 1, ipertrofia ventricolare sinistra, definita da uno spessore massimo del ventricolo sinistro superiore o uguale a 12 mm; stadio 2, ingrandimento atriale sinistro, definito da un volume atriale sinistro indicizzato superiore o uguale a 34 mL/m²; e stadio 3, disfunzione ventricolare, definito dalla presenza di una frazione di eiezione del ventricolo sinistro <50%, un E/e' superiore o uguale a 15, e/o TAPSE inferiore a 17 mm⁽⁴⁰⁾. È stato osservato che la severità della stadiazione correla con un rischio incrementato di eventi avversi cardiovascolari⁽⁴⁰⁾.

Le principali manifestazioni cliniche della cardiomiopatia sono rappresentate dallo scompenso cardiaco, il dolore toracico, le aritmie e gli eventi tromboembolici⁽⁴⁾.

Il fenotipo clinico prevalente è quello dello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata^(41,42). La dispnea è un sintomo frequente, insieme alla facile faticabilità, ed è associata alla disfunzione diastolica che è presente già precocemente e peggiora con il grado di ipertrofia e fibrosi miocardica. Seppur non sia un reperto frequente, la cardiomiopatia di Fabry può presentarsi anche con forme di ipertrofia asimmetrica a prevalente espressione settale ed è frequente l'interessamento ipertrofico dei

muscoli papillari, substrato che può associarsi alla presenza di ostruzione dinamica intraventricolare e all'efflusso ventricolare sinistro⁽⁴³⁾. Dunque, nella caratterizzazione della dispnea da sforzo, il rule-out della forma ostruttiva deve essere considerato, includendo nel work-up diagnostico l'ecocardiogramma da sforzo⁽⁴⁴⁾. La funzione sistolica è solitamente preservata fino a fasi avanzate di malattia ma con il progressivo incremento del burden di fibrosi miocardica si può assistere ad una riduzione della frazione d'eiezione, al cui meccanismo concorre il ripetersi di fenomeni ischemici subendocardici, ma raramente si osserva l'evoluzione verso forme dilatativo-ipocinetiche⁽³³⁾. La fibrosi miocardica è progressiva nel maschio affetto da forma classica, nelle fasi iniziali è localizzata a livello della parete infero-laterale basale, dove può associarsi ad assottigliamento cicatriziale⁽⁴⁵⁾, con progressiva estensione a livello degli altri segmenti⁽²⁰⁾, seppur gli spessori parietali siano solitamente conservati anche in fasi avanzate di malattia.

È necessario ricordare che la dispnea nella MAF ha frequentemente un'eziologia multifattoriale, non solo cardiogena ma anche correlata al potenziale coinvolgimento multiorgano, tra cui quello polmonare⁽⁴⁶⁾. Per questo nella pratica clinica è utile il ricorso ad indagini come il test da sforzo cardiopolmonare e al dosaggio di biomarcatori come NTproBNP e troponina. Questi ultimi sono spesso cronicamente elevati nelle fasi avanzate e, seppur a differenza dell'amiloidosi non esista uno "staging" clinico-laboratoristico, il loro monitoraggio è fortemente raccomandato nel follow-up, parallelamente al dosaggio del lysoGb3, marcatore di accumulo sistemico⁽⁴⁷⁾. Anche se ad oggi non vi sono solidi dati che dimostrino il valore prognostico di NTproBNP e troponina, essi possono essere considerati marcatori di progressione di danno cardiaco e utili parametri da integrare alla clinica anche per il monitoraggio degli effetti della terapia specifica⁽⁴⁸⁾.

Nelle fasi più avanzate di scompenso cardiaco, segni e sintomi di insufficienza cardiaca destra sono raramente riscontrati e gli edemi declivi sono più frequentemente manifestazione di linfedema o di contestuale danno renale, che rappresenta un importante determinante prognostico⁽⁴⁶⁾. È stato infatti dimostrato come la sindrome "cardio-renale" nella MAF sia associata ad un maggior rischio di complicanze, quali ospedalizzazione per scompenso cardiaco, occorrenza di fibrillazione atriale e necessità di impianto di pacemaker/defibrillatore, stroke/TIA e mortalità^(49,50). È stato supposto che in questo scenario clinico, la prognosi infausta sia espressione di una patologia più aggressiva a livello sistemico e un accumulo di Gb3 più avanzato multiorgano. Al contempo, si innesca un circolo vizioso che complica il management terapeutico di questi pazienti: l'ipertensione arteriosa, la ritenzione idrica, l'azotemia e l'alterato equilibrio acido-base contribuiscono a peggiorare il quadro di IVS e la disfunzione diastolica; lo scompenso cardiaco, a sua volta, riducendo la perfusione renale ne peggiora l'insufficienza⁽⁴⁹⁾.

Anche se, come precedentemente descritto, l'angina è un sintomo frequente già in fasi precoci di malattia, la sua prevalenza aumenta con la severità del coinvolgimento cardiaco ed è riferita da circa il 60% dei maschi e il 50% delle donne⁽³⁵⁾. Studi di perfusione e RMC hanno infatti dimostrato come la disfunzione del microcircolo coronarico correli con la severità dell'IVS e sia associata ad un fenotipo cardiaco peggiore, caratterizzato da maggior disfunzione diastolica, riduzione dello strain longitudinale del ventricolo sinistro, ridotta capacità funzionale e aumentati livelli di troponina^(50,51). Elevati valori di questo biomarcatore sono spesso riscontrati anche in paziente asintomatici, e studi di imaging hanno dimostrato una correlazione

con il danno infiammatorio innescato dai depositi di Gb3 e il burden di fibrosi miocardica ^(13,52). Al contempo, proprio il perpetuarsi dell'ischemia miocardica causata dalla disfunzione del microcircolo potrebbe contribuire all'incremento cronico della troponina. Inoltre, non è infrequente che i pazienti presentino episodi acuti di dolore toracico associato a tipico "rise and fall" della troponina in assenza di malattia coronarica epicardica ostruttiva, configurando il quadro di MINOCA ⁽¹⁷⁾. Questo è un evento con prevalenza significativamente maggiore nella MAF rispetto a quanto osservato nei pazienti con CMPI sarcomerica e potrebbe rappresentare una "red flag" nella diagnostica differenziale delle cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico. Diversi sono i meccanismi potenzialmente sottesi a questa sindrome coronarica; infatti, la disfunzione endoteliale causata dal deposito di Gb3 può favorire fenomeni come spasmo microvascolare e epicardico e/o anomala aggregabilità piastrinica, rappresentando un trigger per eventi acuti. Nei soggetti con angina è comunque sempre necessario ricorrere a indagini di imaging coronarico per escludere malattia aterosclerotica epicardica, la cui prevalenza nella MAF non è nota ma che può comunque complicare il quadro clinico, in considerazione del profilo di rischio cardiovascolare frequentemente elevato in questi pazienti (co-presenza di fattori come ipertensione arteriosa e insufficienza renale).

Le aritmie, sia iper- che ipo-cinetiche sono un'evenienza frequente nella cardiomiopatia da MAF, manifestandosi dal punto di vista sintomatologico con palpitazioni, lamentate nel 15-43% dei casi, e sincope descritta nel 3.6-5.6% degli uomini e 1.7-2.6% delle donne ⁽⁴⁶⁾. La fibrillazione atriale rappresenta una delle complicanze più frequenti (con un'incidenza stimata di 6%/anno) ⁽⁴⁶⁾, responsabile non solo del potenziale peggioramento del quadro di scompenso ma anche di eventi ischemici cerebrali. Infatti, sebbene lo stroke sia stato storicamente considerato una manifestazione neurologica di malattia e abbia in effetti spesso un'eziologia multifattoriale, con il contributo di fattori come disfunzione endoteliale e aumentato stato protrombotico ⁽¹³⁾, è verosimilmente più una manifestazione cardiaca, essendo la fibrillazione atriale e il coinvolgimento dell'endocardio tra le cause più frequenti di fenomeni embolici sistemici. Questo rende ragione dell'importanza del monitoraggio aritmico in questi pazienti, in cui il ricorso a impianto di loop recorder deve essere considerato nei soggetti sintomatici in cui la registrazione ECG Holter fornisca risultati inconcludenti, ma è anche utile in soggetti asintomatici considerati ad alto rischio aritmico.

Per quanto riguarda le aritmie ventricolari, le tachicardie non sostenute sono frequentemente riscontrate ⁽⁵³⁾. La loro prevalenza aumenta con l'età e il grado di fibrosi ⁽⁵⁴⁾, ma a differenza della CMPI sarcomerica, non è stato dimostrato siano predittive di morte cardiaca improvvisa ⁽⁴⁶⁾. La documentazione di tachicardie ventricolari sostenute, anche se rara, rappresenta un'indicazione ad impianto di ICD ⁽²¹⁾. Seppure la stratificazione del rischio di aritmie ventricolari fatali sia ancora basata su dati limitati, la sincope, l'ipertrofia massiva e l'estesa fibrosi (soprattutto se rapidamente progressiva) identificano il profilo del paziente da candidare a impianto di ICD in prevenzione primaria ⁽⁴⁶⁾.

Le bradiaritmie caratterizzano lo scenario clinico della MAF ^(46,55,56). L'incompetenza cronotropa e la bradicardia sintomatica sono causate da disfunzione del nodo senoatriale e blocchi atrioventricolari di vario grado.

La frequenza di disturbi del ritmo che richiedano l'impianto di pacemaker è stimata del 1.90 per 100 persone l'anno ⁽⁵⁷⁾. Per quanto non vi siano attualmente algoritmi

standardizzati di stratificazione del rischio aritmico, l'incidenza di bradiaritmie significative aumenta con l'età, la severità dell'IVS, la riduzione della funzione sistolica e dell'atriopatia, e all'ECG l'entità dell'allungamento del PR e del QRS (>110 msec)⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾.

Negli ultimi 20 anni, l'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) ha avuto un impatto significativo sulla storia naturale della malattia, migliorando la qualità di vita dei pazienti con beneficio sui sintomi a livello sistemico. Se iniziata precocemente, l'ERT può ritardare la progressione del danno cardiaco, migliorare l'intolleranza allo sforzo e ridurre gli eventi cardiovascolari⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾. Al contrario, la sua efficacia si riduce drasticamente nei pazienti che iniziano il trattamento tardivamente, non comportando nessun significativo beneficio negli stadi avanzati della cardiomiopatia caratterizzati da estesa fibrosi miocardica⁽⁶²⁾.

4. Come fare la diagnosi di malattia di Anderson-Fabry?

Giuseppe Limongelli, Santo Dellegrottaglie, Marta Rubino

La pronta identificazione dei pazienti con MAF all'interno del gruppo eterogeneo di CMPI resta di vitale importanza, al fine di avviare il trattamento specifico e contrastare la progressione della malattia cardiaca. In registri MAF, il riscontro di IVS è riportato nel 53% degli uomini e il 33% delle donne dopo il terzo decennio di vita ⁽⁴⁾. D'altra parte, nei pazienti con variante prevalentemente cardiaca, la diagnosi differenziale con CMPI sarcomerica è più impegnativa e può arrivare in ritardo oppure addirittura essere mancata anche in Centri con esperienza nella gestione delle cardiomiopatie ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. Una diagnosi di precisione è possibile solo applicando un approccio multidisciplinare, in cui il sospetto è posto dalla presenza di red-flag diagnostiche (esempio la trasmissione X-linked, l'associazione con insufficienza renale oppure con eventi ischemici cerebrovascolari in giovane età, peculiarità elettrocardiografiche o all'imaging) che devono poi indirizzare verso l'esecuzione di esami di secondo livello (come risonanza magnetica cardiaca) e infine alla conferma con dosaggio enzimatico e/o analisi genetica molecolare ⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾ (Figura 4).

Secondo l'approccio diagnostico "investigativo proposto per le cardiomiopatie" ⁽⁶⁵⁾, il riconoscimento di red-flags extracardiache è utile per porre il sospetto diagnostico nella forma classica di MAF. Al contrario nei pazienti con variante late-onset di MAF, la diagnosi differenziale con altre forme di CMPI è più complessa in assenza di manifestazioni extracardiache.

Le manifestazioni extracardiache riguardano in modo specifico i reni, il sistema nervoso centrale e periferico, l'apparato gastrointestinale, la cute, gli occhi ed il sistema uditivo. Nella forma classica di malattia l'esordio clinico è in età pediatrica. È infatti dimostrato che la carenza enzimatica è già presente durante la vita fetale e che il progressivo accumulo inizia molto precocemente.

Le red flags cardiologiche sono molteplici e la loro ricerca ed identificazione può aiutare in una rapida diagnosi se contestualizzate al quadro clinico del paziente (Figura 5).

Le manifestazioni elettrocardiografiche possono presentarsi già dai primi stadi della malattia con un accorciamento dell'intervallo PR in assenza dei classici segni di pre-eccitazione ventricolare. Nelle fasi più tardive invece, ed in relazione all'evoluzione del danno miocardico, si possono presentare segni di IVS con anomalie secondarie della ripolarizzazione, oppure alterazioni della conduzione atrio-ventricolare e/o intraventricolare. Da queste osservazioni è stato anche possibile ricavare uno score ECG di probabilità di MAF che considera 4 parametri: rapporto tra l'onda P e l'intervallo PR; indice di Sokolow-Lyon; durata del QRS; durata del QT ⁽⁷⁰⁾.

Le principali manifestazioni ecocardiografiche sono considerate l'IVS, più spesso concentrica e di grado lieve-moderato, anche se in circa il 10% dei casi è possibile osservare forme di ipertrofia asimmetrica, a volta ostruttiva, o a localizzazione

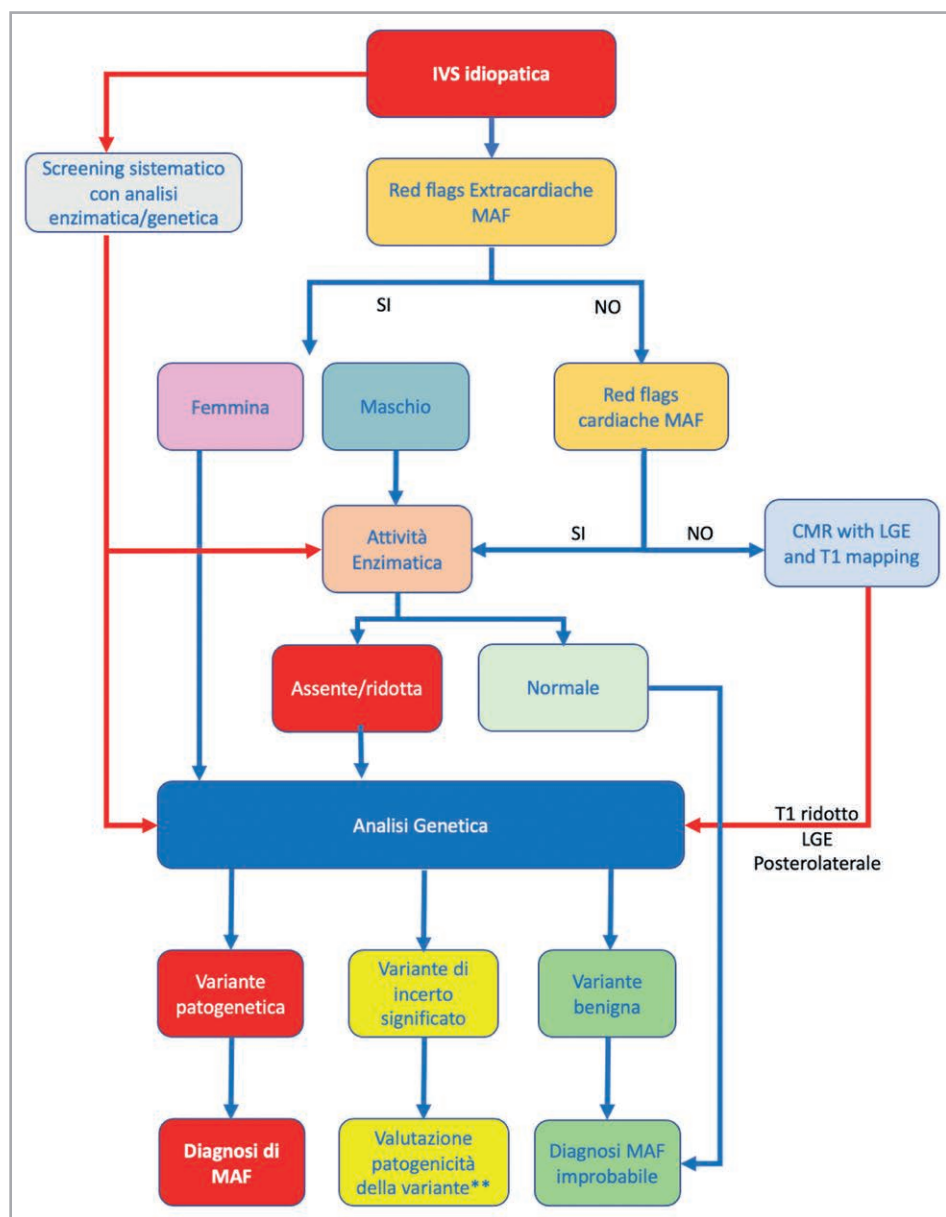


Figura 4. Flow chart per la diagnosi di MAF nel paziente con IVS idiopatica. L'iter diagnostico inizia con l'identificazione di pazienti con IVS non spiegata da cause di sovraccarico emodinamico, quali ipertensione, stenosi valvolare, o cardiopatie congenite. La presenza di eventuali red-flags cardiache o extracardiache supporta la diagnosi di MAF e guida il successivo iter diagnostico, basato sull'analisi dell'attività enzimatica e del test genetico. (Modificata da Ref #4).

apicale; in alcuni casi è possibile la concomitante presenza di ipertrofia ventricolare destra. Una ipertrofia disproporzionata dei muscoli papillari rispetto al resto della massa ventricolare sinistra è stata proposta come red-flag di MAF rispetto ad altre cause di IVS, mentre inserzioni anomale o dislocazione anteriore del muscolo papillare mediale possono essere presenti, ma non rappresentano segni caratteristici della MAF⁽⁷¹⁾.

Per il riconoscimento di forme di accumulo lisosomiale intramiocardico più precoce è possibile invece avvalersi di metodiche come il *Global Longitudinal Strain* (GLS),

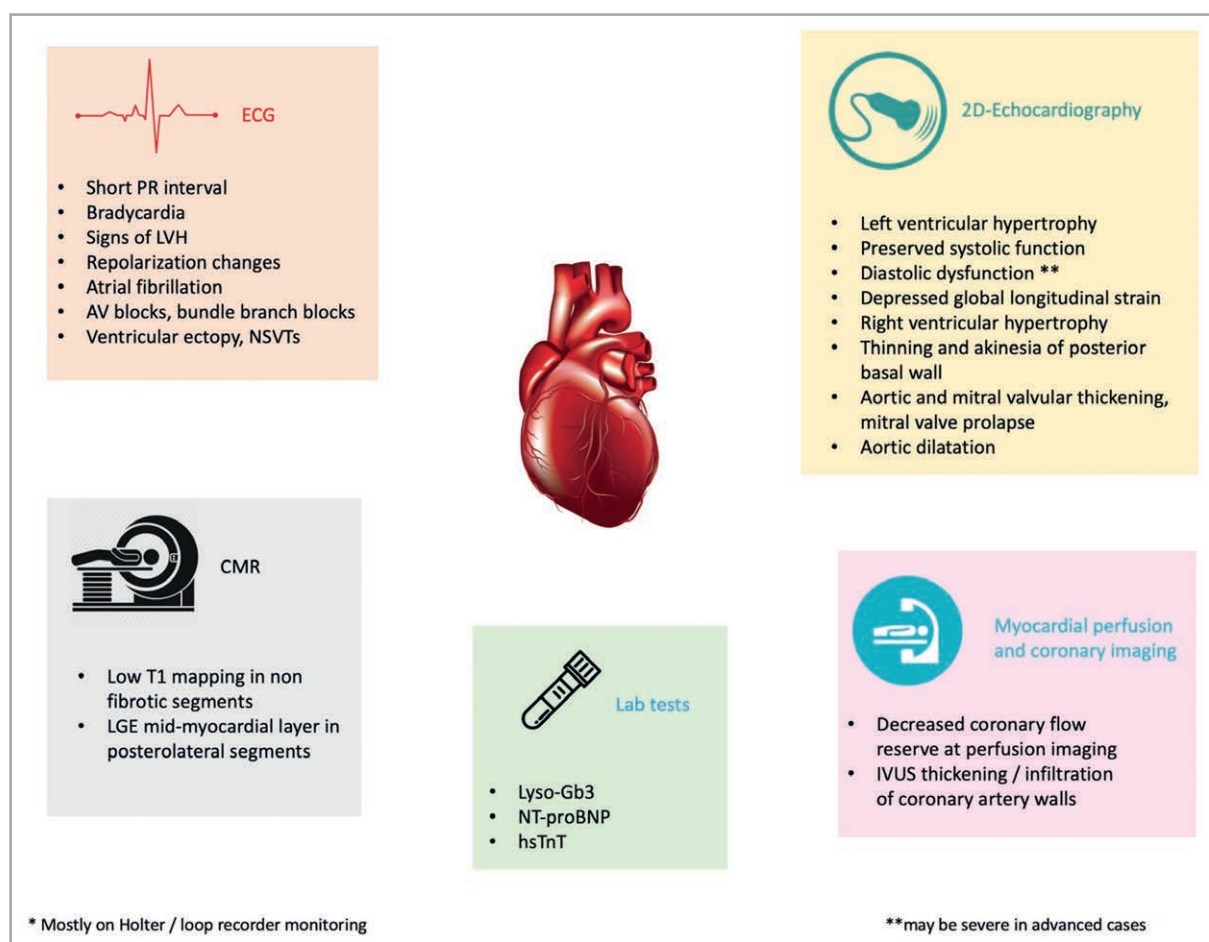


Figura 5. Red-flags cardiache della MAF. La figura riporta le più comuni red-flags cardiache identificabili attraverso esami laboratoristico-strumentali di I e II livello.

con valori ridotti osservati più spesso in corrispondenza dei segmenti basali e medio-ventricolari, mentre i segmenti apicali sono quasi sempre risparmiati nelle fasi iniziali della malattia ⁽⁷³⁾.

La RMC, grazie alla sua elevata capacità di definizione morfo-funzionale e tissutale, ha assunto un ruolo sempre più rilevante nella diagnosi differenziale delle diverse forme di IVS ed in particolare nel riconoscimento della presenza e del grado di coinvolgimento cardiaco in soggetti con MAF ⁽⁴⁵⁾. Immagini ottenute con tecniche cine consentono di definire severità e distribuzione dell'ipertrofia parietale, incluso l'eventuale coinvolgimento dei muscoli papillari o del miocardio ventricolare destro. Utilizzando mezzi di contrasto a base di gadolinio, che hanno una distribuzione tipicamente extravascolare ed extracellulare, mediante la tecnica del *late gadolinium-enhancement* (LGE) è possibile riconoscere eventuali aree miocardiche di accumulo patologico di mezzo di contrasto da danno cellulare e/o fibrosi sostitutiva. Nella MAF, quando presenti, le aree di LGE tendono più spesso a coinvolgere la porzione medio-basale della parete infero-laterale del ventricolo sinistro, come espressione di fibrosi miocardica di tipo non ischemico; i motivi alla base di questa localizzazione preferenziale non sono al momento noti, ma tali pattern di LGE sono stati descritti in soggetti con MAF anche prima che si manifesti una franca ipertrofia parietale,

soprattutto in individui di sesso femminile, aiutando nella diagnosi differenziale con IVS di altra natura⁽⁴⁵⁾. Inoltre, il progressivo accumulo di Gb3 intramiocardico a discapito dello spazio extracellulare può determinare una modifica nelle proprietà magnetiche del miocardio ventricolare, in particolare portando ad un valore ridotto del T1 nativo. Queste variazioni possono essere documentate grazie alla tecnica di RMC del T1 mapping. Questa tecnica, combinata alle altre, ha consentito di dimostrare che in uno stadio di malattia molto precoce l'accumulo intracellulare può iniziare a tradursi in una riduzione dei valori di T1 prima ancora che si manifestino segni di ipertrofia (fase di accumulo pre-ipertrofica)^(14,71). Successivamente, insieme alla comparsa progressiva di ipertrofia, il danno cellulare sembrerebbe innescare processi infiammatori locali seguiti da fibrosi miocardica, con possibile presenza di aree di LGE alla risonanza (fase ipertrofica); infine, con l'estendersi del danno tissutale fibrotico è possibile assistere oltre che ad una maggiore rappresentazione delle aree di LGE, a perdita di funzione contrattile ventricolare, riduzione degli spessori parietale e pseudo-normalizzazione del T1 miocardico (fase della disfunzione)^(4,14). Un altro parametro tissutale misurabile con tecnica di RMC è rappresentato dal T2 miocardico, che può aumentare in maniera significativa in caso di coinvolgimento flogistico. Nella MAF il processo di deposizione cellulare sembrerebbe essere accompagnato da uno stato infiammatorio miocardico e le sequenze di T2 mapping in risonanza possono trovare impiego, nel dimostrare un precoce incremento dei valori di T2 anche in fasi precoci della malattia⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. L'uso di sequenze di T1 mapping pre- e post-contrasto consente anche di ricavare una quantizzazione non invasiva del volume extracellulare (ECV) miocardico. Contrariamente a cardiomiopatie come quella da amiloidosi, in cui la massiva infiltrazione interstiziale si accompagna ad un sostanziale incremento dell'ECV, nel caso della cardiomiopatia da MAF, per i meccanismi di accumulo intracellulare descritti sopra, i valori di ECV misurati alla RMC tendono a restare nel range di normalità⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Una volta sospettata, la diagnosi di MAF si ottiene tramite identificazione di una variante patogenetica a carico del gene *GLA*. In considerazione della localizzazione sul cromosoma X di questo gene, la diagnosi segue un iter differente tra i due sessi. Nei soggetti di sesso maschile per porre diagnosi di MAF, è inizialmente sufficiente dimostrare una riduzione significativa rispetto ai controlli normali, dell'attività enzimatica di α -Gal A e l'analisi genetica è necessaria per confermare la diagnosi ed identificare il tipo di variante patogenetica. Nei soggetti di sesso femminile, a causa del fenomeno della lyonizzazione può essere presente un'attività enzimatica normale, la quale a sua volta determinerà un quadro clinico paucisintomatico o completamente silente. Pertanto, nei soggetti di sesso femminile con sospetto di MAF, una attività enzimatica normale non esclude la diagnosi, che richiede sempre la analisi genetica. Attualmente, il dosaggio dell'attività enzimatica può essere ottenuto in maniera molto pratica, rapida e poco costosa mediante il Dried Blood Spot (BDS) ossia il prelievo di una piccola quantità di sangue apposta su di un cartoncino che permette di analizzare l'attività enzimatica residua e l'eventuale accumulo di Gb3 e lysoGb3. La biopsia endomiocardica mantiene un ruolo nell'iter diagnostico solo in casi estremamente selezionati; ad esempio, in pazienti con livelli di attività enzimatica ridotti ma varianti genetiche non patogeniche ed in assenza di un coinvolgimento chiaro di altri organi la biopsia endomiocardica può aiutare a raggiungere diagnosi⁽⁴⁾. L'uso di biomarcatori di coinvolgimento cardiaco come la troponina ad alta sensibilità e l'NT-proBNP è importante sia nella fase diagnostica iniziale che nella successiva

gestione terapeutica e stratificazione prognostica^(4,46).

È importante comunque sottolineare che, essendo una malattia multisistemica, la diagnosi clinica di MAF necessita di una valutazione multidisciplinare che possa agevolare l'iter diagnostico.

Un approccio diagnostico alternativo che sta fornendo importanti risultati è lo screening neonatale che permetterà di diagnosticare precocemente forme classiche di malattia trattabili in età pediatrica-adolescenziale e di comprendere la effettiva prevalenza di questa malattia. I primi dati provenienti da screening neonatali indicano infatti una incidenza più alta, intorno a 1/8000 neonati.

5. Come si cura la MAF

Maurizio Pieroni, Chiara Zocchi, Iacopo Olivotto

L'obiettivo principale del trattamento della MAF è prevenire la progressione della malattia e danni irreversibili agli organi^(4,46). La gestione ottimale dei pazienti con MAF richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga medici di diverse specialità, infermieri specializzati e supporto psicologico^(4,46). Il trattamento farmacologico della MAF comprende terapie specifiche per la malattia e terapie per gestire i sintomi cardiovascolari e prevenire i principali eventi cardiovascolari.

Terapie specifiche per MAF

I trattamenti specifici approvati per MAF includono la ERT e lo chaperone farmacologico migalastat, mentre nuovi approcci terapeutici sono in fase di sviluppo⁽⁷⁴⁾ (Figura 6).

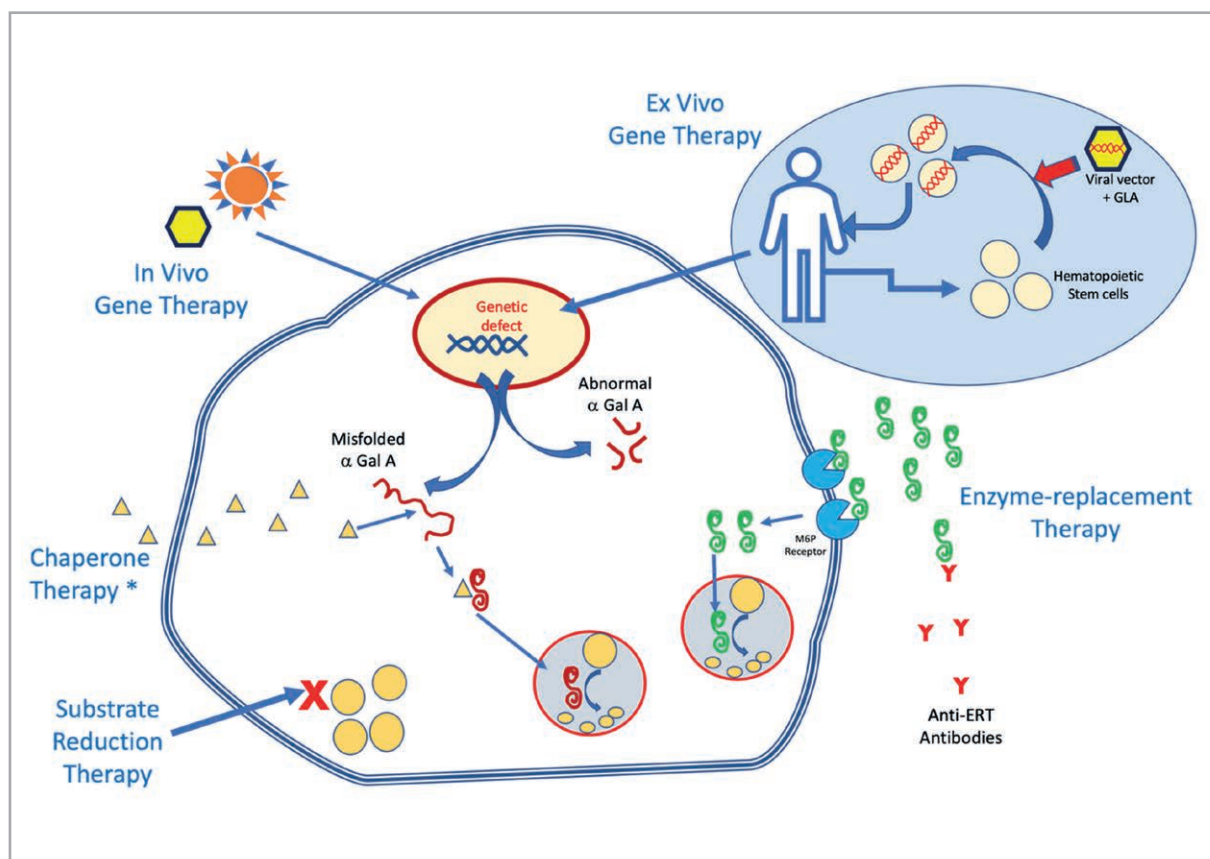


Figura 6. Terapie disponibili ed in fase di sperimentazione per la MAF. Le terapie attualmente disponibili includono la ERT e la terapia chaperonica. Al contrario, la terapia di riduzione del substrato e la terapia genica sono in fase di sperimentazione. [Modificata da Ref #5].

Terapia enzimatica sostitutiva ERT (enzyme-replacement therapy)

La ERT viene somministrata per via endovenosa bisettimanale ed è indicata nei pazienti sintomatici con una diagnosi di MAF accertata. La ERT è stata approvata in Europa dell'EMA a partire dal 2001 con due diverse forme farmaceutiche:

- agalsidasi- α , prodotta da fibroblasti umani (Replagal®, Takeda-Shire Pharmaceuticals);
- agalsidasi- β , derivata da cellule ovariche di criceti cinesi (Fabrazyme®, Sanofi-Genzyme and Fabagal®, ISU Abxis). Negli USA la FDA ha approvato solo la formulazione agalsidasi- β .

Entrambe le formulazioni enzimatiche contengono α -Gal umana ricombinante approvata a dosaggi diversi con somministrazione bi-settimanale: 0.2 mg/kg per agalsidasi- α (durata infusione circa 40 minuti) e 1 mg/kg per agalsidasi- β (durata prima infusione non superiore a 15 mg/ora).

I due enzimi ricombinanti hanno le medesime sequenze polipeptiche di agalsidasi ma vengono prodotti in differenti linee cellulari e con tecniche di ingegneria genetica diversa. L'agalsidasi- α è prodotta grazie all'attivazione della trascrizione in situ di fibroblasti umani che esprimono la proteina endogena, mentre la formulazione β è prodotta per inserimento del gene α -Gal nelle cellule ovariche di criceti cinesi^(75,76). Tutto ciò comporta un diverso profilo di glicosilazione e sialilazione delle glicoproteine, per cui la efficacia terapeutica negli studi di approvazione è stata testata a dosaggi differenti.

La ERT ha profondamente cambiato la storia naturale della MAF e migliorato la qualità della vita dei pazienti attraverso un trattamento efficace del dolore neuropatico, delle manifestazioni gastrointestinali, dell'intolleranza al calore e all'esercizio fisico^(59-62,77). Studi di follow-up a lungo termine e dati di registro mostrano che la ERT ritarda la progressione della malattia cardiaca e riduce il tasso di eventi cardiovascolari^(59-62,78). L'evidenza suggerisce che la IVS può essere prevenuta con un trattamento precoce e la regressione della IVS lieve è stata riportata in pazienti con fenotipo sia classico che cardiaco, sebbene l'evidenza della sua efficacia in pazienti portatori di varianti cardiache ad esordio tardivo sia limitata. Nella MAF cardiaca avanzata, la risposta alla ERT è inferiore⁽⁴⁾ e non ci sono dati che suggeriscano alcun effetto sulla fibrosi miocardica e sulla progressione della IVS. Diversi fattori influenzano la risposta cardiaca alla ERT, tra i quali il fenotipo, il sesso, l'età all'inizio del trattamento e verosimilmente il dosaggio delle ERT, lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco contro l'enzima α -Gal A esogeno⁽⁴⁾.

L'inizio precoce della ERT è indicato nei pazienti di sesso maschile: all'età di 16 anni a prescindere dalle manifestazioni cliniche, ma già a 8-10 anni di vita nelle forme precoci di malattia. Nelle forme late-onset e nei pazienti di sesso femminile, l'inizio della terapia è indicato in presenza di sintomi e/o segni di danno d'organo. A livello cardiaco il timing di inizio della terapia condiziona molto la prognosi e non vi sono dimostrazioni di riduzione della massa ventricolare sinistra in pazienti con evidenza di fibrosi alla RMC^(4,36,37).

In caso di risposta clinica assente o subottimale ed ove si riscontrino effetti avversi ad una delle terapie, lo switch terapeutico tra i due farmaci rimane una possibile opzione terapeutica⁽⁷⁹⁾. La efficacia della ERT può essere limitata dalla formazione di anticorpi IgG anti-agalsidasi che possono neutralizzare anche l'enzima endogeno nei pazienti

con attività enzimatica residua (forme late-onset e pazienti di genere femminile). Non esistono ad oggi studi comparativi su larga scala che confrontino le immunogenicità delle due diverse formulazioni enzimatiche. Due studi clinici a singolo braccio nella stessa popolazione di pazienti, hanno dimostrato che generalmente i pazienti trattati con agalsidasi- β sviluppano un maggior grado di immunogenicità alla terapia con produzione non solo di IgG anti agalsidasi- β ma anche IgE. Pertanto, soprattutto in caso di mancata risposta clinica è importante controllare periodicamente gli anticorpi anti-ERT.

LA ERT è sicura e generalmente ben tollerata con effetti avversi rappresentati soprattutto da reazioni allergiche e simil-allergiche durante le prime infusioni. Le limitazioni delle formulazioni ERT attualmente disponibili sono legate alla possibile eterogenea penetrazione tissutale, all'assenza di passaggio della barriera ematoencefalica nonché alla già nominata possibile riduzione dell'efficacia nel tempo a causa della formazione di anticorpi anti-farmaco.

Terapia chaperonica

Le molecole chaperoniche sono imminozuccheri somministrati per via orale che legandosi al dominio catalitico di α -Gal A promuovono il suo corretto ripiegamento e trasporto al lisosoma. Le stesse molecole a dosi più elevate possono agire come inibitori di α -Gal A. La molecola chaperone migalastat è approvata per la somministrazione a giorni alterni in pazienti adulti con varianti *GLA* suscettibili (*amenable*), definite dalla presenza di attività residua di α -Gal A di almeno il 3% del normale e da un aumento dell'attività di almeno il 20% in presenza di migalastat 20 μ M nei linfociti in coltura dei pazienti. Delle oltre 1000 varianti patogenetiche associate a MAF, circa il 30-50% (principalmente mutazioni missense) è considerato amenable alla terapia con migalast.

Il dosaggio attualmente approvato è in compresse da 123 mg da assumere a giorni alterni a digiuno (almeno due ore prima dei pasti). Gli effetti e la sicurezza della terapia con migalastat sono stati dimostrati in due studi pilota: ATTRACT⁽⁸⁰⁾ e FACETS⁽⁸¹⁾. La terapia con molecole chaperoniche stabilizza la funzione renale, i sintomi neurovegetativi gastrointestinali nonché i livelli plasmatici di lysoGb3 dei pazienti precedentemente in terapia con ERT, e riduce questo biomarker nei pazienti naive. Tuttavia, recenti dati del mondo reale hanno mostrato una discrepanza significativa tra l'suscettibilità prevista in vitro e l'effettivo aumento in vivo dell'attività dell'enzima α -Gal A e della risposta clinica in alcune varianti genetiche⁽⁸²⁾. Ciò può essere correlato a limitazioni intrinseche del test di suscettibilità in vitro e ai possibili effetti inibitori dose-dipendenti di migalastat. Questi dati suggeriscono che la risposta biochimica e clinica alla terapia chaperonica deve essere attentamente monitorata per confermare l'efficacia clinica.

Nei primi studi la riduzione della massa miocardica ventricolare sinistra è stata valutata con metodica ecocardiografica dimostrando la massima riduzione della massa nel primo anno di terapia. Un recente studio eseguito con RMC, il MAIORA study⁽⁸³⁾, non ha invece dimostrato una riduzione significativa della massa miocardica a 18 mesi ma soltanto una stabilizzazione della stessa con un incremento del T1 mapping a livello settale, segno di una possibile stabilizzazione della malattia a livello miocardico. Migalastat è un farmaco sicuro, generalmente ben tollerato e gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da cefalea e nasofaringiti. Sebbene studi

preliminari suggeriscano un effetto delle molecole chaperoniche anche sulla alfa-gal-A endogena, ad oggi la terapia combinata con migalastat ed ERT non è raccomandata.

Nuove terapie in fase di sviluppo

Le strategie terapeutiche attualmente in fase di sviluppo includono ERT di seconda generazione, terapie di riduzione del substrato, terapie geniche e mRNA^(4,66) (Figura 6). Le ERT di origine vegetale sono state sviluppate per ridurre lo sviluppo di anticorpi e migliorare la biodistribuzione enzimatica. La pegunigalsidasi alfa è una nuova forma pegilato di α -Gal A prodotta in un sistema ProCellEx® con emivita circolatoria più lunga e possibile aumento dell'assorbimento cardiaco e renale rispetto alle ERT attuali⁽⁸⁴⁾.

La terapia di riduzione del substrato (SRT) si basa sulla somministrazione orale di iminozuccheri che inibiscono direttamente la sintesi dei glicosfingolipidi, riducendo così il carico cellulare di Gb3. Questi farmaci, precedentemente convalidati nella malattia di Gaucher, possono essere somministrati indipendentemente dal genotipo FD. Diverse formulazioni orali di SRT, sono attualmente testate in studi clinici di fase 2 e 3^(85,86).

Terapia genica

In un recente studio di fase 2 che adotta un approccio ex vivo, le cellule staminali ematopoietiche di un paziente con FD, trasfettate con lentivirus (AVR-RD-01, Avrobio) e risomministrate, hanno fornito un aumento persistente dell'attività α -Gal A⁽⁸⁷⁾. Approcci preclinici in vivo che utilizzano il trasferimento genico adenovirale mediato mirato al fegato in un modello murino knockout α -Gal A hanno dimostrato un drammatico aumento dell'attività di α -Gal A e una marcata riduzione del lysoGb3⁽⁸⁷⁾. Tuttavia, non è chiaro se il rilascio di enzimi da parte delle cellule trasfettate comporterà un adeguato assorbimento da parte dei tessuti colpiti. Nelle femmine eterozigoti, la correzione crociata non sembra sufficiente a prevenire l'accumulo di Gb3 e lo sviluppo della malattia. Inoltre, non è chiaro se i maschi con FD classica e attività α -Gal A nulla possano sviluppare anticorpi contro l'enzima espresso, sebbene l'esposizione continua e la sintesi endogena e la glicosilazione possano causare tolleranza nella maggior parte dei pazienti trattati. Nuovi vettori cardiotropici, specificamente mirati al tessuto miocardico con aumento della consegna e ridotta immunogenicità (rispetto ai vettori adenovirali convenzionali), sono attualmente in fase di sperimentazione nei primati non umani. Infine, i sistemi di rilascio genico continuano ad essere sviluppati.

Terapie con mRNA

Le terapie con RNA messaggero sono sperimentali attualmente testate su primati e ratti. Il bersaglio è rappresentato dagli epatociti dove l'enzima α -Gal A viene prodotto e secreto a partire dall'mRNA inoculato con vettori lipidici a somministrazione endovenosa ogni sei settimane. L'enzima così prodotto è endogeno con profili di glicosilazione che non generano alcuna risposta autoimmune così come non vi è rischio di mutazione legato a difetti di inserzione⁽⁸⁸⁾.

Gestione delle complicanze cardiache e monitoraggio

Oltre alle terapie specifiche per la MAF, sono necessarie terapie convenzionali per gestire le manifestazioni cardiovascolari della MAF. Raccomandazioni aggiornate degli esperti sono state fornite in un recente documento di consenso ⁽⁴⁶⁾. Il monitoraggio clinico è essenziale per valutare la progressione della malattia e richiede un approccio multidisciplinare. Infatti, la progressione della malattia può essere variabile tra gli organi, in particolare nei pazienti sottoposti a ERT, a causa di specifiche vie secondarie di danno e risposta variabile alla terapia di diversi tessuti. Di conseguenza, un sistema di punteggio clinico multiparametrico è stato recentemente validato ⁽⁸⁹⁾. Il ruolo del lysoGb3 nel monitoraggio dell'evoluzione della malattia e dell'efficacia del trattamento è ancora dibattuto, sebbene siano in fase di studio nuovi biomarcatori tra cui microRNA e isoforme di lysoGb3. L'uso di nuove tecniche di RMC nel monitoraggio della MAF è promettente. Uno studio recente ha dimostrato che nei pazienti naïve alla ERT, 1 anno di ERT attenua l'abbassamento del T1, con piccole riduzioni dello spessore massimo della parete e massa ventricolare sinistra stabilizzata. Nei pazienti con malattia avanzata e ERT stabilita, tuttavia, la RMC ha mostrato un aumento a 1 anno di T2 nell'area di LGE e un peggioramento del ceppo longitudinale globale.

Norme igienico-comportamentali

In aggiunta alle terapie farmacologiche anche alcune norme igienico-sanitarie possono contribuire a migliorare lo stato di salute dei pazienti con MAF. Nei pazienti giovani con forma classica di malattia occorre prestare particolare attenzione a mantenere un'adeguata idratazione ed evitare esposizioni prolungate alle alte temperature che possono causare crisi dolorose neuropatiche. Il coinvolgimento gastrointestinale è spesso uno dei sintomi di presentazione della malattia stessa. Dati recenti indicano che una dieta specifica con un protocollo nutrizionale atto a riequilibrare il microbiota intestinale e l'utilizzo al bisogno dei farmaci procinetici, possa contribuire a ridurre la disbiosi intestinale.

6. Imparare dai casi clinici

Francesca Marzo

Caso Clinico 1

Nel 2014 un uomo di 47 anni, iperteso in terapia con ACE inibitori, accede in Pronto Soccorso per episodi recidivanti di cefalea con parestesie e deficit di forza all'emisoma destro. L'esame obiettivo all'ingresso è nella norma, SpO₂ 100% in aria ambiente, frequenza cardiaca 70 bpm, pressione arteriosa 100/80 mmHg, apiretico. All'ECG: ritmo sinusale 72 bpm, IVS, onda T negativa da V3 a V6, PR corto, blocco di branca destra ed emblocco anteriore sinistro. Viene sottoposto ad accertamenti tra cui un ecocolordoppler dei tronchi epiaortici che mostra un ispessimento miointimale senza stenosi significative dell'asse carotideo. La TC cerebrale mostra esiti lacunari a livello dei nuclei della base di sinistra ed a carico della sostanza bianca periventricolare omolaterale. Viene pertanto dimesso con l'indicazione ad eseguire ulteriori accertamenti. La RM cerebrale mostra un'areola di restrizione della diffusione riferibile a lesione ischemica in fase acuta-subacuta in sede pontina posteriore sinistra e un'ulteriore lesione ischemica in atto in corona radiata sinistra. Sono presenti inoltre multipli e diffusi focolai di gliosi di natura vascolare stabilizzata nella sostanza bianca peritrigonale di entrambi i centri semiovali fino al vertice. Lo studio doppler transcranico mostra uno shunt destro sinistro di grado medio. All'ecocardiogramma transtoracico il ventricolo sinistro si presenta di normali dimensioni con una lieve ipertrofia concentrica (spessore massimo di 13 mm sul setto medio) attribuibile all'ipertensione arteriosa. Normale la cinesi globale e regionale del ventricolo sinistro (frazione di eiezione 66%). Nei limiti gli altri parametri. L'ecocardiogramma transesofageo mostra un setto interatriale non aneurismatico con piccola pervietà del forame ovale. Dopo infusione di soluzione fisiologica agitata e concomitante manovra di Valsalva si rileva il passaggio di circa 10 microbolle in atrio sinistro. All'Holter ECG ritmo sinusale con frequenza ventricolare media 70 bpm, PR corto con onda delta, rari battiti ectopici ventricolari isolati ed una coppia, rari battiti ectopici atriali isolati. Alla luce di questi accertamenti viene posto in terapia con cardioaspirina.

Nel 2016 il paziente ripete gli accertamenti cardiologici per cardiopalmo. All' Holter ECG ritmo sinusale con PR corto e QRS largo, sporadiche extrasistoli sopraventricolari, anche in coppia e brevi run di tachicardia sopraventricolare, frequenti extrasistoli ventricolari polimorfe, anche in coppie e triplette. Inizia la terapia betabloccante a bassa dose. All'ecocardiogramma l'ipertrofia settale è diventata di grado severo (18 mm) ed è comparsa anche a livello della parete posteriore (13 mm). La funzione sistolica globale del ventricolo sinistro è lievemente ridotta (FE 48%). Le velocità di contrazione e rilasciamento del ventricolo sinistro al Tissue Doppler Imaging sono ridotte (sul setto onda s' 4 cm/sec, onda e' 3 cm/sec, onda a' 8 cm/sec; sulla parete laterale onda s' 5 cm/sec, onda e' 7 cm/sec, onda a': 7 cm/sec). Il global longitudinal

strain è ridotto (GLS -13.4%) in particolare sul segmento posterolaterale basale.

Viene pertanto approfondita l'anamnesi familiare e patologica remota ed emerge che il paziente ha un fratello deceduto improvvisamente all'età di 50 anni (secondo il paziente per "sospetto ictus") e che da bambino ha lamentato frequentemente dolori alle estremità in occasione di episodi febbrili e dolori addominali con diarrea. Si pone il sospetto di MAF, confermato dal dosaggio enzimatico e dal test genetico da cui emerge la totale assenza di enzima α -gal A e la mutazione p.I354K. Dallo screening familiare risultano affetti due cugini di primo grado e la madre del paziente.

Dopo valutazione multidisciplinare viene diagnosticata una ipoacusia sinistra, al contrario la funzione renale è normale e non c'è proteinuria; la sudorazione è normale e non sono presenti angiokeratomi.

Una settimana dopo il termine degli accertamenti il paziente accede nuovamente in ospedale per un attacco ischemico cerebrale transitorio con dislessia e ridotta sensibilità all'arto inferiore destro, lievi dolori addominali con alterazione dell'alvo.

In conclusione, il paziente è affetto dalla malattia di Fabry nella forma classica, è presente sia il danno neurologico che cardiologico mentre il rene, al contrario di quanto accade nella quasi totalità dei casi in tali forme e a questa età, sembra risparmiato. In considerazione della patogenicità della mutazione e del danno d'organo esistente viene avviata la terapia enzimatica sostitutiva con agalsidasi beta 1 mg/kg per via endovenosa a settimane alterne.

La diagnosi si sarebbe potuta sospettare già nel 2014 in seguito al riscontro di ischemie cerebrali multiple in giovane età e all'aspetto dell'ECG (in particolare intervallo PR corto, ritardi di conduzione e anomalie della ripolarizzazione ventricolare). La concomitanza del forame ovale pervio con shunt è stata fuorviante ma un'anamnesi familiare e patologica completa ed accurata sarebbe stata determinante. Una diagnosi più precoce avrebbe permesso di iniziare la terapia enzimatica sostitutiva prima che il paziente avesse nuovamente episodi ischemici cerebrali e comparisse una CMPI conclamata.

Caso Clinico 2

Paziente di 41 anni affetta da MAF (forma classica). La diagnosi era stata posta nel 2002 a seguito dello screening familiare (probando il padre, deceduto per complicanze nefrologiche e cardiache della malattia) con il riscontro della mutazione p.I354K. La paziente è anche affetta da ipoacusia neurosensoriale bilaterale (portatrice di protesi acustica) verosimilmente di origine familiare a trasmissione materna.

Nel 2014 ha avuto una prima gravidanza con tecnica di riproduzione assistita FIVET, con parto vaginale è nata una figlia femmina negativa per la mutazione. Dopo la prima gravidanza ha lamentato un episodio febbrile con dolori e parestesie alle estremità. Nel 2016 ha avuto una seconda gravidanza ed è nata, con parto naturale, una seconda femmina che è poi risultata portatrice della mutazione. Durante entrambe le gravidanze la paziente non ha avuto un peggioramento clinico né strumentale della malattia ed in entrambi i casi non è stato necessario ricorrere al taglio cesareo. Una RMC eseguita nel 2016 è risultata normale.

Dal 2018 sono comparsi saltuari episodi di dolore alle estremità e parestesie in occasione di stati febbrili ma i controlli periodici cardiologici (con ECG, Holter ed ecocardiogramma) e nefrologici sono sempre risultati nella norma. Nel 2020 per la persistenza della sintomatologia dolorosa e la comparsa di proteinuria (0.34 g/L) è stata

sottoposta a biopsia renale che ha mostrato un quadro tipico di nefropatia da MAF. Avendo una mutazione “amenable” la paziente ha iniziato la terapia con migalastat 123 mg 1 cp per os a giorni alterni. Da allora non ha più avuto sintomatologia dolorosa, la proteinuria è rimasta nei limiti (valori tra 0.10 e 0.13 g/L), i livelli di lysoGb3 sono tra 5 e 7 nmol/L. I livelli di NTproBNP (valore medio 155 ng/L) e di Troponina T (valore medio 3 ng/L) si sono sempre mantenuti nell’intervallo di riferimento. La paziente tollera molto bene la terapia chaperonica.

All’ecocardiogramma del 2022 lo spessore del miocardio è risultato ancora normale (setto interventricolare 9 mm, parete posteriore 9 mm) così come la funzione ventricolare sinistra (FE 64%) ma i valori di GLS a sede posteriore ed inferiore basale sono risultati ridotti per cui è stata programmata una RMC di controllo. L’esame ha confermato l’assenza di ipertrofia miocardica ma ha evidenziato una lieve riduzione dei valori di T1 mapping a livello della parete posterolaterale media e la presenza di una piccola area di LGE a livello della parete posterolaterale basale con consensuale pseudonormalizzazione dei valori di T1 mapping ed incremento dei valori di T2 mapping⁽⁴⁾ (Figura 7).

Per rifiuto della paziente in periodo di pandemia non è stata eseguita una RMC immediatamente prima di iniziare la terapia con migalastat per cui risulta difficile datare il peggioramento del quadro cardiologico che potrebbe essere sfuggito agli esami specialistici di primo e secondo livello. L’importanza di una diagnosi precoce e di una valutazione periodica completa e accurata con esami ad elevata sensibilità è determinante per rallentare la progressione della malattia essendo disponibili terapie sicure ed efficaci.

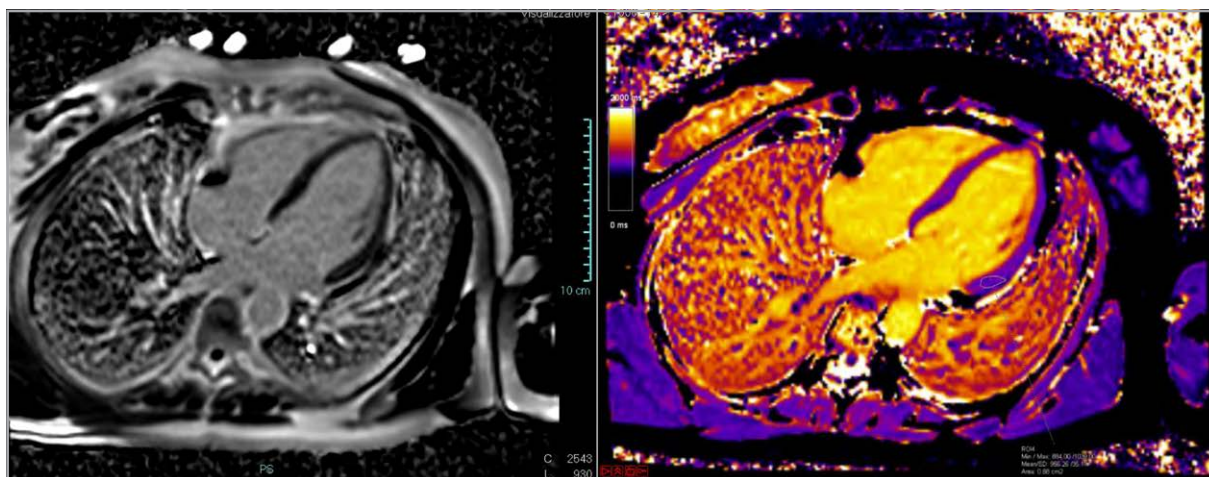


Figura 7. Risonanza magnetica cardiaca di un paziente affetto da MAF. È possibile osservare la presenza di una stria lineare di late enhancement intramiocardico posterolaterale basale (A) e pseudonormalizzazione dei valori di T1 mapping posterolaterale basale (B).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tift CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 1;4(1):27.
- 2) Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inher Metab Dis*. 2018 Mar;41(2):209-219.
- 3) Olivera-González S, Josa-Laorden C, Torralba-Cabeza MA. The pathophysiology of Fabry disease. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018 Jan-Feb;218(1):22-28.
- 4) Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 23;77(7):922-936.
- 5) Pieroni M, Ciabatti M, Graziani F, Camporeale A, Saletti E, Lillo R, et al. The Heart in Fabry Disease: Mechanisms Beyond Storage and Forthcoming Therapies. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022, 23, 196.
- 6) Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79.
- 7) Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol*. 2019 Mar-Apr;39:12-24.
- 8) Ivanova M. Altered Sphingolipids Metabolism Damaged Mitochondrial Functions: Lessons Learned From Gaucher and Fabry Diseases. *J Clin Med*. 2020 Apr 14;9(4):1116.
- 9) Brakch N, Dormond O, Bekri S, Golshayan D, Corveon M, Mazzolai L, et al. Evidence for a role of sphingosine-1 phosphate in cardiovascular remodelling in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2010 Jan;31(1):67-76.
- 10) Birket MJ, Raibaud S, Lettieri M, Adamson AD, Letang V, Cervello P, et al. A Human Stem Cell Model of Fabry Disease Implicates LIMP-2 Accumulation in Cardiomyocyte Pathology. *Stem Cell Reports*. 2019 Aug 13;13(2):380-393.
- 11) Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2016 Mar 24;3:7.
- 12) Elleder M. Sequelae of storage in Fabry disease--pathology and comparison with other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl*. 2003 Dec;92(443):46-53; discussion 45.
- 13) Lillo R, Graziani F, Franceschi F, Iannaccone G, Massetti M, Olivetto I, et al. Inflammation across the spectrum of hypertrophic cardiac phenotypes. *Heart Fail Rev*. 2023 Apr 28.
- 14) Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug;12(8 Pt 2):1673-1683.
- 15) Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial Edema, Myocyte Injury, and Disease Severity in Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020 Mar;13(3):e010171.
- 16) Augusto JB, Johner N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun 22;22(7):790-799.
- 17) Graziani F, Lillo R, Biagini E, Limongelli G, Autore C, Pieroni M, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in hypertrophic cardiomyopathy vs Fabry disease. *Int J Cardiol*. 2022 Dec 15;369:29-32.
- 18) Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3733-3774.

- 19) Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79(1):31-40.
- 20) Germain DP, Oliveira JP, Bichet DG, Yoo HW, Hopkin RJ, Lemay R, et al. Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned *GLA* variants: a consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype-phenotype workgroup. *J Med Genet*. 2020 Aug;57(8):542-551.
- 21) Monda E, Rubino M, Riccio E, Caiazza M, Iaccarino G, Dongiglio F, et al. Clinical manifestation of patients with Fabry disease and R356W *GLA* variant. *Int J Cardiol*. 2023 Aug 22:131295.
- 22) Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
- 23) Duro G, Zizzo C, Cammarata G, Burlina A, Burlina A, Polo G, et al. Mutations in the *GLA* Gene and LysoGb3: Is It Really Anderson-Fabry Disease? *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 23;19(12):3726.
- 24) Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;11:1047-53.
- 25) Viggiano E, Politano L. X Chromosome Inactivation in Carriers of Fabry Disease: Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 17;22(14):7663.
- 26) Chimenti C, Verardo R, Frustaci A. Hypertrophy of unaffected cardiomyocytes correlates with severity of cardiomyopathy in female patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Apr 10;16(1):169.
- 27) Di Risi T, Vinciguerra R, Cuomo M, Della Monica R, Riccio E, Cocozza S, et al. DNA methylation impact on Fabry disease. *Clin Epigenetics*. 2021 Feb 2;13(1):24.
- 28) Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007 May;28(10):1228-35.
- 29) Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009 Nov;11(11):790-6.
- 30) Lillo R, Pieroni M, Camporeale A, Ciabatti M, Lombardo A, Massetti M, et al. Echocardiography in Anderson-Fabry Disease. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022, 23(6), 201.
- 31) Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018 Apr;123(4):416-427.
- 32) Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) *GLA* mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Apr 12;6(4):492-503.
- 33) Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart*. 2011 Dec;97(23):1957-60.
- 34) Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Jun;4(6):592-601.
- 35) Elliott PM, Kindler H, Shah JS, Sachdev B, Rimoldi OE, Thaman R, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart*. 2006 Mar;92(3):357-60.
- 36) Graziani F, Lillo R, Panaioli E, Spagnoletti G, Bruno I, Leccisotti L, et al. Massive Coronary Microvascular Dysfunction in Severe Anderson-Fabry Disease Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun;12(6):e009104.

- 37) Graziani F, Leccisotti L, Lillo R, Bruno I, Ingrassiotta G, Leone AM, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Associated With a Worse Cardiac Phenotype in Patients With Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Aug;15(8):1518-1520.
- 38) Tomberli B, Cecchi F, Sciagrà R, Berti V, Lisi F, Torricelli F, et al. Coronary microvascular dysfunction is an early feature of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2013 Dec;15(12):1363-73.
- 39) Graziani F, Laurito M, Pieroni M, Pennestri F, Lanza GA, Coluccia V, et al. Right Ventricular Hypertrophy, Systolic Function, and Disease Severity in Anderson-Fabry Disease: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Mar;30(3):282-291.
- 40) Meucci MC, Lillo R, Del Franco A, Monda E, Iannaccone G, Baldassarre R, et al. Prognostic Implications of the Extent of Cardiac Damage in Patients With Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Oct 10;82(15):1524-1534.
- 41) Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, Boutin M, Jain-Ghai S, Khan A, et al. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients With Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 6;7(21):e009098.
- 42) Olivetto I, Udelson JE, Pieroni M, Rapezzi C. Genetic causes of heart failure with preserved ejection fraction: emerging pharmacological treatments. *Eur Heart J*. 2023 Feb 21;44(8):656-667.
- 43) Graziani F, Lillo R, Panaioli E, Spagnoletti G, Pieroni M, Ferrazzi P, et al. Evidence of evolution towards left midventricular obstruction in severe Anderson-Fabry cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):725-728.
- 44) Calcagnino M, O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Janagarajan K, et al. Exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with Anderson-Fabry disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 28;58(1):88-9.
- 45) Camporeale A, Diano A, Tondi L, Pica S, Pasqualin G, Ciabatti M, et al. Cardiac Magnetic Resonance Features of Fabry Disease: From Early Diagnosis to Prognostic Stratification. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022, 23(5), 177.
- 46) Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jul;22(7):1076-1096.
- 47) Burlina A, Brand E, Hughes D, Kantola I, Krämer J, Nowak A, et al. An expert consensus on the recommendations for the use of biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2023 Jun;139(2):107585.
- 48) Coats CJ, Parisi V, Ramos M, Janagarajan K, O'Mahony C, Dawney A, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with anderson-fabry disease. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 1;111(1):111-7.
- 49) Siegenthaler M, Huynh-Do U, Krayenbuehl P, Pollock E, Widmer U, Debaix H, et al. Impact of cardio-renal syndrome on adverse outcomes in patients with Fabry disease in a long-term follow-up. *Int J Cardiol*. 2017 Dec 15;249:261-267.
- 50) Graziani F, Lillo R, Panaioli E, Pieroni M, Camporeale A, Verrecchia E, et al. Prognostic significance of right ventricular hypertrophy and systolic function in Anderson-Fabry disease. *ESC Heart Fail*. 2020 Aug;7(4):1605-1614.
- 51) Graziani F, Leccisotti L, Lillo R, Bruno I, Ingrassiotta G, Leone AM, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Associated With a Worse Cardiac Phenotype in Patients With Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Aug;15(8):1518-1520.
- 52) Nordin S, Kozor R, Bulluck H, Castelletti S, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct 11;68(15):1707-1708.
- 53) Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 15;96(6):842-6.

- 54) Krämer J, Niemann M, Störk S, Frantz S, Beer M, Ertl G, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol.* 2014 Sep 15;114(6):895-900.
- 55) O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, et al. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace.* 2011 Dec;13(12):1781-8.
- 56) Tasseti L, Fumagalli C, Argirò A, Zampieri M, Gori M, Verrillo F, et al. Prevalence and predictors of bradyarrhythmias requiring permanent pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022 May;33(5):1072-1078.
- 57) Sené T, Lidove O, Sebbah J, Darondel JM, Picard H, Aaron L, et al. Cardiac device implantation in Fabry disease: A retrospective monocentric study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4996.
- 58) Di LZ, Pichette M, Nadeau R, Bichet DG, Poulin F. Severe bradyarrhythmia linked to left atrial dysfunction in Fabry disease-A cross-sectional study. *Clin Cardiol.* 2018;41:1207-1213.
- 59) Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase α : data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016 Jul;53(7):495-502.
- 60) Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Feb 6;19:100454.
- 61) Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet.* 2009 Dec 12;374(9706):1986-96.
- 62) Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med.* 2013 Oct;274(4):331-41.
- 63) Cecchi F, Iascone M, Maurizi N, Pezzoli L, Binaco I, Biagini E, et al. Intraoperative Diagnosis of Anderson-Fabry Disease in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Undergoing Surgical Myectomy. *JAMA Cardiol.* 2017 Oct 1;2(10):1147-1151.
- 64) Maron MS, Xin W, Sims KB, Butler R, Haas TS, Rowin EJ, et al. Identification of Fabry Disease in a Tertiary Referral Cohort of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Med.* 2018 Feb;131(2):200.e1-200.e8.
- 65) Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. 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 May;34(19):1448-58.
- 66) Monda E, Falco L, Palmiero G, Rubino M, Perna A, Diana G, et al. Cardiovascular Involvement in Fabry's Disease: New Advances in Diagnostic Strategies, Outcome Prediction and Management. *Card Fail Rev.* 2023 Aug 8;9:e12.
- 67) Rubino M, Monda E, Lioncino M, Caiazza M, Palmiero G, Dongiglio F, et al. Diagnosis and Management of Cardiovascular Involvement in Fabry Disease. *Heart Fail Clin.* 2022 Jan;18(1):39-49.
- 68) Limongelli G, Adorisio R, Baggio C, Bauce B, Biagini E, Castelletti S, et al. Diagnosis and Management of Rare Cardiomyopathies in Adult and Paediatric Patients. A Position Paper of the Italian Society of Cardiology (SIC) and Italian Society of Paediatric Cardiology (SICP). *Int J Cardiol.* 2022 Jun 15;357:55-71.
- 69) Limongelli G, Monda E, Tramonte S, Gragnano F, Masarone D, Frisso G, et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2020 Jan 15;299:186-191.
- 70) Figliozzi S, Camporeale A, Boveri S, Pieruzzi F, Pieroni M, Lusardi P, et al. ECG-based score estimates the probability to detect Fabry Disease cardiac involvement. *Int J Cardiol.* 2021 Sep 15;339:110-117.

- 71) Monda E, Palmiero G, Lioncino M, Rubino M, Cirillo A, Fusco A, et al. Multimodality Imaging in Cardiomyopathies with Hypertrophic Phenotypes. *J Clin Med*. 2022 Feb 7;11(3):868.
- 72) Spinelli L, Giugliano G, Imbriaco M, Esposito G, Nappi C, Riccio E, et al. Left ventricular radial strain impairment precedes hypertrophy in Anderson-Fabry disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020 Aug;36(8):1465-1476.
- 73) Nordin S, Kozor R, Baig S, Abdel-Gadir A, Medina-Menacho K, Rosmini S, et al. Cardiac Phenotype of Prehypertrophic Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun;11(6):e007168.
- 74) van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2020 Sep;43(5):908-921.
- 75) Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol*. 2004 Mar 19;337(2):319-35.
- 76) Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab*. 2008 Jul;94(3):319-25.
- 77) Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Sousa N, Cunha D. Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 28;22(1):206.
- 78) Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):524-9.
- 79) Perretta F, Jaurrette S. Fabry Disease: Switch from Enzyme Replacement Therapy to Oral Chaperone Migalastat: What Do We Know Today? *Healthcare (Basel)*. 2023 Feb 4;11(4):449.
- 80) Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017 Apr;54(4):288-296.
- 81) Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):545-55.
- 82) Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Eveslage M, Karabul N, Kaufeld J, et al. Treatment of Fabry Disease management with migalastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 May 5;8(3):272-281.
- 83) Camporeale A, Bandera F, Pieroni M, Pieruzzi F, Spada M, Bersano A, et al. Effect of Migalastat on cArdic Involvement in FabRry Disease: MAIORA study. *J Med Genet*. 2023 Jan 20;jmg-2022-108768.
- 84) Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, Giraldo P, Barisoni L, Colvin RB, et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inherit Metab Dis*. 2019 May;42(3):534-544.
- 85) Peterschmitt MJ, Crawford NPS, Gaemers SJM, Ji AJ, Sharma J, Pham TT. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Oral Venglustat in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 Jan;10(1):86-98.
- 86) Welford RWD, Mühlemann A, Garzotti M, Rickert V, Groenen PMA, Morand O, et al. Glucosylceramide synthase inhibition with lucerastat lowers globotriaosylceramide and lysosome staining in cultured fibroblasts from Fabry patients with different mutation types. *Hum Mol Genet*. 2018 Oct 1;27(19):3392-3403.
- 87) Yasuda M, Huston MW, Pagant S, Gan L, St Martin S, Sproul S, et al. AAV2/6 Gene Therapy in a Murine Model of Fabry Disease Results in Supraphysiological Enzyme Activity and Effective Substrate Reduction. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020 Jul 9;18:607-619.
- 88) DeRosa F, Smith L, Shen Y, Huang Y, Pan J, Xie H, et al. Improved Efficacy in a Fabry Disease

Model Using a Systemic mRNA Liver Depot System as Compared to Enzyme Replacement Therapy. *Mol Ther.* 2019 Apr 10;27(4):878-889.

- 89) Mignani R, Pieroni M, Pisani A, Spada M, Battaglia Y, Verrecchia E, et al. New insights from the application of the FAbry STabilization indEX in a large population of Fabry cases. *Clin Kidney J.* 2018 Nov 14;12(1):65-70.

“L’amiloidosi è una malattia molto strana. A volte la definiamo persino affascinante, anche se non si dovrebbe mai usare l’aggettivo “affascinante” per una malattia, per rispetto nei confronti dei pazienti.” Prof. Claudio Rapezzi intervistato a Parigi in occasione del Congresso annuale dell’European Society of Cardiology 2019.

1. Che cos’è l’Amiloidosi?

Aldostefano Porcari, Marco Merlo, Maddalena Rossi, Gianfranco Sinagra

Le amiloidosi includono un gruppo eterogeneo di patologie acquisite o ereditarie, localizzate o sistemiche, che condividono lo stesso meccanismo patogenico di alterato ripiegamento proteico (*misfolding*) e deposizione a livello extracellulare di proteine fibrillari insolubili ⁽¹⁾. Ad oggi sono note più di 30 proteine precursori (Tabella 1) con un potenziale di dissociazione ed in grado di assemblarsi in strutture anomali altamente ordinate con conformazione a foglietto beta, formando materiale fibrillare insolubile costituito da una struttura interna - definito core - relativamente stabile e resistente alla proteolisi ⁽²⁾.

Tabella 1. Proteine precursori con documentato potenziale amiloidogenico

Sigla	Proteina precursore	Tessuti coinvolti	Patologia da deposito di amiloide
AA	Proteina sierica amiloide A	Milza, apparato digerente, cuore	Amiloidosi sistemica AA reattiva
AANF	Peptide natriuretico atriale	Cuore	Amiloidosi cardiaca
AL	Catene leggere delle immunoglobuline	Tutti i tessuti eccetto il parenchima cerebrale	Amiloidosi AL sistemica o localizzata
ATTRv	Transtiretina mutata (pre-albumina)	Nervi periferici e autonomici, cuore, apparato gastrointestinale	Polineuropatia amiloide familiare (FAP); cardiomiopatia amiloide familiare (FAC)
ATTRwt	Transtiretina wild- type (pre-albumina)	Cuore	Amiloidosi TTR non ereditaria
AH	Catene pesanti delle immunoglobuline	Rene	Amiloidosi AL sistemica o localizzata
ApoA-I	Apolipoproteina A-I mutata	Rene, fegato, cuore	Amiloidosi sistemica ereditaria
ApoA-II	Apolipoproteina A-II	Rene, fegato	Amiloidosi ereditaria
ApoA-IV	Apolipoproteina A-IV	Rene, fegato, cuore	Amiloidosi senile sporadica
ApoC-II	Apolipoproteina C-II	Rene	Amiloidosi ereditaria
ApoC-III	Apolipoproteina C-III	Rene	Amiloidosi ereditaria

Sigla	Proteina precursore	Tessuti coinvolti	Patologia da deposito di amiloide
AGel	Gelsolina	Rene	Amiloidosi ereditaria
ACys	Cistatina C	Cervello	Amiloidosi ereditaria
A β	Precursore della proteina β amiloide	Cervello	M. Di Alzheimer, S. di Down, angiopatia amiloide cerebrale
A β_2 M	β_2 -microglobulina	Rene, prostata	Amiloidosi associata alla dialisi, corpi amilacei
APrP	Proteina prionica	Cervello	Encefalopatia spongiforme, malattia da prioni
ACal	Calcitonina	Tiroide	Malattia amiloide associata a carcinoma midollare tiroideo
AIAPP	Amilina	Pancreas	Amiloidosi associata a diabete tipo 2; insulinoma
Afib	Catena α del fibrinogeno A	Rene	Amiloidosi ereditaria
ALys	Lisozima	Rene	Amiloidosi ereditaria
APro	Prolattina	Ipofisi	Amiloidosi senile
AIns	Insulina	Pelle, tessuti molli	Amiloidosi derivata da insulina a livello del sito di iniezione
ABri	ABriPP	Cervello	Demenza familiare (Regno Unito)
ADan	A Dan PP	Cervello	Demenza familiare (Danimarca)
AMed	Lattaderina	Arterie	Amiloidosi senile delle arterie
ALac	Lattoferrina	Cornea	Amiloidosi corneale
AKer	Cherato-epitelina	Occhi	Amiloidosi corneale familiare
ALect2	Antigene leucocitario comune 2	Rene, fegato	Amiloidosi LECT2
AGal7	Galectina 7	Pelle	Localizzata
ACor	Corneodesmosina	Epiteli corneificati, bulbi piliferi	Localizzata
AOAPP	Proteina associata agli ameloblasti odontogeni	Tumori odontogeni	Localizzata
ASem1	Semenogelina 1	Vescicole seminali	Localizzata, senile
AEnf	Enfuvirtide	Derma tessuti molli	Depositi amiloidi nei siti di iniezione, latrogena
ASpc	Proteina surfattante polmonare	Polmone	Localizzata

Nonostante gli importanti avanzamenti nel campo delle biotecnologie e della biologia, questa patologia intrinsecamente complessa e multidisciplinare costituisce uno dei grandi misteri della medicina contemporanea ⁽³⁾. I testi tradizionali classici di fisiopatologia generale e Medicina Interna dedicano poche righe alla trattazione della amiloidosi sistemica descrivendola come condizione rarissima, non trattabile ed a prognosi invariabilmente infausta. Tuttavia, questa patologia sta vivendo un vero e proprio Rinascimento nella comunità cardiologica internazionale in seguito alla scoperta di tecniche di imaging per la diagnosi non invasiva e lo sviluppo di

molecole efficaci nel trattamento di alcune forme specifiche di amiloidosi (*disease-modifying therapy*)⁽⁴⁾.

La nomenclatura ufficiale usa la lettera “A” per identificare “amiloide” seguita dall’abbreviazione del nome della proteina fibrillante. Ad esempio, la proteina amiloide da catena leggera dell’immunoglobulina e definite come “AL” ovvero (A + immunoglobulin light chain) e può essere seguita da una ulteriore specifica del sottotipo di catena kappa (κ) o lambda (λ): AL- κ oppure AL- λ ⁽¹⁾.

La forma più comune è l’amiloidosi AL causata dalla presenza di un clone di plasmacellule a livello midollare caratterizzate da una produzione incontrollata di catene leggere di tipo kappa o lambda⁽¹⁾. Un’altra forma emergente e certamente più frequente di quanto ritenuto in passato è l’amiloidosi da transtiretina (ATTR), in cui la proteina costituente amiloide è la transtiretina o pre-albumina prodotta dal fegato e deputata al trasporto sistemico della tiroxina e della proteina legante il retinololo⁽²⁾. Nonostante l’importante incremento nella diagnosi di amiloidosi ATTR degli ultimi anni, gli osservatori di malattia internazionali come il National Amyloidosis Centre (NAC) di Londra hanno recentemente confermato come l’amiloidosi AL rappresenta ancora la forma più comune a livello mondiale⁽⁵⁾.

In ambito cardiologico, l’amiloidosi è stata riconosciuta come fattore associato a scompenso cardiaco a frazione d’iezione conservata, stenosi valvolare aortica, soprattutto nella forma low-flow low-gradient, e sindrome del tunnel carpale, specialmente se bilaterale^(6,7). Un chiaro esempio dell’impatto che l’avanzamento delle conoscenze ha avuto è offerto dai registri internazionali. Ad esempio, i dati del Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS), il più grande registro internazionale dedicato alla amiloidosi da transtiretina (ATTR), riportano un significativo incremento dei casi da 176 a 2176 tra il 2007 e il 2021⁽²⁾. In pochi anni, l’epidemiologia a tre cifre si è trasformata in una a quattro cifre e le stime continuano ad aumentare.

La patogenesi della cascata amiloidogenica

La transtiretina (TTR) è una proteina di 55 kDa altamente conservata, prodotta prevalentemente dal fegato e costituita da quattro monomeri circolanti in forma omotetramerica. Questa proteina è ricca in beta stands e presenta una propensione intrinseca ad aggregarsi in fibrille di amiloide. La cascata amiloidogenica è un processo complesso, non completamente compreso, in cui sono coinvolti diversi meccanismi. Si conoscono almeno due vie amiloidogeniche della ATTR: la via della dissociazione e la via proteolitica (Figura 1). In vitro, la conversione della TTR in fibrille di amiloide inizia quando la forma tetramerica diventa instabile e la proteina dissocia in dimeri e monomeri che si ripiegano in conformazioni anomale. La dissociazione sembra essere quindi l’elemento rate-limiting nella amiloidogenesi studiata in laboratorio. In vivo, la propensione di una proteina a ripiegarsi in modo anomalo fino a fibrillare aumenta in presenza di una struttura proteica anomala (es. catena proteica Aa del fibrinogeno), un’elevata concentrazione di proteina strutturalmente normale (es. proteina sierica amiloide A) o per meccanismi associati ai processi di invecchiamento (es. wild-type ATTR)⁽¹⁾. I monomeri misfolded si assemblano in oligomeri solubili non-fibrillari (presumibilmente precursori di fibrille amiloide) con effetto citotossico sui tessuti e, successivamente, si aggregano formando i depositi di amiloide. Le fibrille di amiloide possono essere costituite da un mix di frammento C-terminale e TTR full-

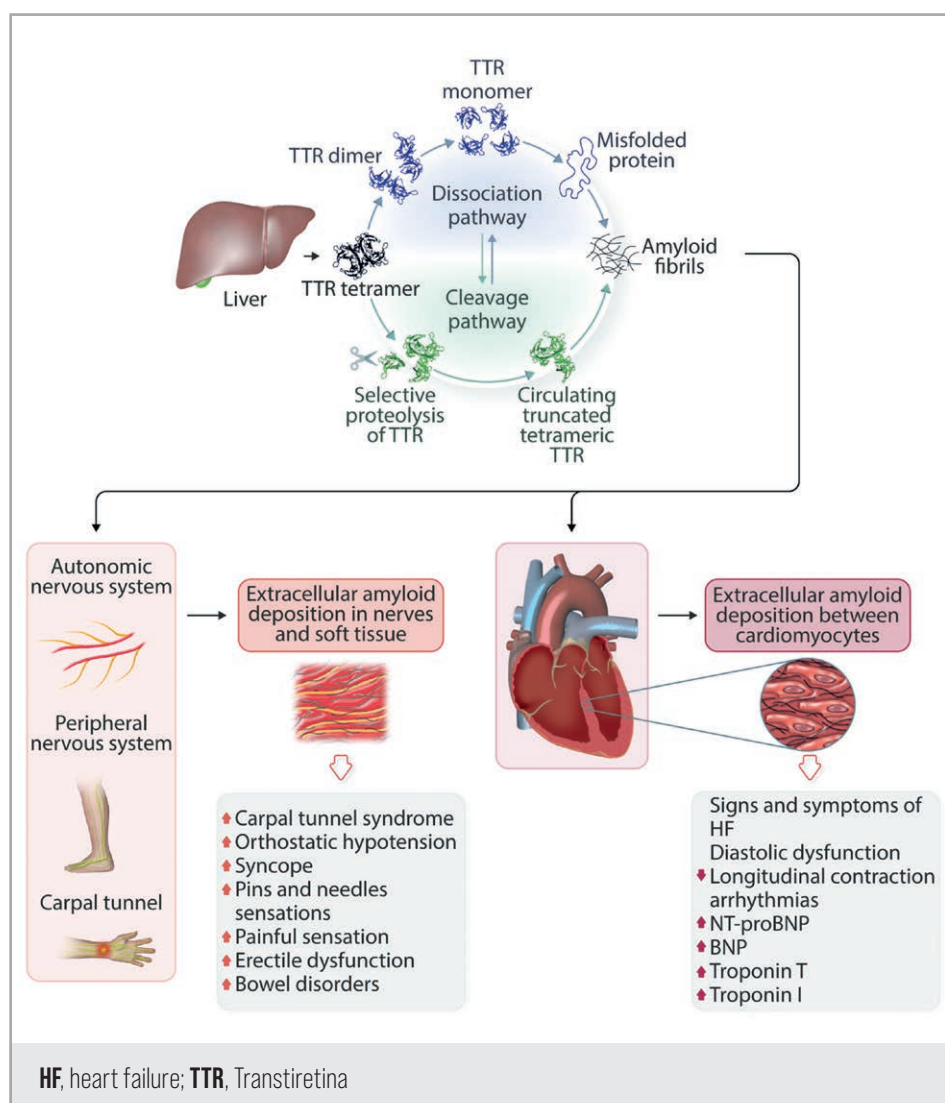


Figura 1. La cascata amiloidogenica nella forma da transtiretina ed i principali tessuti bersaglio. Modificata da ref #2.

length (fibrille di tipo A) oppure solo da TTR full-length (fibrille di tipo B). Il tasso di progressione, generalmente molto lento, di questo processo in vitro suggerisce la presenza di fattori di catalizzazione in vivo.

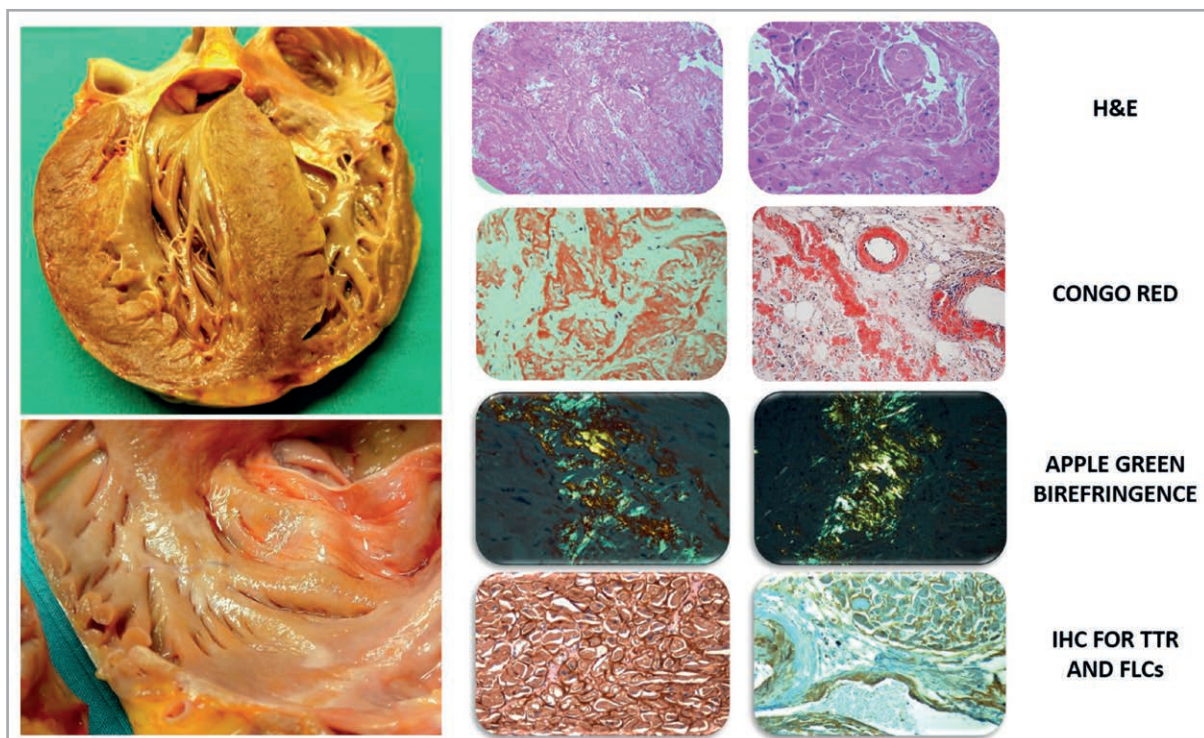
Accanto alla dissociazione, esiste una via proteolitica per la formazione di amiloide, recentemente descritta studiando la variante Ser52Pro della TTR. La sostituzione di un singolo aminoacido in questa posizione aumenta la suscettibilità della TTR tetramericale al taglio proteolitico selettivo da parte di proteasi endogene con formazione di un residuo C-terminale (frammento 49-127) con un elevatissimo potenziale amiloidogenico, specialmente in condizioni di shear stress. Queste osservazioni costituiscono il razionale per ipotizzare che la via proteolitica rappresenti la modalità preferenziale di amiloidogenesi in vivo.

La comprensione della cascata amiloidogenica della TTR ha consentito di sviluppare negli ultimi anni molecole specifiche per la stabilizzazione della TTR tetramericale circolante e per ridurre la produzione della TTR nel fegato.

La diagnosi di malattia: deposito di amiloide o amiloidosi?

I depositi di amiloide possono essere identificati grazie alla caratteristica birifrangenza giallo-verde osservabile quando i campioni sono colorati con rosso Congo ed esaminati al microscopio ottico con luce polarizzata ⁽⁸⁾ (Figura 2). Le tecniche di immunoistochimica attraverso l'uso di pannelli di anticorpi specifici diretti contro alcune proteine precursori rappresentano le metodiche più diffuse per la caratterizzazione o *typing* del tipo di fibrille di amiloide. Nella pratica clinica, anche in centri di riferimento per la malattia, l'immunoistochimica può restituire risultati non conclusivi nel 20-30% dei casi ⁽²⁾. La conferma della specifica proteina precursore responsabile del deposito di amiloide è essenziale per orientare le decisioni cliniche e le strategie terapeutiche. Pertanto, in questi casi, l'impiego di metodiche di microscopia elettronica con tecnica di immune-gold e la spettrometria di massa rappresentano le tecniche gold standard per il *typing* dei depositi in virtù della loro elevate sensibilità e specificità ⁽¹⁾.

Il riscontro istologico di fibrille amiloidi non implica necessariamente un ruolo patogeno del deposito che può rappresentare un fenomeno *para-fisiologico* dell'invecchiamento dei sistemi biologici di omeostasi delle proteine ^(2,3). Depositi di amiloide sono stati, infatti, dimostrati nel 90% dei soggetti sopra i 65 anni nei tessuti atriali e nel 95% dei soggetti di età pari o superiore a 80 anni nei tessuti dell'aorta ⁽⁸⁾. Tuttavia, gli studi epidemiologici in cui la malattia è attivamente ricercata hanno documentato una percentuale decisamente inferiore di pazienti con amiloidosi cardiaca ⁽⁹⁾.



FLCs, Catene Leggere Libere; H&E, Ematossilina & Eosina; IHC, Immunoistochimica; TTR, Transtiretina.

Figura 2. Amiloidosi cardiaca: valutazione autoptica macroscopica di cuore non fissato e caratterizzazione istologica con colorazioni dedicate. Modificata da ref #8.

La malattia inizia quando il deposito di amiloide sostituisce ed espande progressivamente il parenchima degli organi determinando delle alterazioni nella struttura e nella funzione dei tessuti coinvolti. Questi aspetti sono valorizzati anche dall'algoritmo per la diagnosi non invasiva di amiloidosi cardiaca sviluppato da Gillmore et al. ⁽¹⁰⁾ che prevede come primo step la presenza di segni e sintomi di scompenso cardiaco associati a dati strumentali suggestivi di patologia infiltrativa, a sottolineare che ci si muove nel contesto della malattia propriamente detta e non del deposito incidentale di amiloide.

Pertanto, la distinzione tra deposito di amiloide e la malattia amiloidosi si estende oltre la questione semeiologica "*Stat rosa pristina nomine, nomina nuda tenemus*" e si traduce operativamente in una differente gestione clinico-terapeutica dei malati: osservati con follow-up regolare nel primo caso (deposito), trattati con farmaci disease-modifying nel secondo caso (malattia).

2. Red flags: come e quando sospettare l'amiloidosi cardiaca

Giuseppe Limongelli, Giuseppe Palmiero, Federica Verrillo

Il coinvolgimento cardiaco nelle amiloidosi è presente in oltre il 75% delle forme AL, è invariabile in quella ATTR wild-type e variabile a seconda del tipo di mutazione genica nella forma ATTR variant. Esso costituisce il principale fattore prognostico ed influenza significativamente la severità del decorso clinico. Nell'amiloidosi AL altri possibili organi e tessuti coinvolti sono il rene, il fegato, il sistema nervoso, quello gastrointestinale e i tessuti molli. Nell'amiloidosi ATTR wild-type è comune l'interessamento nervoso, teno-sinovale ed oculare. Nell'amiloidosi ATTR variant l'organotropismo è dettato dal tipo di mutazione, potendo variare da forme esclusivamente neurologiche (es. Val30Met early onset) a forme puramente cardiologiche (es. Val142Ile) o miste (es. Val30Met late onset)⁽¹¹⁾.

Potenzialmente tutte le strutture cardiache posso essere interessate dall'infiltrazione extracellulare della sostanza amiloide, seppur in tempi diversi e con diverso grado di estensione. Inoltre, l'infiltrazione amiloide ha un andamento progressivo, in grado di modificare significativamente il fenotipo della cardiomiopatia e conseguentemente le manifestazioni cliniche nel tempo. L'amiloidosi cardiaca si caratterizza quindi per una spiccata eterogeneità fenotipica la quale, insieme alla scarsa specificità delle manifestazioni cardiovascolari, rende conto della difficoltà nel diagnosticare la malattia. Tuttavia, la diagnosi, specie se precoce, è fondamentale per poter influire sulla storia naturale della malattia dal punto di vista sintomatologico e della sopravvivenza grazie alla disponibilità di trattamenti farmacologici specifici. L'esistenza di trattamenti farmacologici efficaci, disponibili per tutte e tre le principali forme d'amiloidosi cardiaca e maggiormente efficaci nelle fasi non avanzate di malattia, ha stimolato l'interesse della comunità cardiologica verso una diagnosi sempre più precoce⁽¹²⁾. Ad oggi la disponibilità di sempre più strumenti diagnostici impiegati in modo multimodale e la presenza di un percorso diagnostico ben definitivo ed universalmente riconosciuto consente una diagnosi definitiva più agevole, e spesso non invasiva per molte forme di amiloidosi ATTR.

Nonostante tali premesse l'amiloidosi cardiaca è ancora ampiamente sottodiagnosticata. Il principale prerequisito affinché si possa giungere alla diagnosi definitiva è che nasca il sospetto diagnostico e che vi sia la consapevolezza della malattia e delle sue caratteristiche. Citando Goethe si può affermare che “*Vediamo solo ciò di cui andiamo in cerca. E andiamo in cerca solo di ciò che conosciamo*”.

Le *red flags* citate dal titolo rappresentano quelle caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali che sottolineano una peculiarità, specie sotto forma di discrepanza, che nell'ambito del pensiero induttivo ci consente di riconoscere una specifica malattia o di limitare la totalità delle manifestazioni presenti al momento dell'investigazione clinica ad un gruppo ristretto di malattie.

Il riconoscimento di specifiche *red flags* è particolarmente utile nell'amiloidosi cardiaca in quanto consente, in uno scenario caratterizzato dall'assenza di sintomi e segni patognomonic, di far sorgere il sospetto diagnostico e cominciare l'iter diagnostico appropriato (Figura 3).

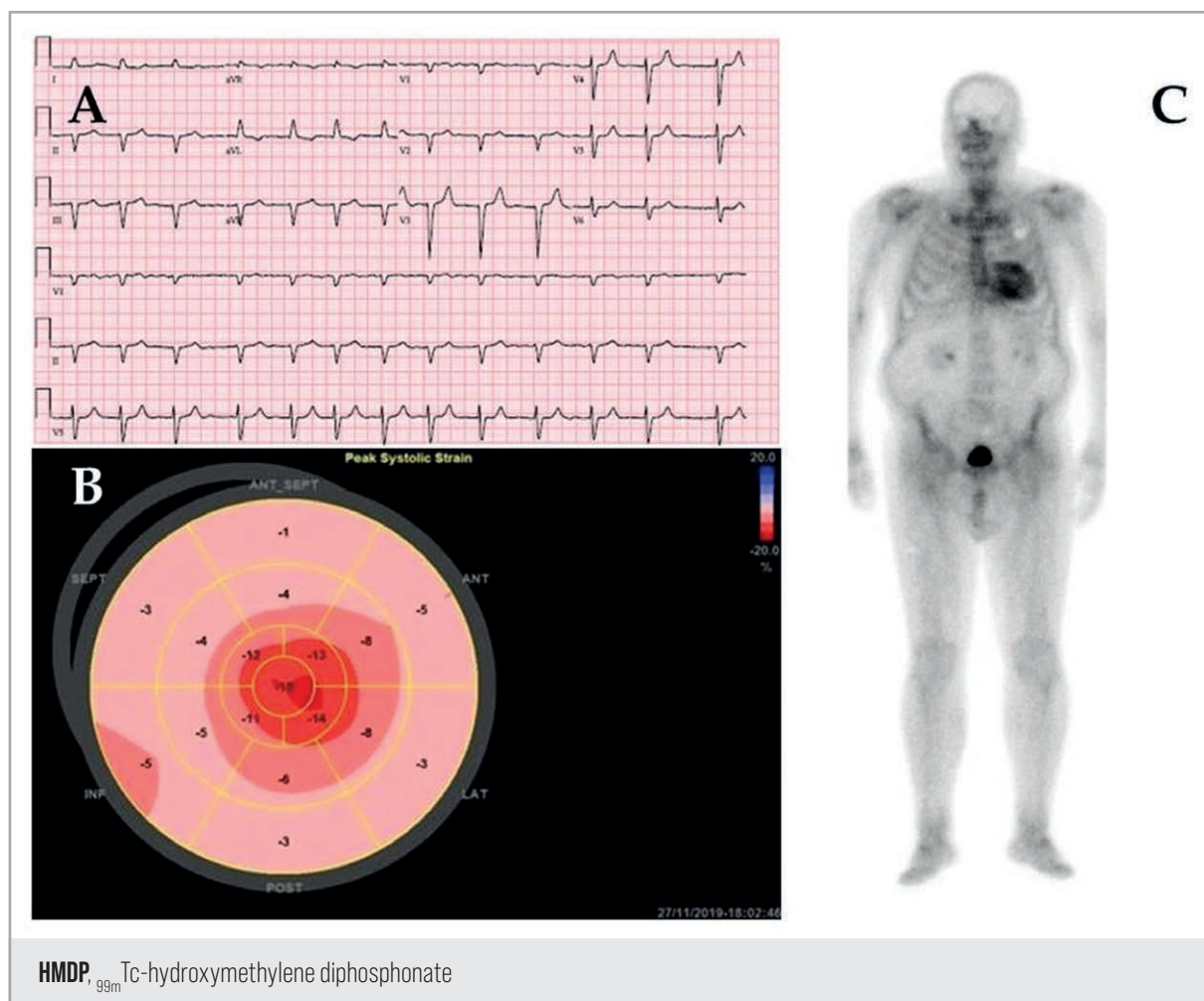


Figura 3. Principali red flags nell'amiloidosi cardiaca. Panel A: pattern pseudo-infartuale all'ECG. Panel B: apical sparing pattern all'ecocardiografia transtoracica con Speckle-Tracking bidimensionale. Panel C: significativa iperaccumulo di HMDP alla scintigrafia ossea total body (Perugini Score 3).

Red flags cliniche

L'amiloidosi cardiaca è caratterizzata da una lunga fase di sostanziale asintomaticità. Solo quando il burden d'infiltrazione cardiaca diventa più significativo cominciano a comparire sintomi cardiovascolari della malattia. Questi sono per lo più legati allo scompenso cardiaco determinato principalmente, ma non esclusivamente, dalla riduzione delle proprietà inotrope (disfunzione sistolica) e lusitrope (disfunzione diastolica) conseguenti all'infiltrazione e danno a carico del miocardio ventricolare. I sintomi più comuni sono la *dispnea*, la *ridotta tolleranza allo sforzo*, gli *edemi periferici* e, nelle forme più avanzate, il *turgore delle giugulari*, *ascite*, *epatomegalia* e *segni di ipoperfusione periferica*. La fibrillazione atriale è spesso presente nei soggetti con amiloidosi cardiaca (fino al 40% nelle forme ATTR wild-type) e quando presente

può manifestarsi con cardiopalmo e peggiorare lo stato emodinamico del paziente. Anche i sintomi da scompenso cardiaco variano evolvendo in sensibilità e severità con la progressione dell'infiltrazione e dello stato di malattia. Tuttavia, i sintomi cardiovascolari sono aspecifici, comuni ad altre malattie cardiovascolari a maggiore prevalenza, e non aiutano a far sorgere il sospetto di amiloidosi nella pratica clinica. I segni e sintomi extracardiaci sono, invece, talora più o meno sensibili di quelli cardiaci, ma spesso più specifici, data la natura sistemica della malattia.

Le manifestazioni extra-cardiache di amiloidosi AL più comuni sono rappresentate dall'**insufficienza renale con proteinuria** (talora in range nefrosico), dalla presenza di **epatomegalia**, **neuropatia autonoma** (ipotensione, diarrea post-prandiale, disfunzione erettile, etc.), **neuropatia periferica sensitivo-motoria e sintomi gastro-intestinali** (nausea, diarrea, perdita di peso inspiegata). Due segni patognomnici ma poco sensibili sono rappresentati dalla **porpora periorbitale** e dalla **macroglossia**, secondari al coinvolgimento dei tessuti molli da parte della sostanza amiloide, tipica delle fasi più avanzate della malattia.

Le manifestazioni extra-cardiache sono meno frequenti nell'amiloidosi ATTR wild-type rispetto all'AL, ma sufficientemente specifiche da favorire il sorgere del sospetto diagnostico quando presenti. Fra queste ricordiamo la **sindrome del tunnel carpale**, soprattutto se bilaterale, da coinvolgimento del legamento mediano del carpo; la **rottura del capo lungo del bicipite** da interessamento secondaria all'infiltrazione tendinea; la **stenosi del canale lombare**, da infiltrazione dei legamenti gialli; la **neuropatia periferica sensitivo-motoria ai quattro arti**; l'**opacità del vitro** e la **cataratta** da interessamento oculare⁽¹³⁾.

Red flags laboratoristiche

I marcatori biologici cardiaci comunemente impiegati per valutare l'interessamento miocardico nel corso d'amiloidosi cardiaca sono la troponina cardiaca I o T ad alta sensibilità ed i peptidi natriuretici.

L'**elevazione dei valori sierici di troponina cardiaca** è un indice di danno miocardico presente nella quasi totalità dei pazienti con forme AL (anche prima della comparsa dell'ipertrofia ventricolare) e nella maggior parte dei pazienti con forme ATTR (assente nelle fasi precoci e poi direttamente proporzionale al burden d'infiltrazione successivamente). Essa dipende in parte dal danno multifattoriale esercitato dall'infiltrazione amiloide sui tessuti cardiaci (distorsione della citoarchitettura miocardica, danno ischemico da coinvolgimento perivascolare, danno infiammatorio locale) ed in parte dall'effetto citotossico esercitato dalle catene libere leggere nella forma AL e dai precursori delle fibrille di transtiretina (oligomeri) nelle forme ATTR. Il grado d'elevazione dei valori di troponina è significativamente superiore nei soggetti con AL rispetto agli ATTR nonostante quest'ultimi si caratterizzino per maggiori spessori parietali ed un maggior grado di disfunzione sistolica.

L'elevazione dei valori sierici dei peptidi natriuretici (BNP & NT-proBNP) è presente invariabilmente tanto nella forma AL quanto in quelle ATTR. Il loro incremento, a differenza di quanto avviene per altre malattie cardiovascolari, non è solo espressione del sovraccarico di volume, ma dipende anche dall'effetto tossico esercitato dalle fibrille e dai loro precursori. L'**aumento inspiegato o disproporzionato dei valori dei peptidi natriuretici rispetto allo stato emodinamico** del paziente rappresenta quindi un importante *red flag* di amiloidosi cardiaca.

L'incremento dei valori dei peptidi natriuretici e delle troponine cardiache riflette proporzionalmente il burden d'infiltrazione amiloide e si manifesta con valori maggiori nella forma AL rispetto a quelle ATTR (probabilmente per l'azione tossica esercitata dalle catene libere circolanti). I biomarcatori hanno quindi un ruolo non solo diagnostico ma anche prognostico e sono utili nella valutazione della risposta alla terapia specifica, specie nelle forme AL⁽¹⁴⁾.

Red flags elettrocardiografiche

L'elettrocardiografia ha rappresentato il primo strumento diagnostico utile per la diagnosi di amiloidosi cardiaca, specie in epoca antecedente la disponibilità d'imaging cardiovascolare avanzato.

La *red flag* elettrocardiografica più comune associata all'amiloidosi cardiaca è rappresentata dall'evidenza di **bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche**, attribuibili all'infiltrazione e all'edema miocardico infiammatorio esercitate dalla sostanza amiloide e dalle catene libere leggere sulle cellule miocardiche. I bassi voltaggi ECGrafici sono specifici, ma poco sensibili, essendo presenti solo nel 60% delle forme AL e nel 35% di quelle ATTR. La **discrepanza fra i voltaggi ECGrafici e la massa miocardica calcolata all'imaging cardiovascolare** è un segno più sensibile. Tuttavia, la mancanza di una definizione universale per il calcolo dei voltaggi e della massa miocardica e la laboriosità del calcolo stesso fa sì che questo resti un segno più qualitativo che quantitativo. L'elemento elettrocardiografico più comune è tuttavia rappresentato dal **pattern pseudoinfartuale**, ovvero dalla presenza di complessi QS a livello precordiale quale manifestazione di una caduta delle forze elettriche nelle regioni di massima infiltrazione miocardica dovuta all'effetto isolante esercitato dalla sostanza amiloide (cicatrice non ischemica)⁽¹⁵⁾.

L'infiltrazione amiloide interessa comunemente anche il miocardio specifico e le regioni atriali. Per tale motivo i **disturbi della conduzione** (blocchi atrioventricolari in particolare) e la **fibrillazione atriale** sono frequentemente riscontrati negli ECG dei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca. I blocchi di branca sono meno prevalenti rispetto a quanto ipotizzabile dalla distribuzione e severità dell'infiltrazione miocardica. Tale fenomeno sembra spiegabile dal prevalente coinvolgimento del fascio di His da parte dei fenomeni infiltrativi con conseguente concomitante prolungamento dei tempi di conduzione in entrambe le branche evidenziabile col prolungamento del tempo H-V all'elettrocardiogramma endocavitario in presenza di un QRS stretto all'ECG di superficie. Solo in presenza di un coinvolgimento significativamente difforme fra le due branche è possibile registrare un blocco di branca all'ECG di superficie.

Red flags all'imaging cardiovascolare

L'ecocardiografia è la metodica di imaging di scelta per lo studio delle malattie cardiovascolari grazie alla sua ampia disponibilità, la sua non invasività e la sua accessibilità in diversi contesti. La risonanza magnetica cardiaca (RMC) ha il vantaggio di consentire una valutazione morfo-funzionale ad una maggiore risoluzione spaziale e temporale e di poter caratterizzare il tessuto miocardico in particolare con le metodiche di T1 e T2-mapping. Ciò facilita il riconoscimento dell'amiloidosi in una fase più precoce di malattia e consente di distinguere fra amiloidosi cardiaca ed altre cardiomiopatie a fenotipo simile. In particolare, la caratterizzazione tissutale consente di quantificare il burden d'infiltrazione miocardica: i tempi T1 nativi

aumentano proporzionalmente con l'espansione dell'interstizio da parte dell'edema e della fibrosi e consentono di distinguere l'amiloidosi da altre forme di cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico (con RM a 1.5 T valori di $T1 < 1036$ ms consentono di escludere l'amiloidosi cardiaca con un valore predittivo negativo del 98% circa e valori di $T1 \geq 1164$ consentono di confermare la diagnosi di amiloidosi cardiaca con un valore predittivo positivo del 98% circa); l'espansione dell'interstizio stesso può essere quantificato con T1-mapping correggendo il tempo T1 contrastografico con quello nativo e l'ematocrito, particolarmente utile in pazienti con valori di T1 intermedi; l'entità e la distribuzione del *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) consente di valutare la localizzazione e la severità dell'infiltrazione miocardica. La Medicina Nucleare ha assunto un ruolo sempre più centrale nella diagnosi e nel management dei pazienti con amiloidosi cardiaca. La scintigrafia total body con difosfonati ha rivoluzionato l'iter diagnostico consentendo in particolari condizioni la diagnosi non invasiva delle forme ATTR grazie all'invariabile iperaccumulo del radiofarmaco a livello miocardico nelle forme ATTR (fatta eccezione per alcune forme variant) per la presenza probabilmente di microcalcificazioni nel contesto della sostanza amiloide che rende conto del rapporto diretto esistente fra grado d'infiltrazione miocardica e l'intensità della captazione. Le metodiche SPECT consentono un riconoscimento più precoce dell'interessamento miocardico, rendono possibile la quantificazione dell'infiltrazione regionale e globale a livello miocardico, forniscono informazioni sulla progressione di malattia e, probabilmente nel prossimo futuro, sull'eventuale risposta alla terapia specifica⁽¹⁶⁾.

La caratteristica morfologica tipica dell'amiloidosi cardiaca all'imaging cardiovascolare è rappresentata dal **significativo aumento degli spessori parietali ventricolari a discapito delle dimensioni cavitari** e direttamente proporzionale al burden d'infiltrazione miocardica. Tale incremento degli spessori parietali è la conseguenza dell'espansione degli spazi extracellulari da parte della sostanza amiloide con conseguente pseudo-ipertrofia miocardica. Il pattern di pseudo-ipertrofia è prevalentemente concentrico nella forma AL ed asimmetrico settale nelle forme ATTR ma l'eterogeneità del coinvolgimento miocardico non esclude altri potenziali pattern. La sua entità è direttamente proporzionale al grado di infiltrazione miocardica ed inversamente proporzionale alle proprietà di deformazione sistolica e diastolica ventricolare.

La presentazione fenotipica dipende quindi dallo stadio di malattia:

- Le **forme precoci** sono caratterizzate da *pseudo-ipertrofia di grado lieve, disfunzione diastolica di grado non avanzato, preservata funzione di pompa per normali valori di frazione d'eiezione (FE)*. Una normale funzione di pompa non si traduce invariabilmente in normale funzione sistolica. Quest'ultima, infatti, se valutata con metodiche di deformazione miocardica circonferenziale e longitudinale, risulta alterata già dalle fasi precoci di malattia. Le metodiche di strain imaging consentono inoltre di valutare la funzione sistolica in senso anche segmentale, cosa particolarmente utile nella cardiomiopatia amiloide in cui l'infiltrazione miocardica comincia dallo strato subendocardico (coinvolgendo le fibrocellule muscolari longitudinali) delle regioni basali del ventricolo sinistro per poi proseguire nel tempo in senso apicale e trasmurale, ma risparmiando fino alle fasi avanzate le regioni apicali stesse. Ciò si traduce dal punto di vista ecocardiografico in una tipica mappa polare di Global Longitudinal Strain (GLS), nota come **"apical sparing" pattern**, presente già precocemente in tutte le forme di amiloidosi e

sufficientemente specifica e sensibile da facilitare la diagnosi differenziale con altre cardiopatie a fenotipo ipertrofico⁽¹⁷⁾. In questa fase è quindi tipica la discrepanza fra i valori preservati di FE ed i valori precocemente ridotti di GLS. Partendo da tale razionale è stato proposto il rapporto FE/GLS il quale per valori di cut-off > 4.1 consentono di distinguere i soggetti con amiloidosi cardiaca da soggetti normali o con cardiomiopatia ipertrofica⁽¹⁸⁾. In tale stadio di malattia il coinvolgimento ventricolare destro può essere assente o di lieve entità e manifestarsi con lieve aumento degli spessori parietali ed iniziale riduzione dei valori di funzione sistolica longitudinale, quali il TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), le velocità di picco dell'onda S al Tissue Doppler Imaging (TDI) e i valori assoluti di GLS della parete libera del ventricolo destro [Right Ventricular Free Wall (RV FW) GLS]. Altre potenziali *red flags* ecocardiografiche di amiloidosi cardiaca sono dovute all'infiltrazione da parte della sostanza amiloide di altre strutture cardiovascolari e sono rappresentate dall'**ispessimento del setto interatriale**, dall'**ispessimento degli apparati valvolari** e dall'**ispessimento dei foglietti pericardici con associato versamento pericardico**, in genere non significativo. La RMC in questa fase conferma le caratteristiche morfo-funzionali già rilevate all'ecocardiografia transtoracica. Tuttavia, pur in presenza di valori di FE ancora preservati, i valori di Stroke Volume (SV) indicizzati risultano già inizialmente ridotti. Alla caratterizzazione tissutale il classico pattern è rappresentato dalla **distribuzione endocardica diffusa del LGE associata al rapido wash-out del contrasto dal pool ematico verso gli spazi interstiziali** per la secondaria espansione di quest'ultimi. Tuttavia, soprattutto nelle fasi più avanzate di malattia possono essere riscontrati altri pattern (patchy, trasmurale diffuso). L'entità del LGE è maggiore nelle forme ATTR rispetto a quella AL per il maggior grado di pseudo-ipertrofia ed espansione dell'interstizio che si verifica in questa forma. Già da queste fasi, **valori significativamente aumentati di T1 e di volume extra-cellulare** possono essere misurati con RMC⁽¹⁹⁾. Come prima affermato, l'iperaccumulo dei difosfonati alla scintigrafia ossea total body è direttamente proporzionale al grado d'infiltrazione miocardica ed è praticamente patognomonica nelle forme da ATTR. Ad oggi è possibile una valutazione semi-quantitativa dalle immagini planari basata su uno score visuale (Score di Perugini) attualmente incorporato nell'algoritmo diagnostico per la diagnosi non-invasiva di amiloidosi ATTR. Poiché in circa il 20% dei casi la scintigrafia può essere positiva anche nelle forme AL la diagnosi non invasiva in queste forme allo stato non è possibile, mentre quella ATTR richiede l'esclusione di componente monoclonale con screening ematologico comprendente la determinazione delle catene libere leggere dell'immunoglobuline sul siero e l'esecuzione di immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline.

- Le **forme tardive** sono caratterizzate un'**ipertrofia ventricolare sinistra marcata** a cui si associa una **riduzione significativa delle dimensioni della cavità ventricolare** con concomitante **riduzione della funzione di pompa (FE) associata ad una significativa riduzione degli indici di deformazione ventricolare**. La disfunzione diastolica è avanzata (pattern restrittivo) e caratterizzata da un severo aumento delle pressioni di riempimento telediastoliche del ventricolo sinistro. Il **ventricolo destro è dilatato e presenta significativa riduzione di tutti i parametri di funzione sistolica**. Ciò avviene presumibilmente per la combinazione di infiltrazione miocardica ed ipertensione polmonare post-capillare che si realizza in questa fase. L'**atrio sinistro è dilatato e presenta una significativa riduzione di tutti gli indici di funzione atriale**, valutati

tanto con metodo volumetrico quanto con metodica strain imaging, incrementando il rischio embolico talora anche in presenza di ritmo sinusale. Alla RMC, questa fase si caratterizza per il ***severo aumento dei valori di T1 e di volume extra-cellulare associati alla severa riduzione dei valori di FE e SV indicizzato***. Qualora il paziente riesca a sopravvivere progredendo così alle fasi estreme di malattia, il fenotipo ipertrofico può evolvere verso forme a fisiologia restrittiva e fenotipo dilatativa; tuttavia, ciò rappresenta una piccola porzione dei pazienti, specie con forme ATTR.

3. Algoritmo diagnostico dell'amiloidosi cardiaca

Alberto Aimò, Michele Emdin, Marianna Fontana

Il percorso diagnostico dell'amiloidosi cardiaca può essere suddiviso schematicamente in due fasi: sospetto e diagnosi ⁽²⁰⁾. Il sospetto di amiloidosi cardiaca dovrebbe sorgere quando sono presenti le già descritte *red flags*. Una volta sospettata, la diagnosi dovrebbe essere posta nei tempi più brevi possibile perché la prognosi del paziente dipende in buona parte dall'inizio precoce della terapia, in particolare nella forma AL.

Algoritmi diagnostici

Nel 2021, cinque società scientifiche nazionali o internazionali hanno pubblicato Linee Guida o documenti analoghi sulla amiloidosi cardiaca ⁽²⁰⁻²⁶⁾. Tutti questi documenti sottolineano la necessità di una diagnosi precoce e, a tale scopo, elencano una serie di *red flag* che dovrebbero indurre a sospettare l'amiloidosi cardiaca. I documenti ESC ⁽²⁰⁾ e DGK ⁽²¹⁾ raccomandano la valutazione per amiloidosi cardiaca in pazienti con spessore della parete del ventricolo sinistro ≥ 12 mm e almeno una *red flag*, mentre i documenti CCS/CHFS e AHA raccomandano sostanzialmente di considerare amiloidosi cardiaca quando sono presenti *red flag*, indipendentemente dallo spessore della parete del ventricolo sinistro ⁽²²⁻²⁴⁾. Queste differenze sottolineano l'attuale mancanza di dati sull'utilizzo più appropriato delle *red flags*, separatamente o in combinazione, in coorti di pazienti più o meno selezionate.

I vari documenti propongono algoritmi diagnostici lievemente diversi. I due principali nodi decisionali in tutti gli algoritmi consistono nella ricerca della scintigrafia proteica monoclonale e ossea con traccianti difosfonati o pirofosfati, con l'eventuale necessità di ulteriori esami istologici ⁽²⁷⁾. Il documento DGK si discosta dalle altre perché contempla molteplici percorsi diagnostici, uno dei quali basato sulla RM cardiaca; quest'ultimo percorso richiede obbligatoriamente una biopsia endomiocardica per consentire una diagnosi definitiva e per distinguere il sottotipo di amiloidosi cardiaca ⁽²¹⁾.

I documenti AHA e CCS/CHFS rilevano che, mentre sia la scintigrafia ossea che la ricerca della componente monoclonale possono essere eseguiti simultaneamente per comodità, la ricerca della componente monoclonale ha la priorità, poiché i risultati della scintigrafia ossea devono essere interpretati alla luce della presenza o assenza di una proteina monoclonale, e anche perché la forma AL dovrebbe essere prontamente riconosciuta e trattata. Quando non viene trovata alcuna proteina monoclonale, il paziente deve essere sottoposto a scintigrafia ossea oppure (quando la scintigrafia non è disponibile) a biopsia endomiocardica ⁽²²⁻²⁴⁾. Il documento DGK raccomanda inoltre che la ricerca di una proteina monoclonale preceda gli esami di imaging nei pazienti

con sospetta AL ⁽²¹⁾. Al contrario, il documento ESC afferma esplicitamente che la ricerca di una proteina monoclonale e la scintigrafia ossea dovrebbero essere eseguite insieme ⁽²⁰⁾. L'idea di eseguire entrambi gli esami in un unico passaggio emerge anche dal documento JCS, dove vengono considerate quattro possibili combinazioni di risultati positivi o negativi ⁽²⁶⁾. Quando questi esami non vengono eseguiti nella stessa fase, c'è il rischio di perdere la coesistenza di ATTR e gammopatia monoclonale di significato indeterminato ⁽²⁷⁾.

Nel complesso, la divergenza dei percorsi diagnostici sulla tempistica della scintigrafia ossea e della ricerca della componente monoclonale nei pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca evidenzia una questione irrisolta riguardante l'approccio diagnostico ottimale.

L'algoritmo diagnostico introdotto dall'ESC, cui i cardiologi italiani si dovrebbero rifare, prevede quindi l'esecuzione contestuale della scintigrafia con traccianti ossei e la ricerca di una componente monoclonale mediante elettroforesi delle proteine sieriche e urinarie e alla quantificazione delle catene leggere libere kappa e lambda nel siero ⁽²⁰⁾. I risultati di questi test possono individuare quattro scenari:

1. La scintigrafia non mostra captazione cardiaca e non c'è evidenza di una componente monoclonale. L'amiloidosi cardiaca è improbabile e dovrebbero essere prese in considerazione diagnosi alternative. Se il sospetto di amiloidosi cardiaca persiste si può considerare la RMC seguita da una biopsia cardiaca o extracardiaca, anche per escludere forme di amiloidosi cardiaca determinate da specifiche mutazioni del gene TTR (ad esempio, Phe84Leu ATTRv, Ser97Tyr) oppure rari sottotipi di amiloidosi cardiaca.
2. La scintigrafia mostra una captazione cardiaca e non c'è evidenza di una componente monoclonale. Se la captazione cardiaca è intensa (grado 2 o 3 della scala Perugini), l'amiloidosi cardiaca ATTR può essere diagnosticata senza necessità della dimostrazione dei depositi di amiloide ATTR su tessuto. I test genetici sono necessari per differenziare la forma ATTR legata a mutazioni (forma variante, v) dalla forma *wild-type* (wt). Quando la captazione cardiaca è debole (grado 1), è necessaria la conferma istologica dei depositi di amiloide, in sede cardiaca o extracardiaca.
3. La scintigrafia non mostra captazione cardiaca e vi è evidenza di una proteina monoclonale (ovvero, almeno uno dei 3 esami alla ricerca di una proteina monoclonale è positivo). Il sospetto di amiloidosi cardiaca AL dev'essere confermato o escluso in tempi brevi. La RMC è una possibile opzione: la diagnosi di amiloidosi cardiaca può essere ragionevolmente esclusa quando la RMC non mostra segni di malattia cardiaca; se invece la RMC corrobora il sospetto di amiloidosi cardiaca oppure i risultati sono di incerta interpretazione, la diagnosi di amiloidosi cardiaca AL richiede la dimostrazione istologica di depositi di amiloide. La biopsia dev'essere eseguita a livello del cuore o di un altro organo che risulti disfunzionante. Se la RMC non può essere eseguita in tempi brevi è consigliabile procedere direttamente alla biopsia tissutale per evitare un ritardo diagnostico.
4. La scintigrafia mostra una captazione cardiaca e c'è evidenza di una componente monoclonale. Le opzioni diagnostiche sono: amiloidosi cardiaca ATTR e contestuale gammopatia monoclonale di significato indeterminato (o un'altra discrasia plasmacellulare), amiloidosi cardiaca AL oppure la combinazione di AL e ATTR. La diagnosi di amiloidosi cardiaca e l'individuazione della forma specifica richiedono la biopsia tissutale, solitamente a livello cardiaco (Figura 4).

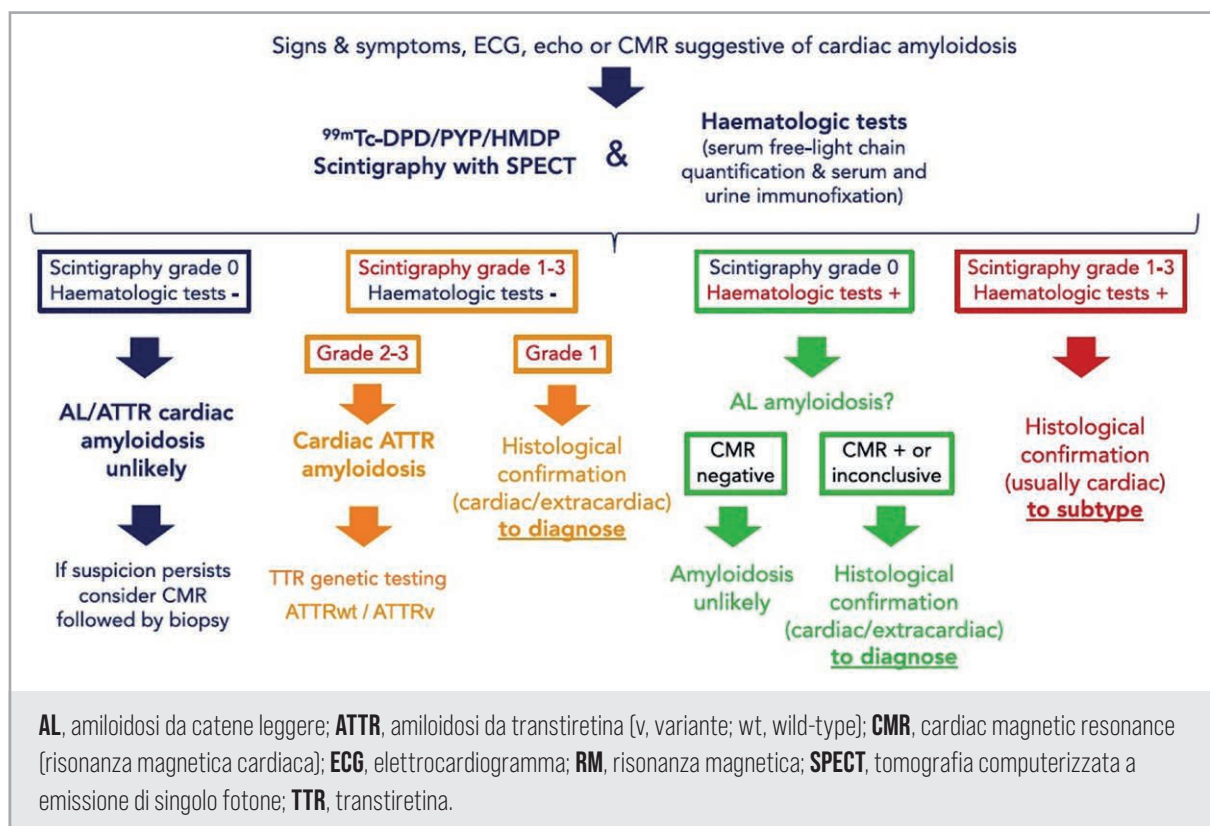


Figura 4. Algoritmo per la diagnosi di amiloidosi cardiaca della Società Europea di Cardiologia. Modificata con autorizzazione da ref #20.

Uso delle differenti metodiche diagnostiche

Ecocardiografia

L'ecocardiogramma transtoracico è l'indagine di *imaging* di prima linea. Il documento AHA sottolinea che l'ecocardiografia è utile per distinguere l'amiloidosi cardiaca dalle cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico, mentre non può differenziare amiloidosi cardiaca AL- da ATTR⁽²⁴⁾. I documenti di CCS/CHFS⁽²³⁾, JCS⁽²⁶⁾ e DGK⁽²¹⁾ raccomandano l'uso di tutte le tecniche ecocardiografiche disponibili, inclusa l'analisi *speckle-tracking*, per diagnosticare l'amiloidosi cardiaca. Il documento ESC è l'unico a proporre due punteggi ecocardiografici per facilitare la diagnosi di coinvolgimento cardiaco in pazienti con amiloidosi AL nota o in pazienti con ipertrofia inspiegabile e altri segnali d'allarme⁽²⁰⁾. Questi punteggi possono essere visti come il primo tentativo di standardizzare la valutazione ecocardiografica dei pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca.

Biomarcatori

Valori di peptidi natriuretici e troponine (soprattutto se altamente sensibili) nell'intervallo di normalità consentono di escludere ragionevolmente la amiloidosi cardiaca. Al contrario, biomarcatori elevati possono indicare un coinvolgimento cardiaco nell'amiloidosi sistemica, ma non sono specifici per amiloidosi cardiaca. Solo la linea guida JCS⁽²⁶⁾ fornisce raccomandazioni formali sui biomarcatori, affermando che sia NT-proBNP che troponina ad alta sensibilità potrebbero aiutare

a diagnosticare l'amiloidosi cardiaca (classe IIa, livello di evidenza C), menzionando anche la possibile utilità della proteina legante il retinolo 4, che si lega alla TTR e potrebbe stabilizzare il tetramero, per identificare i soggetti con ATTRv.

Scintigrafia ossea

I fosfati marcati con ^{99m}Tc attualmente più utilizzati in Europa sono ^{99m}Tc -DPD (3,3-difosfono-1,2-propanodicarbossilato) e ^{99m}Tc -HMDP (idrossimetilene), mentre ^{99m}Tc -PYP (pirofosfato) è l'unico tracciante disponibile negli Stati Uniti, in Canada e in Giappone. I vari documenti propongono criteri lievemente diversi di positività della scintigrafia planare⁽²⁷⁾. La tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo consente una valutazione più accurata dell'assorbimento del tracciante nel miocardio e nel sangue circolante ed è raccomandata da tutte le società per ridurre il rischio di falsi positivi⁽²⁷⁾.

Risonanza Magnetica cardiaca

La RMC è molto sensibile nel rilevare il coinvolgimento cardiaco nella amiloidosi cardiaca, ma non può essere utilizzata per distinguere i sottotipi di amiloide. Nei documenti AHA⁽²⁴⁾, CCS/CHFS⁽²³⁾ e JCS⁽²⁶⁾, la RMC non è una parte essenziale dell'algoritmo diagnostico. La dichiarazione ESC identifica alcuni casi specifici in cui la RMC può essere importante per la diagnosi, come specificato sopra⁽²⁰⁾. Infine, il documento DGK è l'unico a includere esplicitamente un percorso diagnostico basato sulla RM cardiaca, come discusso in precedenza⁽²¹⁾.

Biopsia tissutale

Tutti i documenti riportano che la diagnosi di amiloidosi cardiaca AL richiede una dimostrazione di depositi di amiloide nel miocardio o in un tessuto periferico (qualora siano presenti chiari segni di interessamento cardiaco)⁽²⁷⁾. Il documento ESC sottolinea anche il ruolo della diagnosi istologica in presenza di reperti borderline alla scintigrafia ossea (score di Perugini 1)⁽²⁰⁾. Solo la linea guida JCS raccomanda una possibile biopsia anche se c'è una scintigrafia ossea positiva e nessuna proteina monoclonale per porre una diagnosi definitiva di amiloidosi cardiaca ATTR⁽²⁶⁾. Per quanto riguarda la sede della biopsia, la biopsia del grasso periombelicale, la biopsia renale (nei pazienti con sospetta amiloidosi renale) o la biopsia del midollo osseo sono possibili alternative alla biopsia endomiocardica. È importante sottolineare che una biopsia del grasso periombelicale ha una bassa sensibilità e che una biopsia del grasso periombelicale negativa non è sufficiente per escludere l'amiloidosi cardiaca. La Linea Guida JCS propone diversi siti aggiuntivi per la biopsia minimamente invasiva: agoaspirato della parete addominale, biopsia della cute, delle labbra oppure del tratto digerente⁽²⁶⁾.

Test genetici

Tutti i documenti concordano sul fatto che i pazienti con una diagnosi definitiva di amiloidosi cardiaca ATTR dovrebbero sottoporsi a una ricerca delle mutazioni del gene TTR per distinguere ATTRwt- oppure ATTRv. Il test genetico dev'essere eseguito indipendentemente dall'età. Il documento DGK aggiunge che "In casi selezionati, può essere presa in considerazione anche una diagnosi genetica estesa di ulteriori geni dell'amiloidosi (ad esempio, se si sospetta AApoA1)"⁽²¹⁾.

4. Il trattamento del paziente con ATTR

Michele Emdin, Alberto Aimò, Vincenzo Castiglione, Giuseppe Vergaro

L'amiloidosi cardiaca da transtiretina è una condizione largamente sottodiagnosticata e, sino a poco tempo fa, senza terapia eziologica, se non per il trapianto di fegato ortotopico e il trapianto combinato fegato-cuore nella forma legata a mutazioni del gene TTR. Nell'ultimo decennio, sono state sviluppate nuove terapie farmacologiche sia per la ATTRv che per la forma *wild type*, alcune ancora in fase di sperimentazione, altre già disponibili, in grado di intervenire su diversi passaggi della cascata amiloidogenica, dalla sintesi epatica della TTR, alla stabilizzazione del tetramero di TTR e alla rimozione dei depositi interstiziali di amiloide (Figura 5)⁽²⁸⁾.

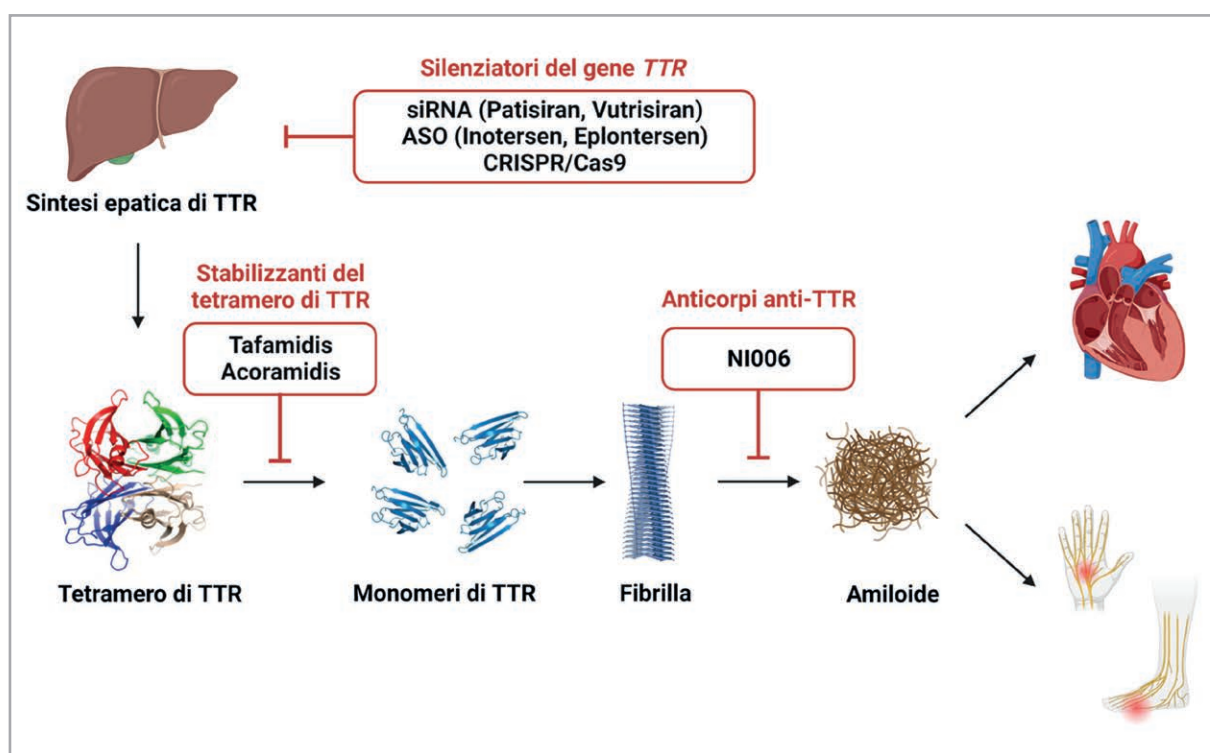


Figura 5. Strategie terapeutiche per l'amiloidosi cardiaca da transtiretina. Le principali strategie terapeutiche per l'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR) agiscono su diversi passaggi della cascata amiloidogenica, che è il processo fisiopatologico responsabile della deposizione di amiloide nei tessuti. Gli inibitori della sintesi epatica di transtiretina (TTR), come gli small interfering RNA (siRNA) e gli oligonucleotidi antisense (ASO), bloccano la traduzione dell'mRNA trascritto dal gene TTR, riducendo così i livelli circolanti di TTR. La tecnologia di editing genetico CRISPR/Cas9 rappresenta una possibilità promettente per rimuovere in modo permanente il gene TTR dal genoma dei pazienti con amiloidosi ATTR. Gli stabilizzanti del tetramero, come tafamidis e acoramidis, impediscono il rilascio di monomeri amiloidogenici. Infine, gli anticorpi anti-TTR rappresentano un'altra promettente strategia terapeutica, in quanto sono progettati per riconoscere specificamente la sostanza amiloide e stimolare una risposta immunitaria che porta al riassorbimento dei depositi di amiloide nei tessuti.

Stabilizzanti del tetramero

Il tafamidis rappresenta uno dei principali stabilizzanti del tetramero della TTR e agisce impedendo il rilascio di monomeri amiloidogenici. Nello studio ATTR-ACT, 441 pazienti con amiloidosi cardiaca ATTR (75% con la forma wt) sono stati randomizzati in un rapporto 2:1:2 a ricevere tafamidis 80 mg, tafamidis 20 mg o placebo una volta al giorno per 30 mesi⁽²⁹⁾. I criteri di esclusione includevano una classe funzionale New York Heart Association (NYHA) IV o una velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore a 25 mL/min/1,73 m². Il tafamidis ha ridotto la mortalità (29.5 vs 42.9%; HR 0.70, IC 95% 0.51-0.96) e le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (0.48 vs 0.70 per anno; HR 0.68, IC 95% 0.56-0.81). Inoltre, tafamidis ha rallentato il declino della distanza percorsa a piedi al test del cammino dei 6 minuti (*6 minutes walking test*, 6MWT) e dei punteggi del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary* (KCCQ-OS). L'incidenza di eventi avversi è stata simile con tafamidis e placebo. Tuttavia, l'analisi per sottogruppi ha rivelato che nei pazienti in classe NYHA III, il rischio di ospedalizzazione per cause cardiovascolari è risultato più elevato nel gruppo di trattamento con tafamidis. Il maggior numero di ospedalizzazioni potrebbe, tuttavia, essere legato ad una maggiore sopravvivenza dei pazienti con malattia avanzata. Attualmente, tafamidis è l'unico trattamento approvato per i pazienti con amiloidosi cardiaca ATTRwt in classe NYHA I-II (secondo le Linee Guida europee) oppure NYHA I-III (secondo le Linee Guida americane), nonché per i pazienti con ATTRv e cardiopatia isolata⁽²⁸⁾. Inoltre, tafamidis può essere considerato come una possibile opzione terapeutica per i pazienti con ATTRv e neuropatia, sia in forma isolata che associata a cardiopatia⁽²⁰⁾.

Acoramidis (AG10) è un altro promettente stabilizzatore del tetramero della TTR, che imita l'effetto della variante protettiva T119M. Lo studio di fase 3 ATTRIBUTE-CM (NCT03860935) ha concluso recentemente il follow-up a 30 mesi e chiarirà l'efficacia di acoramidis nel trattamento dell'ATTR-CA.

siRNA

Gli *small interfering RNA* (siRNA) sono molecole a doppio filamento di RNA in grado di legarsi al mRNA complementare, determinandone la degradazione. I siRNA diretti contro l'mRNA trascritto dal gene *TTR* possono bloccare la sintesi della transtiretina. Patisiran è stato il primo siRNA sviluppato per l'amiloidosi ATTR ed è stato approvato nel 2018 per il trattamento dell'amiloidosi ATTRv con polineuropatia, sulla base dei risultati dello studio di fase 3 APOLLO⁽³⁰⁾. In un sottogruppo di pazienti con coinvolgimento cardiaco, il trattamento con patisiran ha dimostrato un miglioramento nella geometria e nella funzione sistolica del ventricolo sinistro, nonché una riduzione significativa di NT-proBNP e un aumento della distanza percorsa durante 6MWT⁽³¹⁾. Questi risultati sono stati confermati in un piccolo studio su 16 pazienti trattati con patisiran per 12 mesi, che ha dimostrato una riduzione del volume extracellulare, dei livelli di TTR e NT-proBNP e un aumento della distanza percorsa durante 6MWT⁽³²⁾.

Lo studio di fase 3 APOLLO-B (NCT03997383) ha valutato l'efficacia del patisiran nel trattamento dell'amiloidosi cardiaca ATTR. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario (variazione della distanza percorsa durante 6MWT); i risultati dello studio devono ancora essere pubblicati.

Gli eventi avversi più comuni associati al trattamento con patisiran sono le reazioni all'infusione. Pertanto, prima della somministrazione di patisiran, è necessaria una premedicazione per ridurre il rischio di tali reazioni, insieme a un'adeguata integrazione di vitamina A. Ciò è dovuto al fatto che la TTR agisce come trasportatore della vitamina A e il patisiran riduce drasticamente i livelli circolanti di TTR.

Vutrisiran è un siRNA con una formulazione più stabile rispetto al patisiran, che ne permette la somministrazione sottocute con intervalli più lunghi. Negli studi clinici, il vutrisiran è stato ben tollerato e ha mostrato un buon profilo di sicurezza. A differenza del patisiran, i pazienti non necessitano di premedicazione, sebbene tutti i pazienti richiedano un'integrazione di vitamina A. Lo studio di fase 3 HELIOS-B (NCT04153149) è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza del vutrisiran in 665 pazienti con ATTRv e ATTRwt. L'endpoint primario è una combinazione di mortalità per tutte le cause, ricoveri per cause cardiovascolari e visite urgenti per scompenso cardiaco. Gli endpoint secondari includono le variazioni nella distanza percorsa durante 6MWT, nei valori di NT-proBNP, nello spessore della parete ventricolare sinistra, nello strain longitudinale globale e nel punteggio KCCQ-OS.

Oligonucleotidi antisenso (ASO)

Gli ASO sono composti da un singolo filamento che si lega all'mRNA complementare e ne induce la degradazione. Gli ASO rappresentano una classe di farmaci promettente per il trattamento dell'amiloidosi ATTR, agendo sul livello di espressione del gene TTR e riducendo la produzione di TTR. Inotersen è stato approvato nel 2018 per il trattamento dell'amiloidosi ATTRv con polineuropatia. Durante la terapia con inotersen, i pazienti devono ricevere un'integrazione di vitamina A. Nello studio NEURO-TTR, gli eventi avversi associati all'inotersen sono stati principalmente di gravità lieve o moderata, ad eccezione di sporadici casi di glomerulonefrite e trombocitopenia⁽³³⁾. Uno studio su un piccolo gruppo di 30 pazienti con amiloidosi cardiaca ATTR ha dimostrato che 12 mesi di terapia con inotersen hanno determinato una stabilizzazione della distanza percorsa al 6MWT, dello strain longitudinale globale e degli spessori parietali del ventricolo sinistro⁽³⁴⁾.

Eplontersen è un ASO con una formulazione diversa che determina una buona tollerabilità e una maggiore potenza rispetto a inotersen. Lo studio di fase 3 CARDIO-TTRansform (NCT04136171) valuterà l'efficacia di eplontersen nel trattamento dell'ATTR-CA. Lo studio sta completando il reclutamento di 1500 pazienti randomizzati a ricevere eplontersen o placebo. L'endpoint primario è una combinazione di mortalità cardiovascolare ed eventi cardiovascolari ricorrenti in un periodo di 140 settimane. Gli endpoint secondari includono le variazioni nella distanza percorsa durante 6MWT e nel punteggio KCCQ-OS a 120 settimane. Durante lo studio, è ammessa anche la terapia con tafamidis, il che consentirà un'analisi post-hoc sull'efficacia della terapia combinata.

Editing genico con la tecnologia CRISPR/Cas9

L'amiloidosi cardiaca ATTR rappresenta il candidato ideale per le strategie di *editing* genico per diversi motivi. Innanzitutto, è una malattia monogenica, che è un requisito essenziale per le terapie di *editing* genico. Inoltre, la TTR sembra avere un ruolo fisiologico marginale, quindi, ridurre la presenza non ha un impatto significativo

sulle funzioni biologiche. Infine, il fegato è il principale organo di produzione della TTR, e poiché esistono sistemi di *delivery* specifici per gli epatociti, un approccio terapeutico mirato può massimizzare l'efficacia riducendo al minimo gli effetti tossici sistemici. La tecnologia di *editing* genetico CRISPR-Cas9 offre grandi opportunità per interventi mirati e durevoli nel trattamento dell'amiloidosi cardiaca da TTR. NTLA-2001 è una nuova terapia di *editing* genetico *in vivo* basata su CRISPR-Cas9 per il trattamento dell'amiloidosi cardiaca ATTR. In questo approccio, una sequenza genica viene veicolata da nanoparticelle lipidiche captate dagli epatociti. La ricombinazione genica che ne consegue determina la rimozione del gene *TTR* dal genoma.

Uno studio di fase 1 condotto da Gillmore et al. ha fornito dati preliminari su pazienti affetti da amiloidosi ATTRv con polineuropatia. Durante le prime quattro settimane dopo l'infusione, sono stati osservati solo lievi eventi avversi correlati all'infusione in 3 su 6 pazienti. Al giorno 28, è stata osservata una riduzione media dose-dipendente della concentrazione sierica di TTR, rispettivamente del 52% (da 47 a 56) nel gruppo che ha ricevuto una dose di 0,1 mg/kg e dell'87% (da 80 a 96) nel gruppo che ha ricevuto una dose di 0,3 mg/kg⁽³⁵⁾. La riduzione dei livelli circolanti di TTR e il buon profilo di sicurezza sono stati confermati anche nel sottogruppo di pazienti con cardiopatia⁽³⁶⁾.

Anticorpi anti-TTR

Gli anticorpi anti-TTR rappresentano un'altra strategia terapeutica promettente per il trattamento dell'amiloidosi cardiaca ATTR. Questi anticorpi sono progettati per riconoscere specificamente la sostanza amiloide e stimolare una risposta immunitaria che porta al riassorbimento dei depositi di amiloide nel tessuto.

NI006 è un anticorpo anti-TTR valutato in uno studio di fase 1 i cui risultati sono stati presentati recentemente. Pazienti con ATTRv-CA o ATTRwt-CA sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere infusioni di NI006 o placebo ogni 4 settimane per 4 mesi. Sono state valutate dosi multiple del farmaco e dopo 4 somministrazioni i pazienti sono passati a una fase di open-label extension. Lo studio ha valutato in primo luogo la sicurezza dell'anticorpo e non sono stati riscontrati eventi avversi gravi né reazioni anticorpali dirette contro il farmaco. Nel corso di 12 mesi, è stata osservata una riduzione della captazione del tracciante alla scintigrafia ossea e del volume extracellulare cardiaco nei pazienti che hanno ricevuto dosi di almeno 10 mg/kg. Sono state osservate anche riduzioni simili nei livelli di NT-proBNP e troponina T⁽³⁷⁾. Questi risultati sono molto promettenti e suggeriscono la possibilità di rimuovere in maniera efficace la sostanza amiloide dal cuore.

Terapia cardiologica di supporto

La amiloidosi cardiaca ATTR si presenta frequentemente come una forma di scompenso cardiaco e condivide con altre cardiomiopatie alcune caratteristiche di malattia, come la presenza di fibrosi⁽³⁸⁾ e l'attivazione neuro-ormonale⁽³⁹⁾. Per quanto le più recenti raccomandazioni suggeriscano di sospendere alcune delle classi farmacologiche con azione di antagonismo neuro-ormonale, in particolare i beta-bloccanti, l'utilizzo di ACE inibitori, sartani, betabloccanti e, in particolare, degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone sembra ben tollerato e potenzialmente efficace. I pazienti con amiloidosi cardiaca hanno un aumentato rischio protrombotico,

per cui è utile utilizzare terapia anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale indipendentemente dal punteggio CHA₂DS₂-VASc. Non esistono infine raccomandazioni specifiche sull'utilizzo dei device.

In conclusione, le terapie che agiscono sulla cascata amiloidogenica sono necessarie per prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita dei pazienti con amiloidosi ATTR. Attualmente, l'unico farmaco approvato per l'ATTR è il tafamidis, che stabilizza il tetramero di TTR e riduce l'accumulo di amiloide nei tessuti. Per i pazienti con amiloidosi ATTRv e polineuropatia, con o senza coinvolgimento cardiaco, sono disponibili diverse opzioni terapeutiche, tra cui il tafamidis, il patisiran e l'inotersen. Non è ancora chiaro se la stabilizzazione del TTR sia altrettanto efficace della soppressione della TTR circolante. D'altro canto, tutte le terapie attualmente disponibili presentano delle limitazioni intrinseche. Infatti, né il tafamidis né l'acoramidis raggiungono la stabilizzazione completa della TTR e gli agenti di knockdown genico non rimuovono completamente la TTR dal circolo. I primi risultati ottenuti con la tecnologia CRISPR/Cas9 mostrano prospettive interessanti per una potenziale cura dell'amiloidosi ATTR, poiché una singola somministrazione potrebbe eliminare il precursore amiloidogenico. Infine, l'evidenza che un anticorpo diretto contro la forma fibrillare della TTR possano rimuovere i depositi tissutali di amiloide suggerisce che, in futuro, il trattamento dell'amiloidosi ATTR potrebbe prevedere una combinazione di editing genico (per bloccare la sintesi di TTR) e anticorpi anti-TTR (per rimuovere i depositi tissutali di amiloide già presenti).

5. Gestione delle Comorbidità

Carmen Spaccarotella, Christian Basile, Errico Federico Perillo, Stefania Paolillo

Molte sono le comorbidità cardiovascolari che interessano i pazienti affetti da amiloidosi cardiaca e che spesso guidano il cardiologo ad una diagnosi di primo riscontro di amiloidosi. La gestione dell'amiloidosi cardiaca, quindi, richiede un approccio multidisciplinare, focalizzato non solo sulla malattia primaria, ma anche sulla gestione delle comorbidità associate. In questo breve paragrafo, esploreremo la gestione delle comorbidità più frequentemente associate all'amiloidosi cardiaca.

Ipotensione ortostatica

L'ipotensione ortostatica è una condizione frequente nell'amiloidosi cardiaca e può avere un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti. È caratterizzata da un calo della pressione arteriosa in posizione eretta, definita come una caduta >20 mmHg di pressione arteriosa sistolica o >10 mmHg di pressione arteriosa diastolica o entrambe, che porta a sintomi come vertigini e sincope. La gestione dell'ipotensione ortostatica nell'amiloidosi cardiaca ruota principalmente attorno a misure non farmacologiche e sintomatiche. Per alleviare i sintomi da ipotensione ortostatica, i pazienti devono essere avvisati di cambiare posizione lentamente, alzandosi da seduti o sdraiati gradualmente. Un'adeguata idratazione è essenziale ed i pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad aumentare l'assunzione di liquidi. Inoltre, l'aumento dell'assunzione di sale può aiutare ad espandere il volume plasmatico ed a migliorare la stabilità della pressione arteriosa, considerando però l'instabile equilibrio tra il tentativo di ridurre la congestione, che può occorrere nel paziente con amiloidosi cardiaca, utilizzando i diuretici e la necessità di aumentare il volume plasmatico nei pazienti con ipotensione ortostatica. Possono essere utilizzate anche calze compressive per promuovere il ritorno venoso e ridurre il calo pressorio. Gli interventi farmacologici possono essere necessari nei casi in cui le misure non farmacologiche siano insufficienti. Il fludrocortisone, un mineralcorticoide, può essere utilizzato per migliorare la ritenzione di sali e liquidi, aumentando così il volume plasmatico. La midodrina, un alfa-1 agonista, con il suo effetto vasocostrittivo, può aumentare la pressione arteriosa. Tuttavia, la prescrizione di questi farmaci va fatta con cautela a causa del potenziale di indurre ipertensione in posizione supina, una preoccupazione comune nei pazienti con amiloidosi cardiaca.

Bradiaritmie

Le bradiaritmie, soprattutto la disfunzione del nodo del seno ed i blocchi atrio ventricolari (BAV), si riscontrano frequentemente nei pazienti con amiloidosi cardiaca. Queste condizioni possono portare a sintomi come fatigue, vertigini e sincope. La gestione delle bradiaritmie nell'amiloidosi cardiaca comporta la determinazione della causa sottostante e la selezione della strategia terapeutica appropriata.

La stimolazione temporanea può essere necessaria in contesti acuti per stabilizzare i pazienti con bradiaritmie sintomatiche, soprattutto BAV avanzati, mentre la gestione

a lungo termine comporta spesso l'impianto di un pacemaker definitivo. I pacemaker bicamerali sono preferiti nei pazienti con amiloidosi cardiaca con conduzione AV intatta per mantenere la sincronia AV e migliorare l'emodinamica. In caso di BAV avanzato, i pacemaker bicamerali con funzionalità di "rate-response" possono essere utili per migliorare la gittata cardiaca durante l'attività fisica.

Occorre prestare particolare attenzione alla selezione delle impostazioni del pacemaker. Possono essere necessari limiti di frequenza inferiore più alti e ritardi AV più lunghi per compensare le frequenze cardiache ridotte tipicamente osservate nell'amiloidosi cardiaca. Visite di follow-up regolari sono essenziali per valutare il funzionamento del pacemaker ed ottimizzare la programmazione individualizzandola sul paziente.

Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) è frequentemente osservata nei pazienti con amiloidosi cardiaca. La gestione dell'FA nell'amiloidosi cardiaca, così come nella popolazione generale, prevede due obiettivi primari: il controllo della frequenza cardiaca e la prevenzione degli eventi tromboembolici.

Il controllo della frequenza cardiaca è fondamentale per ridurre al minimo i sintomi e migliorare la funzione cardiaca. La digossina è controindicata perché, legandosi alle fibrille di amiloide, si accumula in loco causando effetti tossici anche in presenza di livelli sierici in range terapeutico, così come i calcio-antagonisti non diidropiridinici sono anch'essi controindicati per il loro effetto inotropo negativo. I beta-bloccanti sono la scelta ottimale per il controllo della risposta ventricolare, da utilizzare con cautela in quanto possono ridurre la portata cardiaca senza garantire benefici in termini di rimodellamento ventricolare.

La prevenzione degli eventi tromboembolici è di fondamentale importanza nella gestione della FA. Nei pazienti con fibrillazione atriale la terapia anticoagulante orale è tassativa, considerando come il CHA₂DS₂VASC score non predica efficacemente lo stroke in questa coorte di pazienti, con alcuni autori che suggeriscono di considerare la terapia anticoagulante anche in pazienti in ritmo sinusale con disfunzione atriale documentata all'ecocardiogramma. Gli anticoagulanti orali, come il warfarin o gli anticoagulanti orali diretti, sono comunemente prescritti in questi pazienti come da regolare pratica clinica.

Stenosi aortica e TAVI

L'associazione tra amiloidosi cardiaca e stenosi aortica (SA) è un riscontro comune nei pazienti anziani affetti da SA (circa 1 su 8 ne risulta affetto)^(40,41). La prevalenza di questa comorbidità può variare a seconda delle caratteristiche della popolazione in studio e dei criteri di inclusione. Tuttavia, si è osservato che pazienti con amiloidosi cardiaca possono presentare una maggiore incidenza di stenosi valvolare aortica rispetto alla popolazione generale. Questa comorbidità è spesso associata a un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari, tra cui insufficienza cardiaca, aritmie e mortalità a lungo termine.

Fino ad oggi non esiste uno studio randomizzato né un consenso di esperti che determini la migliore gestione della amiloidosi cardiaca nei pazienti con SA; tuttavia, algoritmi diagnostici sono stati proposti al fine di facilitare il clinico in questa complicata evenienza (Figura 6).

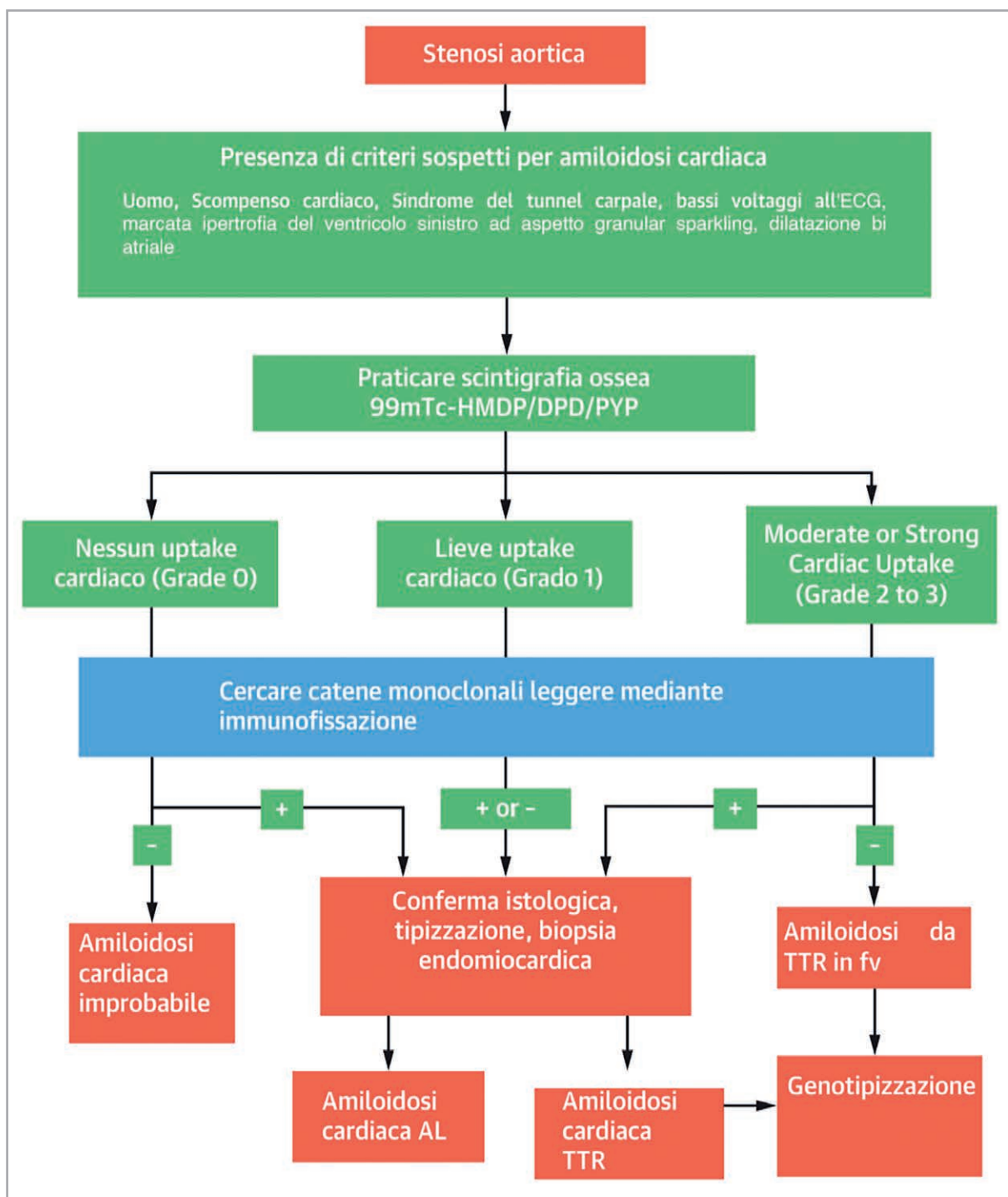


Figura 6. Algoritmo diagnostico proposto per la diagnosi di amiloidosi cardiaca in pazienti con stenosi aortica. Modificato da ref #41.

Diverse ricerche hanno indagato sulla possibile associazione tra amiloidosi e SA e da studi recenti si evince che i pazienti con amiloidosi cardiaca hanno una maggiore prevalenza di stenosi aortica rispetto alla popolazione generale. Questo suggerisce una potenziale connessione tra le due condizioni. Tuttavia, va notato che questa associazione potrebbe essere influenzata da vari fattori di confondimento e richiede ulteriori indagini.

Le evidenze sulla correlazione tra amiloidosi e stenosi aortica suggeriscono alcuni meccanismi sottostanti possibili: la deposizione di proteine amiloidi nel tessuto cardiaco può causare un'inflammatione cronica e una rigidità delle pareti cardiache, che possono contribuire allo sviluppo della SA; inoltre, la formazione di amiloide sulla valvola aortica potrebbe alterarne la struttura e la funzione, aggravandone il restringimento⁽⁴⁰⁾.

La diagnosi tempestiva e accurata di amiloidosi cardiaca è fondamentale per l'identificazione precoce dei pazienti con coinvolgimento cardiaco e per la gestione adeguata delle complicanze, incluso il trattamento della SA, ma al contempo la combinazione di SA e amiloidosi cardiaca è associata ad un peggior decorso clinico e prognosi peggiore se non appropriatamente trattata.

Dato l'elevato rischio chirurgico dei pazienti con SA e amiloidosi cardiaca concomitante, la sostituzione della valvola aortica transcateretere può essere preferita alla chirurgia in questi pazienti⁽⁴²⁾. Il ruolo della TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) nell'amiloidosi cardiaca è stato oggetto di crescente interesse nella comunità medica e scientifica. La TAVI è una procedura percutanea che prevede la sostituzione della valvola aortica mal funzionante con una nuova valvola biologica, senza la necessità di una chirurgia a cuore aperto. I primi dati ci mostrano che la mortalità ad un anno di follow-up nei pazienti con diagnosi di amiloidosi e SA trattata mediante sostituzione percutanea è stata del 23%. Il tasso di mortalità ad un anno è risultato essere più elevato nel gruppo con concomitante SA-amiloidosi cardiaca rispetto al gruppo con sola SA (24.5 vs 13.9%). La TAVI ha, comunque, migliorato rispetto alla terapia medica, la sopravvivenza dei pazienti con SA-amiloidosi cardiaca. Possiamo dunque affermare che la TAVI costituisce una valida opzione terapeutica per questa categoria di pazienti anche se la prognosi può essere peggiore rispetto alla popolazione generale affetta dalla valvulopatia in quanto le proteine amiloidi possano infiltrarsi e accumularsi anche all'interno dei foglietti della valvola bioprotesica, contribuendo ad accelerarne il deterioramento strutturale. Sono necessari ulteriori studi per determinare se i pazienti con SA-amiloidosi cardiaca avranno effettivamente una minore durata della valvola.

6. Amiloidosi ereditaria da transtiretina: counselling genetico e gestione dei carriers

Annamaria Del Franco, Roberta Mussinelli, Laura Obici, Francesco Cappelli

Basi molecolari e relazione genotipo-fenotipo

Sono state identificate oltre 140 diverse mutazioni associate ad amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv), con distribuzione geografica differente. In Italia, nelle regioni “endemiche” di Sicilia, Puglia, Lazio, Piemonte e appennino tosco-emiliano, sono presenti sette mutazioni predominanti, caratterizzate da un fenotipo cosiddetto misto, definito dalla presenza sia di interessamento cardiologico sia di danno neurologico⁽⁴³⁾.

La prevalenza dell’amiloidosi ATTRv è stimata essere uno su 100.000 individui in alcune regioni dell’Europa e degli Stati Uniti e uno su 1.000.000 in Giappone. A complicare il dato epidemiologico è la manifestazione clinica di malattia, ovvero la penetranza, che è incompleta e varia a seconda della mutazione e della popolazione considerata⁽⁴⁴⁾. La penetranza sembra infatti essere influenzata da diversi fattori. Oltre all’età, al genere e al tipo di mutazione, è possibile che intervengano anche modificatori genetici ancora non conosciuti. Per quanto riguarda l’età, l’insorgenza della malattia può essere classificata come precoce (età < 50 anni) o tardiva (≥ 50 anni). In molti paesi si osserva una distribuzione bimodale, soprattutto per la variante Val30Met - con un primo picco a circa 30 anni e un secondo picco intorno ai 60 anni⁽⁴⁴⁾. Inoltre, differenze di espressività in base al genere e al genitore che ha trasmesso la mutazione sono state osservate nelle famiglie portoghesi con mutazione Val30Met. Nello specifico, si è dimostrato un effetto di anticipazione genetica, ovvero età di esordio più precoce e progressione più rapida della malattia, quando la trasmissione è matrilineare; inoltre, l’età di insorgenza è significativamente inferiore negli uomini rispetto alle donne (con una differenza di circa 4 anni)⁽⁴⁵⁾. Infine, anche la composizione biochimica delle fibrille appare correlare con l’età di esordio e il tropismo d’organo: le fibrille di tipo B - formate solo da monomeri interi di TTR - sono associate a malattia neurologica a esordio precoce con minimo o assente interessamento cardiaco e hanno forte affinità per la colorazione rosso Congo e birifrangenza verde più brillante alla luce polarizzata. Al contrario, le fibrille di tipo A - formate da TTR intera e da frammenti C-terminali corrispondenti ai residui 49-127, sono associate a malattia a insorgenza più tardiva e a coinvolgimento cardiaco predominante, con più debole birifrangenza alla colorazione con rosso Congo. La differenza strutturale fra fibrille di tipo A e fibrille di tipo B sembra anche correlare con la diversa affinità per i traccianti scintigrafici osteotropi descritta per alcune specifiche mutazioni⁽⁴⁶⁾.

Counselling genetico e test presintomatico

La complessità delle basi molecolari della ATTRv e l'incertezza nella previsione dell'età all'esordio e della espressione fenotipica sono aspetti di particolare rilevanza nel contesto del counseling genetico presintomatico. Come per ogni patologia a trasmissione autosomica dominante e a esordio in età adulta, la diagnosi di ATTRv non ha solo un notevole impatto sul paziente affetto ma genera importanti interrogativi connessi all'ereditarietà della malattia nei familiari a rischio. La crescente disponibilità di terapie efficaci per la ATTRv massimizza i benefici del test genetico presintomatico che tuttavia non è mai privo di rischi dal punto di vista psicologico, sociale e familiare.

I prerequisiti per il test genetico presintomatico per ATTRv sono l'età adulta (≥ 18 anni), un adeguato percorso di consulenza genetica pre e post-test e la possibilità di accedere ad un centro specializzato per la presa in carico e il follow-up, anche sotto il profilo psicologico, in caso di esito positivo. La scelta di sottoporsi al test genetico presintomatico deve essere sempre personale, autonoma e successiva ad una adeguata informazione, individualizzata sulla base di specifiche esperienze, conoscenze, bisogni, aspettative, convinzioni e valori personali⁽⁴⁷⁾. Come discusso in precedenza, la comunicazione è complessa per l'eterogeneità di espressione della malattia, nonché per l'incertezza sull'età di esordio e sulla severità dei sintomi. Queste variabili, tuttavia, non devono far perdere di vista i vantaggi predittivi del test genetico soprattutto alla luce delle attuali opzioni terapeutiche. La possibilità di iniziare un trattamento precocemente e la consapevolezza della storia naturale della malattia, anche attraverso l'esperienza del familiare affetto, possono contribuire ad una migliore adesione al programma di screening esteso. In alternativa, un monitoraggio clinico a lungo termine deve essere offerto a coloro che *non* vogliano sottoporsi al test genetico predittivo.

In base al parere degli esperti, oggi si consiglia di effettuare il test genetico presintomatico circa dieci anni prima dell'età di esordio attesa in base alla storia familiare e alla specifica mutazione. La PADO (*predicted age of onset*) dipende infatti dalla specifica variante del gene TTR ma anche dall'età di insorgenza dei sintomi nei membri affetti della famiglia⁽⁴⁸⁾.

Mentre un familiare già sintomatico segue l'iter diagnostico-terapeutico del caso indice, la gestione degli individui asintomatici a rischio dovrebbe partire dai fratelli che, per vicinanza di età, potrebbero sviluppare segni di malattia in tempi relativamente brevi⁽⁴⁹⁾ (Figura 7).

Se chi ha già un'età prossima alla PADO necessita di un counselling genetico in tempi ristretti, più tempo deve essere riservato ai soggetti appartenenti alle generazioni successive, soprattutto se giovani adulti, in cui possono talvolta insorgere reazioni emotive complesse di fronte al rischio di ereditare una malattia che al momento non può essere prevenuta⁽⁵⁰⁾.

Il riscontro di una causa genetica alla base della malattia ha in generale un significativo impatto psicologico sia per il soggetto affetto sia per i suoi familiari e può avere effetti devastanti sulle dinamiche relazionali all'interno della famiglia, talvolta indipendentemente dall'esito del test. Se in caso di test positivo il soggetto può infatti sviluppare facilmente ansia e depressione, in caso di esito negativo non deve essere sottovalutata la possibile insorgenza di un sentimento di "colpa del sopravvissuto"⁽⁵⁰⁾.

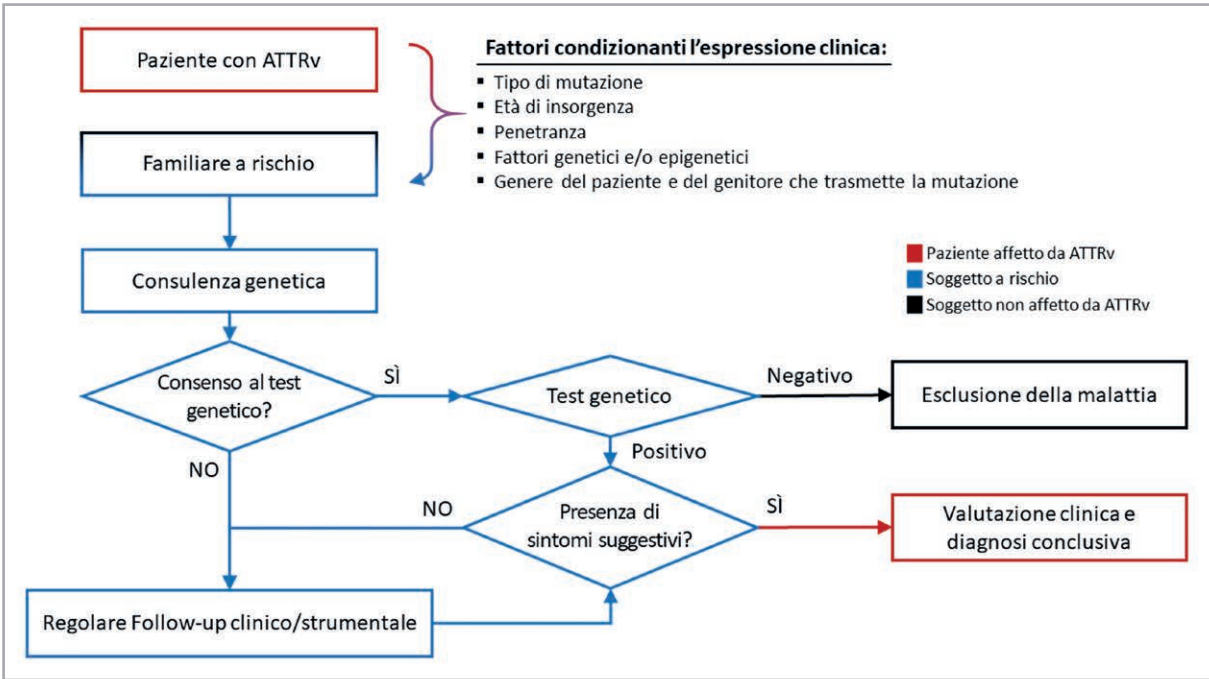


Figura 7. Diagramma di flusso diagnostico e di follow-up nel familiare a rischio

Monitoraggio clinico dei carriers

Quando un individuo asintomatico risulta positivo al test genetico deve essere impostato un monitoraggio clinico sistematico. La frequenza può essere inizialmente biennale o annuale in base all'età e poi divenire semestrale quando ci si avvicina o si supera la PADO, con controlli potenzialmente anche più ravvicinati per chi presenta un genotipo associato a una evoluzione clinica più rapida (es. Val30Met, Gly47Glu, Ser77Tyr, Glu89Gln)⁽⁴⁸⁾ (Tabella 2). Per quanto riguarda la valutazione cardiologica, è di primaria importanza che il monitoraggio dell'individuo a rischio sia effettuato

Tabella 2. Follow-up clinico del soggetto carrier di mutazione su transtiretina asintomatico

Valutazione anamnestica	Valutazione mediante ausilio di questionari per valutare insorgenza di sintomi
Valutazione cardiologica	• ECG a 12 derivazioni (bradi- o tachiaritmia) • Ecocardiogramma (disfunzione diastolica; fenotipo ipertrofico; valvulopatie; scompenso cardiaco) • Biomarcatori cardiaci (rialzo di peptidi natriuretici e troponina) • Holter ECG/pressorio *se ritenuto opportuno* (disturbi del ritmo o alterazioni del profilo pressorio) • Risonanza magnetica cardiaca *se ritenuto opportuno* (valutazione di segni di danno da accumulo subclinico) • Scintigrafia ossea *se ritenuto opportuno* (conferma di danno d'organo)
Valutazione neurologica	• Valutazione del sistema nervoso autonomo (disturbi dell'apparato gastrointestinale o genitourinario; disfunzione erettile; intolleranza ortostatica; variabilità della frequenza cardiaca, disidrosi): Sudoscan, Sympathetic Skin Response -SSR-, studio dei riflessi cardiovascolari, scintigrafia con MIBG. • Ricerca della polineuropatia sensitivo-motoria (alterazioni della sensibilità termica, dolorifica, tattile, vibratoria valutazione dei nervi cranici; esame di forza globale/ segmentaria valutazione dei riflessi tendinei profondi e dell'equilibrio; sindrome del tunnel carpale o stenosi del canale lombare): Elettroneurografia.
Valutazione nefrologica	• Monitoraggio della funzione renale, della microalbuminuria e proteinuria
Valutazione oculistica	• Valutazione delle anomalie corneali e pupillari; glaucoma ad angolo aperto; ridotta produzione lacrimale; depositi vitreali e a livello dei vasi sanguigni

ECG, elettrocardiogramma; MIBG, metaiodobenzilguanidina; SSR, Sympathetic Skin Response

da un cardiologo esperto in ATTRv. In particolare, l'elettrocardiogramma a 12 derivazioni, l'ecocardiogramma e la valutazione laboratoristica dei marcatori cardiaci (peptidi natriuretici e troponine) rappresentano il cardine della valutazione cardiologica e sono da ripetersi ad ogni controllo⁽⁴⁹⁾.

Inoltre, pur in assenza di sintomi, possono essere utili esami aggiuntivi al fine di ottenere una diagnosi precoce, come la scintigrafia ossea e/o una risonanza magnetica cardiaca⁽⁵⁰⁾. La frequenza delle indagini dipende da età, genere e mutazione. È utile ricordare che la comparsa di sindrome del tunnel carpale molto spesso anticipa di qualche anno l'esordio sistemico cardiaco e/o neurologico e può quindi essere un buon indicatore per modulare il programma di follow-up.

L'utilizzo di una biopsia non invasiva (cute, ghiandola salivare labiale minore, grasso periombelicale o tratto gastrointestinale) per il monitoraggio longitudinale dei portatori asintomatici non è unanimemente condiviso e dipende dal genotipo e dal fenotipo. Ad oggi vi sono maggiori evidenze che possa essere utile nei soggetti con fenotipo *early-onset*, in cui è possibile identificare la presenza di depositi subclinici di amiloide con significativa frequenza.

7. Imparare dai casi clinici

Marco Canepa, Pier Filippo Vianello

Un uomo di 67 anni effettua una visita cardiologica per dispnea da sforzo. Il paziente ha sempre svolto attività sportiva anche a livello agonistico (canottaggio) ed attualmente pratica regolarmente tennis singolo dalle due alle tre volte alla settimana. Negli ultimi sei mesi ha notato, tuttavia, una progressiva riduzione della sua tolleranza allo sforzo con dispnea che compare sempre più precocemente negli scambi sul campo da gioco e, pertanto, ha consultato il proprio Medico di Medicina Generale. Questo richiede alcuni esami ematochimici che risultano nella norma ad eccezione del valore di NT-proBNP che risulta essere significativamente elevato: 2763 ng/L. Un RX del torace mostra lieve cardiomegalia e lieve ma diffuso ispessimento interstiziale. Alla luce di queste alterazioni viene posto il sospetto di insufficienza cardiaca e raccomandati ulteriori accertamenti specialistici.

Alla visita cardiologica l'anamnesi patologica remota è significativa per: ipertensione arteriosa sistemica diagnosticata circa 20 anni prima, ipercolesterolemia, iperplasia prostatica benigna in follow-up clinico, gotta, malattia da reflusso gastroesofageo, pregressa appendicectomia ed intervento per decompressione di tunnel carpale bilaterale (primo intervento a destra 6 anni prima, secondo intervento a sinistra 4 anni prima). Il paziente porta in visione un ecocardiogramma effettuato 15 anni prima che riscontrava una lieve-moderata ipertrofia ventricolare sinistra (setto interventricolare/parete posteriore: 15/13 mm) e poneva una diagnosi di cuore d'atleta. La terapia abituale comprende: olmesartan/amlodipina 40/5 mg/die, allopurinolo 300 mg/die, simvastatina 20 mg/die, tamsulosina 0,4 mg/die, omperazolo 20 mg/die. Il paziente è nato in paese sull'appennino al confine tra Liguria, Toscana ed Emilia-Romagna e lavora da commerciante. In anamnesi familiare riferisce un impianto di pacemaker per cause non meglio specificate nella madre intorno ai 60 anni di età; il padre è invece deceduto in tarda età per complicanze legate ad una frattura di femore ed aveva un fratello deceduto a 38 anni come conseguenza di un incidente stradale. Ha due figli rispettivamente di 34 e 30 anni di età in apparente buona salute.

Alla valutazione clinica il paziente appare in buone condizioni generali, sostanzialmente asintomatico a riposo. All'esame obiettivo viene rilevata una pressione arteriosa sistemica di 135/80 mmHg, una frequenza cardiaca a riposo di 60 bpm e una saturazione di ossigeno del 98% in aria ambiente. L'indice di massa corporea è 22,1 kg/m². L'auscultazione polmonare risulta nella norma, l'auscultazione cardiaca evidenzia toni netti in assenza di toni aggiunti con un soffio sistolico dolce eiettivo, non irradiato, di intensità I/VI sul focolaio aortico e al mesocardio. Viene riscontrato un lieve turgore giugulare, non epatomeglia, non edemi declivi. L'esame obiettivo dell'addome è negativo. Non sono riscontrati soffi vascolari.

L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG) evidenzia: ritmo sinusale, FC: 65 bpm, conduzione atrio-ventricolare nella norma, BBS incompleto, frammentazione

del QRS nelle derivazioni precordiali anteriori, bassi voltaggi periferici, diffuse atipie della fase di ripolarizzazione (Figura 8).

Alla luce dei primi riscontri viene effettuato un ecocardiogramma con il seguente referto: ventricolo sinistro non dilatato (DTD/DTS: 44/23 mm; VTDi/VTSi: 65/30 ml/m2) caratterizzato da severa ipertrofia simmetrica, concentrica, con aspetto granulare del miocardio (SIV/PP: 21/18 mm) e frazione di eiezione conservata (FE

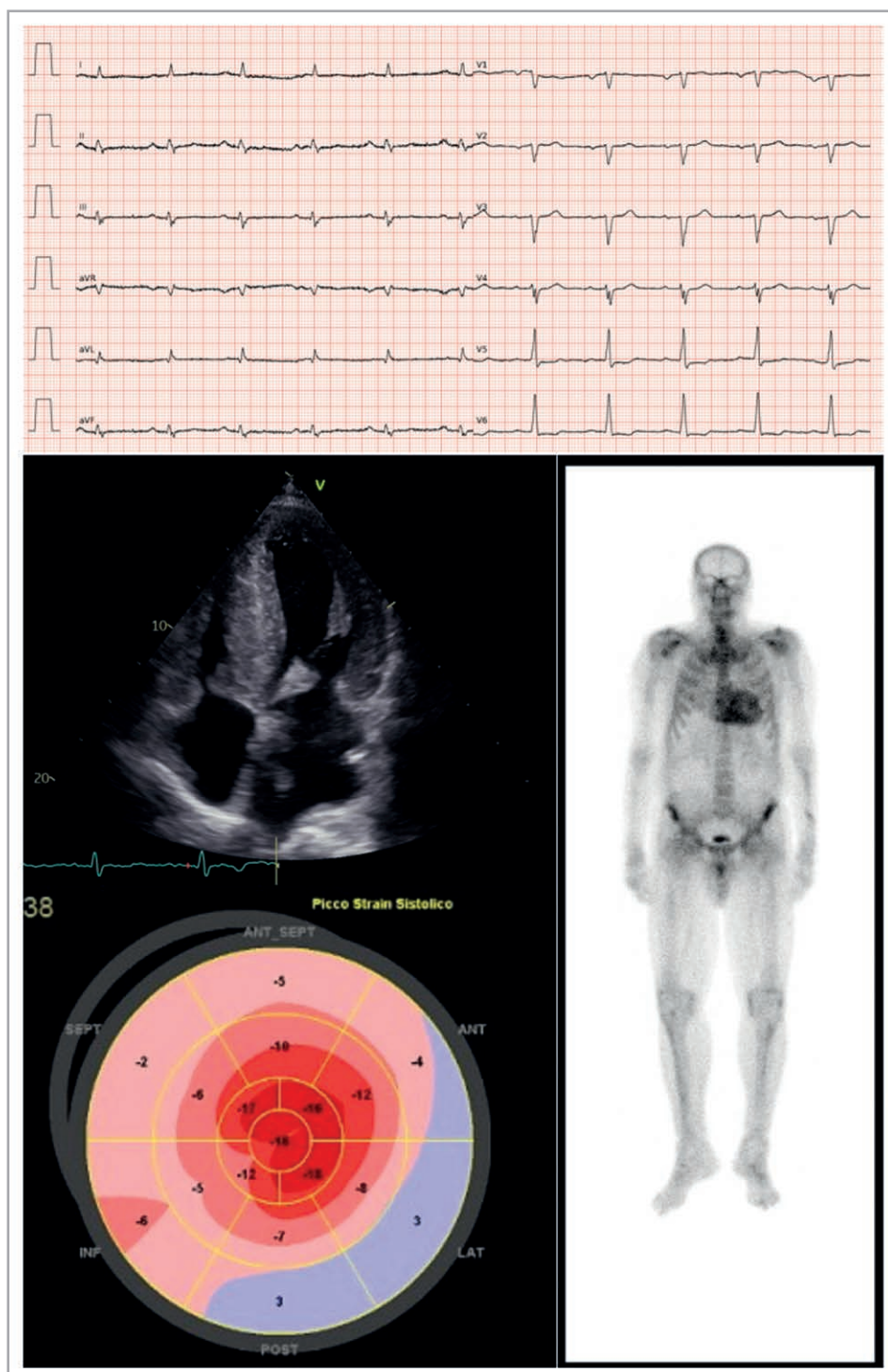


Figura 8. Caso clinico

Simpson biplana: 54%), disfunzione diastolica di grado 2 con pattern di riempimento pseudo-normale ed inversione del rapporto E/A durante manovra di Valsalva (E/A: 1,6; E/e' medio: 16). L'analisi speckle tracking riscontra una riduzione del valore di global longitudinal strain (GLS: - 11,6%) con relativo risparmio dei segmenti apicali e conseguente aumento del rapporto tra i valori di strain tra i segmenti apicali e quelli basali. Lieve ectasia dell'aorta ascendente. Dilatazione biatriale (LAVi: 54 ml/m²; area atrio destro: 23 cm²). Diffuso ispessimento dei lembi valvolari mitralici e tricuspidalici con insufficienza mitralica e tricuspidalica di grado lieve. Ventricolo destro ipertrofico con funzione sistolica longitudinale conservata (TAPSE: 21 mm; S' 0,12 m/sec). PAPs stimata 45 mmHg. Vena cava inferiore non dilatata con ridotta escursione inspiratoria da cui si stima una pressione atriale destra di 10 mmHg. Pericardio nella norma (Fig. 1).

In considerazione degli elementi anamnestici, clinici e strumentali viene posto un sospetto diagnostico di amiloidosi cardiaca. A sostegno di tale sospetto vi sono: le caratteristiche strutturali all'ecocardiografia (ipertrofia simmetrica, aspetto granulare del miocardio, ipertrofia ventricolare destra, ispessimento delle valvole atrio-ventricolari), la discrepanza tra i voltaggi osservati all'ECG e la massa miocardica (Fig. 1) ed il dato anamnestico di sindrome del tunnel carpale bilaterale. Vengono quindi richiesti esami di screening per discrasia plasmacellulare e scintigrafia con 99mTc-HMDP, contestualmente si avvia blanda terapia diuretica con torasemide 5 mg/die e spironolattone 25 mg/die. Gli esami ematochimici mostrano una gammopatia monoclonale IgG lambda, Ig/L k: 33,4 mg/L; Ig/L l: 55,6 mg/L; rapporto kappa/lambda: 0,6; immunofissazione urinaria negativa per catene leggere kappa o lambda, beta2-microglobulina: 3,1 mg/L; rapporto albuminuria/creatininuria: 38 mg/g.

La scintigrafia con 99mTc-HMDP rivela una intensa captazione miocardica del tracciante scheletrico (Perugini grado 3, Figura 8).

Il caso viene discusso in ambito multidisciplinare con i colleghi ematologi e viene posta indicazione ad eseguire una biopsia di tessuto, iniziando da un prelievo di grasso periombelicale e, se negativo, procedendo con biopsia endomiocardica. L'agoaspirato di grasso periombelicale risulta negativo per fibrille di amiloide. Si decide pertanto di procedere con biopsia endomiocardica con il seguente risultato: *depositi di materiale extracellulare positivi a colorazione rosso congo e con birifrangenza positiva alla luce polarizzata. Immunogold positivo per depositi TTR, negativo per depositi di catene leggere immunoglobuliniche.*

Alla luce dell'esito della biopsia endomiocardica si pone diagnosi di amiloidosi cardiaca TTR, viene quindi concluso l'iter diagnostico con la ricerca di varianti del gene TTR che risulta positiva per una variante Tyr78Phe. A completamento viene richiesta una valutazione neurologica che esclude un interessamento neurologico amiloidotico.

La diagnosi finale è stata quindi di amiloidosi TTR variante ad interessamento cardiaco (vATTR-CA), ed è stata avviata terapia specifica con tafamidis 61 mg/die secondo le indicazioni delle linee guida internazionali. I figli venivano successivamente sottoposti anch'essi a ricerca di varianti del gene TTR e risultavano essere entrambi negativi.

Nei mesi successivi, nonostante l'avvio di terapia specifica per amiloidosi TTR e terapia diuretica, il paziente continua a lamentare dispnea da sforzo e una saltuaria sintomatologia lipotimica sempre associata a sforzi di entità moderata-importante.

Tale sintomatologia non gli permette più di compiere la sua abituale attività sportiva. Alla rivalutazione ambulatoriale non vi sono variazioni significative dal punto di vista clinico e strumentale fatta eccezione per una lieve riduzione delle pressioni di riempimento stimate all'ecocardiografia (E/A: 0,9; E/e' medio: 11; PAPs: 35 mmHg). Data la discrepanza tra lo stato di compenso di circolo ed i rilievi strumentali sono effettuati ulteriori accertamenti. Nel sospetto di equivalente anginoso viene richiesta una TC coronarica che non mostra aterosclerosi coronarica ostruttiva come possibile causa della sintomatologia lamentata. L'ECG dinamico secondo Holter delle 24h dimostra invece ritmo sinusale di fondo per tutta la durata della registrazione, ridotta escursione cronotropa circadiana (FC max/med/min: 81/56/38 bpm), non bradiaritmie o pause di significato patologico, frequenti battiti prematuri sopraventricolari (4567/24h), alcuni battiti prematuri ventricolari (965/24h), non aritmie sopraventricolari o ventricolari ripetitive. Posto il sospetto di incompetenza cronotropa alla base del quadro clinico, è richiesto un ECG da sforzo al cicloergometro che viene terminato al carico di 100W per dispnea limitante. Al picco dell'esercizio viene registrata una frequenza cardiaca massima di 89 bpm (pari al 58% della frequenza cardiaca massima teorica per età). Con gli elementi acquisiti il caso viene discusso con i colleghi aritmologi e si pone indicazione ad impianto di pacemaker bicamerale impostato in modalità DDD-R per incompetenza cronotropa sintomatica. Successivamente all'impianto di pacemaker il paziente ha riferito un netto beneficio clinico con sostanziale remissione della sintomatologia dispnoica e ripresa delle sue attività quotidiane (compresa l'attività sportiva). Ad un follow-up di un anno e mezzo dalla diagnosi è in classe funzionale NYHA I e con un dosaggio stabile della terapia diuretica. Non sono stati registrati eventi avversi dalla terapia specifica ed al monitoraggio del dispositivo impiantato non sono state osservate aritmie ventricolari o sopraventricolari ripetitive.

BIBLIOGRAFIA

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641-54.
2. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res* 2023;118(18):3517-35.
3. Porcari A, Merlo M, Rapezzi C, Sinagra G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: An uncharted territory awaiting discovery. *Eur J Intern Med* 2020;82:7-15.
4. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(7):413-26.
5. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med* 2020;382(16):1567-8.
6. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(12):2342-2351.
7. Porcari A, Pagura L, Longo F, Sfriso E, Barbati G, Murena L, et al. Prognostic significance of unexplained left ventricular hypertrophy in patients undergoing carpal tunnel surgery. *ESC Hear Fail* 2022;9(1):751-60.
8. Porcari A, Bussani R, Merlo M, Varrà GG, Pagura L, Rozze D, et al. Incidence and Characterization of Concealed Cardiac Amyloidosis Among Unselected Elderly Patients Undergoing Post-mortem Examination, *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021;8:749523.
9. Merlo M, Pagura L, Porcari A, Cameli M, Vergaro G, Musumeci B, et al. Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from Phase 2 of the AC-TIVE study, an Italian nationwide survey. *Eur J Heart Fail* 2022;24(8):1377-86.
10. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133(24):2404-12.
11. Muchtart E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021 Mar;289(3):268-292.
12. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Sinagra G, Venneri L, et al. Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. *Circulation.* 2022 Nov 29;146(22):1657-1670.
13. Vergaro G, Aimo A, Barison A, Genovesi D, Buda G, Passino C, Emdin M. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Nov;27(17):1806-1815.
14. Pregoner-Wenzler A, Abraham J, Barrell K, Kovacovics T, Nativi-Nicolau J. Utility of Biomarkers in Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail.* 2020 Sep;8(9):701-711.
15. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, McCarthy M, Ikram A, Hanna M. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 1;214:477-81.
16. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021 Jul;14(7):e000029.
17. Phelan D, Collier P, Thavandiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012 Oct;98(19):1442-8.
18. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017 Mar;10(3):e005588.

19. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, Treibel TA, Whelan CJ, Knight DS, Kellman P, Ruberg FL, Gillmore JD, Moon JC, Hawkins PN, Fontana M. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 May;12(5):810-819.
20. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021 Apr;23(4):512-526.
21. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021 Apr;110(4):479-506.
22. Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020 Mar;36(3):322-334.
23. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFrEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020 Feb;36(2):159-169.
24. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):e7-e22.
25. Addendum to: Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Jul 6;144(1):e10.
26. Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, Inomata T, Ueda M, Kubo T, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J*. 2020 Aug 25;84(9):1610-1671.
27. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, Barison A, Vergaro G, Passino C, et al. Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr 5;79(13):1288-1303.
28. Aimo A, Castiglione V, Rapezzi C, Franzini M, Panichella G, Vergaro G, ET AL. RNA-targeting and gene editing therapies for transthyretin amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2022 Oct;19(10):655-667.
29. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.
30. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11-21.
31. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):431-443.
32. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, Rowczenio D, Gilbertson JA, Whelan CJ, Set al. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):189-199.
33. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):22-31.
34. Benson MD, Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Feigenbaum H. Safety and efficacy of a TTR specific antisense oligonucleotide in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid*. 2017 Dec;24(4):219-225.

35. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):493-502.
36. Intellia Therapeutics. Interim Data from the Cardiomyopathy Arm of Ongoing Phase 1 Study of NTLA-2001, an Investigational CRISPR Therapy for the Treatment of Transthyretin (ATTR) Amyloidosis at the American Heart Association Scientific Sessions 2022. 2022.
37. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med*. 2023 Jul 20;389(3):239-250.
38. Pucci A, Aimo A, Musetti V, Barison A, Vergaro G, Genovesi D, et al. Amyloid Deposits and Fibrosis on Left Ventricular Endomyocardial Biopsy Correlate With Extracellular Volume in Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2021 Oct 19;10(20):e020358.
39. Vergaro G, Aimo A, Campora A, Castiglione V, Prontera C, Masotti S, Musetti V, Chianca M, Valleggi A, Spini V, Emdin M, Passino C. Patients with cardiac amyloidosis have a greater neurohormonal activation than those with non-amyloidotic heart failure. *Amyloid*. 2021 Dec;28(4):252-258.
40. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC. 2019; 74(21), 2638-2651.
41. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74(21), 2638-2651.
42. Caponetti A G, Accietto A, Satri G, Ponziani A, Sguazzotti M, Massa P, et al. Screening approaches to cardiac amyloidosis in different clinical settings: Current practice and future perspectives. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Mar 9;10:1146725.
43. Russo M, Obici L, Bartolomei I, Cappelli F, Luigetti M, Fenu S, et al. ATTRv amyloidosis Italian Registry: clinical and epidemiological data. *Amyloid*. 2020 Dec;27(4):259-265.
44. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 20;8:31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31.
45. Lemos C, Coelho T, Alves-Ferreira M, Martins-da-Silva A, Sequeiros J, Mendonça D, Sousa A. Overcoming artefact: anticipation in 284 Portuguese kindreds with familial amyloid polyneuropathy (FAP) ATTRV30M. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Mar;85(3):326-30.
46. Gopal DM, Ruberg FL, Siddiqi OK. Impact of Genetic Testing in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2019 Oct;16(5):180-188.
47. Schmidt HH, Barroso F, González-Duarte A, Conceição I, Obici L, Keohane D, Amass L. Management of asymptomatic gene carriers of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2016 Sep;54(3):353-60.
48. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*. 2019 Mar;26(1):3-9.
49. Grandis M, Obici L, Luigetti M, Briani C, Benedicenti F, Bisogni G, et al. Recommendations for pre-symptomatic genetic testing for hereditary transthyretin amyloidosis in the era of effective therapy: a multicenter Italian consensus. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Dec 14;15(1):348.
50. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, Kyriakides T; European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S27-35.



1. Che cos'è la Sarcoidosi?

Martina Perazzolo Marra, Monica De Gasperi, Paolo Spagnolo, Cristina Basso

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria cronica, sistemica ad eziologia sconosciuta caratterizzata da un'iperreattività dei linfociti T helper con fenotipo CD4 e dalla presenza dei tipici granulomi non necrotizzanti formati da macrofagi, cellule epitelioidi e linfociti negli organi colpiti⁽¹⁾. La malattia colpisce prevalentemente adulti giovani o di mezza età e si manifesta nella maggior parte dei casi con una linfadenopatia ilare bilaterale, infiltrati polmonari, lesioni cutanee ed oculari⁽¹⁾, aspetti che rendono conto della sua definizione di malattia “sistemica”. La sarcoidosi rappresenta una malattia ben nota dal punto di vista pneumologico, infatti il coinvolgimento degli organi intratoracici (linfonodi, parenchima polmonare, pleura) si verifica in oltre il 90% dei casi ed è presente, talvolta in forma sub-clinica, anche nelle forme a prevalente interessamento extrapolmonare⁽¹⁾. Dal punto di vista cardiologico, la malattia presenta interessamento cardiaco clinicamente evidente nel 5% circa dei casi, ma un coinvolgimento subclinico del miocardio è probabilmente molto più frequente⁽²⁻⁴⁾.

Recentemente l'impatto clinico della sarcoidosi cardiaca (SC) in cardiologia è stato dirompente in quanto le tecniche di *imaging* multimodale hanno reso manifesto come tale patologia fosse stata misconosciuta in molti casi inquadrati come miocarditi virali o cardiomiopatia aritmogena^(2,4). Gli aspetti clinici salienti della SC riguardano infatti la presenza di aritmie cardiache (sia bradi, sia tachicardie ventricolari) e scompenso cardiaco che obbligano il cardiologo a confrontarsi con il sospetto clinico di SC in ogni circostanza in cui tali contesti clinici siano di fatto disgiunti da un contesto familiare (per esempio la cardiomiopatia aritmogena) o refrattari alle terapie convenzionale (ad esempio lo scompenso cardiaco da causa non ischemica o le miocarditi).

Epidemiologia

Considerata inizialmente una malattia cutanea (la prima descrizione di sarcoidosi risale al 1869 e si deve al dermatologo inglese Jonathan Hutchinson)⁽¹⁾, la sarcoidosi

resta ancora oggi una patologia per molti versi misteriosa, principalmente a causa dell'estrema variabilità delle sue manifestazioni cliniche, motivo per il quale i pazienti possono essere inviati inizialmente a specialisti di qualunque area medica, e per la mancanza di un *gold standard* diagnostico che rende la sarcoidosi una diagnosi di esclusione. A questo si aggiungano la mancanza di programmi di screening di massa, la diffusione in alcune aree geografiche di altre malattie granulomatose (soprattutto la tubercolosi) talvolta indistinguibili dalla sarcoidosi e il fatto che molti pazienti, secondo alcuni studi addirittura la metà, sono asintomatici e non giungono mai all'osservazione clinica ⁽⁵⁾. Tutto questo rende oltremodo difficile ottenere dati attendibili sulla reale incidenza e prevalenza della malattia. La sarcoidosi colpisce soggetti di entrambi i sessi e di tutte le razze, sebbene la sua precisa incidenza e prevalenza siano difficili da stimare ⁽⁶⁾. Ciò è dovuto principalmente all'assenza di programmi di screening radiologico di massa, alla estrema variabilità delle manifestazioni cliniche che ne rendono spesso difficile la diagnosi e alla diffusione in alcune aree geografiche di altre malattie granulomatose (soprattutto la tubercolosi) talvolta indistinguibili dalla sarcoidosi. La più alta prevalenza è stata osservata in Svezia (64 casi per 100.000) e la più bassa in Sud America, India ed Arabia Saudita (0.2 casi per 100.000), sempre con una lieve predilezione per il sesso femminile ⁽⁶⁾. La malattia è inoltre molto rara fra gli eschimesi, gli indiani del Canada, i Maori della Nuova Zelanda e nel Sud-Est asiatico. Le manifestazioni cliniche, benché molto variabili, tendono ad essere più severe ed aggressive nei soggetti di origine Afro-Caraibica. Inoltre, alcuni fenotipi clinici sono più comuni in determinate etnie; ne sono esempio l'uveite cronica e la SC nei Giapponesi, il lupus pernio - una lesione rosso violacea di consistenza dura che si osserva solitamente a livello della cute di naso, guance, orecchie e labbra ed è particolarmente resistente alla terapia - nei Portoricani e la sindrome di Löfgren, una forma acuta e generalmente benigna di sarcoidosi caratterizzata da linfadenopatia ilare bilaterale, eritema nodoso ed artralgia, negli scandinavi. Al contrario, la sindrome di Löfgren è estremamente rara nei Giapponesi ⁽¹⁾. La sarcoidosi colpisce generalmente individui di età compresa tra 20 e 40 ed è rara nei bambini e tra gli anziani ⁽⁶⁾.

Eziologia

Sebbene l'eziologia della sarcoidosi sia sconosciuta, l'ipotesi più accreditata è da riferirsi ad un agente causale che entra nell'organismo attraverso le vie aeree ^(1,6). A sostegno di questa ipotesi, una classica alveolite sarcoidea è identificabile nel lavaggio broncoalveolare (*bronchoalveolar lavage*, BAL) anche in pazienti con malattia extratoracica e senza alcuna evidenza clinica, radiologica o funzionale di malattia mediastinica o polmonare ⁽⁶⁾. Tuttavia, il dato più convincente a sostegno della trasmissibilità della sarcoidosi è rappresentato probabilmente dalla positività al test di Kveim-Siltzbach che consiste nell'inoculazione per via intradermica di un estratto proteico ricavato dalla milza o dai linfonodi di pazienti con sarcoidosi ⁽⁴⁾. Il cosiddetto "antigene di Kveim", che rimane tuttora sconosciuto, determina la formazione di un piccolo nodulo contenente i classici granulomi sarcoidei in individui affetti da sarcoidosi ma non in quelli con altre patologie o nei controlli sani. Il test di Kveim-Siltzbach non è più in uso sia per la difficoltà nella preparazione e nella standardizzazione dell'"antigene di Kveim" sia per il rischio di trasmissione di malattie infettive. Nell'ambito della eziopatogenesi della sarcoidosi, sembra che essa

sia il risultato di una complessa interazione anche tra fattori genetici ed ambientali (in gran parte sconosciuti). L'importanza della predisposizione genetica è suggerita da diverse osservazioni, tra cui la diversa frequenza e gravità della malattia a seconda delle aree geografiche e dell'etnia dei pazienti e, soprattutto, la frequente identificazione di casi di sarcoidosi familiare (cosiddetto *familial clustering*)⁽⁷⁾. Tuttavia, la sarcoidosi non è causata da una singola alterazione genetica, ma piuttosto da multiple variazioni (polimorfismi) che coinvolgono numerosi geni⁽⁷⁾. I fattori genetici sembrano anche contribuire alla variabilità fenotipica della malattia. Esiste una chiara associazione tra lo sviluppo della sarcoidosi e la presenza di alcuni antigeni del sistema HLA (*Human Leukocyte Antigens*). Tra i geni non-HLA associati ad un aumentato rischio di sviluppare la malattia, il più importante è butyrophilin-like 2 (*BTNL-2*), che ha una sequenza omologa alle molecole co-stimolatorie CD80 e CD86, e potrebbe essere coinvolto nell'attivazione incontrollata dei linfociti T attraverso un'azione di co-stimolazione^(1,7).

Patogenesi

La sarcoidosi è una patologia immunologica, mediata da linfociti T-helper con fenotipo CD4 e da cellule di derivazione monocito-macrofagica⁽⁶⁾. Queste cellule si accumulano nei siti di malattia, principalmente il polmone, e si organizzano a formare i tipici granulomi non necrotizzanti. I granulomi sarcoidei appaiono come piccoli, ben organizzati, aggregati di macrofagi, cellule epitelioidi e linfociti che tendono a confluire formando noduli del diametro di pochi mm. I granulomi hanno la funzione di limitare la diffusione dell'agente patogeno, circoscrivere l'infiammazione e proteggere i tessuti circostanti. Nei modelli sperimentali, la flogosi granulomatosa cessa con l'eliminazione dell'antigene. Al contrario, se l'antigene non viene eliminato - ad esempio a causa della sua scarsa solubilità e degradabilità - e la stimolazione antigenica persiste, i linfociti T attivati, attraverso la produzione di fattori chemiotattici e di attivazione cellulare determinano un ulteriore accumulo di macrofagi che possono differenziarsi in cellule epitelioidi (cellule voluminose con nucleo pallido e citoplasma abbondante) oppure fondersi dando origine a cellule giganti multinucleate⁽⁴⁾. Nel granuloma le cellule epitelioidi e le cellule giganti multinucleate sono circondate da una rima di linfociti T e da scarsi linfociti B⁽⁴⁾. Aree di necrosi e fibrosi possono anche essere presenti. Nella sarcoidosi i linfociti T sono attivati, come dimostrato dall'aumentata espressione sulla loro superficie cellulare dei recettori per l'IL-2, dal rilascio spontaneo di IL-2 ed interferone- γ (IFN- γ) e dall'aumentata espressione di numerosi marcatori di attivazione, tra cui CD69, HLA-DR e CD25⁽¹⁾. L'attivazione linfocitica, così come quella macrofagica, è *compartimentalizzata*, cioè limitata ai siti di malattia. Il fatto che la risposta immune nella sarcoidosi sia caratterizzata dalla presenza negli organi affetti di cellule CD4+ in grado di produrre IFN- γ , unitamente all'osservazione che l'IFN- γ svolge un ruolo essenziale nel mantenimento della flogosi granulomatosa nei modelli animali, supporta l'ipotesi classica che la sarcoidosi sia una malattia mediata dalle cellule T helper di tipo 1.

Anatomia patologica. La caratteristica anatomopatologica distintiva della sarcoidosi è il granuloma, un agglomerato più o meno circoscritto di istiociti epitelioidi, generalmente associati a cellule giganti multinucleate⁽¹⁾. Gli istiociti hanno tipicamente un citoplasma abbondante leggermente eosinofilo e nuclei vescicolari ovali o reniformi. All'interno del granuloma si possono trovare linfociti, occasionalmente plasmacellule

e raramente neutrofili ed eosinofili. Nelle cellule del granuloma, specialmente all'interno delle cellule giganti multinucleate, si possono spesso osservare delle inclusioni citoplasmatiche, tra cui i corpi asteroidi, i corpi lamellati di Schaumann e particelle birifrangenti di ossalato di calcio. Sebbene i granulomi sarcoidei siano per definizione non necrotizzanti, aree di necrosi più o meno estese si osservano in una percentuale di casi compresa tra il 5 e il 40%. Col tempo, i granulomi possono risolversi completamente oppure evolvere verso una fibrosi progressiva. In quest'ultimo caso i fibroblasti si dispongono nelle zone periferiche del granuloma, da dove appunto la fibrosi ha inizio. Nel polmone i granulomi si localizzano prevalentemente nel tessuto interstiziale peribroncovascolare, settale interlobulare e subpleurico. Inizialmente, essi sono separati e appaiono istologicamente attivi; col progredire della malattia tendono invece a confluire associandosi alla fibrosi determinando un ispessimento interstiziale più o meno diffuso. Il coinvolgimento linfonodale, anch'esso pressoché universale, consiste nella sostituzione del linfonodo da parte dei granulomi. Così come nell'interessamento polmonare, inizialmente i granulomi sono separati e appaiono attivi; col tempo invece tendono a confluire ed evolvere in fibrosi. A livello cardiaco, la localizzazione tipica delle lesioni è multifocale, con frequente coinvolgimento del setto interventricolare nella porzione basale, costituendo quindi il substrato anatomopatologico del blocco atrio-ventricolare spesso riscontrato all'ECG dei soggetti affetti; inoltre, si può verificare il coinvolgimento anche della parete libera del ventricolo destro e del ventricolo sinistro. Anche nella SC i granulomi possono assumere un aspetto confluyente, con eventuale risoluzione dell'infiammazione e presenza esclusiva di estesa fibrosi cicatriziale⁽⁸⁾. Gli aspetti istologici tipici della SC che permettono la diagnosi differenziale con altre patologie caratterizzate da fibrosi sostitutiva (come la cardiomiopatia aritmogena) sono il frequente coinvolgimento del setto interventricolare (soprattutto nella porzione basale) e il più raro interessamento del ventricolo destro⁽⁹⁾ (Figura 1).

Evoluzione/Storia naturale

In oltre il 60% dei pazienti, la sarcoidosi si risolve nell'arco di 2-5 anni; nel resto dei pazienti la malattia diviene cronica con possibile evoluzione verso la fibrosi. I fattori che determinano l'esito della flogosi granulomatosa sono in gran parte sconosciuti. Tuttavia, IL-8, IL-12 e TNF- α sembrano contribuire in maniera decisiva al perpetuarsi del processo granulomatoso e i loro livelli sono aumentati nella sarcoidosi cronica; al contrario, l'IL-10, una potente molecola antinfiammatoria, è in grado di limitare l'estensione della flogosi ed è associata ad un miglior controllo della malattia. Come accennato in precedenza, non è chiaro perché alcuni pazienti abbiano una risoluzione spontanea della malattia mentre altri sviluppino una fibrosi irreversibile.

Manifestazioni cliniche

Originariamente descritta come malattia cutanea, la sarcoidosi può interessare ogni organo, anche se le manifestazioni polmonari sono di gran lunga le più frequenti e l'RX del torace è anormale nella quasi totalità dei pazienti^(1,2). In generale, la prevalenza dei sintomi varia in base al metodo con cui viene diagnosticata la malattia, essendo più bassa tra i soggetti sottoposti a radiografie routinarie nell'ambito di programmi di screening (e nei quali quindi la malattia viene diagnosticata in modo fortuito) e più

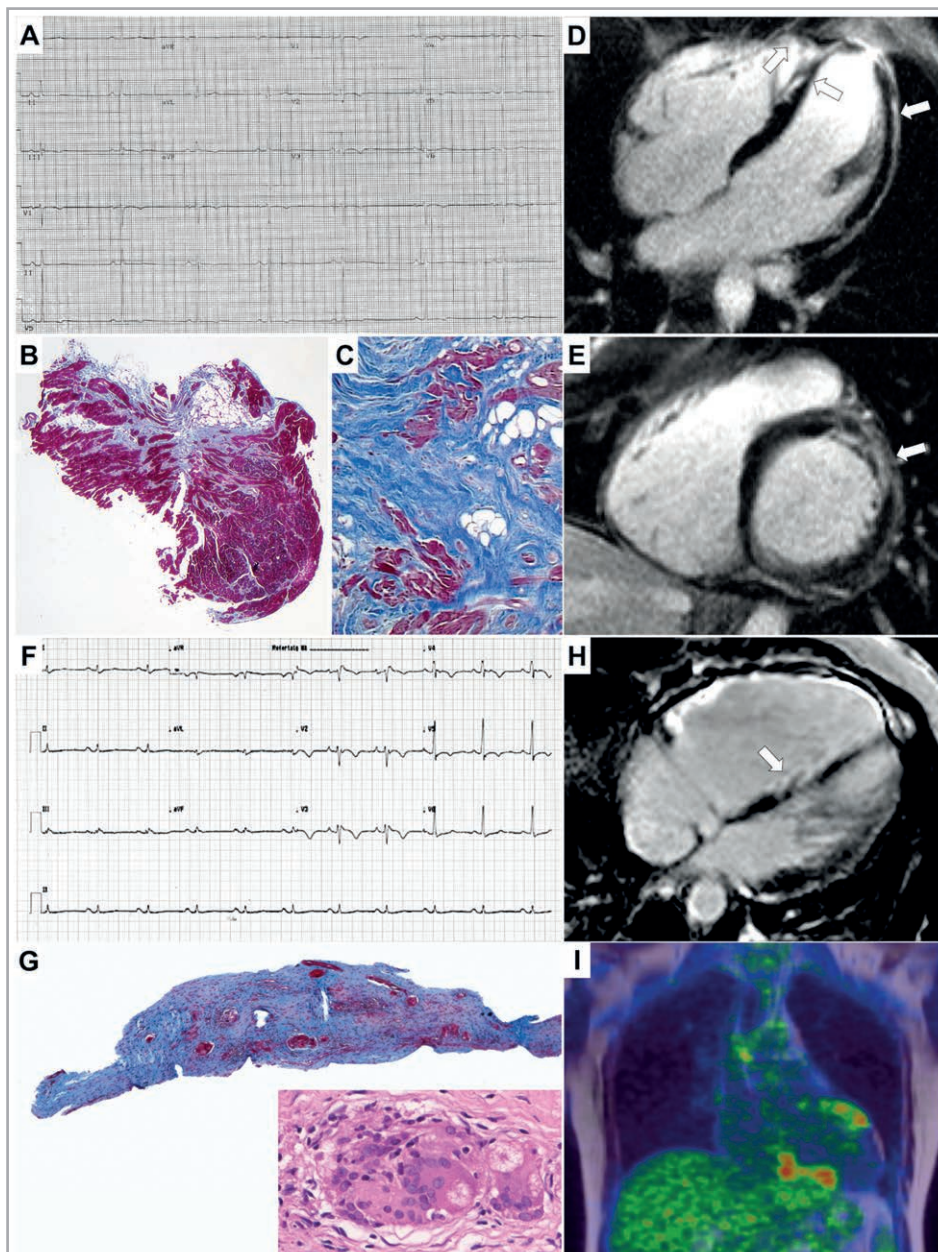


Figura 1. Diagnosi differenziale tra sarcoidosi cardiaca e cardiomiopatia aritmogena.

A-E) Paziente affetto da cardiomiopatia aritmogena.

A) L'ECG evidenzia l'inversione delle onde T da V1 a V5; B-C) la biopsia endomiocardica dimostra la presenza di fibroadiposi sostitutiva con miocardio residuo pari al 58% nel frammento illustrato; D-E) la risonanza magnetica con contrasto permette di rilevare un late gadolinium enhancement (LGE) all'apice del ventricolo destro e alle pareti laterale e inferiore del ventricolo sinistro, oltre al coinvolgimento del setto interventricolare medio-apicale (frecche bianche). F-I) Paziente affetto da sarcoidosi cardiaca. F) L'ECG è patologico, con presenza di onde T negativa da V1 a V5, blocco di branca destra completo, onde epsilon in V2-V3 e bassi voltaggi; G) l'esecuzione della biopsia endomiocardica permette di dimostrare la presenza di granulomi sarcoidei associati a diffusa fibrosi sostitutiva; H) a differenza del caso precedente, il coinvolgimento del setto interventricolare basale risulta evidente alla risonanza magnetica con contrasto (freccia bianca); I) lo stato infiammatorio attivo è dimostrato anche dalla positività a livello miocardico dell'imaging con tomografia a emissione di protoni.

Modificata da JACC Cardiovasc Imaging 2021.

elevata tra coloro i quali necessitano di esami biotipici per la diagnosi.

L'esordio clinico e la prognosi variano da forme di malattia benigne ed autolimitanti, che si osservano in circa il 60% dei pazienti, fino alla fibrosi polmonare e alla grave insufficienza d'organo. Le manifestazioni cliniche si sviluppano generalmente in maniera insidiosa e si accompagnano a sintomi costituzionali quali febbre, calo ponderale, spossatezza e malessere generale ⁽²⁾. Un'insorgenza acuta dei sintomi con febbre, eritema nodoso, linfadenopatia ilare bilaterale ed artralgia, che configurano la sindrome di Löfgren, è associata ad una prognosi pressoché invariabilmente eccellente, con remissione spontanea. Al contrario, alcuni fattori quali l'etnia afro-caribica, l'esordio di malattia dopo i 40 anni, l'ipercalcemia, la splenomegalia, gli stadi radiografici II-III-IV di malattia, l'uveite cronica ed il lupus pernio sono associati ad un decorso cronico e ad una meno favorevole. La mortalità oscilla tra l'1 ed il 5% secondo le casistiche più attendibili; da notare che la causa di morte più comune è attribuibile all'insufficienza respiratoria negli Stati Uniti e all'interessamento cardiaco in Giappone.

Interessamento d'organo

Polmoni. Il coinvolgimento degli organi intratoracici (linfonodi, parenchima polmonare, pleura) si verifica in oltre il 90% dei casi ed è presente, talvolta in forma sub-clinica, anche nelle forme a prevalente interessamento extrapolmonare ⁽²⁾. I sintomi più comuni sono la tosse secca e la dispnea mentre l'emoftoe, il dolore toracico e i sintomi legati all'interessamento pleurico sono rari. L'esame obiettivo toracico può essere normale anche in presenza di estesi infiltrati polmonari; più raramente si apprezzano crepitii teleinspiratori. Le prove funzionali respiratorie, che possono evidenziare difetti di tipo ostruttivo, restrittivo o misto, sono invece alterate solo in una minoranza dei casi. Le prove di funzionalità respiratoria evidenziano tipicamente un difetto ventilatorio di tipo restrittivo, con riduzione dei volumi polmonari (capacità vitale e capacità polmonare totale) e della capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DL_{CO}). Tuttavia, si possono anche osservare un deficit ventilatorio misto (ostruttivo e restrittivo), un deficit esclusivamente ostruttivo oppure una riduzione isolata della DL_{CO} .

Cuore. Un interessamento cardiaco clinicamente evidente si osserva nel 5% circa dei casi, ma un coinvolgimento subclinico del miocardio è probabilmente molto più frequente ^(1,3,4). Il sistema cardiovascolare può essere interessato direttamente o indirettamente. Il coinvolgimento diretto consiste in una infiltrazione granulomatosa, della quale la sede elettiva è il setto interventricolare, che può manifestarsi con aritmie parossistiche, insufficienza ventricolare sinistra, alterazioni valvolari e morte improvvisa. Il coinvolgimento indiretto invece è rappresentato dall'ipertensione arteriosa polmonare e dal cuore polmonare secondari alla fibrosi parenchimale, all'ipossiemia o alla compressione dei vasi polmonari da parte di linfonodi ilari o mediastinici ingranditi. La risonanza magnetica cardiaca (*cardiac magnetic resonance*, CMR) e la tomografia a emissione di protoni (*positron emission tomography*, PET) possono evidenziare aspetti suggestivi ma non diagnostici di interessamento cardiaco e solo la diagnosi istologica mediante biopsia endomiocardica ⁽¹⁰⁾, seppure integrata con l'*imaging* per ridurre il *sampling error*, permette di raggiungere la diagnosi definitiva, soprattutto nei casi di SC isolata senza coinvolgimento di altri organi.

In conclusione la sarcoidosi è una malattia multisistemica infiammatoria il cui

l'outcome è profondamente segnato dal coinvolgimento cardiaco che avviene in circa il 5% di tutti i casi.

Le principali manifestazioni cliniche cardiologiche sono sostanzialmente disturbi della conduzione atrio-ventricolare, aritmie cardiache e scompenso cardiaco, di fatto ponendola in diagnosi differenziale con la cardiomiopatia aritmogena e con altre forme di cardiomiopatie infiammatorie. La diagnosi istologica di malattia è possibile solo grazie all'impiego dell'*imaging* multimodale che nella SC comprende CMR e PET. La diagnosi di certezza di tale patologia è di fondamentale importanza anche dal punto di vista della stratificazione del rischio aritmico; la sua presenza andrebbe sospettata in ogni caso di aritmia ventricolare, una volta esclusa la causa coronarica o geneticamente determinata, in assenza di familiarità. Il cardiologo clinico quindi deve conoscere e tenere a mente questa patologia nella pratica quotidiana, di concerto con lo pneumologo.

2. Come fare la diagnosi?

Giacomo Tini, Marco Canepa

Si stima che più del 25% dei pazienti affetti da sarcoidosi abbia un coinvolgimento cardiaco. Tuttavia, esso è frequentemente silente, e solo nel 5% dei casi il coinvolgimento cardiaco è clinicamente manifesto ⁽¹¹⁾. La sintomatologia con cui si può presentare la sarcoidosi cardiaca (SC) è variabile, ed influenzata dalla fase della malattia (i.e., dal grado di infiammazione) e dall'estensione del coinvolgimento cardiaco ^(12,13). È importante sottolineare come la sintomatologia cardiaca sia di solito prevalente su quella extra-cardiaca ⁽¹²⁾. La SC ha manifestazioni prevalentemente aritmiche, che possono spaziare dai disturbi della conduzione (come blocchi atrioventricolari), alle aritmie ventricolari, alla morte cardiaca improvvisa ⁽¹¹⁻¹³⁾. Meno frequentemente, e tipicamente quando il coinvolgimento cardiaco è esteso, la SC può presentarsi con segni e sintomi di scompenso cardiaco ⁽¹³⁾.

Così come le manifestazioni cliniche della SC possono essere eterogenee, allo stesso modo non esistono reperti strumentali patognomonic della malattia. L'ECG è virtualmente sempre alterato in presenza di SC, ma le alterazioni spaziano dall'allungamento dei tempi di conduzione atrioventricolare e/o intraventricolare ad anomalie della ripolarizzazione alla presenza di onda epsilon ⁽¹²⁻¹⁴⁾. All'ecocardiogramma si osservano frequentemente alterazioni a livello del setto interventricolare, con aree ipertrofiche ed aree assottigliate; possono inoltre riscontrarsi anomalie della cinetica, anche a livello del ventricolo destro ⁽¹⁴⁾ (Tabella 1). In alcuni casi, le alterazioni ecocardiografiche possono mimare un quadro di cardiomiopatia ipertrofica o di cardiomiopatia dilatativa-aritmogena. Inoltre, alla risonanza magnetica cardiaca sono tipicamente presenti aree di *late gadolinium enhancement* (LGE) multifocali, a distribuzione non ischemica, "patchy" (i.e., in sede intramiocardica) o subepicardica ^(11,12). La tomografia ad emissione di positroni (PET) con fluorodesossiglucosio è un esame utile non solo all'interno dell'iter diagnostico della SC, ma anche per valutare le fasi

Tabella 1. Possibili anomalie ECG ed ecocardiografiche nei pazienti con sarcoidosi cardiaca.

Elettrocardiogramma a 12 derivazioni	Ecocardiogramma
Blocco atrioventricolare di qualsiasi grado	Disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione del ventricolo sinistro <50%)
QRS frammentato o prolungato	Inspessimento o assottigliamento della parete ventricolare sinistra
Blocco di branca completo	Acinesia o discinesia locale
Anomalie dell'onda Q	Aneurisma del ventricolo sinistro
Inversione delle onde T	Riduzione dello strain longitudinale globale del ventricolo sinistro
Battiti prematuri ventricolari frequenti o tachicardie ventricolari non sostenute	Dilatazione del ventricolo destro e riduzione dello strain ventricolare destro

di attività e remissione della malattia. Anch'essa, tuttavia, non presenta un quadro patognomonico, ma permette soltanto di visualizzare aree di infiammazione attiva; va sottolineato che questa tecnica è inficiata dal rischio di falsi positivi legati alla inadeguata preparazione all'esame (i.e., non ottimale soppressione del fisiologico uptake di fluorodesossiglucosio a livello cardiaco con la preparazione dietetica)⁽¹³⁾.

Il *gold standard* per la diagnosi di SC rimane la conferma istologica della presenza di granulomi non necrotizzanti alla biopsia endomiocardica. Anche questo esame presenta però delle limitazioni: in particolare la bassa sensibilità, legata alla natura multifocale della patologia, che determina una soglia diagnostica ridotta, compresa tra il 25% (quando la biopsia non è guidata) e il 50% (se la biopsia è eseguita in aree che hanno mostrato alterazioni alla PET o alla risonanza magnetica cardiaca)^(12,13). Ne deriva che la biopsia endomiocardica non è usata routinariamente per la diagnosi di SC, ed è anzi riservata a quei casi in cui non è presente una evidenza biotipica extra-cardiaca di sarcoidosi⁽¹²⁾. La maggior parte dei casi ricade infatti in questo ultimo scenario, e la diagnosi di SC è basata (in aggiunta alla conferma biotipica extra-cardiaca) sulla presenza di più criteri clinici e strumentali, e sull'esclusione di altre cause cardiache che possano giustificare il quadro clinico⁽¹²⁻¹⁴⁾. Nel 2014 è stato pubblicato un documento di consenso della Heart and Rhythm Society (HRS) che propone i seguenti criteri di diagnosi di SC senza necessità di biopsia endomiocardica (Tabella 2)⁽¹¹⁾:

1. conferma istologica di sarcoidosi extra-cardiaca
 2. almeno una delle seguenti caratteristiche: i. una cardiomiopatia o una alterazione della conduzione elettrica atrioventricolare responsiva a terapia con immunosoppressione e/o steroidi; ii. riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 40%, non altrimenti spiegata; iii. tachicardia ventricolare sostenuta (sia spontanea che indotta), non altrimenti spiegata; iv. blocco atrioventricolare di II grado tipo 2 o di III grado; v. captazione cardiaca positiva alla PET con fluorodesossiglucosio; vi. presenza di LGE alla risonanza magnetica cardiaca (in un pattern compatibile con la SC); vii. positività alla scintigrafia al gallio
 3. esclusione di altre cause cardiache che possano giustificare il quadro clinico.
- Non esistono chiari dati in favore di uno screening routinario per la SC nei pazienti con nota sarcoidosi extra-cardiaca. Il documento di consenso HRS consiglia di indagare la possibile presenza di SC nei pazienti con nota sarcoidosi extra-cardiaca solo in caso di sintomi e/o alterazioni elettrocardiografiche e/o ecocardiografiche suggestive^(11,13). Di fatto, va tenuto conto che in presenza di coinvolgimento cardiaco

Tabella 2. Criteri della Heart Rhythm Society per la diagnosi di sarcoidosi cardiaca.

1. Diagnosi istologica da tessuto miocardico: Diagnosi definitiva di sarcoidosi cardiaca Richiede la presenza di granulomi non-necrotizzanti in assenza di cause alternative
2. Diagnosi clinica da studi invasivi e non invasivi: Probabile sarcoidosi cardiaca Richiede la diagnosi istologica di sarcoidosi extracardiaca e la presenza di uno o più dei seguenti: - Cardiomiopatia o blocco atrioventricolare responsivo ad immunosoppressione; - Riduzione non spiegata della frazione di eiezione ventricolare sinistra (<40%); - Tachicardia ventricolare sostenuta non spiegata; - Blocco atrioventricolare di II grado (Mobitz tipo 2) o di III grado; - Uptake patchy alla PET con fluorodesossiglucosio - Late gadolinium enhancement alla risonanza magnetica cardiaca - Positivo uptake alla scintigrafia con gallio

PET, tomografia ad emissione di positroni.

la sarcoidosi può presentare blandi sintomi extra-cardiaci (o non presentarne affatto). Pertanto, è più comune che il sospetto ed il conseguente iter diagnostico per la SC sorgano in determinati scenari clinici. Tra questi, vale la pena sicuramente citare le tachicardie ventricolari ‘idiopatiche’, soprattutto se tali aritmie appaiono polimorfe a studio di inducibilità, e/o si associano ad aritmie ipocinetiche, in particolare blocchi atrioventricolari avanzati⁽¹⁷⁾. Gli stessi blocchi atrioventricolari avanzati meritano particolare attenzione se riscontrati in pazienti con età inferiore ai 55-60 anni^(14,17). Più in generale, le anomalie della conduzione atrioventricolare (di qualsiasi grado) sono un utile indizio nella diagnosi differenziale della SC con la cardiomiopatia aritmogena e con la miocardite^(11,13). Oltre ai blocchi atrioventricolari, più comuni nella SC, la presenza di LGE a livello del setto interventricolare e con coinvolgimento del ventricolo sinistro è stato citato come elemento di particolare rilievo che possa distinguerla dalla cardiomiopatia aritmogena⁽¹¹⁾. Tuttavia, questa considerazione deriva da una analisi che ha valutato esclusivamente pazienti con la ‘classica’ cardiomiopatia aritmogena *right-dominant* (i.e., del ventricolo destro)⁽¹¹⁾. I fenotipi di cardiomiopatia aritmogena con coinvolgimento del ventricolo sinistro, sempre più comunemente individuati nella pratica clinica, possono presentare alla risonanza magnetica cardiaca le alterazioni sopra citate, e quindi rendere la diagnosi differenziale ancora più complessa. È pertanto chiaro che in questi casi è necessaria una valutazione approfondita e multi-modale, che si avvalga non solo di tecniche diagnostiche di secondo o terzo livello, ma non dimentichi considerazioni più ‘semplici’ ed ‘immediate’ come l’anamnesi familiare e lo screening cardiologico dei parenti di I grado^(18,19). Anche nel caso della diagnosi differenziale della SC con la miocardite, la risonanza magnetica cardiaca non offre elementi patognomonicamente utili, ed è di nuovo la clinica (sia in termini di presentazione che di decorso) che può aiutare a indirizzare la distinzione tra queste due condizioni³.

Per concludere, anche nel caso della sarcoidosi è necessario applicare quell’approccio “*cardiomyopathy-oriented*”^(15,16) che di fronte a specifiche presentazioni cliniche, tipicamente aritmiche, faccia valutare dettagli peculiari (i.e., *red flags*) e induca a porre il sospetto di SC.

3. La terapia della sarcoidosi

Alida L.P Caforio, Renzo Marcolongo, Andrea S. Giordani

Per la sarcoidosi cardiaca (SC), i corticosteroidi sono il trattamento medico *gold standard* di prima linea^(20,21), così come per le altre forme di miocardite biotpicamente provata virus-negativa^(22,23). L’utilizzo di corticosteroidi può essere previsto inizialmente in forma di somministrazione endovenosa in boli, soprattutto nei casi in cui la malattia si presenti con instabilità emodinamica e/o aritmie refrattarie. I corticosteroidi possono essere efficacemente combinati con altri farmaci immunosoppressori, sia con lo scopo di ottenere un effetto immunosoppressivo sinergico, sia per poter ridurre la dose totale di steroidi⁽²⁴⁾. Nei rari casi in cui il paziente non risponda alla terapia steroidea di prima e/o seconda linea (forme refrattarie) è necessario verificare in primo luogo l’assenza di un errore diagnostico, ma anche l’effettiva *compliance* del

paziente al trattamento, o ancora l'effettiva presenza di lesioni granulomatosi attive suscettibili di risposta terapeutica, in quanto la fibrosi miocardica, quale esito del processo infiammatorio granulomatoso, è di per sé irreversibile⁽²⁵⁾. Se si conferma la diagnosi di sarcoidosi cardiaca refrattaria, è necessario valutare su base individuale le terapie di terza linea.

L'indicazione principale all'inizio della terapia immunosoppressiva nella SC è generalmente costituita dalle manifestazioni cliniche classiche (es. aritmie ipo/ipercinetiche determinanti instabilità emodinamica, o disfunzione cardiaca refrattaria alla terapia medica standard) associate ad evidenza di infiammazione attiva alla biopsia endomiocardica o a metodiche di *imaging* non invasivo (ovvero tomografia ad emissione di positroni - PET e/o risonanza magnetica cardiaca - RMC)⁽²⁴⁾. L'obiettivo della terapia immunosoppressiva nella sarcoidosi cardiaca è di interrompere il processo miocardico attivo nei granulomi sarcoidei, e quindi potenzialmente prevenire la progressione del processo infiammatorio che evolve in esiti cicatriziali, i quali possono determinare aritmie, difetti di conduzione e disfunzione ventricolare⁽²¹⁾. Nei casi di SC subclinica (es. interessamento cardiaco riscontrato incidentalmente in pazienti con sarcoidosi sistemica con forme di esordio non cardiache) e nei casi di preservata frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), il beneficio della terapia immunosoppressiva non è attualmente provato da robuste evidenze, e la scelta di iniziare una terapia immunosoppressiva deve essere guidata dall'entità dell'infiammazione miocardica, dall'eventuale coinvolgimento multiorgano e dal rapporto rischio/beneficio della terapia, mediante un approccio individualizzato basato sul singolo paziente⁽²⁶⁾. A livello sistemico, in circa due terzi dei casi, la sarcoidosi va incontro ad una risoluzione spontanea senza alcun trattamento, ma nei casi di interessamento cardiaco sintomatico una terapia di prima linea è sempre indicata. Numerosi studi hanno riportato che la presenza di arresto cardiaco e disfunzione ventricolare prima dell'inizio del trattamento con corticosteroidi è il fattore prognostico più importante nella sarcoidosi cardiaca, indicando che in tali casi è cruciale che la terapia steroidea sia il più precoce possibile⁽²⁰⁾.

Per quanto concerne lo schema terapeutico (Tabella 3), esso deve essere modulato sulla base della gravità delle manifestazioni cliniche, sia a livello cardiaco che sistemico; pertanto, non esiste un protocollo standardizzato di terapia riconosciuto

Tabella 3. Possibili anomalie ECG ed ecocardiografiche nei pazienti con sarcoidosi cardiaca.

Linee terapeutiche	Schema terapeutico	Note
Terapia di prima linea: corticosteroidi	· Metilprednisolone in bolo ev (500-1000 mg al giorno per 2-3 giorni) · Prednisone per os (dose iniziale circa 1 mg/kg/giorno) · Scalo graduale del prednisone fino ad una dose di mantenimento (5-10 mg/die) per 6-9 mesi	· Terapia "gold standard" · La dose ed il dosaggio della terapia devono essere individualizzati sulla base di una valutazione cardiologica multiparametrica e del coinvolgimento sistemico della sarcoidosi
Terapia di seconda linea: farmaci antireumatici modificatori di malattia (DMARDs) e immunosoppressori standard	· Idrossiclorochina (400 mg/giorno) · Metotrexato (10-20 mg a settimana) · Azatioprina (100-150 mg/giorno) · Micofenolato mofetile (1,0-2,0 g/giorno) · Ciclofosfamide in bolo ev (500-1000 mg ogni 3-4 settimane)	· Gli immunosoppressori di seconda linea da considerare in associazione ai corticosteroidi nei casi in cui la malattia non sia responsiva alla terapia di prima linea
Terapia di terza linea: farmaci biologici	· Infliximab (5 mg/kg a intervalli temporali crescenti) · Adalimumab (40 mg ogni 2 settimane) · Rituximab (75 mg/m² ogni settimana per 4 settimane, oppure 1 g il 1 giorno, poi al XV e poi ogni 4-6 mesi)	· L'uso "off-label" è da considerare in casi selezionati di sarcoidosi cardiaca refrattaria

a livello internazionale. La prima linea di trattamento con corticosteroidi prevede generalmente l'impiego del prednisone in monoterapia al dosaggio iniziale di circa 1 mg/kg di peso al giorno per os; tuttavia, come precedentemente accennato, la presenza di insufficienza cardiaca rapidamente progressiva, di aritmie ventricolari refrattarie e/o di estesi segni di infiammazione miocardica alla PET possono giustificare l'utilizzo di boli di metilprednisolone (al dosaggio di 500-1000 mg/giorno in 2-3 giorni consecutivi) e/o l'aggiunta anticipata di un ulteriore farmaco immunosoppressore. Una volta ottenuta una soddisfacente e stabile risposta clinica, documentata mediante stretto follow-up clinico-strumentale, il dosaggio di steroide per os è gradualmente scalabile nell'arco di 6-9 mesi fino ad una dose di mantenimento di 5-10 mg/giorno di prednisone. Nei casi in cui l'inizio della terapia steroidea avvenga in forma di boli ev o comunque a dosaggio immunosoppressivo, può essere necessario un monitoraggio delle aritmie in ambiente ospedaliero (es. mediante telemetria), in quanto alcuni studi hanno riportato un iniziale, paradossale peggioramento del *burden* aritmico in concomitanza dell'inizio della terapia steroidea; inoltre, l'effetto dei corticosteroidi sulle aritmie ventricolari non è sempre scontato⁽²⁰⁾.

L'indicazione all'aggiunta di un secondo farmaco è costituita dalla risposta insufficiente alla sola terapia steroidea o dalla necessità di introdurre un agente risparmiatore di steroidi per minimizzare la comparsa dei loro effetti collaterali (osteoporosi, aumento di peso, alterazioni dell'umore e del comportamento, diabete mellito iatrogeno, infezioni, ecc.) secondari anche a protratte terapie di mantenimento a basso dosaggio⁽²⁷⁾. Un ulteriore problema è rappresentato dalla comparsa di corticodipendenza, più frequente della cortico-resistenza, ovvero quando la dose minima per mantenere inattiva la malattia è superiore ai 10 mg/giorno di prednisone, come definito dal documento di consenso di Delphi del 2010⁽²⁵⁾. La seconda linea di terapia può prevedere una ampia gamma di agenti immunosoppressori e/o immunomodulatori, come il metotrexato (10 o 20 mg/settimana), l'azatioprina (100-150 mg/giorno), il micofenolato mofetile (1-2 g/giorno) o la ciclofosfamide (boli da 500-1000 mg ev ogni 3-4 settimane), ma anche l'idrossiclorochina (generalmente al dosaggio di 200-400 mg/giorno). In alcuni casi, dopo l'interruzione dell'immunosoppressione, è stato descritto un rilevante tasso di recidiva di malattia documentato all'*imaging*, e di ripresa di tachicardie ventricolari sostenute (TVS) per cui è opportuno valutare una terapia *long-term*, sebbene non esista un consenso univoco sulla durata del trattamento una volta raggiunta la remissione clinica⁽²⁷⁾. È da notare che gli immunosoppressori di seconda linea hanno generalmente un tasso di risposta inferiore alla terapia con corticosteroidi e richiedono più tempo per indurla (dai 2 ai 6 mesi).

Le opzioni di terza linea sono costituite essenzialmente da farmaci immunosoppressori/immunomodulanti biologici, da considerare anche nei rari casi di refrattarietà della malattia cardiaca: tra questi, gli agenti anti-TNF come infliximab (3-5 mg/kg alla settimana 0, 2, 6 e successivamente ogni 4-8 settimane) e adalimumab (40 mg ogni 2 settimane, ma la prima iniezione può essere effettuata ad un dosaggio maggiore, fino a 160 mg, quando necessario), e il rituximab, un anticorpo monoclonale diretto contro i linfociti B CD19+ (75 mg/m² ogni settimana per 4 settimane, oppure 1,0 g il I giorno, poi al XV giorno e poi ogni 4-6 mesi). Infliximab viene generalmente associato a basse dosi di metotrexato (azatioprina andrebbe invece evitata per non indurre un'immunosoppressione troppo profonda o la pur rara comparsa di linfoma splenico T) per evitare la formazione di anticorpi anti-infliximab e quindi di tachiflassi. Sebbene l'uso di inibitori del TNF sia stato associato in altri setting ad un

aumentato rischio di scompenso cardiaco, in piccole coorti di pazienti con sarcoidosi cardiaca e FEVS ridotta tali farmaci hanno dimostrato buoni tassi di risposta ⁽²⁵⁾. Nei casi di totale refrattarietà alla terapia medica, ovvero in caso di presentazione fulminante refrattaria, il supporto cardiocircolatorio con ECMO e/o il trapianto cardiaco possono rappresentare un'ulteriore opzione.

Come per le altre forme di miocardite biotpicamente provata virus-negativa, è opportuno che la terapia immunosoppressiva sia gestita nell'ambito di un team multidisciplinare comprendente Immunologi e/o Reumatologi con formazione specifica nel campo della Cardioimmunologia, e altri specialisti coinvolti nella gestione delle manifestazioni sistemiche della malattia (es. Pneumologi, Gastroenterologi, Oculisti). Prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva, che può essere gravata da effetti collaterali anche potenzialmente gravi, è opportuno ricercare eventuali controindicazioni assolute e/o relative alla terapia stessa e definire il rischio individuale di ciascun paziente. A tale scopo è stata pubblicata una dettagliata "checklist di sicurezza" ⁽²⁶⁾ volta principalmente a ricercare possibili neoplasie e/o infezioni subcliniche, la cui slatentizzazione potrebbe peggiorare la prognosi globale (es. tubercolosi, HCV), o controindicazioni relative al singolo paziente (es. mutazione del gene per la tiopurina metiltrasferasi, che può causare mielosoppressione in caso di terapia con azatioprina). Va infine ricordato che i pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo a domicilio devono essere opportunamente educati a gestire in sicurezza la terapia per scongiurare possibili errori posologici e riconoscere e segnalare tempestivamente possibili effetti tossici o la comparsa dei sintomi di un'infezione opportunistica ⁽²⁶⁾.

Oltre all'immunosoppressione, i pazienti con SC devono essere trattati con la terapia medica ottimale raccomandata dalle linee guida internazionali per quanto riguarda le manifestazioni elettrofisiologiche e lo scompenso cardiaco. In particolare, nei casi in cui la terapia immunosoppressiva non sia sufficiente ad ottenere il controllo delle aritmie, può essere necessario l'impianto di un pacemaker definitivo; infatti, i corticosteroidi possono migliorare la conduzione del nodo atrioventricolare - AV, ma talvolta solo transitoriamente. Analogamente, l'impianto di un defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) in prevenzione primaria può essere preso in considerazione nei pazienti con TVS con compromissione emodinamica, se è attesa una sopravvivenza superiore ad un anno con un buono stato funzionale. L'indicazione ad impianto di ICD in prevenzione primaria, secondo le più recenti linee guida ESC, può anche essere basata sulla eventuale inducibilità di TVS monomorfe allo studio elettrofisiologico endocavitario in pazienti con FEVS ridotta (35%–50%, classe di raccomandazione IIa) e dell'entità di fibrosi miocardica alla RMC (significativa entità di Late Gadolinium Enhancement miocardico dopo la risoluzione dell'infiammazione acuta in pazienti con FEVS > 35%, classe di raccomandazione IIb) ⁽²⁸⁾. La gestione delle aritmie con terapia medica prevede l'utilizzo di beta-bloccanti ed amiodarone; inoltre, l'ablazione transcatetere del substrato aritmico viene solitamente considerata successivamente all'impianto di ICD o al fallimento della terapia antiaritmica ⁽²⁹⁾. Infine, nei pazienti con malattia del nodo AV, vi è una indicazione di classe IIa per l'impianto di un ICD in prevenzione primaria piuttosto che di un solo sistema di stimolazione, anche in pazienti con FEVS conservata, in quanto è stato riportato un elevato tasso di morte cardiaca improvvisa nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che hanno come prima presentazione una disfunzione del nodo AV ⁽²⁸⁾.

4. Imparare dai casi clinici

Giuseppe Palmiero, Gaetano Diana

Le manifestazioni cliniche della sarcoidosi cardiaca sono eterogenee e prevalentemente dovute alla variabilità del tipo e grado di coinvolgimento delle strutture cardiache coinvolte (miocardio comune ventricolare sinistro e/o destro, miocardio atriale, miocardio specifico, apparati valvolari, pericardio). L'eterogeneità fenotipica determina manifestazioni cliniche aspecifiche che possono assottigliare e confondere quei confini clinici che consentono di orientare precocemente la diagnosi differenziale. Le manifestazioni extra-cardiache della sarcoidosi, quando presenti e associate a manifestazioni cardiovascolari (soprattutto se espressione di coinvolgimento d'organo più avanzato), facilitano il sorgere del sospetto diagnostico di malattia ed indirizzano lo screening verso la conferma o l'esclusione del coinvolgimento cardiaco. Le forme cardiache isolate rappresentano invece ancora ad oggi una vera sfida diagnostica per noi clinici.

Presentiamo in questo capitolo due scenari clinici che possono potenzialmente incontrarsi nella pratica clinica quotidiana e per ciascuno si propone un possibile percorso diagnostico e terapeutico.

Caso 1

Un uomo di 45 anni giunge all'attenzione dell'Ambulatorio di Cardiologia Generale della nostra Unità Operativa per la comparsa da alcune settimane di dispnea per sforzi di grado moderato. Al controllo clinico il paziente nega familiarità per malattie cardiovascolari, non riferisce altri sintomi e nega patologie pregresse. L'esame obiettivo mostra solo un ingrossamento bilaterale dei linfonodi latero-cervicali a margini netti e di consistenza duro-elastica. All'ECG si rileva la sola presenza di blocco di branca sinistra completo (QRS 147 ms), non presente ad un precedente tracciato di 2 anni antecedente eseguito nell'ambito di esami medici per l'idoneità all'attività sportiva non agonistica. L'ecocardiografia transtoracica rileva una moderata riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra [frazione d'eiezione (FEVS) 40%] nell'ambito di un ventricolo sinistro diffusamente ipocinetico e di normali dimensioni cavitare e spessori parietali. Il paziente viene quindi ricoverato per eseguire una coronarografia che rileva coronarie epicardiche angiograficamente indenni. Agli esami di laboratorio si riscontra un aumento dei valori di proteina C reattiva (PCR 5,0 vs valori di normalità < 0,50 mg/100 ml) e dei peptidi natriuretici (NT-proBNP 620 vs valori di normalità < 125 pg/ml) senza incremento dei valori di troponina cardiaca I ad alta sensibilità (HS cTnI). Per la comparsa di tosse nel corso del ricovero si richiede una TC torace che mette in evidenza la presenza di una adenopatia ilare e mediastinica bilaterale in assenza di infiltrati polmonari. Il paziente quindi pratica una PET/TC total body con ¹⁸F-fluorodesossiglucosio col riscontro di multipli foci di iperattività metabolica in corrispondenza dei linfonodi ilari e mediastinici con SUV max 7,67 in sede ilare

peri-bronchiale destra. Si decide quindi di eseguire una biopsia transbronchiale con metodica EBUS-TBNA (EndoBronchial UltraSound-guided TransBronchial Needle Aspiration) a carico del gruppo linfonodale peri-bronchiale destra con successivo esame istologico che mostra la presenza di granulomatosi non necrotizzante da malattia infiammatoria compatibile con sarcoidosi. Nel sospetto di coinvolgimento cardiaco in presenza di manifestazioni di sarcoidosi sistemica, viene quindi eseguita una risonanza magnetica cardiaca (RMC) con caratterizzazione tissutale che da un lato conferma i dati morfo-funzionali dell'ecocardiografia e dall'altro mette in evidenza la presenza di late gadolinium enhancement con distribuzione patchy in sede intramiocardica. Il paziente comincia il trattamento steroideo di prima linea con prednisone per os alla dose iniziale 1 mg/kg/die (80 mg/die) con riduzione della dose di circa 10 mg al mese per i primi 6 mesi e successivamente di 5 mg al mese per i successivi 3 mesi fino a prevedere una terapia di mantenimento di 5 mg/die che il paziente sta ancora assumendo ad oggi. Durante questo periodo il paziente ha eseguito controlli cardiologici trimestrali comprendenti visita di controllo, ECG, ecocardiogramma transtoracico e monitoraggio ECGrafico delle 24 ore sec. Holter. In corso di trattamento il paziente ha riferito netto miglioramento della sintomatologia dispnoica già durante le prime settimane di malattia, la quale è comparsa solo nel corso di sforzi strenui che il paziente è stato invitato ad evitare. La tosse è completamente scomparsa pochi giorni dopo l'inizio della terapia. La funzionalità sistolica ventricolare sinistra è significativamente migliorata al primo controllo trimestrale facendo poi sempre registrare valori di FEVS superiori al 50% in presenza di riduzione dell'intervallo QRS sul tracciato ECG (da 147 a 122 ms) ed in assenza di aritmie ipercinetiche o ipocinetiche sopraventricolari o ventricolari agli ECG Holter seriati.

Questo caso clinico ci insegna che la sarcoidosi cardiaca può essere il primo riscontro di una forma sistemica a cui si associano segni e sintomi di interessamento extracardiaco, se li si ricercano, e che questi spesso, per la maggiore sensibilità e specificità, facilitano a loro volta l'inquadramento di manifestazioni cardiovascolari aspecifiche nell'ambito di malattie sistemiche specifiche ⁽³⁰⁾. Le manifestazioni cardiache fenotipiche sono estremamente eterogenee potendosi presentare in forma di cardiomiopatia a fenotipo dilatativo (spesso ad elevato *burden* aritmico, che la mette in diagnosi differenziale con la cardiomiopatia aritmogena non esclusivamente destra), forme restrittive (che la mette in diagnosi differenziale con altre cardiomiopatie infiltrative o da accumulo) ma anche con normale biometria ventricolare sinistra associata ad alterazioni della cinesi regionale globale (spesso con riduzione della funzione sistolica) o segmentale (in forma di alterazioni della cinesi o franche aree di riduzione dello spessore parietale) ⁽³⁰⁾. In presenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra inspiegata va quindi sempre potenzialmente esclusa una sarcoidosi cardiaca qualora siano presenti disturbi della conduzione e/o aritmie ipercinetiche ventricolari (specie se non spiegate altrimenti) e/o segni e sintomi extracardiaci suggestivi di sarcoidosi (linfadenopatia mediastinica con o senza infiltrati polmonari, noduli cutanei, interessamento dei nervi cranici o delle leptomeningi da neurosarcoidosi, nefrite interstiziale granulomatosa, etc.) ⁽³¹⁾. Le alterazioni ECGrafiche e le aritmie sono spesso presenti ma la loro assenza non esclude di per sé la presenza di sarcoidosi cardiaca.

Le tecniche d'*imaging* avanzato quali la RMC o la PET/TC con ¹⁸F-FDG sono d'ausilio nella diagnosi differenziale ma non bastano da sole a confermare od escludere la

sarcoidosi cardiaca. Nel nostro caso la PET/TC con ^{18}F -FDG non ha mostrato attività metabolica in sede miocardica; tuttavia, la disfunzione sistolica ventricolare sinistra non aveva altre spiegazioni ed ha risposto alla sola terapia steroidea di prima linea, suggerendo una eziologia infiammatoria. Ciò può spiegarsi con un'insufficiente sensibilità specie nelle fasi non avanzate di malattia, soprattutto in quadri in cui la malattia granulomatosa sia diffusa e non localizzata in regioni specifiche del miocardio (es. granulomatosi della regione basale del setto interventricolare), come nel nostro caso in cui il LGE alla RMC aveva una distribuzione patchy diffusa⁽³²⁾.

La terapia di scelta è stata il trattamento steroideo per os per l'assenza di aritmie ventricolari, severa disfunzione ventricolare sinistra, instabilità emodinamica o presentazione fulminante della sintomatologia. La posologia del trattamento steroideo è stata scalata gradualmente, rallentando la velocità del tapering all'approssimarsi del dosaggio di mantenimento. Inoltre, il paziente è stato costantemente monitorato dal punto di vista cardiovascolare per valutare l'efficacia della terapia e l'assenza di nuove manifestazioni, specie aritmiche⁽³³⁾. Non sono state impiegate tecniche di *imaging* avanzato in questo ambito per l'assenza di attività metabolica alla PET/TC con ^{18}F -FDG, utile tuttavia in altri ambiti, e la risposta è stata valutata come soddisfacente per la ripresa della funzione sistolica ventricolare sinistra all'*imaging* ecocardiografico ed il miglioramento della sintomatologia dispnoica.

Caso 2

Una donna di 67 anni con storia di sarcoidosi polmonare in trattamento con prednisone ed azatioprina è stata trasferita dal nostro Pronto Soccorso all'Unità di Terapia Intensiva Cardiologica per sospetta sindrome coronarica acuta tipo infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST dato il riscontro dolore toracico gravativo associato aumento dei valori sierici HS cTnI. La paziente ha una storia d'ipertensione arteriosa e diabete mellito tipo 2 in trattamento con antiiperglicemizzanti orali. Nel corso delle prime ore di osservazione in UTIC la paziente ha presentato numerosi episodi di tachicardia ventricolare (TV) sostenuta trattata, per il riscontro di dilatazione ventricolare sinistra associata a moderata disfunzione sistolica (FEVS 35% con acinesia del setto interventricolare), con amiodarone e.v. e terapia anti-scompenso farmacologica con diuretici d'ansa endovena (furosemide 80 mg/die), ACE-inibitori (ramipril 5 mg/die in paziente naive al trattamento), beta-bloccanti (metoprololo 100 mg/die in paziente naive) ed antagonisti dei mineralcorticoidi (canreonato di potassio 25 mg/die). Agli esami ematochimici si confermava l'incremento dei valori di HS cTnI (8.870 pg/ml) e di NT-proBNP (6.234 pg/ml). La coronarografia non ha evidenziato lesioni significative a carico dell'albero coronarico. Dopo circa 24 ore si è assistito ad un rapido peggioramento clinico caratterizzato da shock cardiogeno acuto con disfunzione biventricolare (FEVS < 20%, PA 80/40 mmHg, polsi deboli con estremità fredde, lattati 4,7 mmol/l) nel quadro d'insufficienza multi-organo (creatinina sierica 2,3 mg/dl vs 0,9 all'ingresso, aumento dei valori di ALT ed AST > 2,000 UI/l) necessitante il trattamento con inotropi (dobutamina) e vasopressori (noradrenalina) e successivo impianto di contropulsatore aortico (IABP) per il supporto emodinamico per mancata risposta al trattamento farmacologico. Il giorno successivo all'impianto del IABP la paziente ha sviluppato un blocco atrio-ventricolare completo (all'ingresso si era evidenziato un BAV di I grado avanzato con intervallo PR di circa 250 ms) richiedente l'impianto

di pacemaker temporaneo. Nel sospetto di sarcoidosi cardiaca ad esordio fulminante è stata avviata la terapia steroidea endovena con metilprednisolone in boli ad un dosaggio di 800 mg/die per 4 giorni ed infliximab 5 mg/kg (incrementato nelle 72 ore successive a 7.4 mg/kg) con successivo passaggio a terapia orale con prednisone 1 mg/kg/die ed infliximab 5 mg/kg data la buona risposta clinica alla terapia. Nel corso del trattamento, tuttavia, si è registrato un aumento degli episodi di TV sostenuta. Dopo circa 7 giorni le condizioni emodinamiche sono significativamente migliorate ed è stato possibile svezzare la paziente dal IABP e dalla terapia farmacologica con inotropi. La paziente è stata quindi sottoposta a ¹⁸F-FDG PET/TC con riscontro di moderata iperattività miocardica soprattutto in sede settale ed inferiore (SUV max 8,54) e a RMC con riscontro di FEVS >40%, estese aree di LGE transmurale prevalentemente in sede settale coinvolgente le regioni medio basali del ventricolo sinistro in sede inferiore e laterale. La paziente ha quindi continuato il trattamento steroideo orale a dose piena associato ad infliximab, ha cominciato la terapia anti-scompenso orale con sacubitril/valsartan, metoprololo, canreonato di potassio e dapagliflozin ed è stata sottoposta ad impianto di un PMK-ICD. Ad oggi la paziente, seguita presso il nostro Ambulatorio di Sarcoidosi congiuntamente con i colleghi pneumologi, è in condizioni cliniche soddisfacenti con buon controllo delle manifestazioni sistemiche della sarcoidosi, in classe NYHA II e con FEVS 45%.

La sarcoidosi cardiaca è presente in circa il 5% dei pazienti con forma sistemica e talora può presentarsi con un quadro d'insufficienza cardiaca fulminante, spesso associata a severi disturbi della conduzione ed aritmie ventricolari ad alto rischio di arresto cardiaco, che la pone in diagnosi differenziale con altre forme di miocardite acuta (es. miocardite a cellule giganti, miocardite infettiva, cardiomiopatia da stress)⁽³⁴⁾ e che richiede un approccio aggressivo per il supporto emodinamico e la necessità di terapia immunosoppressiva endovenosa ad alte dosi. Nel nostro caso si è optato per metilprednisolone in boli e.v. ad alte dosi ed infliximab e.v. a dosi crescenti considerando la paziente come refrattaria al trattamento con dosi di mantenimento di prednisone ed azatioprina e successivo lento tapering della terapia in base alla risposta clinica. L'impianto di PMK-ICD è stato necessario per il riscontro di BAV completo e sulla scorta delle attuali indicazioni data la storia di TV sostenute, severa disfunzione sistolica richiedente terapia immunosoppressive endovena e supporto emodinamico e l'estesa area di LGE alla RMC⁽³⁵⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N Engl J Med*. 2021 Sep 9;385(11):1018-1032.
2. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014 Jul;11(7):1305-23.
3. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 26;68(4):411-21.
4. Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, et al. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 20;76(16):1878-1901.
5. Writing group; Document reading group; EACVI Reviewers: This document was reviewed by members of the EACVI Scientific Documents Committee for 2014–2016 and 2016–2018. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct 1;18(10):1073-1089.
6. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014 Mar 29;383(9923):1155-67.
7. Müller-Quernheim J, Schürmann M, Hofmann S, Gaede KI, Fischer A, Prasse A, Zissel G, Schreiber S. Genetics of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008 Sep;29(3):391-414.
8. Roberts WC, Chung MS, Ko JM, Capehart JE, Hall SA. Morphologic features of cardiac sarcoidosis in native hearts of patients having cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 15;113(4):706-12.
9. Perazzolo Marra M, Cipriani A, Rizzo S, et al. Myocardial Tissue Characterization in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Comparison Between Endomyocardial Biopsy and Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Aug;14(8):1675-1678.
10. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Jul-Aug;21(4):245-74.
11. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, Judson MA, Kron J, Mehta D, Cosedis Nielsen J, Patel AR, Ohe T, Raatikainen P, Soejima K. HRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Arrhythmias Associated With Cardiac Sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11:1304-1323.
12. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RSB. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:411–421.
13. Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, Liu P, Drake W, Kovacic JC, Baughman R, Fayad ZA, Judson MA. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1878–1901.
14. Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, Kupari M. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J*. 2017;38:2663–2670.
15. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, 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;34:1448–1458.
16. Autore C, Bariani R, Bause B, Biagini E, Canepa M, Castelletti S, Crotti L, Limongelli G, Merlo M, Monda E, Pio Loco Detto Gava C, Parisi V, Tini G, Imazio M. From the phenotype to precision medicine: an update on the cardiomyopathies diagnostic workflow. *J Cardiovasc Med*. 2023;24:e178–e186.

17. Fazelpour S, Nery PB, Birnie DH. When to Suspect and Investigate Cardiac Sarcoidosis. *Can J Cardiol*. 2022;38:549–551.
18. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Bruckhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PGA, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele ASJM, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Marcus FI, Calkins H, International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 2020;41:1414–1429.
19. Tini G, Graziosi M, Musumeci B, Targetti M, Russo D, Parisi V, Argirò A, Ditaranto R, Leone O, Autore C, Olivetto I, Biagini E. Diagnostic Delay in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;zwad058.
20. Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2016;102:184–90.
21. Hamzeh N, Steckman DA, Sauer WH, Judson MA. Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:278–88.
22. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648d.
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;]. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726.
24. Lehtonen J, Uusitalo V, Pöyhönen P, Mäyränpää MI, Kupari M. Cardiac sarcoidosis: phenotypes, diagnosis, treatment, and prognosis. *Eur Heart J*. 2023;44(17):1495–1510.
25. El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Valeyre D, Sève P. Refractory Sarcoidosis: A Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:323–345.
26. Marcolongo, R.; Baritussio, A.; Gianstefani, S.; Cheng, C.-Y.; Iliceto, S.; Caforio, A.L.P. Clinical Management and Follow-Up of Myocarditis Patients on Immunosuppressive Therapy. In *Myocarditis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*, Caforio, A.L.P., Ed.; Springer International Publishing: Cham, 2020; pp. 285–295.
27. Rosenthal DG, Parwani P, Murray TO, et al. Long-Term Corticosteroid-Sparing Immunosuppression for Cardiac Sarcoidosis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(18):e010952.
28. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126
29. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;11:1305–1323
30. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):411–21.
31. Giotra NA, Griffin JM, Pavlovic N, Houston BA, Chasler J, Goetz C, Chrispin J, Sharp M, Kasper EK, Chen ES, Blankstein R, Cooper LT, Joyce E, Sheikh FH. Sarcoidosis-Related Cardiomyopathy: Current Knowledge, Challenges, and Future Perspectives State-of-the-Art Review. *J Card Fail*. 2022 Jan;28(1):113–132.
32. Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Lancellotti P, Hyafil F, Blankstein R, Schwartz RG, Jaber WA, Russell R, Gimelli A, Rouzet F, Hacker M, Gheysens O, Plein S, Miller EJ, Dorbala S, Donal E; Document Reading Group. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2018 Feb;25(1):298–319.

33. Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, Liu P, Drake W, Kovacic JC, Baughman R, Fayad ZA, Judson MA. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 20;76(16):1878-1901.
34. Cheng CY, Baritussio A, Giordani AS, Iliceto S, Marcolongo R, Caforio ALP. Myocarditis in systemic immune-mediated diseases: Prevalence, characteristics and prognosis. A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2022 Apr;21(4):103037.
35. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline 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 on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):e91-e220. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.054.



1. Che cos'è la Malattia di Pompe?

Giuseppe Limongelli, Adelaide Fusco

La malattia di Pompe (MP) è una rara malattia genetica con trasmissione autosomica-recessiva (incidenza: 1 su 40.000 nati vivi), nota anche come malattia da accumulo di glicogeno di tipo II (MP, OMIM 232300PD, ORPHA 365) e carenza di maltasi acida ⁽¹⁾.

La MP è stata descritta per la prima volta dal patologo olandese Johannes C. Pompe nel 1932 e da allora sono stati compiuti continui progressi nella comprensione della sua biochimica e genetica e nella caratterizzazione del suo spettro fenotipico. È una miopatia metabolica secondaria alla carenza dell'enzima α -glucosidasi acida (GAA, nota anche come maltasi acida) ⁽²⁾.

Il deficit totale o parziale dell'attività dell'enzima GAA, essenziale per la degradazione dal glicogeno al glucosio, provoca accumulo del substrato nei lisosomi, con conseguente danno cellulare e tissutale, attraverso meccanismi non ancora ben caratterizzati ^(3,4).

Il gene che codifica per GAA è localizzato sulla porzione terminale del braccio lungo del cromosoma 17 (17q25.2-q25.3) ed è composto da 20 esoni, distribuiti su 28 kb di sequenze genomiche e codifica per una proteina di 952 aminoacidi, l' α -glucosidasi acida. L' α -glucosidasi acida, come altre proteine lisosomiali, subisce diverse modifiche post-traduzionali, tra cui N-glicosilazione e successiva fosforilazione dei residui di mannosio, che le consentono di essere indirizzata agli organelli destinatari, attraverso il legame al recettore del mannosio 6-fosfato ⁽⁵⁾. L'enzima, nella sua forma matura, catalizza l'idrolisi di legami α -1,4 glicosidici e legami α -1,6 glicosidici delle molecole di glicogeno, rilasciando unità di glucosio che vengono poi trasportati attraverso la membrana lisosomiale da un carrier trasportatore specifico. La genetica della MP è stata caratterizzata sin dall'identificazione del gene GAA e attualmente sono state identificate circa 648 varianti elencate in HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/>). Sono stati descritti tutti i tipi di mutazioni: mutazioni missenso (le più frequenti) delezioni, varianti di splicing, inserzioni/duplicazioni ⁽⁶⁾.

Il tipo di mutazione nelle malattie da accumulo lisosomiale (LSD) è correlato con l'attività enzimatica residua. L'attività enzimatica può variare da deficit completo

dell'enzima (<1%) nelle forme gravi, a parziale (fino al 30%), nelle forme più lievi. Sulla base di questi dati nella MP si è cercato di stabilire delle correlazioni genotipo/fenotipo anche se è noto che esistano fattori modulatori secondari, ancora da identificare, che modulano il decorso e le manifestazioni cliniche della patologia. L'accumulo di depositi di glicogeno è stato osservato in vari tessuti; tuttavia, risulta più marcato e rilevante per la clinica a livello della muscolatura scheletrica e cardiaca. L'impatto maggiore sulla salute dei pazienti è infatti dovuto alla grave ipotonia muscolare progressiva che causa compromissione motoria e insufficienza cardiorespiratoria, che è la principale causa di morte. Studi in modelli animali della MP (topo knockout per il gene GAA) hanno chiaramente dimostrato che la presenza dei depositi di glicogeno, sovvertendo l'apparato contrattile all'interno delle fibre muscolari, compromette in modo significativo la funzione muscolare durante la contrazione con progressiva degenerazione delle fibre muscolari e sostituzione fibroadiposa. Le manifestazioni cliniche della MP sono eterogenee e complesse; la diagnosi non è semplice e spesso, anche a causa della sua rarità, questa patologia non viene immediatamente riconosciuta. Lo spettro fenotipico della malattia è ampio e varia dalle forme più gravi a quelle a decorso più attenuato. Tradizionalmente vengono distinte tre forme di malattia in base all'età di comparsa dei sintomi (Tabella 1):

- **forma infantile classica** con esordio nei primi tre mesi di vita, anche se talvolta le manifestazioni cliniche sono già evidenti in utero. È la forma più grave della malattia che porta al decesso entro i 12 mesi di vita (in assenza di terapia)⁽⁷⁾, ed è caratterizzata da grave cardiomiopatia ipertrofica tipica, difficoltà di alimentazione, infezioni respiratorie. Oltre alla tipica cardiomiopatia alcuni studi clinici riportano casi di insorgenza di aritmie cardiache in associazione con anestesia o interventi terapeutici⁽⁸⁾;

Tabella 1. Presentazione clinica della Malattia di Pompe

CARATTERISTICHE CLINICHE	FORME CLINICHE			
	Infantile classica	Infantile non classica	Giovanile	Adulta
Esordio	Primi mesi di vita	Entro il 1° anno di vita	Dopo il 2° anno di vita	Dopo la 2 ^a decade di vita
Cardiomiopatia	+	-	-	+/-
Miopatia scheletrica	+	+	+	+
Macroglossia	+	+/-	+/-	-
Epatosplenomegalia	+	+/-	-	-
Insufficienza respiratoria (IR)	+	+	+	+
Complicanze ortopediche (lordosi e cifoscoliosi)	-	+	+	-
Funzione uditiva	Ipoacusia neurosensoriale (cocleare)	Possibile ipoacusia trasmissiva	-	-
Decorso	Rapidamente fatale	Rapidamente progressivo	Lento	Lento
Exitus (prima della introduzione della ERT)	Attorno all'anno d'età, per insufficienza cardio-respiratoria	Nei primi anni di vita, per IR	Entro la fine della 3 ^a decade, per IR	Entro la 6 ^a decade, per IR

- forma infantile non classica con esordio tra il primo e il secondo anno di vita. In questa forma la prognosi è variabile;
- forma a esordio tardivo con insorgenza in qualsiasi età. La prognosi è variabile, caratterizzata da progressivo interessamento muscolare, che segue fenotipi attenuati e solitamente risulta assente o lieve il coinvolgimento cardiaco.

La classificazione dei pazienti in diverse categorie è stata di aiuto nel definire la storia naturale della malattia e nel valutare l'efficacia di strategie terapeutiche. Tuttavia, dopo molti anni di studi clinici in ampie coorti di pazienti, è ormai chiaro che la MP comprende un ampio spettro clinico che dovrebbe essere considerato un continuum fenotipico.

In una revisione di 225 casi sono stati descritti e caratterizzati fenotipi intermedi, come quelli ad esordio precoce senza cardiomiopatia e ad esordio infantile⁽⁹⁾.

L'estesa caratterizzazione clinica dei pazienti MP ha inoltre fornito elementi di prova che, sebbene la MP sia in genere considerata come una miopatia, l'accumulo di glicogeno nei tessuti diversi da quello cardiaco e del muscolo scheletrico contribuisca al quadro clinico della malattia.

Ad esempio, è stato documentato il coinvolgimento del sistema nervoso centrale sia nel modello murino sia nei pazienti MP ad esordio precoce, inoltre in diversi neonati è stata descritta la perdita dell'udito⁽¹⁰⁾.

2. Come si riconosce e come fare la diagnosi?

Marianna Alagia, Simona Fecarotta

Le manifestazioni cliniche compaiono di solito entro i primi mesi di vita con difficoltà di alimentazione, ritardo di crescita, infezioni respiratorie, ipotonia e riduzione dei movimenti spontanei. Il coinvolgimento cardiaco è caratteristico. Infatti, la MP è tra le più comuni cardiomiopatie metaboliche primarie e la principale malattia da accumulo lisosomiale in cui sono presenti manifestazioni cardiache, anche gravi nei fenotipi infantili classici⁽¹¹⁾. Si stima che almeno l'80% delle forme infantili presentino coinvolgimento cardiaco alla diagnosi. In questa forma i sintomi cardiologici compaiono nella prima infanzia, in associazione a sintomi legati al coinvolgimento muscolare scheletrico ed il disturbo progredisce rapidamente. La MP deve essere sempre presa in considerazione se un bambino ha una diagnosi sospetta o confermata di cardiomiopatia ipertrofica, soprattutto quando associata a sintomi muscolari con ipotonia generalizzata. Ulteriori segni clinici che dovrebbero essere considerati sono un lieve aumento del volume del fegato, la presenza di infezioni respiratorie ricorrenti e/o distress respiratorio, la difficoltà di alimentazione e la macroglossia, associati al ritardo nel raggiungimento delle tappe dello sviluppo motorio come rotolare, sedersi o stare in piedi^(12,13).

Gli esami ematochimici mostrano generalmente aumentati livelli di CPK e transaminasi, a cui può associarsi, in relazione al grado di coinvolgimento cardiaco, l'aumento dei livelli di BNP; tali marcatori biochimici sono generalmente monitorati durante il trattamento specifico con terapia enzimatica sostitutiva, esistendo una buona correlazione degli indici biochimici di interessamento cardiaco con la risposta terapeutica⁽¹⁴⁾. Gli esami strumentali di primo livello, come la radiografia del torace possono evidenziare una importante cardiomegalia (Figura 1A). L'elettrocardiogramma, tra gli esami di primo livello, rappresenta un importante strumento per definire immediatamente il sospetto diagnostico, poiché rivela un tracciato ECGrafico caratterizzato da deviazione dell'asse sinistro dell'ECG, intervallo PR corto, onde QRS elevate e onde T invertite (Figura 1B).

La cardiomiopatia è generalmente di tipo ipertrofica e può presentare grave ispessimento del setto (ipertrofia "asimmetrica") o più frequentemente sia del setto che delle pareti libere del cuore destro e sinistro (ipertrofia "concentrica") (Figura 1C e 1D).

Quando l'ipertrofia settale è molto pronunciata, può essere presente un'ostruzione del tratto di efflusso sinistro (favorita da un movimento sistolico anteriore del lembo mitralico anteriore) ad aggravare la sintomatologia della malattia (circa il 30% dei casi), determinata da un deficit di funzione, sia diastolica che sistolica⁽¹⁵⁾.

L'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva sulla malattia cardiaca è molto ben definita, con risoluzione della cardiomiopatia ipertrofica. Recentemente è

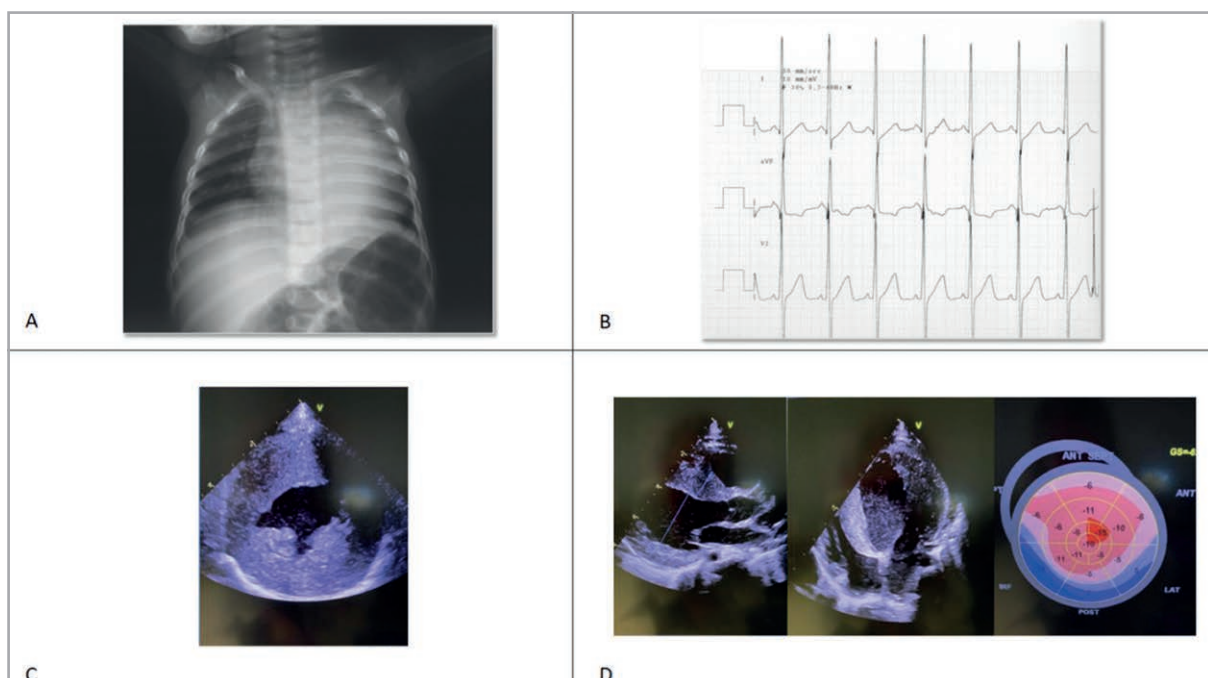


Figura 1. Esami strumentali di primo livello di un paziente con sospetta malattia di Pompe.

A Rx torace in un paziente con malattia di Pompe e cardiomiopatia. B Anomalie ECG in un caso di malattia di Pompe con fenotipo infantile. C-D Anomalie ecocardiografiche tipiche di un paziente con cardiomiopatia ipertrofica in un paziente con malattia di Pompe, forma infantile classica.

stato aneddoticamente riportato il caso di un lattante con scompenso cardiaco e cardiomiopatia ipertrofica che non aveva mostrato miglioramento del coinvolgimento cardiaco alla introduzione della terapia enzimatica sostitutiva commerciale con alglucosidase ad alte dosi, nonostante l'appropriata immuno-modulazione. L'introduzione per uso compassionevole di una nuova terapia enzimatica sostitutiva (cipaglicosidase) con il suo chaperone (miglustat) determinava il miglioramento della cardiomiopatia ipertrofica ed un rimodellamento tissutale mai descritto finora con evoluzione verso un miocardio non compatto⁽¹⁶⁾.

In assenza di terapia specifica, i lattanti con malattia di Pompe con fenotipo infantile classico hanno un decorso rapidamente progressivo, che può condurre all'exitus precocemente (nei primi mesi di vita) a causa di insufficienza cardiaca progressiva o aritmie; sono stati riportati fenotipi infantili con decorso più lento e coinvolgimento cardiaco lieve o assente, che possono sopravvivere invece più a lungo (fenotipo infantile non classico).

Nei fenotipi più lentamente progressivi di MP, l'insorgenza dei sintomi può variare dall'età pediatrica, oltre il primo anno di vita, alla tarda età adulta e non è possibile effettuare una chiara distinzione dei sottotipi. In questo sottogruppo c'è evidenza di una maggiore attività residua dell'alfa-glucosidasi, che correla inversamente con l'età di esordio e con la rapidità e gravità del decorso clinico. Lo spettro clinico di queste forme può essere variabile e la sintomatologia sfumata rendendo il riconoscimento della patologia, anche più difficile. I sintomi di presentazione e la velocità di progressione sono variabili e la malattia nelle forme ad esordio in età adulta è considerata a lenta progressione.

La sintomatologia è caratterizzata dal prevalente coinvolgimento muscolare scheletrico con debolezza progressiva e conseguenti problemi di mobilità e respiratori, mentre la cardiomiopatia è rara e molto meno grave.

La sintomatologia clinica di sospetto nelle forme tardive può includere la difficoltà nel partecipare ad attività sportive, a salire le scale, alzarsi da una poltrona, camminare e alzarsi da una posizione sdraiata, affaticamento e crampi muscolari. Possono essere evidenti la debolezza dei cingoli, le scapole alate, le deviazioni della colonna vertebrale.

I problemi di mobilità e respiratori possono progredire con un ritmo diverso.

I pazienti che sono ancora deambulanti potrebbero presentare una ipoventilazione notturna e aver bisogno di ventilazione non invasiva durante il sonno, mentre quelli con una normale funzione polmonare potrebbero diventare dipendenti dalla sedia a rotelle. Sono stati infine descritti vari casi in cui i pazienti presentavano insufficienza respiratoria improvvisa, sebbene i problemi di mobilità non fossero evidenti o fossero rimasti inosservati.

Nonostante il coinvolgimento cardiologico in questo gruppo di pazienti sia considerato assente, sono state descritte anomalie di conduzione ECGrafiche. Le più frequenti sono risultate essere il PR corto, il blocco di branca destra e la sindrome di Wolf-Parkinson-White. Le cause di queste anomalie sono da ricercarsi nell'accumulo di glicogeno nel miocardio e nel sistema di conduzione⁽¹⁷⁾. Analogamente l'accumulo di glicogeno a livello della tonaca muscolare liscia dei vasi può essere alla base delle anomalie vascolari più comunemente riportate nei pazienti Pompe con fenotipi non classici, quali (dolico)ectasie, con predisposizione per le arterie vertebrali e/o basilari⁽¹⁷⁾.

Strumenti diagnostici

Nel sospetto di malattia di Pompe, la diagnosi può essere confermata mediante il dosaggio enzimatico della GAA in almeno uno dei seguenti tipi cellulari: linfociti periferici, fibroblasti in coltura da biopsia cutanea, miociti su biopsia muscolare. Esiste una correlazione inversa tra l'attività enzimatica residua della GAA e la gravità del fenotipo, con le attività più basse (<1%) nei pazienti infantili classici ed attività variabili dal 2 al 30% nei fenotipi attenuati a insorgenza tardiva⁽¹³⁾. In alcuni laboratori è disponibile l'analisi su spot di sangue essiccato su carta bibula (dried-blood-spot; DBS). Tale metodica è utilizzata come test di screening su base clinica, ma anche in programmi di screening neonatale, disponibili in progetti pilota in alcune regioni italiane e Paesi esteri. La diagnosi può essere complicata dall'esistenza di pseudo deficienze, cioè specifiche varianti del gene GAA che riducono l'attività enzimatica ma non causano la MP⁽¹⁸⁾.

L'analisi molecolare del gene GAA dovrebbe seguire il saggio enzimatico per la conferma diagnostica, gli aspetti prognostici per varianti per le quali siano note correlazioni genotipo-fenotipo e il successivo counseling genetico e familiare⁽¹³⁾. La combinazione dell'analisi dell'attività enzimatica e della conferma genetica rappresenta il gold-standard diagnostico⁽¹⁹⁾. Esistono altri esami che possono essere suggestivi di malattia di Pompe. Tra questi ricordiamo la presenza di vacuoli PAS positivi nei leucociti, individuabili tramite striscio di sangue periferico e l'aumentata escrezione di un particolare oligosaccaride (tetrasaccaride) nelle urine. Alla biopsia muscolare, quando praticata, è possibile notare un accumulo maggiore di materiale PAS-positivo e un accumulo di glicogeno nei lisosomi nella microscopia elettronica.

La recente introduzione delle metodiche di dosaggio enzimatico su DBS e la disponibilità dei test di tipo molecolare hanno reso, nell'ambito dell'iter diagnostico, la biopsia muscolare un test riservato ai casi non risolti.

Screening neonatale

Lo screening neonatale (NBS) per la MP è possibile misurando con diversi metodi (MS-MS, fluorometria, microfluidica) l'attività della GAA dried-blood-spot. Tale metodica rappresenta solo un test di screening e non è sufficiente per una diagnosi definitiva.

I programmi NBS sono già attivi a Taiwan, Stati Uniti (alcuni stati), Austria, Ungheria, Giappone e alcune regioni italiane⁽²⁰⁾. L'analisi simultanea dell'attività di più enzimi lisosomiali può aiutare nella determinazione della qualità del campione, poiché le attività degli enzimi lisosomiali possono essere ridotte nei campioni leucodepleti o nei campioni esposti a calore e umidità elevati⁽²¹⁾. La conferma diagnostica avviene presso i centri di riferimento dello screening, attraverso il dosaggio enzimatico su diverso tessuto, l'analisi molecolare del gene GAA, indispensabile per alcune correlazioni genotipo-fenotipo e definizioni prognostiche, le valutazioni cliniche per la completa interpretazione della combinazione dei dati biochimici, molecolari e clinici (Figura 2).

Per migliorare i tempi di completamento della diagnosi nuovi programmi NBS che utilizzano una combinazione di saggi enzimatici e analisi molecolare sono in fase di realizzazione⁽²²⁾. I programmi NBS possono contribuire alla diagnosi precoce di malattia di Pompe e all'intervento terapeutico tempestivo nei pazienti con forma

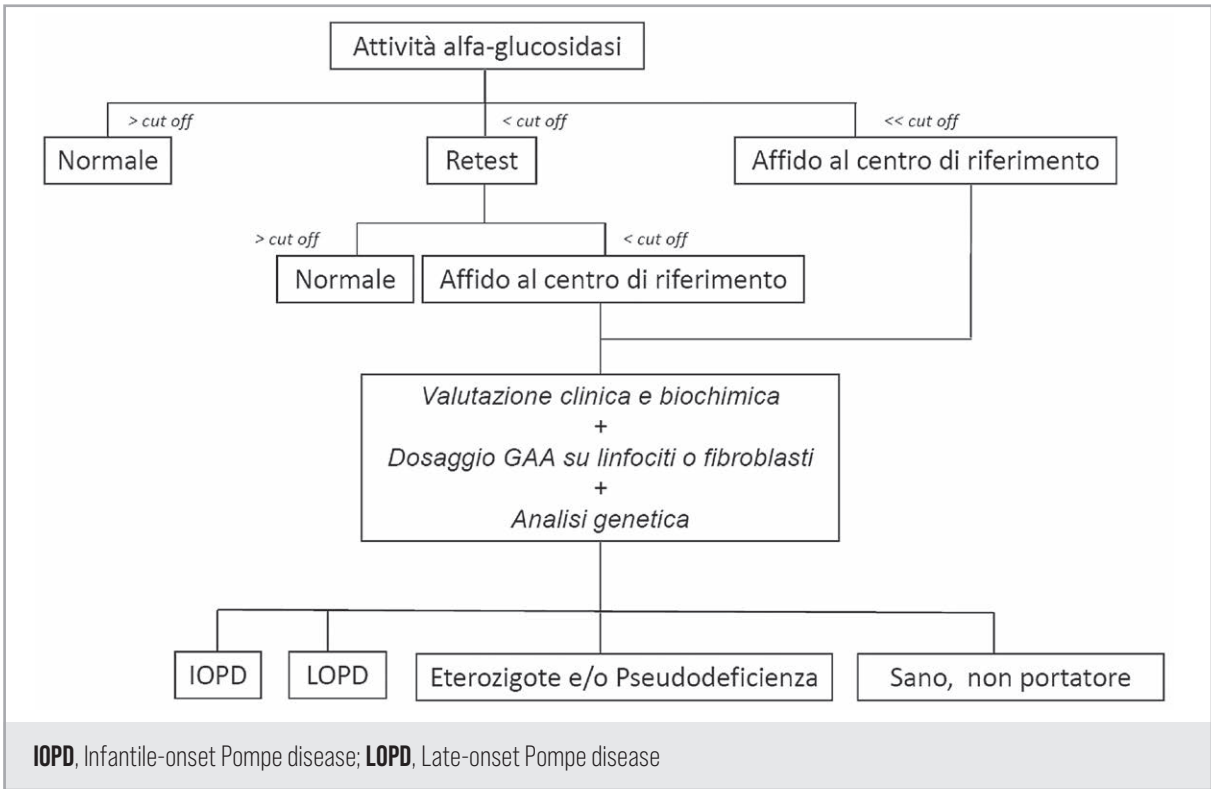


Figura 2. Flow chart dello screening neonatale esteso per malattia di Pompe [Modificato dal diagramma proposto dal Pompe Disease Newborn Screening Working Group]

infantile. L'introduzione precoce della ERT in questi pazienti può modificare il decorso clinico naturale e portare a risultati migliori nei pazienti con forma infantile classica. I pazienti con malattia di Pompe late-onset (LOPD) riconosciuti mediante NBS possono essere periodicamente rivalutati nel tempo, consentendo l'introduzione della terapia specifica, immediatamente all'insorgenza delle prime manifestazioni cliniche e prima che il deterioramento progressivo della funzione muscolare sia già instaurato⁽¹⁹⁾.

3. Come si tratta: news su farmaci e sperimentazioni

Giancarlo Parenti

Gli avanzamenti nelle conoscenze sulle basi biochimiche e molecolari della malattia di Pompe e le nuove acquisizioni sulla fisiopatologia della malattia hanno portato allo sviluppo di molteplici approcci terapeutici per questa malattia, alcuni già approvati e in uso da tempo, altri in fase di sperimentazione clinica (Figura 3).

La ERT rappresenta l'attuale standard terapeutico per la MP. Essa si basa sulla somministrazione periodica di GAA ricombinante (rhGAA). La prima preparazione di rhGAA, denominata alglucosidasi alfa, è stata sperimentata agli inizi del secolo ed approvata per il trattamento della malattia di Pompe nel 2006, e la maggior parte dell'esperienza raccolta sull'efficacia della ERT nella malattia di Pompe è stata ottenuta con questa preparazione.

La ERT con alglucosidasi alfa si è dimostrata efficace nel migliorare o stabilizzare il decorso della malattia⁽²³⁾. Nelle forme infantili la ERT ha migliorato la sopravvivenza, la funzione cardiaca e la funzione motoria. Nelle forme ad esordio tardivo la terapia ha contribuito ad un miglioramento della funzionalità motoria e respiratoria.

L'alglucosidasi alfa è somministrata per infusione endovenosa lenta a settimane

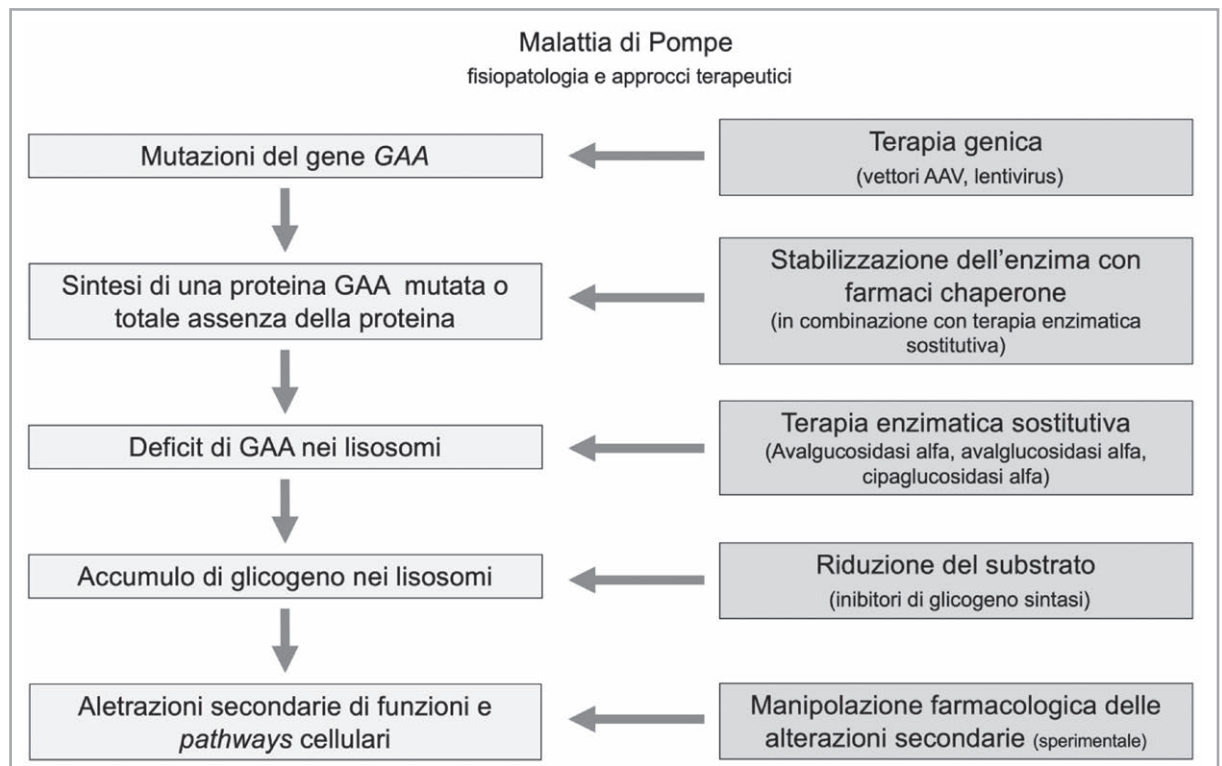


Figura 3. Malattia di Pompe, fisiopatologia e approcci terapeutici

alterne, ad una dose raccomandata di 20 mg/kg di peso corporeo. Alcuni studi hanno dimostrato che dosi più elevate di rhGAA (fino a 40 mg/kg due volte a settimana) possono essere utilizzate soprattutto nei pazienti con le forme più precoci e severe della malattia, al fine di ottenere una migliore correzione della funzione motoria e polmonare rispetto alle dosi standard⁽²⁴⁾. L'rhGAA ad alte dosi può infine essere un'opzione terapeutica per quei pazienti che mostrano una risposta sub ottimale, un plateau o un declino clinico alla dose standard, in assenza di titoli anticorpali neutralizzanti anti-rhGAA clinicamente significativi.

I criteri per l'inizio della ERT in pazienti con forme ad esordio tardivo sono stati stabiliti a livello internazionale⁽²⁵⁾. Nei pazienti con le forme ad esordio infantile il trattamento deve essere iniziato al più presto possibile, soprattutto in situazioni in cui è possibile avvalersi di programmi di screening neonatale.

Nonostante il successo dell'ERT nel curare o attenuare molte delle manifestazioni cliniche della malattia, l'esperienza di oltre un decennio su centinaia di pazienti ha evidenziato limiti nell'efficacia di questo approccio. Alcuni tessuti sembrano essere più refrattari al trattamento rispetto ad altri, lo stadio di progressione della malattia influenza la risposta alla terapia, l'uptake della rhGAA in tessuti bersaglio, quali il muscolo scheletrico, può essere modesto.

Per questi motivi sono stati sviluppati enzimi ricombinanti di seconda generazione, arricchiti nel loro contenuto di mannosio-6-fosfato e con migliorate proprietà di "targeting" muscolare⁽²⁶⁾. Due di questi enzimi hanno ottenuto l'approvazione negli ultimi anni. L'avalglucosidasi alfa è stata approvata dalla FDA nel 2021 e dall'EMA nel 2022 per il trattamento della malattia di Pompe a esordio tardivo. La cipaglucosidasi ha ricevuto l'approvazione dall'EMA nel 2023, anche per il trattamento dei pazienti con esordio tardivo. Entrambi questi preparati sono stati valutati in ampi studi di fase 3. La dose raccomandata di avalglucosidasi alfa è compresa tra 20 e 40 mg/kg (a seconda del peso corporeo effettivo) ogni due settimane. Il dosaggio raccomandato di cipaglucosidasi alfa è di 20 mg/kg ogni due settimane.

Una altra problematica che impatta sull'efficacia della ERT è quella che deriva dalla elevata immunogenicità dell'enzima ricombinante, soprattutto in pazienti CRIM negativi, che comporta il rischio di gravi reazioni (tra cui anafilattiche) e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti contro rhGAA. Protocolli recenti di immunomodulazione prevedono combinazioni variabili di rituximab, metotrexate, bortezomib, rapamicina, plasma-exchange, gamma globuline⁽²⁷⁾.

Un ulteriore approccio per terapia della malattia di Pompe è quello basato sulla combinazione della ERT con farmaci "chaperone". Questi farmaci agiscono favorendo la stabilità dell'enzima ricombinante utilizzato per la ERT, soprattutto nel sangue o in compartimenti cellulari non acidi. Tale approccio è stato proposto in studi preclinici e studi clinici pilota⁽²⁸⁾. In un ampio studio multicentrico basato sulla co-somministrazione di cipaglucosidasi alfa e miglustat⁽²⁹⁾ è stata osservata una generale tendenza al miglioramento delle funzioni motorie e respiratorie in pazienti trattati con questo approccio rispetto alla terapia standard con alglucosidasi alfa, anche se per uno degli endpoint (distanza percorsa al 6-minute walking test) il miglioramento non ha raggiunto la significatività statistica. Altri studi hanno invece valutato la possibilità della co-somministrazione di beta-2-agonisti (albuterolo, clenbuterolo) in aggiunta alla ERT. Il razionale per l'uso di questi farmaci è basato sull'aumento della disponibilità di recettore del mannosio-6-fosfato nei muscoli e su un effetto diretto sulle cellule muscolari⁽³⁰⁾.

Attualmente è allo studio una terapia di riduzione del substrato basata sulla somministrazione orale di farmaci inibitori dell'enzima glicogeno sintasi muscolare (GYS1) per via orale ⁽³¹⁾. L'obiettivo di tale approccio è quello di ridurre la sintesi del substrato, il glicogeno, riducendone quindi la quantità nelle cellule, ritardando così l'insorgenza dei sintomi della malattia di Pompe. I migliori risultati di questo trattamento sono stati ottenuti in combinazione con la ERT.

Nella fisiopatologia della malattia di Pompe l'innescò di alterazioni secondarie di funzioni cellulari, come il blocco dell'autofagia, la disfunzione mitocondriale, l'aumentato stress ossidativo, gioca un ruolo importante. Queste alterazioni potrebbero rappresentare ulteriori target terapeutici. Uno studio preclinico ha mostrato che la modulazione farmacologica dello stress ossidativo migliora l'efficacia della ERT nel correggere il deficit di GAA con un effetto sinergico ⁽³²⁾.

La terapia genica

La terapia genica è una modalità di trattamento molto promettente per la malattia di Pompe, sia per le migliori potenzialità di efficacia, che per il minore impatto sulla qualità di vita dei pazienti rispetto alla ERT ⁽³³⁾. Approcci di terapia genica sono ormai in fase di sviluppo clinico. Nella maggior parte degli studi sulla malattia di Pompe la terapia genica si avvale di un approccio "in vivo" basato su vettori virali adeno-associati (AAV), che consentono l'espressione nel fegato del gene wild-type GAA. La GAA secreta dal fegato viene rilasciata nel flusso sanguigno e è quindi disponibile per la correzione dell'attività nei tessuti target quali muscolo scheletrico e cardiaco.

Studi preclinici propongono invece l'impiego di vettori lentivirali con un approccio "ex vivo" in cui cellule staminali ematopoietiche autologhe vengono modificate e corrette in laboratorio per essere poi reinfuse nel paziente.

Terapie palliative e di supporto

Oltre alle terapie mirate alla correzione del deficit enzimatico, per la gestione dei pazienti con malattia di Pompe sono necessarie terapie palliative, riabilitative, di supporto e chirurgiche per gestire problemi polmonari, cardiaci, muscoloscheletrici, neurologici, gastrointestinali e psicologici.

Una dieta ricca in proteine, o una integrazione con L-alanina sono state suggerite per ridurre il ricambio proteico muscolare e migliorare la funzione muscolare.

Programmi di riabilitazione, esercizio aerobico e fisioterapia definiti da un team esperto sono molto utili, compatibilmente con le condizioni dei pazienti. La mobilizzazione passiva e la fisioterapia possono aiutare a prevenire retrazioni articolari e deformità.

La supplementazione di ossigeno e/o ventilazione a pressione positiva non invasiva devono basarsi su un'attenta valutazione della funzione respiratoria da parte di esperti di ventilazione domiciliare.

4. Counselling genetico e aspettativa di vita

Gioacchino Scarano, Martina Caiazza

Negli anni è stato possibile stabilire delle correlazioni genotipo/fenotipo nella MP e prevedere l'aspettativa di vita del paziente (Figura 4)⁽¹⁾. Lo spettro fenotipico della MP si manifesta in una forma infantile, giovanile e adulta con gravità progressiva nelle diverse forme. Il grafico della figura riporta una evidente relazione tra l'attività residua dell'enzima α -glucosidasi acida e la gravità del quadro clinico. In questo caso la prognosi è assolutamente variabile, caratterizzata dal progressivo interessamento muscolare. Quando invece l'attività residua dell'enzima in questione è nulla, si avrà una forma infantile classica della malattia con l'esordio della sintomatologia nei primi tre mesi di vita. Quest'ultima rappresenta la forma più grave della malattia ed è caratterizzata da grave cardiomiopatia, difficoltà di alimentazione, infezioni respiratorie, con una prognosi molto spesso sfavorevole e l'aspettativa di vita è variamente ridotta particolarmente a causa del progressivo deterioramento della funzione respiratoria. Le aspettative di vita dei pazienti affetti e la gravità della manifestazione clinica dipendendone oltre che dalla componente genetica, in modo significativo anche dalla

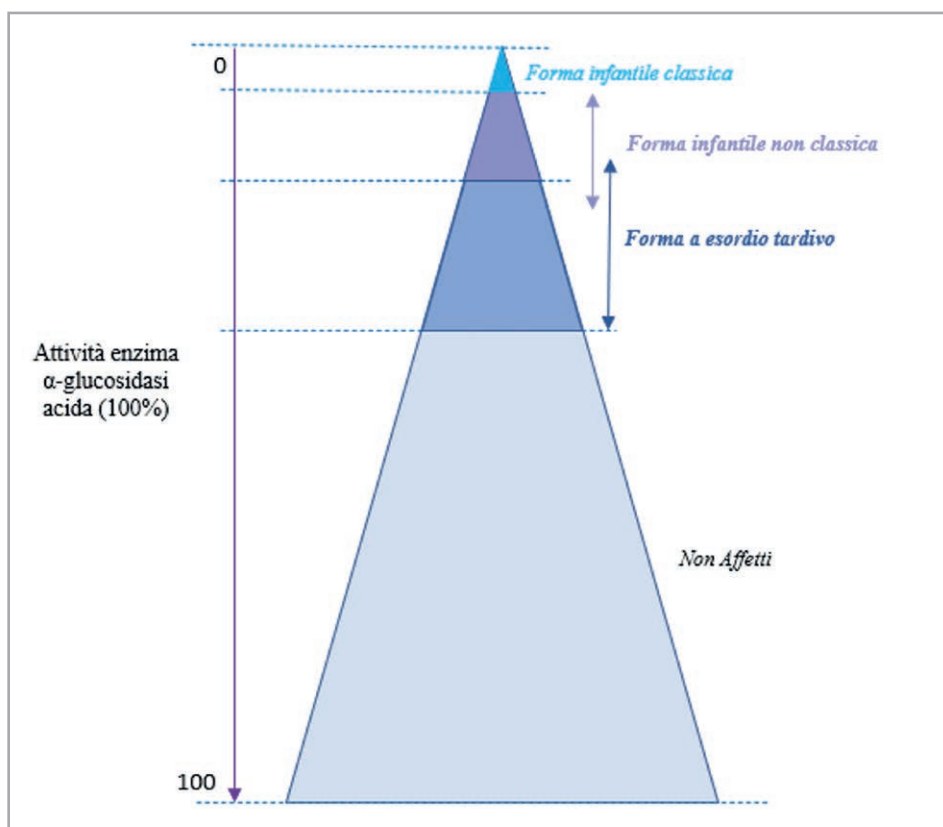


Figura 4. Modello raffigurante la correlazione tra il tipo della malattia e l'attività residua dell'enzima α -glucosidasi acida. Modificata da ref#1.

tempestività della diagnosi e successivamente dal percorso diagnostico - assistenziale, terapeutico che intraprendono per una presa in carico multidisciplinare efficiente. Fondamentale, dunque, è avere una diagnosi precoce e iniziare un trattamento terapeutico tempestivo adeguato ed efficiente per tentare di arrestare o quantomeno rallentare l'accumulo patologico multiorgano, quindi l'avanzamento della patologia e migliorare la prognosi e le aspettative di vita dei pazienti affetti.

Tuttavia, è noto che esistano fattori modulatori secondari, ancora da identificare, che influenzano il decorso e la gravità del quadro clinico.

In presenza di patologie genetiche ereditarie un adeguato counselling genetico è fondamentale. Quest'ultimo rappresenta il processo di comunicazione attraverso il quale vengono fornite informazioni chiare sulla natura genetica della patologia in esame, sul rischio di trasmissione della malattia alle generazioni successive ma soprattutto sulla storia naturale e sui possibili percorsi di cura medici, chirurgici e riabilitativi con l'unico obiettivo di migliorare la qualità della vita al paziente e ai suoi familiari.

Il Counselling Genetico post-natale si distingue in quello pre-test e post test:

- Il counselling genetico pre-test consiste nella raccolta dell'anamnesi personale del paziente (la documentazione relativa al sospetto diagnostico, gli esami specialistici, eventuali ricoveri ospedalieri); e dell'anamnesi familiare (documentazione e informazioni relative ai familiari di primo grado, eventuale consanguineità) con la ricostruzione dell'albero genealogico e della visita clinica completa e eventuale ulteriore richiesta di ulteriori indagini biochimiche e strumentali

Si propone al paziente, in base al sospetto diagnostico formulato, il tipo di test genetico adeguato a confermare la diagnosi di sospetto e all'acquisizione del consenso informato.

- Il counseling post-test avviene in seguito al test genetico alla conferma della diagnosi. L'obiettivo da raggiungere è quello di chiarire in maniera ancora più dettagliata le implicazioni cliniche e le opzioni terapeutiche disponibili nonché le ulteriori indagini necessarie per completare il percorso assistenziale clinico-diagnostico e programmare l'indispensabile follow-up.

Allo stesso tempo, sarà necessario prospettare la necessità di identificare gli altri possibili eterozigoti allo scopo di definire il possibile rischio di ricorrenza della malattia negli altri componenti della famiglia.

Il counselling Genetico è atto medico e deve essere svolto da un team multidisciplinare appositamente formato e preparato. Fondamentale è la presenza del Disease Manager che prende in carico il paziente e la sua famiglia, dello psicologo, del medico genetista e tutti gli specialisti multidisciplinari a seconda della patologia e delle comorbidità. Il team è coinvolto attivamente in questo processo per trasferire le informazioni in modo comprensibile al paziente e alla famiglia.

Nella malattia di Pompe, essendo una malattia rara genetica a trasmissione autosomica recessiva a penetranza completa, il paziente avrà il 100% di probabilità di avere figli portatori della patologia, indipendentemente dal sesso. In presenza di coppie carrier per la variante patogenetica della MP, bisogna chiarire che avranno il 25% di probabilità di avere un figlio/a affetto, il 25% di probabilità di avere un figlio/a sano non portatore e il 50% di probabilità di avere un figlio/a carrier. In questi casi è necessario dunque effettuare consulenze genetiche di tipo preconcezionale rivolte a coppie prima del concepimento per valutare quindi i rischi riproduttivi e definire i test genetici appropriati. L'incidenza della patologia è pari a 1 caso/40.000 con $\frac{3}{4}$ dei casi con la forma late-onset e $\frac{1}{4}$ con la forma infantile-onset⁽³³⁾.

5. Imparare dai casi clinici

Simona Fecarotta, Roberta Romano

Un lattante di 35 giorni veniva condotto in Pronto soccorso per rifiuto dell'alimentazione e difficoltà respiratoria. All'anamnesi familiare non è riferita consanguineità dei genitori, né familiarità per cardiopatia; la gravidanza era normodecorsa, in assenza di diabete gestazionale o di necessità di terapia steroidea ad alte dosi. Il piccolo era nato a termine, con peso adeguato e fenomeni perinatali normo evoluti. All'esame obiettivo, si evidenziavano macroglossia, segni di distress respiratorio, attività cardiaca valida in assenza di soffi patologici, epatomegalia e ipotono assiale. Sulla base del quadro clinico si poneva diagnosi di bronchiolite. Una radiografia del torace mostrava un'area di ipodiafania in campo medio destro e un indice cardiotoracico aumentato. Date le condizioni cliniche mediocri, si impostava ossigenoterapia e terapia antibiotica endovenosa ad ampio spettro. Le indagini ematochimiche evidenziavano anemia (Hb 10.3 g/dl), ipertansaminasemia, più marcata per la componente muscolare (AST 159 U/L, Valori di riferimento 0-34; ALT 87 U/L, VR 0-55), significativo aumento di LDH (752 U/L, VR 163-452) e di CPK (692 U/L, VR 30-200). Risultavano alterati anche l'isoforma MB di quest'ultimo e gli enzimi cardiaci (CK-MB 11.4 ng/ml, VR 0-7.2, Troponina I 68 pg/ml, VR 0-34, mioglobina 323 ng/ml, VR 0-155). Si richiedeva, pertanto, una valutazione cardiologica con ECG ed ecocardiografia. Il primo mostrava un intervallo PR corto (<80ms) e segni di marcata ipertrofia ventricolare bilaterale con onde T negative e profonde nelle derivate precordiali e complessi QRS slargati (Figura 5).

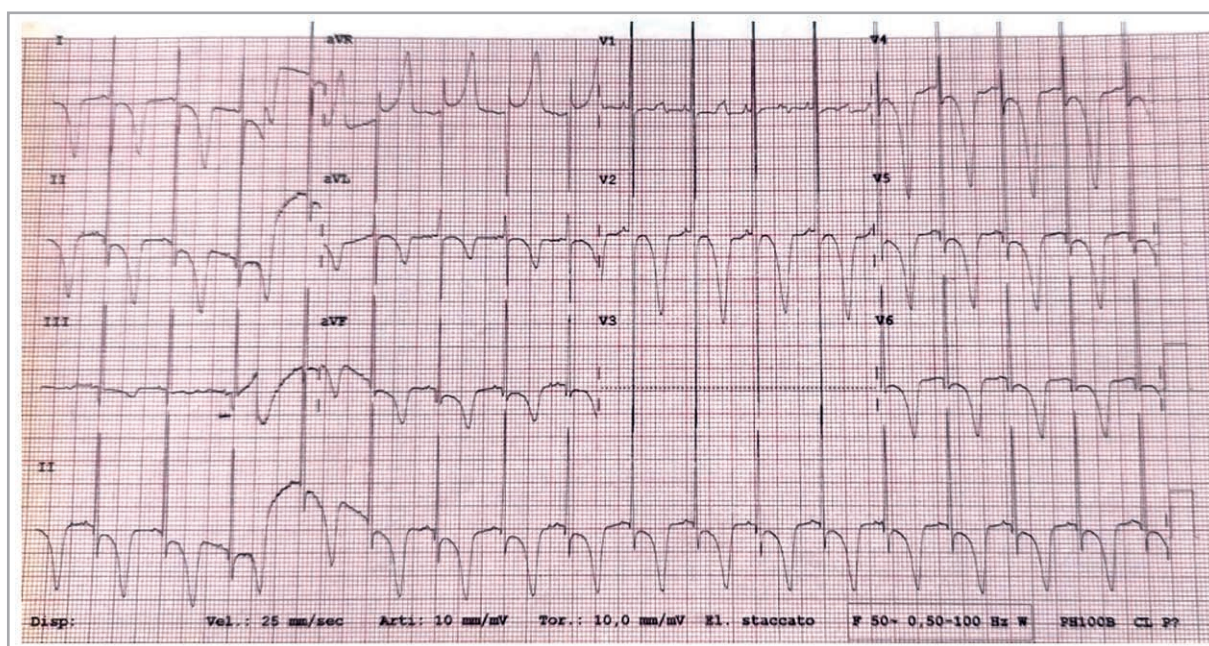


Figura 5. ECG con intervallo PR breve, segni di ipertrofia ventricolare bilaterale e anomalie della ripolarizzazione

L'ecocardi-color-Doppler evidenziava segni di ipertrofia biventricolare, in compenso emodinamico e in assenza di significativa ostruzione (14 mmHg). A questo punto, si decideva di inviare il paziente all'attenzione del pediatra specialista in Errori congeniti del metabolismo, nel sospetto di malattia di Pompe a esordio infantile ⁽³⁴⁾, forma classica, posto sulla base del riscontro di:

- macroglossia, epatomegalia e ipotono assiale
- ipertransaminasemia con rapporto AST/ALT aumentato, aumento di CPK, CK-MB, troponina I, mioglobina e LDH
- segni elettrocardiografici caratteristici (PR corto, complessi QRS ad alto voltaggio)
- cardiomiopatia ipertrofica

Il dosaggio dell' α -glucosidasi acida lisosomiale (GAA) risultava deficitario con test di screening su Dried Blood Spot (GAA: 0, VR 1.86-21.9 μ mol/L/h) e su un campione di linfociti (0.5 nmol/mg proteine/h, VR 15.2-27.6), confermando il sospetto diagnostico di malattia di Pompe. Si programmava pertanto l'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva (Enzymereplacement therapy, ERT) con GAA ricombinante (rhGAA) ⁽³⁵⁾ e si avviava l'indagine molecolare tramite Sanger sequencing per la diagnosi definitiva, predizione della prognosi sulla base delle correlazioni genotipo-fenotipo e ai fini del counseling genetico ⁽³⁶⁾.

Prima dell'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva si procedeva alla valutazione tempestiva dello stato CRIM (Cross Reactive Immunological Material) sui linfociti, ovvero della presenza di materiale immunologico cross-reattivo, misura della produzione endogena di GAA, utile per predire il grado di tolleranza e la risposta alla ERT. Un'assenza di CRIM è, infatti, associata con maggiore probabilità allo sviluppo di una risposta immunitaria avversa all'enzima ricombinante, riconosciuto come non-self, con produzione di anticorpi neutralizzanti e non neutralizzanti, in grado di interferire con l'efficacia della ERT. Nelle forme infantili di MP stati proposti diversi protocolli di immunomodulazione in soggetti naive alla ERT e prima dell'introduzione della stessa, in base allo stato CRIM ^(37,38).

Il paziente risultava CRIM-positivo per cui si optava per un protocollo di immunomodulazione profilattica basato sulla somministrazione di un solo farmaco, il Methotrexate sottocute (0.9 mg/kg/dose il giorno della terapia e nei due giorni successivi, per un totale di nove somministrazioni) prima dell'infusione dell'rhGAA (Myozyme [®]), alla dose alta individualizzata di 40 mg/kg ogni 14 giorni ^(39,40).

In occasione della terza infusione, ed in concomitanza con un episodio di polmonite in corso di immunomodulazione con metotrexate, insorgeva una reazione da ipersensibilità alla ERT, caratterizzata da rash cutaneo e distress respiratorio: si instaurava, pertanto, un protocollo di profilassi pre-infusionale basato su una combinazione di antipiretico, antistaminico e acido tranexamico combinato ad uno schema di desensibilizzazione consistente nella somministrazione lenta e graduale di dosi crescenti di farmaco, con esito favorevole rispetto alla tolleranza ed alla assenza di reazioni avverse ⁽⁴¹⁾.

La rivalutazione cardiologica evidenziava, già a sei mesi dall'inizio del trattamento, un miglioramento del tracciato elettrocardiografico, con normalizzazione dell'intervallo PR e una regressione della cardiomiopatia, con conservata funzione sistolica ventricolare, in linea con i dati della letteratura a supporto dell'efficacia della ERT sul coinvolgimento cardiaco ⁽⁴²⁾. Infatti, anche dopo 5 anni di trattamento si confermava la remissione della cardiomiopatia, sebbene fosse evidente una progressione della miopatia scheletrica che aveva determinato un lento deterioramento della capacità di

deambulazione autonoma e debolezza dei muscoli respiratori con ipoventilazione e tosse inefficace. Tale condizione clinica determinava la perdita di compenso durante un episodio infettivo virale delle prime vie aeree. L'insufficienza respiratoria acuta durante l'infezione richiese trattamento invasivo con intubazione orotracheale e ventilazione meccanica. In relazione al peggioramento del quadro clinico con progressione della miopatia scheletrica si decideva di aumentare la frequenza di somministrazione della ERT al dosaggio off-label di 40 mg/kg/settimana, che si era dimostrato più efficace del protocollo standard sulla miopatia residua⁽⁴³⁾. Durante il ricovero in terapia intensiva pediatrica, una volta ottenuto il controllo dell'infezione e ottimizzate le misure di supporto respiratorio in termini di drenaggio delle secrezioni, fisioterapia e broncodilatatori con farmaci beta2-agonisti sistemici, si otteneva il ripristino di una ventilazione spontanea adeguata, tuttora mantenuta, sebbene risulti perduta la capacità di stare in piedi e di deambulare.

Il caso clinico di questo paziente enfatizza l'importanza del riconoscimento dei segni clinici all'esordio, inclusi quelli cardiologici, che possono orientare il sospetto diagnostico e determinare la diagnosi precoce. Inoltre, è necessario il monitoraggio periodico delle manifestazioni cliniche e la rivalutazione del piano terapeutico, anche con dosaggi individualizzati, in relazione al decorso clinico. Inoltre, conferma l'efficacia variabile della ERT nei diversi pazienti con variabile progressione della miopatia scheletrica e del coinvolgimento respiratorio. La disponibilità di enzimi ricombinanti di nuova generazione consentirà una migliore prognosi dei casi riconosciuti e trattati precocemente, con possibile migliore outcome nel lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet*. 2008, 372(9646),1342-1353.
2. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alphaglucohydrolase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill; 2001. p. 3389-420
3. Shea L, Raben N. Autophagy in skeletal muscle: implications for Pompe disease. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47 Suppl 1(Suppl 1):S42-7.
4. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr*. 2004 May;144(5 Suppl):S35-43.
5. Hermans MM, Wisselaar HA, Kroos MA, Oostra BA, Reuser AJ. Human lysosomal alpha-glucosidase: functional characterization of the glycosylation sites. *Biochem J*. 1993 Feb 1;289 (Pt 3)(Pt 3):681-6.
6. Niño MY, Wijgerde M, de Faria DOS, Hoogeveen-Westerveld M, Bergsma AJ, Broeders M, et al. Enzymatic diagnosis of Pompe disease: lessons from 28 years of experience. *Eur J Hum Genet*. 2021 Mar;29(3):434-446.
7. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D; et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 May;148(5):671-676.
8. Wang LY, Ross AK, Li JS, Dearnley SM, Mackey JF, Worden M, et al. Cardiac arrhythmias following anesthesia induction in infantile-onset Pompe disease: a case series. *Paediatr Anaesth*. 2007 Aug;17(8):738-48.
9. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005 Aug;252(8):875-84.
10. Parenti G, Andria G. Pompe disease: from new views on pathophysiology to innovative therapeutic strategies. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Jun;12(6):902-15..
11. Lloyd DF, Vara R, Mathur S. Cardiac manifestations of inherited metabolic disease in children. *Pediatr Int*. 2017 May;59(5):525-529.
12. Cox GF. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. *Prog PediatrCardiol*.2007;24(1):15-25.
13. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet*. 2008 Oct11;372(9646):1342-53.
14. Hahn A, Praetorius S, Karabul N, Dießel J, Schmidt D, Motz R, et al. Outcome of patients with classical infantile pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep*. 2015;20:65-75.
15. Limongelli G and Fratta F. S1.4 Cardiovascular involvement in Pompe disease. *Acta Myol*. 2011 Dec; 30(3): 202-203.
16. Gagnaniello V, Rizzardi C, Commone A, Gueraldi D, Maines E, Salviati L, et al. Unusual Evolution of Hypertrophic Cardiomyopathy in Non-Compaction Myocardium in a Pompe Disease Patient. *J Clin Med*. 2023 Mar 19;12(6):2365.
17. van Kooten HA, Roelen CHA, Brusse E, van der Beek NAME, Michels M, van der Ploeg AT, et al. Cardiovascular disease in non-classic Pompe disease: A systematic review. *NeuromusculDisord*. 2021 Feb;31(2):79-90.
18. Labrousse P, Chien YH, Pomponio RJ, Keutzer J, Lee NC, Akmaev VR, et al. Genetic heterozygosity and pseudodeficiency in the Pompe disease newborn screening pilot program. *Mol Genet Metab*. 2010 Apr;99(4):379-83.
19. van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol*. 2017 Jun;24(6):768-e31.

20. Bodamer OA, Scott CR, Giugliani R; Pompe Disease Newborn Screening WorkingGroup. Newborn Screening for Pompe Disease. *Pediatrics*. 2017 Jul;140(Suppl 1) 4-S13.
21. Klug TL, Swartz LB, Washburn J, Brannen C, Kiesling JL. Lessons Learned from Pompe Disease Newborn Screening and Follow-up. *Int J Neonatal Screen*. 2020 Feb 14;6(1):11.
22. Sawada T, Kido J, Nakamura K. Newborn Screening for Pompe Disease. *Int J Neonatal Screen*. 2020 Apr 5;6(2):31.
23. Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, Arts WF, De Klerk JB, Loonen MC, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics*. 2004 May;113(5):e448-57.
24. Ditters IAM, Huidekoper HH, Kruijschaar ME, Rizopoulos D, Hahn A, Mongini TE, et al. Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Jan;6(1):28-37.
25. van der Ploeg AT, Kruijschaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol*. 2017 Jun;24(6):768-e31.
26. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1012-1026.
27. Li C, Desai AK, Gupta P, Dempsey K, Bhambhani V, Hopkin RJ, et al. Transforming the clinical outcome in CRIM-negative infantile Pompe disease identified via newborn screening: the benefits of early treatment with enzyme replacement therapy and immune tolerance induction. *Genet Med*. 2021 May;23(5):845-855.
28. Parenti G, Fecarotta S, la Marca G, Rossi B, Ascione S, Donati MA, et al. A chaperone enhances blood α -glucosidase activity in Pompe disease patients treated with enzyme replacement therapy. *Mol Ther*. 2014 Nov;22(11):2004-12.
29. Koeberl DD, Case LE, Desai A, Smith EC, Walters C, Han SO, et al. Improved muscle function in a phase I/II clinical trial of albuterol in Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2020 Feb;129(2):67-72.
30. Fastman NM, Liu Y, Ramanan V, Merritt H, Ambing E, DePaoli-Roach AA, et al. The structural mechanism of human glycogen synthesis by the GYS1-GYG1 complex. *Cell Rep*. 2022 Jul 5;40(1):111041.
31. Tarallo A, Damiano C, Strollo S, Minopoli N, Indrieri A, Polishchuk E, et al. Correction of oxidative stress enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease. *EMBO Mol Med*. 2021 Nov 8;13(11):e14434.
32. Colella P, Mingozzi F. Gene Therapy for Pompe Disease: The Time is now. *Hum Gene Ther*. 2019 Oct;30(10):1245-1262.
33. Stevens D, Milani-Nejad S, Mozaffar T. Pompe Disease: a Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Overview. *Curr Treat Options Neurol*. 2022 Nov;24(11):573-588.
34. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 May;148(5):671-676.
35. Niño MY, Wijgerde M, de Faria DOS, Hoogeveen-Westerveld M, Bergsma AJ, Broeders M, et al. Enzymatic diagnosis of Pompe disease: lessons from 28 years of experience. *Eur J Hum Genet*. 2021 Mar;29(3):434-446.
36. van der Ploeg AT, Kruijschaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol*. 2017 Jun;24(6):768-e31.

37. Hermans MM, van Leenen D, Kroos MA, Beesley CE, Van Der Ploeg AT, Sakuraba H, et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *HumMutat.* 2004 Jan;23(1):47-56.
38. van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Mar;38(2):305-14.
39. Kazi ZB, Desai AK, Troxler RB, Kronn D, Packman S, Sabbadini M, et al. An immune tolerance approach using transient low-dose methotrexate in the ERT-naïve setting of patients treated with a therapeutic protein: experience in infantile-onset Pompe disease. *Genet Med.* 2019 Apr;21(4):887-895.
40. Gragnaniello V, Deodato F, Gasperini S, Donati MA, Canessa C, Fecarotta S, et al. Immune responses to alglucosidase in infantile Pompe disease: recommendations from an Italian pediatric expert panel. *Ital J Pediatr.* 2022 Mar 5;48(1):41.
41. Gragnaniello V, Fecarotta S, Pecoraro A, Tarallo A, Catzola A, Spadaro G, et al. Desensitization of two young patients with infantile-onset Pompe disease and severe reactions to alglucosidase alfa. *Neurol Sci.* 2019 Jul;40(7):1453-1455.
42. Byrne BJ, Colan SD, Kishnani PS, Foster MC, Sparks SE, Gibson JB, et al. Cardiac responses in paediatric Pompe disease in the ADVANCE patient cohort. *Cardiol Young.* 2022 Mar;32(3):364-373.
43. Poelman E, van den Dorpel JJA, Hoogeveen-Westerveld M, van den Hout JMP, van der Giessen LJ, van der Beek NAME, et al. Effects of higher and more frequent dosing of alglucosidase alfa and immunomodulation on long-term clinical outcome of classic infantile Pompe patients. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Nov;43(6):1243-1253.

Giuseppe Patti, Francesca Fumero

1. Cosa sono?

Mara Botti, Rossella Parini

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo di malattie metaboliche ereditarie appartenenti alla famiglia delle malattie da accumulo lisosomiale. Sono patologie rare la cui prevalenza alla nascita è stata calcolata approssimativamente tra 1,04 e 4,8 / 100.000 ⁽¹⁾.

Le MPS sono causate da un deficit degli enzimi lisosomiali coinvolti nel metabolismo dei glicosaminoglicani (GAG), molecole complesse formate da una parte proteica e da una parte glucidica e derivanti dalla rimozione del core proteico dei proteoglicani: essi rappresentano i principali componenti del tessuto connettivo e di altri tessuti come cute, cartilagine, cornea, fegato, milza e tessuto vascolare ^(2,3).

I diversi difetti enzimatici che caratterizzano le mucopolisaccaridosi impediscono totalmente o solo parzialmente la degradazione dei GAG all'interno dei lisosomi nel corso del turnover cellulare: a seconda del difetto enzimatico coinvolto possono essere interessati il catabolismo di dermatan solfato, eparan solfato, cheratan solfato o condroitin solfato singolarmente o in combinazione ⁽²⁾.

Il danno che ne consegue è in parte diretto, legato all'accumulo e in parte dovuto all'attivazione di vie metaboliche secondarie e terziarie dove un ruolo prevalente sembra essere giocato dall'infiammazione ⁽⁴⁾.

Le MPS riconoscono tutte una trasmissione autosomica recessiva ad eccezione della MPS II che è X linked. Al momento sono noti 11 difetti enzimatici che danno origine a 7 diversi tipi di mucopolisaccaridosi. Si tratta di malattie progressive con fenotipo estremamente variabile sia tra un tipo e l'altro che all'interno dello stesso tipo. Le anomalie possono non essere evidenti alla nascita, ma svilupparsi con l'età a causa dell'accumulo lisosomiale e del danno cellulare conseguente. La severità varia da forme letali in utero a forme attenuate diagnosticate in età adulta. ^(5,6)

I sintomi più comuni comprendono lo scarso accrescimento, i dismorfismi facciali, le deformità scheletriche e articolari, l'epatosplenomegalia, il coinvolgimento oculare ed uditivo che possono portare a cecità e sordità, le difficoltà respiratorie e, a livello cardiaco, la cardiomiopatia e le valvulopatie; il coinvolgimento del sistema nervoso,

con livelli di ritardo mentale variabile, è presente soprattutto nei tipi che accumulano Eparan solfato (MPS I, II e III) e complessivamente circa nel 50% dei casi. La qualità e l'aspettativa di vita sono generalmente ridotte^(5,6).

Semplificando si può dire che i tipi I, II, VI e VII, pur con le loro differenze, hanno un quadro clinico simile per l'ampio spettro di organi e sistemi coinvolti, mentre il tipo III si caratterizza per la prevalenza di ritardo mentale con scarso interessamento degli altri organi e nel tipo IV è prevalente il coinvolgimento scheletrico (Tabella 1)⁽²⁾. L'ampio spettro clinico della MPS I è stato storicamente classificato in tre fenotipi; tuttavia, è necessario considerare la malattia come un continuum, anche in termini di severità di malattia^(2,7). La sindrome di Hurler è la forma più grave: è una patologia progressiva con coinvolgimento multiorgano che, in assenza di trattamento, porta a morte entro i 10 anni di vita. Presenta varie manifestazioni cliniche: il ritardo dello sviluppo psicomotorio e il deterioramento cognitivo, già evidenti tra uno e due anni di età, si accompagnano alla presenza di ernie inguinali o ombelicali, epatosplenomegalia, dismorfismi facciali e frequenti infezioni delle prime vie aeree già nel primo anno di vita, disostosi multipla, rigidità articolari, disturbi uditivi con otiti medie ricorrenti ed ipoacusia, disturbi oculari tra cui opacità corneali, valvulopatie, idrocefalo^(2,7). La forma lieve (MPS I Scheie) non presenta ritardo mentale, può essere riconosciuta tra l'infanzia e l'età adulta per riscontro isolato di valvulopatia (soprattutto aortica), rigidità articolare o disturbi oculari, ha una sopravvivenza approssimativamente normale^(2,7). La MPS Hurler-Scheie è la forma intermedia di MPS I: il ritardo cognitivo è assente o lieve, ma il coinvolgimento somatico è progressivo con disostosi multipla. Possono essere presenti anche opacità corneale, rigidità articolare, valvulopatie e ipoacusia^(2,7). La malattia di Hunter (o MPS II) riconosce due forme, attenuata e severa (dette a volte A e B), che sono in realtà i due estremi della malattia: nella forma grave si ha un quadro clinico molto simile alla sindrome di Hurler, tranne per la mancanza di opacità corneali e per la più lenta progressione^(2,5,6). La forma attenuata non presenta ritardo mentale e si identifica

Tabella 1. Meccanismi della cardiopatia diabetica.

Tipo di MPS- eponimo	Gene implicato	Deficit enzimatico	GAG accumulati
IH - Hurler IHS - Hurler-Scheie IS - Scheie	<i>IDUA</i>	α Liduronidasi	HS, DS
II - Hunter A II - Hunter B	<i>IDS</i>	Iduronato2sulfatasi	HS, DS
IIIA Sanfilippo A IIIB Sanfilippo B IIIC Sanfilippo C IIID Sanfilippo D	<i>SGSH</i> <i>NAGLU</i> <i>HGSNAT</i> <i>GNS</i>	EparanNulfatasi α Nacetilglucosaminidasi α glucosaminide acetiltransferasi Nacetilglucosamine6sulfatasi	HS HS HS HS
IVA Morquio A IVB Morquio B	<i>GALNS</i> <i>GLB1</i>	Nacetilgalattosamina6sulfatasi β galactosidase	KS, C6S KS
VI Maroteaux Lamy	<i>ARSB</i>	Nacetylgalattosamina4sulfatasi (arilsulfatasi B)	DS, C4S
VII Sly	<i>GUSB</i>	β glucuronidasi	DS, C6S, C4S, KS
IX Natorowicz	<i>HYAL1</i>	lauronidasi	lauronano

HS=eparansolfato; DS, dermatansolfato; KS, keratansolfato; C6S, condroitin 6 solfato; C4S, condroitin 4 solfato.

spesso anche in età adulta in pazienti con statura ai limiti inferiori della norma e rigidità articolare. In questi pazienti sono abbastanza frequenti le tracheo-bronco malacie che possono determinare stenosi sia bronchiale che tracheale ⁽⁵⁾. Esistono 4 sottotipi della MPS III (sindrome di Sanfilippo) classificati in base al deficit enzimatico coinvolto nel metabolismo dell'eparan solfato ^(2,3). L'interessamento è prevalentemente neuro-cognitivo, con esordio nei primi anni di vita o, nelle forme più attenuate, ad una età più avanzata, ma comunque sempre con caratteristiche ingravescenti. I bambini sviluppano dapprima disturbi del comportamento e del sonno con disabilità intellettive e, successivamente, crisi epilettiche, spasticità e difficoltà di alimentazione (8). L'epatosplenomegalia è spesso presente, le anomalie cardiache sono meno gravi e con una progressione più lenta rispetto alle altre MPS, così come il dismorfismo facciale è lieve o assente ⁽³⁾. Nella MPS IVA (sindrome di Morquio) le manifestazioni cliniche sono prevalentemente scheletriche: bassa statura, petto carenato, scoliosi, cifosi, displasia dell'anca, instabilità atlanto-assiale, ginocchio valgo. Inoltre, a differenza di tutte le altre forme di MPS, questi pazienti non presentano rigidità articolare ma lassità. Altre caratteristiche includono sordità, lieve opacità corneale, epatomegalia, sindrome respiratoria ostruttiva/restrittiva; le capacità cognitive sono normali, ma questi pazienti possono sviluppare complicanze neurologiche a causa della sublussazione atlanto-assiale e della compressione midollare ^(2,9). La MPS IVB è una malattia ultra-rara, dovuta ad un diverso difetto enzimatico (beta-galattosidasi-gene GLB1) che ha manifestazioni scheletriche simili alla IVA ma lievemente più attenuate. Il gene difettoso è lo stesso della GM1 gangliosidosi, altra malattia d'accumulo che si presenta con alterazioni scheletriche simili e ritardo mentale di varia gravità. A dimostrazione che anche in questo caso il difetto genetico determina un continuum di segni e sintomi, esiste anche la MPS IVB plus con associate anomalie neurologiche tipiche della GM1 gangliosidosi ⁽¹⁰⁾. La MPS VI si caratterizza per l'accumulo di dermatan solfato, come nella MPS I e II, ma non dell'eparan solfato; condivide con queste forme molte manifestazioni cliniche, ma le capacità cognitive sono pressoché integre ^(2,3). La MPS VII è una malattia ultra-rara che si presenta con un ampio spettro di manifestazioni che vanno dall'idrope fetale non immune a forme lievi nell'adulto. Nei pazienti che sopravvivono al periodo neonatale sono presenti disabilità intellettiva, dismorfismi facciali, disostosi multiple, contratture articolari, epatosplenomegalia, scoliosi, opacità corneale, problemi respiratori, patologie valvolari cardiache e cardiomiopatia ⁽¹¹⁾. Anche la MPS IX è molto rara: si caratterizza per un quadro prevalentemente articolare che spesso viene misdiagnosticato come artrite reumatoide ⁽¹²⁾. È stata recentemente identificata una sindrome denominata MPS-Plus ⁽¹³⁾. Oltre a caratteristiche cliniche multiorgano simili a quelle delle MPS, questi pazienti presentano malformazioni cardiache congenite, sindrome nefrosica e disturbi del sistema ematopoietico (anemia, trombocitopenia, leucocitopenia) e della coagulazione. La malattia è dovuta ad un difetto del gene VPS33A, che è coinvolto nella biogenesi dei vacuoli intracellulari. In conclusione, le mucopolisaccaridosi sono caratterizzate da un'ampia variabilità fenotipica con manifestazioni cliniche che possono presentarsi in forma più o meno severa in un continuum di gravità. È pertanto utile che lo specialista valuti sempre il paziente nella sua complessità in quanto anche le forme più lievi potrebbero presentare un coinvolgimento di altri organi.

2. Come si riconoscono e come fare la diagnosi?

Giuseppe Limongelli, Annapaola Cirillo

Le mucopolisaccaridosi sono biochimicamente differenti, ed a seconda dell'enzima carente e del metabolita accumulato, possono distinguersi in 7 gruppi (Tabella 1). In ciascuno di questi gruppi sono stati identificati diversi sottogruppi distinti in base alla severità del quadro clinico. I glicosamminoglicani non degradati si accumulano nei lisosomi generando un coinvolgimento multiorgano e una cascata di eventi secondari e terziari che sono all'origine del fenotipo osservato in queste malattie. Il danno che viene determinato è dovuto sia all'accumulo del metabolita che all'attivazione di vie metaboliche secondarie o terziarie e un ruolo patogenetico importante sembra essere correlato all'attivazione della risposta infiammatoria ⁽¹⁴⁾.

Il fenotipo può essere molto eterogeneo tra le varie forme in relazione sia al differente substrato patogenetico, sia alla gravità della mutazione genetica responsabile. Le caratteristiche comuni a tutte le forme sono i dismorfismi faciali, le anomalie muscolo-scheletriche, le manifestazioni neurologiche e quelle cardiologiche. L'età di insorgenza dei sintomi e la severità delle manifestazioni cliniche, può essere molto variabile; in alcuni casi i sintomi compaiono fin dall'infanzia come nelle forme più severe di MPS I e MPS II, in altri invece la patologia può essere misconosciuta fino all'età adulta (nelle forme più lievi di MPS I e MPS II) ⁽¹⁵⁾.

Le manifestazioni cliniche tipiche sono:

- coinvolgimento muscolo-scheletrico: scarso accrescimento staturo-ponderale, deformità scheletriche ed articolari (valgismo dei piedi e delle ginocchia, petto carenato, lassità delle articolazioni, compressione del midollo spinale), tunnel carpale, disostosi multiple, anomalie della sella turcica);
- interessamento precoce delle vie aeree: infezioni ricorrenti, ipertrofia adenotonsillare, ostruzione delle vie aeree, apnee del sonno, che purtroppo spesso sono segni aspecifici e misconosciuti.
- complicanze neurologiche (idrocefalo e ritardo di sviluppo psico-motorio di grado variabile); note dismorfiche caratteristiche;
- coinvolgimento oculare di vario grado fino alla cecità;
- coinvolgimento uditivo (fino alla sordità);
- organomegalie (con principale coinvolgimento di fegato e milza), ernie addominali

È inoltre, sempre presente l'interessamento dell'apparato cardiovascolare che varia molto a seconda del tipo di MPS; le manifestazioni cardiologiche possono schematicamente essere distinte in comuni come le patologie valvolari (riguardanti soprattutto la valvola mitrale e la valvola aortica) e l'ipertrofia ventricolare sinistra (cardiopatia ipertrofica o pseudo ipertrofia) e Manifestazioni meno comuni come disturbi di conduzione (tipico della MPS tipo VI) e la cardiopatia ischemica (MPS tipo I). Molto raramente si possono riscontrare coinvolgimento aortico (dilatazione

del bulbo aortico o coartazione aortica), ipertensione arteriosa sistemica o polmonare e fibroelastosi endomiocardica. Anche la velocità della progressione della patologia cardiovascolare può variare molto a seconda del tipo di MPS e del substrato di accumulo; infatti, il coinvolgimento valvolare si manifesta soprattutto nei tipi I, II e IV in cui c'è maggior accumulo di dermatan-solfato. Per la cardiomiopatia ipertrofica, si tratta di un'ipertrofia generalmente concentrica e non severa che non si associa alle tipiche anomalie ECG grafiche associate alle cardiomiopatie ipertrofiche sarcomeriche⁽¹⁶⁾.

Il coinvolgimento sistemico tipico di queste malattie metaboliche e la grande variabilità del fenotipo richiedono che per la diagnosi venga coinvolto un team multidisciplinare che includa un pediatra, un genetista e un cardiologo. Il sospetto diagnostico si basa spesso sulla presenza dei dimorfismi faciali tipici (Gargoilismo) soprattutto nelle forme di MPS più severe ad insorgenza precoce o sulle deformità muscolo-scheletriche; talvolta, invece, è proprio il fenotipo cardiologico che può indirizzare verso una malattia metabolica. Sono state proposte, dunque, delle “Red Flags” a supporto della diagnosi di MPS relative al coinvolgimento sistemico e cardiaco (Tabella 2). A seconda del coinvolgimento cardiologico presente e dell’associazione con le manifestazioni sistemiche più comuni (anomalie della colonna vertebrale, infezioni respiratorie ricorrenti o ernia inguinale) la diagnosi può essere certa (colore rosso), probabile (colore arancione) o possibile (colore giallo)⁽¹⁷⁾. questi criteri possono essere utilizzati sia in età pediatrica che adolescenziale.

La diagnosi inizia con la raccolta dell’anamnesi familiare per identificare altri membri della famiglia con la stessa patologia o la consanguineità tra i genitori, considerando che la maggior parte delle MPS viene trasmessa con modalità autosomica recessiva (eccetto la MPS tipo II che ha una trasmissione X-linked). La valutazione con esami radiologici (RX torace, TC cranio e RMN) viene di solito richiesta in prima istanza nel sospetto diagnostico. Infatti la cifosi è spesso il primo segno radiografico evidente (soprattutto nella MPS IV), mentre nelle altre forme di MPS (Tipo I e Tipo II) l’interessamento neurologico, riscontrato con TC e RMN, può essere il primo sintomo di malattia⁽¹⁸⁾.

La conferma diagnostica si basa sul dosaggio urinario dei mucopolisaccaridi e sulla

Tabella 2. “Red Flags” per la diagnosi di MPS..

Segni Clinici	Diagnosi		
	Certa	Probabile	Possibile
Manifestazioni cardiologiche			
	Cardiomiopatia ipertrofica o pseudoipertrofia Valvulopatie	Aortopatie Disturbi di conduzione	Fibroelastosi Coronaropatia
Manifestazioni sistemiche			
Bambini	Interessamento muscolo-scheletrico: · ritardo di crescita staturale · displasia dell'anca · Malformazioni della colonna vertebrale + ernia inguinale + infezioni respiratorie ricorrenti	Interessamento muscolo-scheletrico +infezioni respiratorie ricorrenti+ ernia inguinale + interessamento oculare	Singoli difetti
Adolescenti e Adulti	Artropatia e deformità della colonna vertebrale Retinite e opacità corneale	Interessamento oculare con altre manifestazioni	

successiva analisi genetica. Il metodo quantitativo urinario, se pur rapido ed efficace, è poco specifico per la diagnosi del tipo di MPS e può dare risultati falsamente negativi. L'assenza di GAG nelle urine, infatti, non esclude con certezza la diagnosi di MPS, che va comunque confermata mediante il dosaggio enzimatico del GAG, che può essere eseguito su sangue periferico (leucociti) o su gocce di sangue essiccate su una carta speciale (Dried Blood Spot, DBS)⁽¹⁹⁾. Il dosaggio enzimatico può essere eseguito anche sui villi coriali o sul liquido amniotico per la diagnosi prenatale. Considerata l'eccellente risposta che si ottiene in alcune forme di MPS (come la tipo I) alle terapie enzimatiche sostitutive iniziate precocemente, è stato proposto, ed è tuttora in uso in alcune regioni italiane, l'ampliamento dello screening neonatale che sia comprensivo anche del DBS per le MPS. La diagnosi di certezza si ha mediante l'analisi genetica con la ricerca molecolare della mutazione causativa di patologia⁽²⁰⁾.

3. Come si trattano: news su farmaci e sperimentazioni

Martina Caiazza, Maurizio Scarpa

Gli avanzamenti nelle conoscenze sulle basi biochimiche e molecolari delle Mucopolisaccaridosi e le nuove acquisizioni sulla fisiopatologia hanno portato allo sviluppo di molteplici approcci terapeutici per queste patologie, alcuni già approvati e in uso da tempo, altri in fase di sperimentazione clinica.

La gestione dei pazienti con MPS richiede valutazioni regolari e una presa in carico clinica multidisciplinare, per affrontare una serie di possibili complicanze organiche. Storicamente, le cure palliative sono state per anni l'unica opzione terapeutica. Per alcune MPS (MPSIH, II, VI e III) sono stati tentati trapianti allogenici di midollo per garantire una fonte continua e sistemica di enzima. In seguito al trapianto, le cellule del paziente possono captare l'enzima circolante nel plasma mediante un meccanismo di endocitosi e contemporaneamente i leucociti trapiantati colonizzano i diversi organi attraverso il sistema monocita-macrofago. Il trapianto con cellule staminali provenienti dal midollo osseo o dal cordone ombelicale⁽²¹⁻²²⁾, ha dimostrato i suoi risultati migliori nei soggetti affetti da MPS IH⁽²³⁾. Il trapianto può produrre miglioramenti e/o stabilizzazione delle vie aeree superiori e della funzione respiratoria, funzionalità cardiaca e miglioramento della condizione neurologica. Tuttavia, anche quando si verifica un pieno attecchimento, alcune anomalie, soprattutto a livello scheletrico, persistono e richiedono interventi anche chirurgici⁽²³⁾. Il successo clinico del trapianto dipende dall'età del bambino all'intervento, infatti deve essere eseguito prima dell'anno di età, e dal grado di coinvolgimento clinico, dal tipo di donatore e dalla capacità di attecchimento senza lo sviluppo di rigetto⁽²⁴⁾. Nel corso degli ultimi anni, è stata approvata, a livello globale, la terapia sostitutiva con enzima ricombinante (ERT) per la MPS I, II, IV A, VI e VII. Gli approcci terapeutici più diretti alla cura di queste malattie, infatti, sono quelli basati essenzialmente sulla sostituzione dell'enzima mutato difettoso con un enzima funzionale normale. La ERT rappresenta l'attuale standard terapeutico per tali patologie. Essa si basa sulla somministrazione periodica dell'enzima ricombinante. L'inizio tempestivo dell'ERT, migliora il potenziale esito, a causa della natura irreversibile di alcune disfunzioni d'organo associate alle MPS⁽²⁵⁻²⁶⁾;

La terapia con ERT può determinare un miglioramento almeno iniziale della mobilità, migliorata funzionalità respiratoria con ridotte infezioni; riduzione dell'epatosplenomegalia e significativa riduzione dell'escrezione urinaria di GAG⁽²⁷⁾. È raccomandabile che la ERT sia prescritta e i suoi effetti monitorati da centri con competenze specifiche nel trattamento della malattia specifica e/o di altre malattie lisosomiali. In generale, bisogna comunque sottolineare che, a causa della presenza della barriera emato-encefalica, gli enzimi somministrati non sono in grado di produrre alcun tipo di miglioramento cerebrale nei pazienti con coinvolgimento

neurologico della patologia. I più comuni eventi avversi con l'ERT sono reazioni, correlate all'infusione, di ipersensibilità, che possono essere caratterizzate da vampate di calore, cefalea, febbre od orticaria. Tali reazioni sono generalmente gestite attraverso il rallentamento della velocità di infusione e somministrazione di antistaminici e/o steroidi⁽²⁸⁾. Un numero significativo di pazienti con MPS che ricevono ERT sono noti per sviluppare IgG contro l'enzima ricombinante.

Un ulteriore approccio è quello basato sulla combinazione della ERT con farmaci "ad attività chaperonica". Questi farmaci agiscono favorendo la stabilità dell'enzima ricombinante utilizzato per la ERT, soprattutto nel sangue o in compartimenti cellulari non acidi e/o in caso di mutazioni genetiche permissive, il processamento corretto dell'enzima che a causa della mutazione genetica ha avuto un blocco nella sua maturazione⁽²⁻³⁾. Tale approccio è stato proposto in studi preclinici e studi clinici pilota ed è stata osservata una generale tendenza al miglioramento delle funzioni motorie e respiratorie in pazienti trattati con questo approccio rispetto alla terapia standard⁽²⁹⁾. La terapia genica è una modalità di trattamento molto promettente per le MPS, sia per le migliori potenzialità di efficacia, che per il minore impatto sulla qualità di vita dei pazienti rispetto alla ERT. Approcci di terapia genica sono ormai in fase di sviluppo clinico. Nella maggior parte degli studi la terapia genica si avvale di un approccio "in vivo" basato su vettori virali adeno-associati (AAV), che consentono l'espressione nel fegato del gene wild-type⁽²⁹⁾. L'enzima secreto dal fegato viene rilasciato nel flusso sanguigno ed è quindi disponibile per la correzione dell'attività nei tessuti target quali muscolo scheletrico e cardiaco. I migliori risultati finora sono stati ottenuti finora dall'impiego di vettori lentivirali con un approccio "ex vivo" in cui cellule staminali ematopoietiche autologhe vengono modificate e corrette in laboratorio per essere poi reinfuse nel paziente⁽²⁹⁾. Questi studi hanno dimostrato una persistenza a lungo termine di livelli enzimatici curativi in grado di migliorare non solo il fenotipo somatico ma anche quello neurologico⁽²⁹⁾. Nella fisiopatologia delle MPS l'innescò di alterazioni secondarie di funzioni cellulari, come il blocco dell'autofagia, la disfunzione mitocondriale, l'aumentato stress ossidativo, gioca un ruolo importante. Queste alterazioni potrebbero rappresentare in futuro ulteriori target terapeutici.

4. Counselling genetico e aspettativa di vita

Simona Fecarotta, Marianna Alagia, Martina Caiazza

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un ampio gruppo di malattie da accumulo lisosomiale, prevalentemente causate dal deficit di idrolasi lisosomiali che degradano i glicosaminoglicani (GAGs) o mucopolisaccaridi, con progressivo accumulo in differenti tessuti e organi. Si conoscono 11 disordini geneticamente diversi, caratterizzati da ampia eterogeneità fenotipica. In generale, si distinguono forme con prevalente interessamento del SNC con neurodegenerazione progressiva, forme con assente coinvolgimento neurologico e forme miste. Tutte le condizioni sono caratterizzate da uno spettro continuo di severità, ma anche da una sovrapposizione di fenotipi simili in disordini geneticamente differenti.

L'approccio diagnostico tradizionale in pazienti con sospetto di mucopolisaccaridosi prevede la ricerca di una combinazione di elementi clinici, il dosaggio dei GAGs urinari e la conferma attraverso la misurazione dell'attività enzimatica di specifiche idrolasi, seguita dall'analisi molecolare di specifici geni. Tutti gli elementi contribuiscono alla conferma diagnostica ed al counselling, sia in termini di ereditarietà e diagnosi prenatale che di prognosi e aspettativa di vita, ove possibile.

L'analisi genetica assume una maggiore rilevanza quando il dosaggio dell'attività enzimatica è non conclusivo o vi è discordanza tra l'attività enzimatica e il valore di GAGs urinari, permettendo di discriminare tra soggetti con pseudo-deficienza, soggetti sani portatori e non portatori.⁽³⁰⁾

Le analisi di sequenziamento del DNA con metodica NGS (Next Generation Sequencing) permettono il riconoscimento di una variante patogenetica nella maggior parte dei pazienti con MPS (tra 88.2% e 98.8%), riconoscendo in particolar modo mutazioni puntiformi e piccole inserzioni/delezioni. Per la ricerca di altri tipi di mutazioni, come riarrangiamenti complessi, altre metodiche molecolari (PCR quantitativa, Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) e SNP-array e/o CGH-Array) possono consentire il riconoscimento delle specifiche varianti. Finora sono state descritte più di 2200 mutazioni negli 11 geni associati a mucopolisaccaridosi responsabili dell'ampia varietà fenotipica. La maggior parte di queste sono varianti missenso/non senso (64.6%) e mutazioni private (~70%)^(31,32). Per alcune varianti sono note correlazioni genotipo-fenotipo^(33,34), sebbene esista sicuramente un ruolo di geni modificatori e fattori epigenetici. Rispetto al coinvolgimento cardiologico alcuni casi aneddotici suggeriscono la possibile correlazione di alcune varianti con un fenotipo cardiaco più severo⁽³⁵⁾. Oltre che a fornire elementi prognostici, quando possibile, l'identificazione delle varianti genetiche consente il counseling familiare e la diagnosi prenatale di tipo genetico.

La maggior parte delle mucopolisaccaridosi presenta un'ereditarietà di tipo autosomico recessiva (Figura 1). Il paziente affetto eredita il gene mutato in doppia copia dai genitori, che sono di solito portatori sani delle varianti. In questo caso, il rischio di ricorrenza della patologia per una coppia di genitori di un paziente è pari al

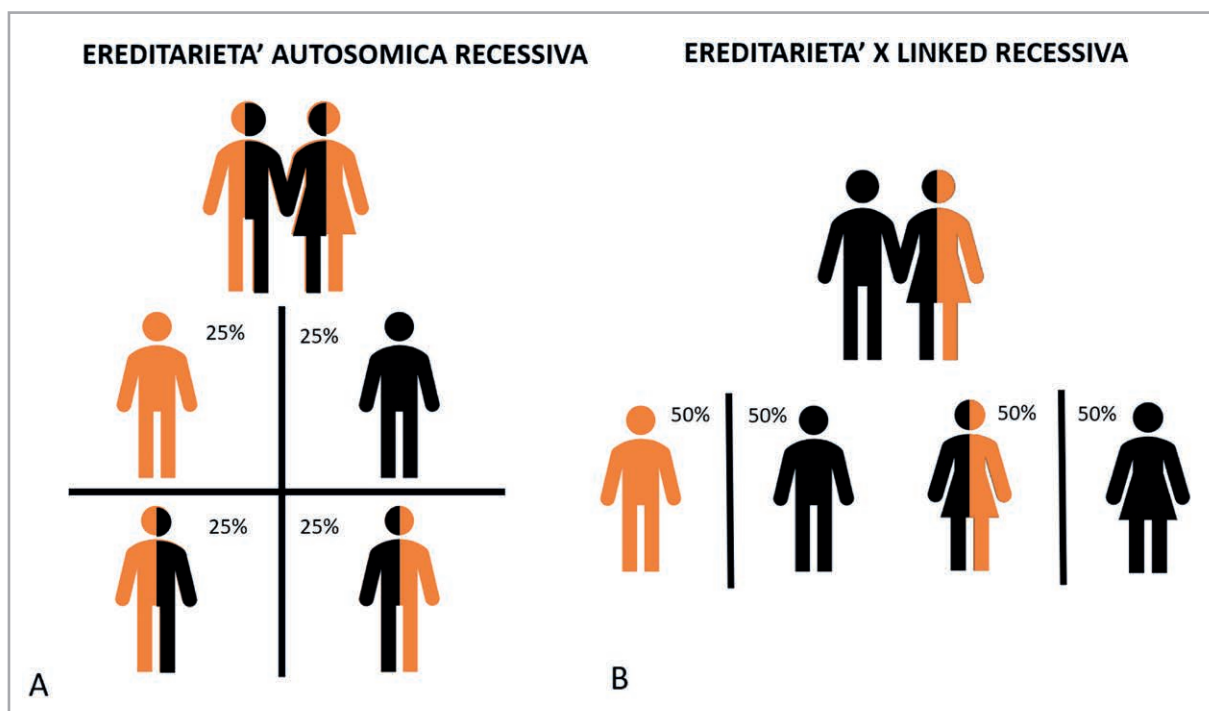


Figura 1. Meccanismo di Trasmissione delle MPS

25%, indipendentemente dal sesso del nascituro. Vi è, invece, una probabilità del 50% di concepimento di un feto sano e portatore e del 25% di feto sano e non portatore (Fig. 1A).

L'unica eccezione è rappresentata dalla mucopolisaccaridosi di tipo II, il cui gene mappa sul cromosoma X. L'ereditarietà di questa patologia è a trasmissione X-linked recessiva. I maschi possono risultare affetti se ereditano il gene mutato dalla madre che, di solito è portatrice sana (Fig. 1B). Esistono casi di varianti insorte *de novo*, in figli di madri non portatrici, ma bisogna considerare sempre la possibilità di un mosaicismo gonadico, per cui è sempre indicata la diagnosi prenatale nelle successive gravidanze. Le femmine portatrici trasmettono la variante al 50% dei figli. Sono stati documentati rari casi di ragazze affette da forme lievi - moderate di MPSII a causa di inattivazione del cromosoma X sfavorevole o in presenza di riarrangiamenti complessi del cromosoma X (*lyonizzazione sbilanciata*).

La diagnosi prenatale si effettua tramite misurazione dell'attività enzimatica e/o indagine molecolare per la ricerca di mutazioni note familiari su campione di villi coriali prelevato tramite villocentesi (indagine praticabile tra 10 e 13 settimana di gestazione) o di liquido amniotico prelevato tramite amniocentesi (indagine praticabile tra 16 e 18 settimana di gestazione). Entrambe le metodiche rappresentano degli esami invasivi che consistono nel prelievo di una piccola porzione di villi coriali o liquido amniotico tramite puntura transaddominale sotto guida ecografica. Il rischio di complicanze legate a queste procedure, inclusa l'interruzione della gravidanza, è stimato essere del 1:300-500 per l'amniocentesi e su valori lievemente superiori per la villocentesi, anche se studi più recenti sembrerebbero dimostrare una sostanziale sovrapponibilità del rischio tra le due metodiche. L'accuratezza della diagnosi prenatale mediante la ricerca di mutazioni note familiari effettuata attraverso queste

due tecniche è considerata superiore al 99%.

La diagnosi prenatale o quella da screening neonatale per la MPSI nell'ambito di programmi pilota consente l'identificazione precoce dei soggetti affetti, rendendo più semplice l'accesso precoce alle terapie disponibili, ma anche a quelle innovative e/o sperimentali, al momento riservate solo a specifici sottogruppi di pazienti, definiti dai criteri di inclusione ed esclusione.

Aspettative di vita

Le mucopolisaccaridosi sono patologie con una progressione di tipo cronico degenerativo e multisistemico, che nei casi più gravi sono estremamente invalidanti e possono portare il soggetto a morte precoce. La progressione del danno d'organo determina l'inevitabile sviluppo di disabilità fisica e motoria, talvolta associata a disabilità intellettiva e disturbi comportamentali, delineando un quadro complessivo di estrema fragilità. Il coinvolgimento multi-sistemico richiede una presa in carico multidisciplinare, affidata a centri di riferimento in costante comunicazione con la famiglia e con il territorio, anche per la gestione delle condizioni di emergenza in contesti lontani dal centro stesso. Alla complessità assistenziale e terapeutica si accompagna il progressivo intensificarsi dei bisogni sociosanitari, come conseguenza del decorso cronico-progressivo e invalidante della patologia sottostante.

Controlli frequenti presso i centri di riferimento sono necessari per il riconoscimento precoce di complicanze cliniche e per la programmazione di interventi terapeutici e riabilitativi tempestivi, al fine di prevenire o ritardare lo sviluppo progressivo di multiple disabilità. Gli aspetti ultraspecialistici relativi al coinvolgimento cardiologico devono essere regolarmente monitorati presso centri con specifiche competenze ed expertise⁽³⁶⁾.

Per alcuni tipi di mucopolisaccaridosi è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva (ERT); in casi selezionati di mucopolisaccaridosi di tipo 1 è indicato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Per altri tipi non ci sono terapie disponibili, ma esistono conoscenze sufficienti per lo sviluppo di strategie terapeutiche che mirano alla correzione dei meccanismi eziologici, fino a farmaci di terapia genica nell'ambito delle sperimentazioni cliniche^(37,38).

I farmaci per ERT richiedono la somministrazione periodica di enzima ricombinante, per tutta la vita, attraverso infusioni endovenose settimanali della durata di alcune, con conseguente e importante impegno assistenziale, ma anche organizzativo per i pazienti e le loro famiglie. Tale terapia è gravata in alcuni casi da importanti reazioni di tipo immunitario che possono pregiudicare il prosieguo della terapia stessa. Il limite principale di questo approccio è rappresentato dalla scarsa efficacia sulla sintomatologia neurologica, anche se sono in corso di sperimentazione nuove ERT basate su proteine chimeriche in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Il trapianto di cellule staminali è, invece, una procedura riservata solo a casi selezionati che può consentire di praticare un solo ciclo terapeutico, superando tra l'altro le difficoltà di tipo immunitario tipiche della ERT, e di correggere la malattia neurologica, se praticato precocemente prima dei 24 mesi di vita. La procedura è però gravata da limiti organizzativi (disponibilità di donatore, centro specialistico lontano) e assistenziali (complicanze peri e post trapianto). Nonostante i limiti riconosciuti, l'introduzione negli ultimi 15 anni di terapie specifiche è associata al miglioramento dell'aspettativa di vita e della sua qualità. Ciò ha fatto emergere parallelamente una

serie di ulteriori bisogni sociali, prevalentemente determinati dalla gestione cronica della terapia nell'ambito della collettività, con problematiche relative alle frequenti ospedalizzazioni, all'inclusione scolastica ed alla organizzazione del lavoro dei genitori.

In conclusione, l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da mucopolisaccaridosi e la gravità delle manifestazioni cliniche dipendono, oltre che dalla componente genetica, in modo significativo anche dalla tempestività della diagnosi e successivamente dal percorso diagnostico-assistenziale e terapeutico intrapreso. La diagnosi precoce permette ai pazienti di essere candidabili a terapie innovative che possono arrestare il decorso e migliorarne l'aspettativa di vita. In questo contesto, lo screening neonatale per alcune forme di mucopolisaccaridosi rappresenta un'arma fondamentale che permetterà la diagnosi presintomatica ⁽³⁹⁾.

5. Imparare dai casi clinici

Emanuele Monda, Giuseppe Limongelli

Paziente di un 18 mesi di età accede al nostro ambulatorio per il riscontro all'esame obiettivo cardiologico di un soffio cardiaco da parte del pediatra curante.

I genitori riferiscono che il paziente è nato a 40 settimane di gestazione e presentava un peso alla nascita di 3.1 Kg ed una lunghezza di 50 cm. Alla valutazione effettuata presso il nostro ambulatorio, il paziente presentava una normale elettrocardiogramma con evidenza di ritmo sinusale a frequenza di 135 bpm, normale conduzione atrioventricolare, blocco di branca destro incompleto e anomalie aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare con la presenza di onde T appiattite nelle derivazioni laterali. All'ecocardiogramma veniva evidenziata la presenza di una lieve ipertrofia asimmetrica del ventricolo sinistro con uno spessore parietale massimo di 8 mm, corrispondente ad uno z-score di 4, e la presenza di inspessimento degli apparati valvolari, in particolare della valvola mitrale e della valvola aortica, in assenza di stenosi valvolari significative. Veniva quindi posta diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica e veniva consigliata una valutazione genetica medica, in considerazione della presenza di dismorfismi facciali. Alla visita genetica venivano confermati la presenza di dismorfismi, che consistevano in ipertelorismo oculare, naso schiacciato e macroglossia. Veniva inoltre riportata la presenza di collo corto, impianto basso dei padiglioni auricolari e rigidità delle articolazioni. Il tono muscolare era moderatamente ridotto, i movimenti attivi e passivi erano limitati sia a livello delle grandi che delle piccole articolari. Il paziente era in grado di deambulare autonomamente. Gli esami ematochimici e l'esame delle urine non mostravano nessuna anomalia, ed il dosaggio degli aminoacidi sierici ed urinari era normale.

Nel contesto di una cardiomiopatia ipertrofica in un paziente con una probabile sindrome genetica sottostante veniva posta indicazione ad eseguire un esoma clinico, che ha rilevato una mutazione nell'esone 9 del gene IDS. Veniva così posta diagnosi di mucopolisaccaridosi tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017 Jul;121(3):227-240
2. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA. eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill; 2019.
3. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(24):476.
4. Clarke LA. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50 Suppl 5:v13-8.
5. Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, Mascia MT. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):132.
6. Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):133.
7. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab*. 2007 May;91(1):37-47.
8. Valstar MJ, Neijls S, Bruggenwirth HT, Olmer R, Ruijter GJ, Wevers RA, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):876-87.
9. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2013 Sep-Oct;110(1-2):54-64.
10. Abumansour IS, Yuskiv N, Paschke E, Stockler-Ipsiroglu S. Morquio-B disease: Clinical and genetic characteristics of a distinct GLB1-related dysostosis multiplex. *JIMD Rep*. 2019 Nov 28;51(1):30-44.
11. Montañó AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet*. 2016 Jun;53(6):403-18.
12. Imundo L, Leduc CA, Guha S, Brown M, Perino G, Gushulak L, et al. A complete deficiency of Hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL1) presenting as familial juvenile idiopathic arthritis. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Oct;34(5):1013-22.
13. Vasilev F, Sukhomyasova A, Otomo T. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 9;21(2):421.
14. Parini R, Bertola F, Russo P. Molecular basis, diagnosis and clinical management of mucopolysaccharidoses. *Cardiogenetics* 2013;3(Suppl 1):e2-12.
15. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Sep 16;3:24.
16. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol* 2006;98:416-8.
17. Russo P, Andria G, Baldinelli A, Boffi ML, Cerini E, Della Casa R, et al. Il cardiologo e le mucopolisaccaridosi. Raccomandazioni del GICEM (Gruppo Italiano Cardiologi Esperti Malattie Metaboliche) su diagnosi, follow-up e management cardiologico [Cardiologists and mucopolysaccharidoses. Recommendations of GICEM (Cardiology Experts on Metabolic Disease Italian Group) for diagnosis, follow-up and cardiological management]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017 Sep;18(9):638-649.
18. Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. *Ital J Pediatr*. 2018; 44:125.

19. Hall CW, Liebaers I, Di Natale P, Neufeld EF. Enzymatic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol.* 1978;50:439–56.
20. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017; 121:227–240.
21. Shapiro EG, Lockman LA, Balthazor M, Krivit W. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inherit Metab Dis.* 1995;18(4):413–29.
22. Vellodi A, Young E, New M, Pot-Mees C, Hugh-Jones K. Bone marrow transplantation for Sanfilippo disease type B. *J Inherit Metab Dis.* 1992;15(6):911–8.
23. Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Jun;31(12):1105–17.
24. Dunseath C, O'Connor G, Mahulkar S, Badia P, Koo J, Dandoy CE. Incidence of Bloodstream Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hurler Syndrome. *Transplant Cell Ther.* 2023 Nov;29(11):707.e1–707.e4. doi: 10.1016/j.jtct.2023.08.010. Epub 2023 Aug 13. PMID: 37582469.
25. McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study. *Clin Genet.* 2010 May;77(5):492–8.
26. Schulze-Frenking G, Jones SA, Roberts J, Beck M, Wraith JE. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Feb;34(1):203–8.
27. Toscano A, Musumeci O, Sacchini M, Ravaglia S, Siciliano G, Fiumara A, Verrecchia E, Maione M, Gentile J, Fischetto R, Crescimanno G, Taurisano R, Sechi A, Gasperini S, Cianci V, Maggi L, Parini R, Lupica A, Scarpa M. Safety outcomes and patients' preferences for home-based intravenous enzyme replacement therapy (ERT) in pompe disease and mucopolysaccharidosis type I (MPS I) disorder: COVID-19 and beyond. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Oct 27;18(1):338. doi: 10.1186/s13023-023-02919-8. PMID: 37891668; PMCID: PMC10604412.
28. Burton BK, Whiteman DA; HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab.* 2011 Jun;103(2):113–20.
29. Gentner B, Tucci F, Galimberti S, Fumagalli F, De Pellegrin M, Silvani P, Camesasca C, Pontesilli S, Darin S, Ciotti F, Sarzana M, Consiglieri G, Filisetti C, Forni G, Passerini L, Tomasoni D, Cesana D, Calabria A, Spinozzi G, Cicalese MP, Calbi V, Migliavacca M, Barzaghi F, Ferrua F, Gallo V, Miglietta S, Zonari E, Cheruku PS, Forni C, Facchini M, Corti A, Gabaldo M, Zancan S, Gasperini S, Rovelli A, Boelens JJ, Jones SA, Wynn R, Baldoli C, Montini E, Gregori S, Ciceri F, Valsecchi MG, la Marca G, Parini R, Naldini L, Aiuti A, Bernardo ME; MPSI Study Group. Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome. *N Engl J Med.* 2021 Nov 18;385(21):1929–1940. doi: 10.1056/NEJMoa2106596. PMID: 34788506.
30. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Burin MG, Rojas-Málaga D, Brusius-Facchin AC, et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel).* 2020 Mar 22;10(3):172.
31. Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Dec;50 Suppl 5:v41–8.
32. Amartino H, Ceci R, Masllorens F, Gal A, Arberas C, Bay L, et al. Identification of 17 novel mutations in 40 Argentinean unrelated families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab Rep.* 2014 Sep 17;1:401–406.
33. Pasqualim G, Ribeiro MG, da Fonseca GG, Szlago M, Schenone A, Lemes A, et al. p.L18P: a novel IDUA mutation that causes a distinct attenuated phenotype in mucopolysaccharidosis type I patients. *Clin Genet.* 2015 Oct;88(4):376–80.

34. Brusius-Facchin AC, Rojas Malaga D, Leistner-Segal S, Giuliani R. Recent advances in molecular testing to improve early diagnosis in children with mucopolysaccharidoses. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018 Oct;18(10):855-866.
35. Sestito S, Parisi F, Tallarico V, Tarsitano F, Roppa K, Pensabene L, et al. Cardiac involvement in Lysosomal Storage Diseases. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Jul-Aug;34(4 Suppl. 2):107-119.
36. Belfiore MP, Iacobellis F, Acampora E, Caiazza M, Rubino M, Monda E, et al. Aortopathies in mouse models of Pompe, Fabry and Mucopolysaccharidosis IIIB lysosomal storage diseases. *PLoS One.* 2020 May 19;15(5):e0233050.
37. Fecarotta S, Tarallo A, Damiano C, Minopoli N, Parenti G. Pathogenesis of Mucopolysaccharidoses, an Update. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 4;21(7):2515.
38. Penon-Portmann M, Blair DR, Harmatz P. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. *Pediatr Neonatol.* 2023 Feb;64 Suppl 1:S10-S17.
39. Burlina AB, Gagnaniello V. Newborn screening of mucopolysaccharidosis type I. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022 Jun;59(4):257-277.

1. Cosa sono?

Michele Lioncino, Alfredo Mauriello, Giuseppe Limongelli

Le RASopatie costituiscono un gruppo di patologie multisistemiche causate da varianti patogenetiche a carico di geni coinvolti nel pathway del sistema RAS/proteina chinasi attivata dal mitogeno (MAPK). Considerati complessivamente, tali disordini hanno una prevalenza variabile da 1 su 1000 a 1 su 2500 nati vivi ⁽¹⁾. Le RASopatie comprendono diverse condizioni e sindromi con specifiche caratteristiche e con un certo grado di overlap clinico:

1. Sindrome di Noonan (SN) (OMIM: 163950);
2. SN con lentiggini multiple (SNLM, precedentemente nota come sindrome LEOPARD) (OMIM: 151100, 611554; 613707);
3. Sindrome cardiofaciocutanea (SCFC) (OMIM: 115150, 615278, 615279, 615280);
4. Sindrome di Mazzanti (nota anche come disturbo SN-like con loose anagen hair) (OMIM 607721);
5. Sindrome di Costello (SC) (OMIM: 218040);
6. Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) (OMIM: 162200);
7. Sindrome di Legius (OMIM 611431).

Le conoscenze in questo campo sono in rapida evoluzione e non si esclude la futura identificazione di nuove entità nosografiche specifiche ⁽²⁾. Sebbene ogni RASopatia presenti un fenotipo peculiare, esiste una significativa variabilità clinica ed un overlap nelle manifestazioni sia a livello intrafamiliare che a livello interfamiliare. Oltre al coinvolgimento cardiaco, le caratteristiche cliniche maggiori includono alterazioni muscoloscheletriche (in particolare la scoliosi), l'ipotonia, il ritardo di crescita, anomalie craniofacciali, criptorchidismo, deficit cognitivi, malformazioni renali, disturbi della coagulazione, ed una variabile predisposizione a determinati tipi di tumori ⁽³⁾. La diagnosi di RASopatia potrebbe essere suggerita da alcune “red flags” ⁽²⁾ utili ad indirizzare il sospetto clinico (Tabella 1).

Le RASopatie rappresentano il gruppo di patologie per eccellenza con alta eterogeneità genica; la stessa condizione può essere infatti causata da diversi geni appartenenti alla cascata RAS-MAPK. Ad oggi si conoscono circa 20 geni le cui varianti patogenetiche

sono associabili a questo gruppo di condizioni, quali *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *NRAS*, *KRAS*, *MRAS*, *RRAS2*, *RIT1*, *LZTR1*, *RAF1*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *SPRED2*, *BRAF*, *SPRED1*, *NF1*, *SCHOC2*, *HRAS*, *PPP1CB* e *CBL*. La correlazione genotipo fenotipo non è costante, tuttavia sono descritte alcune associazioni geniche specifiche per determinate caratteristiche; ad esempio, nel caso della SN il normale sviluppo staturale e cognitivo (*SOS1*, *SOS2*), l'alta prevalenza di stenosi polmonare (SP) (*PTPN11*) o la cardiomiopatia ipertrofica (CMI) (ad esempio, *RAF1*, *MRAS* e *RIT1*)⁽⁵⁾. Tuttavia, alcune RASopatie sono relativamente omogenee, essendo causate da uno spettro ristretto di varianti patogenetiche in specifici geni, come nel caso della SC e della sindrome di Mazzanti, causate da un gruppo di varianti a carico dei geni *HRAS* e *SHOC2*, rispettivamente⁽³⁾.

La SN, a trasmissione autosomica dominante, è la seconda causa sindromica più comune di cardiopatie congenite dopo la trisomia 21. I pazienti con SN presentano alcune caratteristiche craniofacciali peculiari ma generalmente variabili. Nel 10% dei casi coesiste ipoacusia neurosensoriale o deficit uditivo alle basse frequenze. La bassa statura è una manifestazione molto frequente poiché il puberal spurt di questi pazienti appare caratteristicamente attenuato. Circa l'80% dei pazienti di sesso maschile presentano criptorchidismo unilaterale o bilaterale. Fra le anomalie dermatologiche possono essere presenti ipo o iperpigmentazione, macchie caffelatte, cheratosi pilare. Nella maggior parte dei soggetti, il quoziente intellettivo appare nei limiti della norma. In alcuni casi è stata riscontrata una certa discrepanza fra le abilità verbali e non verbali. È stata inoltre descritta la predisposizione per alcune patologie neoplastiche, quali il rhabdomyosarcoma embrionale o la leucemia mielomonocitica giovanile, seppur estremamente rara⁽⁶⁾. Il primo gene causativo identificato è stato *PTPN11*, che è correlato a circa il 50% dei casi. Varianti patogenetiche a carico di *SOS1* costituiscono la seconda causa di SN, presenti in circa il 15% dei casi. Un raro subset di pazienti presenta varianti a carico del gene *SHOC2*, che predispongono alla SN-like con loose anagen hair⁽⁷⁾.

La SNML, precedentemente nota anche con l'acronimo LEOPARD (Lentigines, Ear, Ocular abnormalities, Pulmonary stenosis, growth Retardation and Deafness), è per alcuni aspetti simile alla SN, ma caratterizzata dalla presenza di lentiginosi multiple e una più alta prevalenza di ipoacusia neurosensoriale⁽⁸⁾. La CMI nella SNML è presente con una prevalenza significativamente maggiore che nei pazienti con SN (fino all'80% dei casi). Un aumento dello spessore massimo della parete ventricolare sinistra (>13.7 z-score) rappresenta, in questo sottogruppo di pazienti, un dato fattore di rischio indipendente per eventi aritmici maggiori, trapianto o morte cardiovascolare⁽⁹⁾. La SNML è causata da varianti patogenetiche a carico del gene *PTPN11* e, meno frequentemente di *RAF1* e *BRAF*⁽⁷⁾.

La SC presenta anch'essa un notevole overlap con la SN⁽⁷⁾. Entrambe le sindromi possono esordire come CMI infantile, ma i pazienti con SC presentano una minore prevalenza di SP o cardiopatie congenite complesse⁽⁹⁾. Alcune caratteristiche fenotipiche possono comparire già durante la vita intrauterina, come il polidramnios, la prematurità e il peso relativamente elevato per epoca gestazionale. I piccoli con SC hanno tratti facciali grossolani, con una fronte prominente, epicanto e radice nasale infossata. La cute è lassa e ridondante e spesso presentano capelli sottili e radi. Il 70% dei pazienti presenta papillomi cutanei, spesso localizzati al volto e nella regione perinasale. Alcuni di questi pazienti possono sviluppare tumori solidi, come il carcinoma a cellule transizionali della vescica⁽⁷⁾. Il fenotipo cardiaco comprende

una prevalenza intermedia di CMI (circa 40-60%), oltre che la tendenza allo sviluppo di alcune aritmie nel primo anno di vita, come la tachicardia atriale multifocale⁽⁹⁾. La SC è causata da varianti gain-of-function a carico del gene *HRAS*. Più dell'80% dei pazienti presenta la variante c.34G>A, (p.Gly12Ser), che causa una riduzione dell'attività GTPasica di *HRAS* con conseguente iper-attivazione del pathway RAS/MAPK⁽¹⁰⁾.

La SCFC presenta molte caratteristiche in overlap con la SN e la SC, quali le caratteristiche craniofacciali, l'ipotonìa o la difficoltà di apprendimento. La diagnosi differenziale è suggerita da alcune caratteristiche ectodermiche, quali il riscontro di capelli ricci e biondi, con sopracciglia poco folte e una particolare forma di cheratosi pilare del volto, nota come *uleritema ophyrogenes*. Frequentemente sono presenti anomalie neurologiche, come strabismo e nistagmo. A differenza della SC, il substrato genetico della SCFC è eterogeneo, potendo comprendere varianti a carico dei geni *BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2* e *KRAS*⁽¹⁰⁾.

Le RASopatie comprendono anche la NF1 e la sindrome di Legius, causate da varianti inattivanti a carico dei geni *NF1* e *SPRED1*, rispettivamente⁽²⁾. Tali condizioni presentano una prevalenza inferiore di cardiopatie congenite e CMI e vengono considerate un gruppo nosografico con caratteristiche proprie rispetto alle condizioni precedentemente descritte⁽⁹⁾.

2. Come si riconoscono e come fare la diagnosi?

Giulio Calcagni, Daniela Melis

Le RASopatie, nella loro eterogeneità, condividono diversi elementi clinici quali il coinvolgimento cardiaco, dismorfismi del volto, bassa statura, anomalie ectodermiche e scheletriche, incostante e variabile deficit cognitivo, alterazioni del metabolismo e, in rari casi, un rischio aumentato di sviluppare patologie tumorali rare quali la leucemia mielomonocitica giovanile, il rabdomiosarcoma, il glioma, il neuroblastoma, il carcinoma vescicale e la leucemia linfoblastica acuta del bambino.

In particolare, gli elementi peculiari del volto dei pazienti possono facilitare la diagnosi complessiva in particolar modo in pazienti in età pediatrica (Tabella 1).

I pazienti con SNML presentano caratteristicamente lentiggini multiple, anomalie genitali, bassa statura, mentre nella SC è possibile osservare aspetto grossolano del volto (labbra carnose, bocca grande e punta nasale piena), capelli ricci o radi, fini, pelle soffice e con profonde pieghe palmari e plantari, papillomi facciali e perianali, e lassità articolare con deviazione ulnare dei polsi e delle dita. Anomalie associate includono macrocefalia, alterazioni cerebellari, malformazione Chiari tipo I, ed idrocefalo.

Le varianti fenotipiche dei pazienti con SCFC includono macrocefalia, fronte ampia, restringimento bitemporale, ipoplasia delle creste sopraorbitali, capelli radi e ricci, sopracciglia rade, ciglia rade, ipercheratosi, cheratosi pilare ed emangiomi. Sono frequenti i problemi sia muscolo-scheletrici che visivi, come strabismo, nistagmo, miopia, ipermetropia ed astigmatismo.

La sindrome di Mazzanti, o SN-like con loose anagen hair, comprende dei tratti fenotipici facciali simili alla SN e analogamente a questa può caratterizzarsi per ritardo di crescita, anche associato a deficit dell'ormone della crescita, difetti cardiaci, in particolare displasia della valvola mitrale, anomalie del petto e possibili aspetti neurocomportamentali. Le caratteristiche distintive includono le alterazioni ectodermiche ed in particolare il segno tipico è rappresentato dai capelli radi, sottili e a crescita lenta (capelli caduchi in fase anagen). È inoltre possibile osservare cute iperpigmentata e una voce ipernasale.

I pazienti con NF1 presentano macchie caffè-latte, freckling ascellare ed inguinale, neurofibromi cutanei, noduli iridei di Lisch, aumentato rischio di sviluppare patologie tumorali in particolare glioma del nervo ottico^(11,12). La sindrome di Legius, nota anche come NF1-like, è tipicamente caratterizzata dalla associazione di macchie caffè-latte, lentiginosi ascellare e macrocefalia, mentre sono assenti le complicanze principali della NF1 come neurofibromi e noduli di Lisch.

Dal punto di vista cardiologico, le RASopatie si caratterizzano per un coinvolgimento cardiaco fino all'80% dei casi. Tali difetti cardiaci possono essere di carattere congenito o forme di cardiomiopatia. Nell'ambito delle diverse sindromi descritte,

Tabella 1. Caratteristiche cliniche maggiori nelle RASopatie.

Red Flags nelle RASopatie	
Caratteristiche craniofacciali	NS: fronte ampia, rime palpebrali oblique verso il basso, ipertelorismo, padiglioni auricolari a basso impianto, pterigio colli, pieghe epicantali, radice nasale depressa. SC: tratti del viso più marcati, difficoltà di suzione e di alimentazione maggiormente presenti SCFC: tratti facciali grossolani, macrocefalia, restringimento bitemporale, sopracciglia rade con capelli ricci e sottili, maggiore prevalenza di anomalie ectodermiche
Cardiovascolari	NS: stenosi valvolare polmonare, cardiomiopatia ipertrofica, papillari ruotati, tendenza al coinvolgimento biventricolare, anomalie della valvola mitrale, cardiopatie congenite, ritardo di conduzione destro SNML: maggiore prevalenza di cardiomiopatia ipertrofica, aritmie ventricolari polimorfe, insufficienza cardiaca nel primo anno di vita, allungamento dell'intervallo JT, ritardo di conduzione intraventricolare destro o sinistro SC: stenosi valvolare polmonare, cardiomiopatia ipertrofica, tachicardia atriale multifocale SCFC: stenosi valvolare polmonare, cardiomiopatia ipertrofica, difetti settali
Muscoloscheletriche	NS: Bassa statura, scoliosi, deformità del petto, (meno comuni) displasia dell'anca, osteopenia, osteoporosi SCFC: bassa statura, piede piatto, scoliosi, ipotonia, contratture articolari SC: talo verticale, deformità del petto, displasia/sublussazione dell'anca, contratture della spalla e del gomito, deviazione ulnare del polso, osteopenia/osteoporosi, debolezza/ipotonia
Dermatologiche	NS: macchie caffelatte, cheratosi pilare, ipo/iperpigmentazione, lentiggini. Capelli ricci, talora sparsi SNML: lentiggini in sedi atipiche e molto più frequenti. Spesso non presenti in epoca neonatale SC: papillomi, cheratoderma palmoplantare, acanthosis nigricans SCFC: cheratosi pilare, ulerythema ophyrogenes, eczema, distrofia ungueale, nevi pigmentati, emangiomi
Genitourinarie	NS: criptorchidismo, infertilità CS: criptorchidismo, carcinoma a cellule transizionali della vescica SCFC: criptorchidismo, reflusso vescicoureterale
Ematopoietiche	SCFC: ecchimosi, malattia di von Willebrandt, trombocitopenia SN: anomalie dei fattori della coagulazione, malattia di von Willebrandt, leucemia mielomonocitica
Neurosensoriali	SN: strabismo, cataratta, ambliopia, nistagmo, ipoplasia del disco ottico, coloboma SNML: simile alla sindrome di Noonan, maggiore prevalenza di ipoacusia neurosensoriale SC: cataratta, ambliopia, strabismo, cecità corticale, ipoplasia del disco ottico, cheratocono. Anomalie ostruttive centrali delle vie aeree con predisposizione alle infezioni SCFC: ptosi palpebrale, ambliopia, strabismo, cataratta, atrofia ottica, abnorme percezione della profondità, laringomalacia, stenosi dei condotti uditivi, ipoacusia trasmissiva
Neurologiche/ neuropsichiatriche	SN: disabilità intellettiva, riduzione delle abilità verbali, deficit dell'attenzione con iperattività, ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio SC: disturbo dell'apprendimento generalmente più grave che nei pazienti con SN, macrocefalia, idrocefalo, malformazione di Chiari tipo I, convulsioni SCFC: disabilità intellettiva, spasmi infantili, idrocefalo, malformazione di Chiari tipo I
Oncologiche	SN: leucemia linfomonocitica, rhabdomyosarcoma embrionale SC: tumore a cellule transizionali della vescica
Endocrinologiche	SN: ritardo di crescita, ritardo puberale, ipoglicemia, resistenza al GH SC: ritardo di crescita, ritardo puberale o pubertà precoce, ipoglicemia SCFC: simile alle precedenti

Da notare l'esistenza di un significativo overlap fra le manifestazioni dei vari quadri nosografici.

SN, Sindrome di Noonan; **SC**, Sindrome di Costello; **SNML**, Sindrome di Noonan con con lentiggini multiple; **SCFC**, Sindrome cardiofaciocutanea

ciascuna di esse può essere associata con un maggiore o minore frequenza ad uno specifico difetto⁽¹³⁾.

Tra le forme di difetti cardiaci congeniti la più frequentemente presente è la SP. La valvola polmonare appare displasica, con cuspidi allungate ed ispessite e meccanismo di doming. Generalmente si associa un coinvolgimento sopravvalvolare, importante da escludere prima di porre indicazione al trattamento. Il trattamento interventistico/chirurgico è necessario in circa il 50% dei casi; la marcata displasia valvolare spesso determina ad uno scarso successo con il trattamento percutaneo ponendo indicazione alla risoluzione chirurgica. Il follow up è indicato da linee guida per tutta

la vita. È possibile, infatti, assistere ad una progressività del difetto con incremento anche rapido del gradiente o parimenti anche che il gradiente si riduca rendendo trascurabile il difetto.

I difetti settali, sia del setto interatriale (DIA) che canale atrioventricolare (CAV) sono spesso presenti nei soggetti con RASopatie. Il CAV può essere parziale o più raramente completo. Il trattamento chirurgico è ovviamente mandatorio con una percentuale di reintervento in meno del 50% dei casi.⁽⁴⁾ Non raramente è possibile un coinvolgimento vascolare (dilatazione della radice aortica e aneurismi del seno di Valsalva) o delle arterie coronarie (ectasia significativa all'origine e lungo il loro decorso)⁽¹²⁾. Questo dato vascolare è verosimilmente riconducibile al ruolo patogenetico del segnale RAS-MAPK al livello del tessuto connettivo. Meno comunemente sono riportate le anomalie valvolari, tetralogia di Fallot, dotto arterioso pervio, ostruzioni all'efflusso ventricolare sinistro con coinvolgimento spesso al livello della valvola mitralica⁽¹⁴⁾.

La displasia della valvola mitrale è un difetto comune in tali sindromi; la valvola, infatti, si presenta con anatomia ed inserzione anomala, soprattutto al livello del lembo anterosettale che appare significativamente più largo rispetto al posteriore. Si associa spesso ad un difetto di lunghezza delle cuspidi mitraliche e dei muscoli papillari, che possono determinare un'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro. Comunemente tale vizio valvolare si associa a CMI, condizionando l'outcome a distanza, anche post-chirurgico⁽⁴⁾.

La CMI rappresenta sicuramente un difetto molto frequente nei soggetti affetti da RASopatie. Può presentarsi in forma ostruttiva o non ostruttiva, isolata o associata ad altri difetti intracardiaci. Come già descritto, frequente è l'associazione con anomalie della valvola mitralica soprattutto nelle forme ostruttive, ove oltre all'anomala inserzione mitralica, l'ostruzione sottoaortica può essere anche dovuta alla presenza di tessuto fibroso accessorio sottovalvolare che può così contribuire ad aggravare il quadro emodinamico di tale difetto. È riportato in letteratura come le forme di CMI, con displasia valvolare mitralica soprattutto se associate ad un carattere di ostruttività all'efflusso ventricolare sinistro, mostrino un outcome a distanza peggiore in termini di mortalità e rischio di reintervento⁽⁴⁾. In termini di outcome a lungo termine, la CMI mostra dati subottimali con oltre il 25% di eventi (aritmici o di rischio composito per eventi cardiovascolari) significativi in tempi medio brevi⁽¹⁵⁾. I fattori prognostici negativi sono rappresentati da individui con CMI ad esordio entro il primo anno di vita, nelle forme ostruttive e ad esordio con scompenso cardiaco.

Significativo da ricordare anche il rischio aritmico con evidenza di alta insorgenza di tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari⁽¹⁶⁾. Caratteristiche peculiari della SC sono aritmie prevalentemente sopraventricolari che possono esordire anche in età precoce, ad elevata frequenza cardiaca, spesso resistenti al trattamento medico anche polifarmacologico⁽⁵⁾.

Dal punto di vista extracardiaco vi sono altre caratteristiche comuni che aiutano spesso nella diagnosi. Tra queste, il deficit dei fattori di coagulazione, riportato nel 50-89% dei pazienti e che può condizionare anche l'iter cardiologico/cardiochirurgico⁽¹⁷⁾. Similmente anche le malattie autoimmuni sono state descritte in una coorte di pazienti con RASopatie⁽¹⁸⁾.

Dal punto di vista endocrinologico, la bassa statura è ben nota in questo gruppo di pazienti (fino all'80% dei pazienti con SN)⁽¹⁹⁾. È descritto il trattamento con ormone della crescita in questi pazienti. Tuttavia, nei pazienti con coinvolgimento cardiaco, in particolare CMI, tale misura terapeutica può rappresentare un fattore

di peggioramento del dato cardiaco. Non ci sono in letteratura dati sufficienti per la gestione della bassa statura nelle RASopatie a coinvolgimento cardiaco ad eccezione della assoluta controindicazione in casi di CMI conclamata. Follow up cardiologico dedicato è ovviamente indicato nei pazienti sottoposti a tale terapia medica.

In conclusione, il sospetto diagnostico di RASopatia può essere ipotizzato, sulla base di un variabile contesto patologico, da varie figure specialistiche: neonatologo, pediatra, cardiologo, endocrinologo, ortopedico ed altri specialisti. Nella pratica clinica di genetica medica, un segno clinico seguito dall' inquadramento multidisciplinare può svelare la diagnostica complessiva di una forma di RASopatia. Saranno poi le analisi di genetica molecolare a definire la condizione in dettaglio per poter guidare al meglio l'inquadramento globale del paziente attraverso un approccio di medicina personalizzata, rivolto poi anche alla famiglia.

3. Come si trattano: news su farmaci e sperimentazioni

Marco Tartaglia, Michele Lioncino

Alcuni fattori complessivi relativi alle RASopatie possono rappresentare dei “parametri di speranza” per lo sviluppo di terapie mirate a livello genico, quali, ad esempio, la prevalenza non rarissima di queste condizioni, il meccanismo eziopatogenetico ben delineato e l'ampia casistica descritta in letteratura. L'utilizzo di terapie personalizzate che abbiano quale target il pathway RAS/MAPK rappresenta una opzione estremamente promettente nei pazienti affetti da RASopatie.

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno sollevato l'ipotesi che gli inibitori di MEK1, utilizzati comunemente nel trattamento di patologie neoplastiche, possano avere effetti positivi sul fenotipo cardiovascolare e sulla patologia linfatica dei pazienti affetti da RASopatie.

In modelli animali, quali i topi portatori della variante gain-of-function *Raf1*^{L613V} che possono rappresentare un modello sperimentale di SN, il trattamento con inibitori di MEK1 ha determinato una significativa riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra⁽²⁰⁾.

Il Trametinib, inibitore allosterico ad alta selettività del gene *MEK1*, ha dimostrato di promuovere la regressione del fenotipo ipertrofico, con un significativo miglioramento dello stato di congestione in 2 casi di SN associati ad una variante patogenetica nel gene *RIT1*⁽²¹⁾.

Durante il follow-up di 17 mesi, i due pazienti hanno presentato un significativo miglioramento clinico una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e la pressoché normalizzazione dei livelli di NT-pro-BNP. In aggiunta, la sospensione del trattamento sembrava essere associata ad una parziale ricaduta del fenotipo ipertrofico. Entrambi i pazienti hanno presentato un lieve miglioramento della displasia valvolare polmonare e dell'ostruzione all'efflusso ventricolare destro.

Coerentemente con tale riscontro, un significativo miglioramento dell'ipertrofia ventricolare sinistra e dell'ostruzione all'efflusso destro è stato osservato in un paziente con SN e variante patogenetica a carico del gene *RIT1* (p.170C>G, p.Ala57Gly)⁽²²⁾.

Nonostante questi incoraggianti risultati, è possibile che il timing della somministrazione presenti un ruolo cruciale per il successo del trattamento. Tale ipotesi appare anche suffragata dai modelli murini, che hanno documentato come la somministrazione prenatale di Trametinib fosse efficace nel determinare la regressione dell'ipertrofia ventricolare, mentre il trattamento post-natale non era in grado di determinare un completo remodelling⁽²³⁾.

Recentemente, Trametinib è stato somministrato in un paziente affetto da SN e variante patogenetica a carico del gene *RAF1* (c.770C>T; p.Ser257Leu), associata ad una severa forma di CMI ed ipertensione polmonare⁽²⁴⁾. A seguito dell'introduzione di Trametinib, si è osservato un significativo miglioramento della classe funzionale di Ross e una tendenza alla riduzione degli spessori miocardici; tuttavia, non è stato possibile ottenere lo svezzamento dagli inotropi. Nonostante un transitorio miglioramento, il paziente ha sviluppato una ipertensione polmonare di grado severo con un graduale peggioramento delle condizioni cliniche fino al decesso. La successiva valutazione autoptica ha documentato la presenza di segni di vasculopatia polmonare, quali l'emangiomasiosi diffusa, ispessimento dei setti interalveolari ed il riscontro di lesioni plessiformi, suggerendo come uno stato estremamente avanzato di malattia abbia ridotto la possibile efficacia terapeutica di Trametinib.

In aggiunta agli effetti sul rimodellamento ventricolare, Trametinib sembra presentare una relativa efficacia in add-on al trattamento antiaritmico convenzionale in presenza di tachicardia atriale multifocale⁽²⁵⁾. Sebbene il meccanismo d'azione non appaia completamente compreso, esso potrebbe avere un effetto modulante sull'*handling* intracellulare del calcio, riducendo il grado di fosforilazione del recettore rianodinico e indirettamente riducendo le post-depolarizzazioni che sembrano avere un ruolo nella tachicardia atriale multifocale⁽²⁵⁾.

Inoltre, un report recente documenta come il trattamento con Trametinib possa aver avuto effetto positivo nel migliorare le anomalie linfatiche e ridurre la necessità di una ventilazione meccanica in un paziente con SN. È possibile che il suo effetto possa aver contribuito a ridurre la quota di aritmie atriali⁽²⁶⁾. Tuttavia, il miglioramento dell'endpoint aritmico potrebbe dipendere anche dal miglioramento delle condizioni respiratorie del piccolo paziente o dalla tendenza alla regressione spontanea di tali aritmie.

Le anomalie linfatiche sono frequentemente descritte nelle RASopatie. Tale dato può essere dovuto a diversi fattori: anomalie strutturali linfatiche, malassorbimento, disturbi elettrolitici, ipoprotidemia e coagulopatia. In particolare, le anomalie centrali del sistema linfatico, come l'assenza o la duplicazione del dotto toracico o la perfusione linfatica retrograda a livello polmonare o gastrointestinale, sono state associate allo sviluppo di chilotorace refrattario alla terapia farmacologica nei pazienti con SN.

La somministrazione di Trametinib è stata associata a tassi più favorevoli di svezzamento dalla ventilazione meccanica, miglioramento dei livelli sierici di albumina e, mediante l'utilizzo della linfangio-RM, si è potuta documentare l'esistenza di un vero e proprio remodelling del sistema linfatico^(27,28) (Figura 1).

Negli ultimi anni, il ruolo del pathway Akt/mTOR nello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti con SNML è stato ampiamente riconosciuto. Studi condotti sul modello murino PTPN11Y279C/+ hanno documentato come la somministrazione postnatale di Rapamicina potesse attenuare lo sviluppo della CMI. Sulla base di tale riscontro, l'analogo della Rapamicina, Everolimus, è stato somministrato in uso compassionevole in un lattante con severa CMI. Nonostante

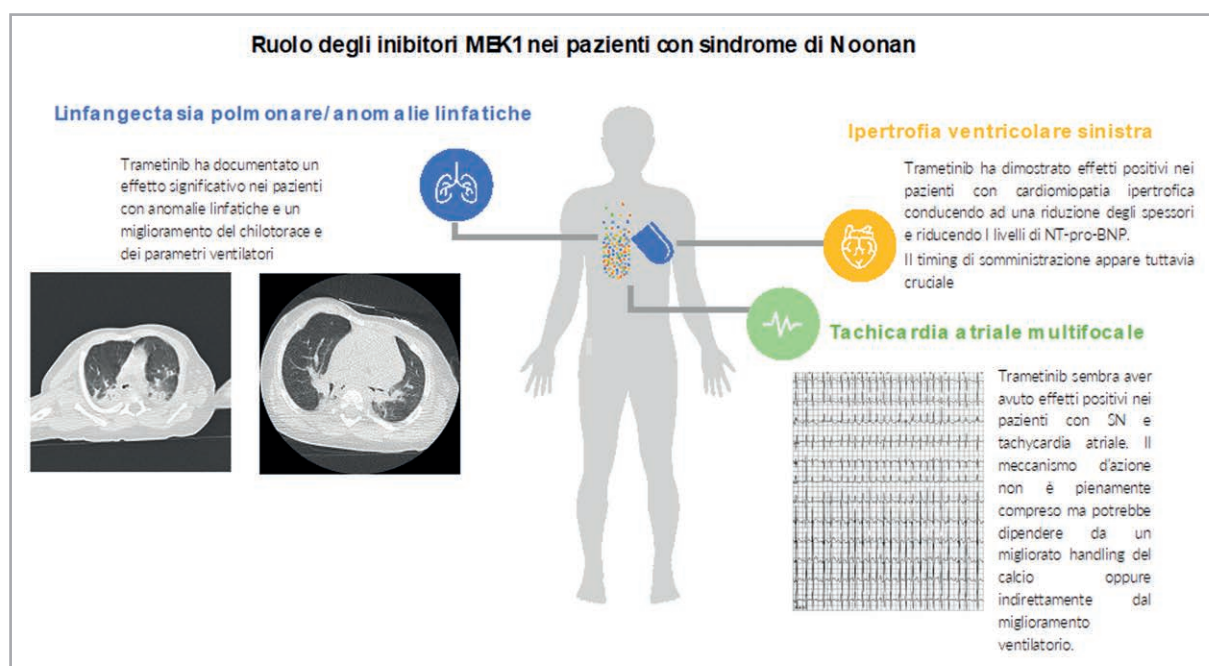


Figura 1. Possibile ruolo degli inibitori di MEK1 nei pazienti con Sindrome di Noonan.

un significativo calo dei livelli di NT-pro-BNP, il trattamento non è riuscito a determinare la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e non è stato evitato il trapianto cardiaco⁽²⁹⁾.

Inoltre, negli ultimi anni, l'identificazione della *Protein Zero Related (PZR)* ha portato alla recente ipotesi di un pathway comune sia nei pazienti affetti da SN che nella SNML. Tale proteina è stata trovata in una forma iperfosforilata e legata a SHP2 sia nei modelli murini PTPN11^{Y279C/+} di sindrome SNML sia in quello con SN PTPN11^{D61G/+}. In un recente studio, il farmaco Dasatinib, un inibitore delle proteine Src correntemente utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide, è stato efficace a far regredire il fenotipo ipertrofico in modelli murini di SNML e simili risultati sono stati ottenuti in modelli di topo knock-in di SN^(30,31).

Nonostante questi dati promettenti, numerosi aspetti nell'utilizzo di farmaci a target molecolare sono oggi poco chiari e pertanto potranno essere oggetto di futuri studi. Poco si conosce rispetto alle possibili reazioni avverse a lungo termine; sebbene i dosaggi comunemente impiegati nei pazienti con RASopatie siano significativamente inferiori rispetto a quanto accade nelle terapie oncologiche, non esistono dati relativi alla tollerabilità a lungo termine di tali trattamenti. Non vi è inoltre unanime consenso sulla durata della terapia, che secondo alcuni autori potrebbe essere limitata alle fasi ad alto rischio di morbosità e mortalità, quali ad esempio il primo anno di vita.

La selezione dei pazienti riveste dunque un ruolo fondamentale; solo un approccio di precisa fenotipizzazione e genotipizzazione permetterà di individuare i sottogruppi che meglio potranno giovare della target therapy.

4. Counselling genetico e aspettativa di vita

Giovanni Parlapiano, Francesca Romana Lepri, Anwar Baban

La valutazione genetica nelle RASopatie rappresenta un punto focale sia nel processo diagnostico che nella pianificazione del follow up multidisciplinare successivo alla diagnosi.

La SN e le altre condizioni ad essa correlate possono essere considerate una vera sfida nel counselling genetico con piani di complessità che possono essere molteplici. Ciò deriva principalmente dai seguenti aspetti:

1. La condizione è relativamente frequente nella popolazione generale con una incidenza stimata tra 1 su 1000 e 1 su 2500 nati vivi⁽¹⁾. Esistono molteplici esempi di famiglie con soggetti affetti su più generazioni e che giungono in valutazione e successiva diagnosi solo in tarda età, frequentemente dopo la nascita di un individuo con un impatto clinico maggiore che richiede un inquadramento specifico.
2. Le motivazioni per le quali il paziente può giungere in osservazione possono essere le più disparate; secondariamente al riscontro di un aspetto cardiaco come SP (25-71%), difetti settali atriali (4-57%) o ventricolari (1-14%), CAV (1-13%), CMI (42%) o di un aspetto extra-cardiaco quale scarso accrescimento, disturbi della sfera neuro cognitiva e comportamentale o alterazioni muscolo-scheletriche^(14,32,33) (Figura 2).

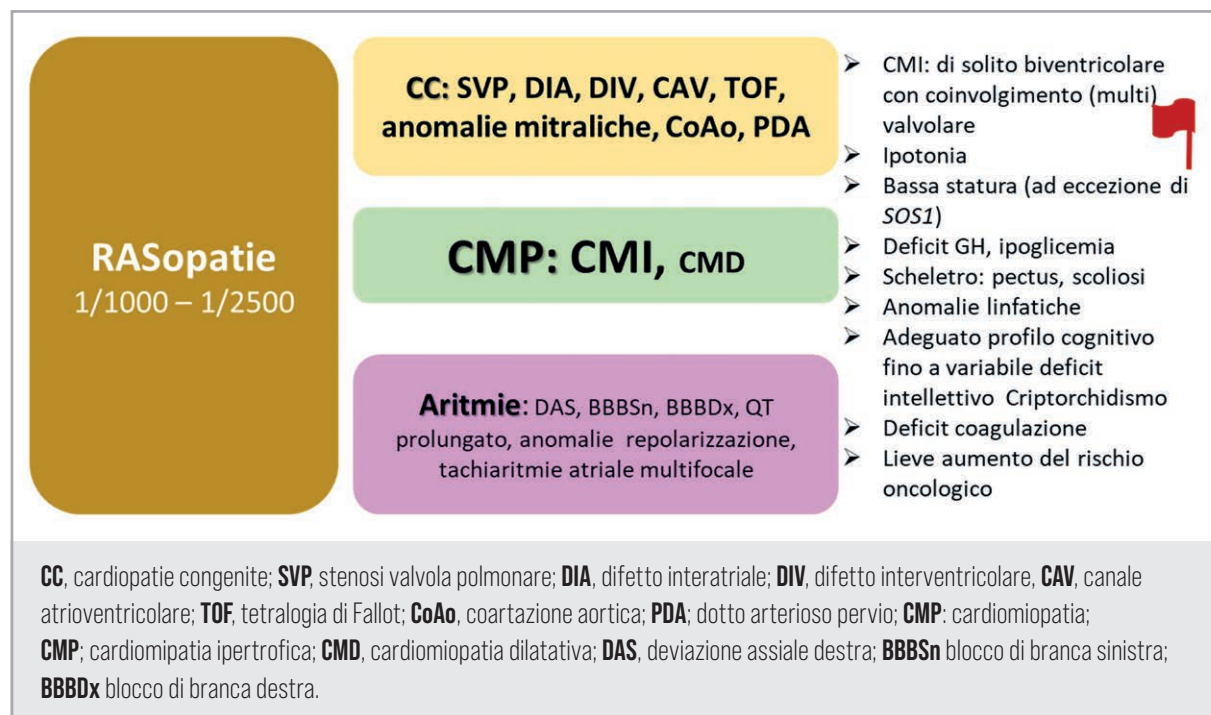


Figura 2. Coinvolgimento cardiaco e red flags nelle RASopatie. Al centro le caratteristiche maggiori legate al coinvolgimento cardiaco nella RASopatie. Nel pannello a destra sono invece riportate le maggiori red flags multisistemiche.

3. L'impostazione del counselling genetico deve essere adattata alla fascia di età in cui il paziente giunge in valutazione, che può variare dal momento della nascita all'età adulta. L'approccio dovrebbe essere quanto più possibilmente di tipo globale e multidisciplinare e basato sull'anamnesi familiare, finalizzata a comprendere se ci si trova di fronte ad un caso sporadico o di ricorrenza (circa il 30-75% dei pazienti presenta un genitore affetto), l'anamnesi gravidica e quella post-natale, la raccolta della storia clinica con i dati relativi allo screening multiorgano e l'esame obiettivo completo con valutazione delle misure di accrescimento⁽³⁴⁾.

In caso di conferma diagnostica è importante sottolineare come con cure e consulenze specialistiche la maggior parte dei bambini, in particolare con SN, abbia una crescita e uno sviluppo che risultano nei limiti della norma. Inoltre, segni e sintomi della condizione tendono ad attenuarsi con il progredire dell'età e molte persone adulte con SN non necessitano di cure mediche particolari ad eccezione dei casi caratterizzati da un quadro cardiologico o neuromotorio compromessi.

4. Le RASopatie presentano un'alta variabilità genotipica⁽³⁵⁾. Nell'eventuale avvio di analisi in ambito diagnostico genetico l'informazione rispetto alle finalità e ai limiti del test rappresenta un passaggio fondamentale nel processo di counselling. Ad oggi sono stati identificati circa 20 diversi geni implicati in queste condizioni, tutti nell'ambito della via di segnalazione RAS-MAPK. Attualmente attraverso le tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) è possibile porre una diagnosi molecolare in circa l'80% dei casi; nel restante 20% non si riesce ad avere una conferma molecolare e verosimilmente questi casi sono causati da varianti in geni non ancora noti. È inoltre da tenere in considerazione la possibilità di genocopie, vale a dire condizioni con espressione fenotipica suggestiva di RASopatia ma con base genetica differente. Il primo gene individuato è stato, nel 2001, *PTPN11* associato alla SN, a cui si sono aggiunti nei successivi 15 anni i geni *KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *BRAF*, *MAP2K1*, *NRAS*, *RIT1* e *SOS2*. È stata dunque via via definita la base molecolare anche delle altre condizioni correlate alla SN come la SCFC, correlata ai geni *KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* e *MAP2K2*, la sindrome di Legius, associata al gene *SPRED1*, la sindrome di Mazzanti (SN-like con loose anagen hair), causata da varianti del gene *SHOC2*, la SC, associata al gene *HRAS*, e la sindrome CBL, così definita sulla base della correlazione con il gene *CBL*. Negli ultimi 5 anni, sempre nell'ambito della cascata RAS-MAPK, sono stati identificati ulteriori geni quali *LZTR1*, *MRAS*, *RRAS2* e *SPRED2* associati alla SS, *MAPK1*, associato a un disturbo del neurosviluppo RASopatie-relato e *PPP1CB* le cui varianti possono causare SN-like con loose anagen hair.

5. Il modello ereditario di trasmissione nelle RASopatie è classicamente di tipo autosomico dominante; le varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche (classe 5 o 4 secondo le linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics) in uno dei geni sopraindicati vengono dunque trasmesse con un rischio del 50%. Va comunque tenuto in considerazione la possibilità di espressione clinica altamente variabile, vale a dire soggetti con lo stesso genotipo ma con manifestazioni di entità diversa sia a livello intrafamiliare che interfamiliare, o di penetranza incompleta, vale a dire soggetti con genotipo positivo ma che non manifestano segni o sintomi della condizione. È interessante, inoltre, notare come negli ultimi anni siano stati descritti per la prima volta casi, nello specifico associati a geni *LZTR1* e *SPRED2*, con trasmissione autosomico recessiva e dunque causati da varianti bialleliche, in eterozigosi composta o in omozigosi.

6. La comunicazione della diagnosi, in particolar modo nei lattanti o nei bambini di età precoce, deve essere quanto più possibile incentrata su un messaggio di tipo “rassicurante” che prospetti alla famiglia la possibilità di “prendersi cura” del paziente attraverso un programma di valutazioni multidisciplinari e individualizzate con ricadute dirette nel riscontro precoce di criticità cliniche che possono essere così gestite in maniera mirata.

La qualità e l'aspettativa di vita nelle RASopatie sono estremamente variabili, da sindrome a sindrome, e, nell'ambito della stessa condizione, da caso a caso e la loro stima necessita di valutazioni trasversali e longitudinali nel tempo. Esse possono dipendere sia da aspetti che potremmo definire “statici”, presenti o meno sin dalla nascita, come quelli legati alle malformazioni d'organo, sia da aspetti “dinamici” e cioè con la possibilità di svilupparsi ed evolvere nel corso della vita, vale a dire deficit di crescita, disturbi di tipo neuro cognitivo e comportamentale o per il piano cardiaco, la CMI.

Il fenotipo del paziente affetto da RASopatia può cambiare in modo significativo nel tempo, e la transizione del periodo adolescenziale e l'età adulta può rappresentare un periodo vulnerabile per questi pazienti.

Di seguito alcuni degli esempi di manifestazioni cliniche che possono avere un impatto maggiore in termini di qualità ed aspettativa di vita nelle RASopatie:

1. La presenza e l'entità della CMI è indubbiamente un punto cruciale nella stima della prognosi. Rispetto alle altre forme di CMI quella RASopatia-correlata può avere una insorgenza anche molto precoce, con una età media alla diagnosi di sei mesi, con conseguenti maggiori rischi in termini di morbidità e mortalità. La insufficienza cardiaca congestizia è significativamente più comune nella CMI da RASopatie e i pazienti necessitano generalmente maggiormente di ricoveri ospedalieri o interventi cardiovascolari come miectomie settali e valvuloplastiche polmonari. Il 5-10% delle CMI da RASopatia ha una presentazione clinica grave, in particolare per i bambini con segni di scompenso cardiaco nei primi sei mesi di vita, con una mortalità a un anno del 70%. Il contemporaneo interessamento della valvola mitrale viene considerato un marker di complessità e può comportare una prognosi maggiormente negativa. La presenza di aritmie rappresenta un altro fattore prognostico rilevante; comune è il riscontro di extrasistolie sopra ventricolari e ventricolari. La tachicardia ventricolare sostenuta è anch'essa frequente e correlata ad un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa^(36,37).
 2. Il ritardo psicomotorio con disabilità intellettiva è noto essere maggiore nella SC e nella sindrome cardiofaciocutanea, spesso caratterizzate anche da ipotonia e importanti difficoltà di alimentazione. Nella SN invece il coinvolgimento psicomotorio e cognitivo può essere assente; punteggi di QI inferiori a 70 sono stati osservati solo nel 6% -23% dei casi⁽³⁸⁾.
 3. Nella SC un altro fattore che può condizionare la prognosi è l'aumentata suscettibilità a tumori maligni fino al 15% dei casi, in particolar modo rabdiomiosarcoma e neuroblastoma, tra i 6 mesi e i 5 anni, e carcinoma della vescica tra gli 11 e i 16 anni⁽³⁹⁾.
- La presa in carico e la gestione del paziente con RASopatia dovrebbe essere quanto più possibilmente personalizzate, con un programma di follow up multidisciplinare ed integrato. In tal senso la collaborazione fra le strutture ospedaliere e quelle territoriali neuroriabilitative rappresenta un punto chiave nella determinazione della prognosi globale⁽⁴⁰⁾.

5. Imparare dai casi clinici

Giovanni Parlapiano, Federica Cali, Michele Lioncino, Anwar Baban

In questo paragrafo vengono illustrati due casi clinici in modo interattivo focalizzati sui principali *red flags* che possono rappresentare i punti chiave nell'approccio diagnostico ed assistenziale dei pazienti con RASopatie.

Caso 1: Un classico caso di CML ad insorgenza precoce in SN.

Bambina di 16 mesi.

Qual è il segno / sintomo (“*main complaint*”) che lo ha portato all'attenzione?

Ipotonia osservata presso il centro di nascita di II livello. Sulla base di tale dato è stato eseguito screening multiorgano con riscontro ecocardiografico di *“ipertrofia del ventricolo sinistro non ostruttiva. Interessamento plurivalvolare, con valvola polmonare normale, tronco e rami polmonari lievemente ipoplasici con G. max 35-40 mmHg, insufficienza mitralica lieve-moderata, insufficienza aortica lieve in valvola tricuspidè”*.

Sono stati riscontrati anomalie associate o altri segni/sintomi clinico-strumentali? Microtia e otodisplasia destra. Crisi convulsive ad 1 mese di vita con riscontro all'elettroencefalogramma (EEG) di *“modeste ed aspecifiche anomalie epilettiformi centro-temporali maggiori a destra”*. TC cerebrale con *“... asimmetria degli emisferi cerebrali ...”*

Qual è l'anamnesi familiare? Genitori non consanguinei; non ricorrenza di patologie di rilievo.

Com'è stato l'andamento della gravidanza? Caratterizzato da diabete gestazionale e polidramnios.

Quali sono i dati relativi al parto? Nata a 37 settimana di età gestazione da parto eutocico con peso di 3,456 kg, lunghezza di 49 cm e indice di Apgar di 6-7. La paziente ha seguito un follow up clinico-strumentale presso il Centro di nascita fino all'età di 12 mesi.

Quali sono i dati relativi alle tappe di sviluppo psicomotorio? Prime parole a 15 mesi circa e deambulazione non ancora acquisita ai 16 mesi.

Quali sono stati gli approfondimenti clinico-strumentali eseguiti nel percorso di presa in carico presso il centro di III livello? Elettrocardiogramma (ECG): *“segni di ipertrofia biventricolare”*. Ecocardiogramma *“FOP, ipertrofia ventricolare sinistra eccentrica, prevalentemente del setto interventricolare (SIV) senza significativa ostruzione dinamica all'efflusso, rami polmonari confluenti e ipoplasici con accelerazione sul ramo polmonare destro con gradiente massimo di circa 30mmHg”*. Esami metabolici (comprensivi di acidi organici urinari, acilcarnitine, aminoacidi plasmatici, isoforme della transferrina, acidi grassi a catena molto lunga, test di Barry su minzione ed oligosaccaridi urinari): nella norma. Ecocardiografia completa

dell'addome: normale. Visita oculistica con fondo dell'occhio: normale. Analisi ematochimiche: evidenza di anemia ipocromica microcitica.

Cosa ha rilevato l'esame obiettivo in sede di valutazione genetica? Sutura metopica prominente, angioma retronucale, esoftalmo, ipertelorismo, epicanto inverso bilaterale, radice nasale infossata, naso bulboso con ali grandi, macrostomia, labbro inferiore estroflesso, microtia destra con otodisplasia, collo a base larga lievemente corto, dermatoglifi profondi, lieve ipotonia assiale. Misure di accrescimento nei limiti della norma con peso tra il 50°-75° percentile, altezza tra il 25° - 50° percentile e circonferenza cranica tra il 50°-75° percentile.

Quali analisi sono state avviate e quali sono stati i risultati? In considerazione degli aspetti clinici e delle caratteristiche fenotipiche è stato posto il sospetto di una forma di cardiomiopatia ipertrofica nel contesto di una RASopatia e si è avviata l'analisi NGS per i geni associati alla cascata RAS-MAP chinasi. L'analisi ha permesso di confermare il sospetto clinico rilevando la presenza della variante SOS1: c.1654A>G, p. (Arg552Gly) insorta *de novo*, patogenetica (classe 5) e porre dunque la diagnosi di SN (Figura 3).

Commento: Questo caso dimostra come l'interessamento multisistemico delle RASopatie può essere altamente eterogeneo e varabile nella espressione clinica. Nel caso specifico alcuni elementi clinici rimandavano al sospetto di RASopatia ancora prima della diagnosi cardiaca: il polidramnios in epoca prenatale e l'ipotonia alla nascita. Successivamente, lo screening multiorgano condotto dal neonatologo ha svelato il riscontro di CMI ad insorgenza precoce, caratteristica delle RASopatie in quanto di natura biventricolare, associata a coinvolgimento plurivalvolare ed in alcuni casi a cardiopatie congenite. Questo contesto rappresenta una *red flag* importante nel porre il sospetto di una forma di RASopatia. In questo caso inoltre la correlazione

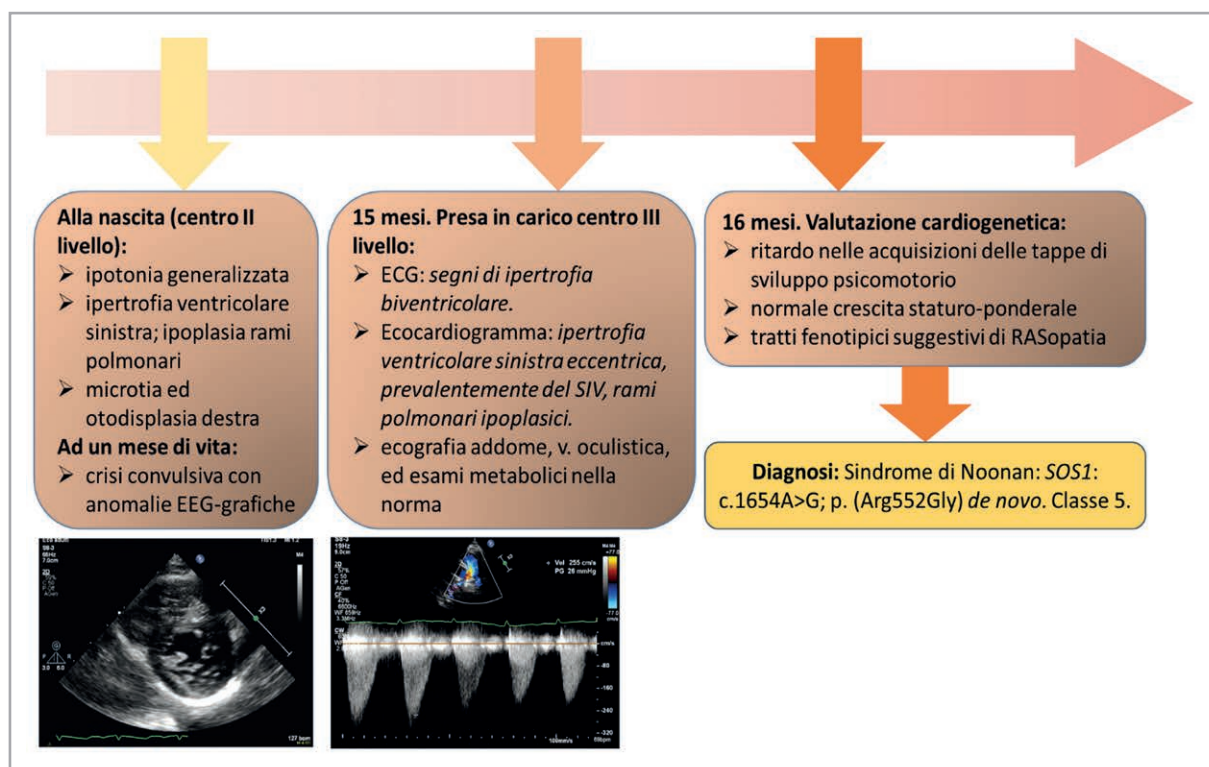


Figura 3. Processo diagnostico e di presa in carico del caso clinico numero 1.

genotipo-fenotipo è risultata evidente in quanto varianti del gene *SOS1* sono associate a quadri di sindrome di Noonan con una crescita staturo-ponderale generalmente nei limiti ed un coinvolgimento cardiaco che in passato si credeva essere caratterizzato maggiormente da soli aspetti malformativi, come stenosi polmonare o difetti settali; studi più recenti hanno invece messo in luce un ampliamento fenotipico cardiaco del gene *SOS1* con una evidente associazione anche con la CMI, spesso ad insorgenza nei primi mesi di vita, che precedentemente era più classicamente descritta per i geni *PTPN11*, *RIT1* e *RAF1* ⁽³³⁾.

Caso 2: Due condizioni geneticamente determinate nello stesso individuo: un caso di SN e sindrome del QT lungo

Bambina di 11 anni.

Qual è il segno / sintomo (“main complaint”) che ha portato all’attenzione?

Ritardo di crescita sin dai primi mesi di vita e cardiomiopatia ipertrofica per cui è stata seguita presso centro di II livello con diagnosi clinica di SN (analisi molecolare nel 2015 per geni *PTPN11* e *SHOC2* negativa).

Sono stati riscontrati anomalie associate o altri segni/sintomi clinico-strumentali?

All’ECG: prolungamento del tratto QT con valori di 465 msec. Ricorrenti infezioni delle alte vie aeree.

Qual è l’anamnesi familiare? Genitori non consanguinei; non ricorrenza di patologie di rilievo.

Com’è stato l’andamento della gravidanza? Caratterizzato da riscontro di igroma cistico.

Quali sono i dati relativi al parto? Nata alla trentottesima settimana di età gestazione da parto con taglio cesareo per chilotorace con peso di 3,450 kg, lunghezza di 47 cm. Ricoverata presso il centro di nascita in Terapia intensiva neonatale per circa tre mesi.

Quali sono i dati relativi alle tappe di sviluppo psicomotorio? Prime parole e deambulazione autonoma a circa 12 mesi.

Quali sono stati gli approfondimenti clinico-strumentali eseguiti nel percorso di presa in carico presso il centro di III livello? Ecocardiogramma: “*ipertrofia parietale del ventricolo sinistro con dimensioni riduttive e con aspetto ipertrabecolato a livello apicale e displasia della valvola mitrale con minima insufficienza*”. ECG: “*intervallo QTc prolungato con valore medio di 477ms e massimo di 498ms*”. Impostata terapia con Nadololo. NT pro-BNP: > 2000 pg/ml. RX dello scheletro: “*deviazione scoliotica destro convessa lombare*. Ecografia addominale: ipoplasia della colecisti con calcificazione in sede infundibolare. Test all’ arginina: picco di GH nella norma. Visita oculistica con fondo dell’occhio: normale. Screening audiologico: nei limiti della norma.

Cosa ha rilevato l’esame obiettivo in sede di valutazione genetica? Aspetto microsomico armonico, facies con fronte ampia, proptosi di grado moderato, tendenza alla ptosi palpebrale, naso schiacciato, ipertrofia gengivale, palato ogivale, collo corto con *pterigium*, spalle larghe, pectus excavatum, atteggiamento scoliotico ed alcune macchie caffè latte a livello addominale. Misure di accrescimento con peso e altezza < 3° percentile e circonferenza cranica tra il 10°-25° percentile.

Quali analisi sono state avviate e quali sono stati i risultati? In considerazione degli aspetti clinici e delle caratteristiche fenotipiche si è avviata analisi NGS sia per i

geni associati alla cascata RAS-MAP chinasi che per quelli associati alle canalopatie cardiache. Le analisi hanno rilevato la presenza della variante patogenetica (classe 5) *RAF1*: c. (770C>T); p. (Ser257Leu) insorta *de novo*, che ha confermato il sospetto di SN, e la variante probabilmente patogenetica (classe 4) *KCNQ1*: c.683+5G>A; p.(?) a segregazione materna, che ha invece permesso di definire dal punto di vista molecolare la diagnosi di sindrome del QT lungo di tipo 1 (Figura 4). Sulla base di quest'ultimo risultato anche la madre della paziente è stata indirizzata ad un programma di follow up cardiologico.

Commento: Questo caso conferma alcune caratteristiche cliniche: Il variabile interessamento multisistemico delle RASopatie. L'associazione di CMI con displasia valvolare e ritardo di crescita deve essere sempre tenuta in considerazione come altamente suggestiva di tali condizioni.

Il caso dimostra inoltre la presenza, nello stesso individuo, di due condizioni geneticamente determinate indipendenti l'una dall'altra; tale possibilità in sede di valutazione genetica deve essere sempre contemplata qualora il fenotipo clinico non

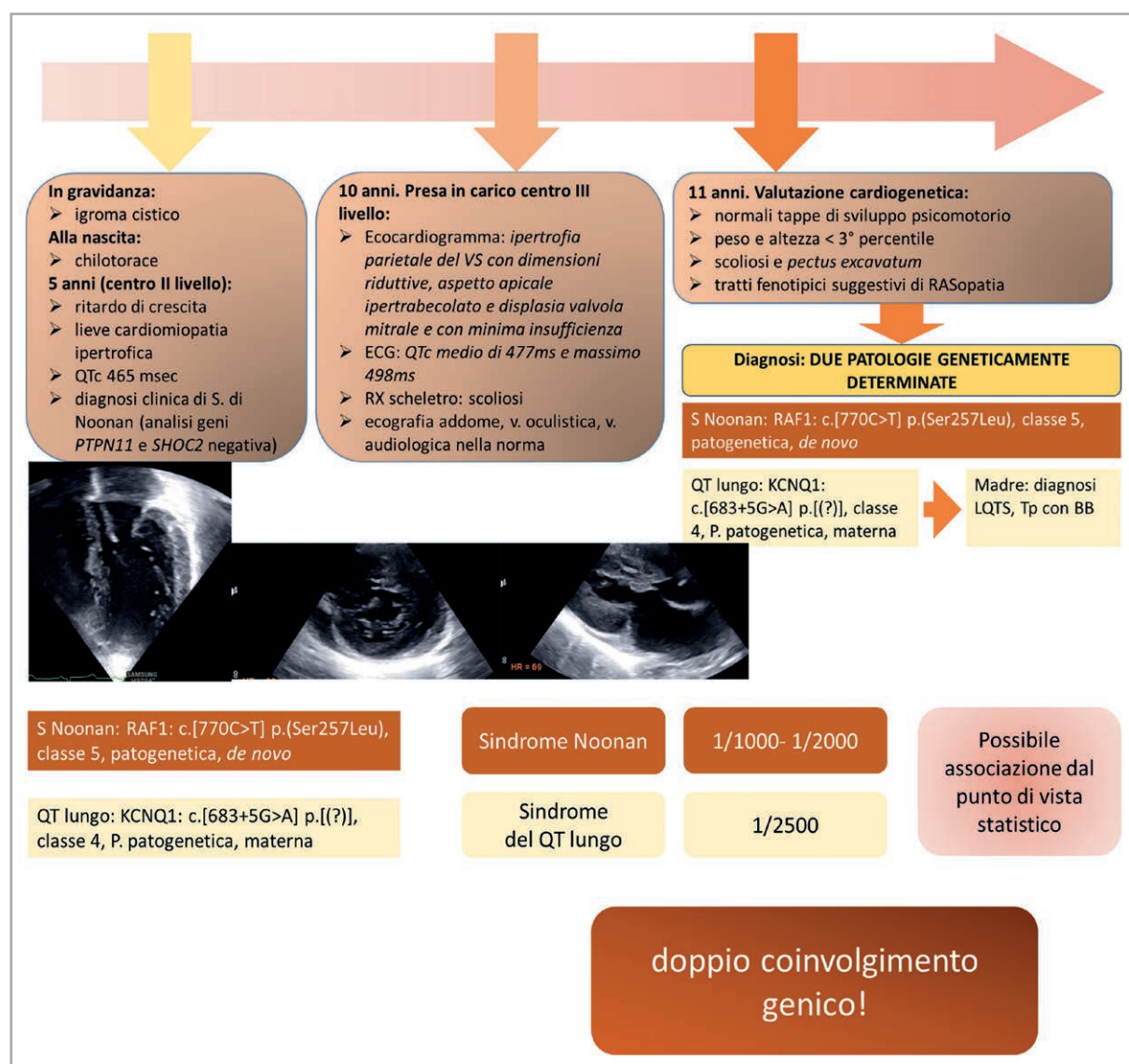


Figura 4. Processo diagnostico e di presa in carico del caso clinico numero 2.

risulti completamente spiegabile da una unica base genetica. Il particolare, bisogna considerare che la SN ha una frequenza nella popolazione di 1/1000-2500 mentre la sindrome del QT lungo di circa 1/2500.

Inoltre, il caso evidenzia l'importanza del riaggiornamento periodico delle valutazioni genetiche per i pazienti non diagnosticati in maniera tale da valutare un approccio personalizzato aggiornato secondo l'evoluzione delle conoscenze cliniche e laboratoristiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Roberts AE. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [updated 2022 Feb 17]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
2. Tartaglia M, Aoki Y, Gelb BD. The molecular genetics of RASopathies: An update on novel disease genes and new disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022 Dec;190(4):425–439.
3. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;25(1):161–79.
4. Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int J Cardiol*. 2017 Oct 15;245:92–98.
5. Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, et al. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations. *Hum Genet*. 2016 Feb;135(2):209–22.
6. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):333–42.
7. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet*. 2007 Dec;44(12):763–71.
8. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 May 27;3:13.
9. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol*. 2007 Aug 15;100(4):736–41.
10. Lin AE, Alexander ME, Colan SD, Kerr B, Rauen KA, Noonan J, et al. Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: a Ras/MAPK pathway syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Mar;155A(3):486–507.
11. D'Amico A, Rosano C, Pannone L, Pinna V, Assunto A, Motta M, et al. Clinical variability of neurofibromatosis 1: A modifying role of cooccurring PTPN11 variants and atypical brain MRI findings. *Clin Genet*. 2021 Nov;100(5):563–572.
12. Assunto A, Ferrara U, De Luca A, Pivonello C, Lombardo L, Piscitelli A, et al. Isoform-specific NF1 mRNA levels correlate with disease severity in Neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 15;14(1):261.
13. Delogu AB, Limongelli G, Versacci P, Adorisio R, Kaski JP, Blandino R, et al. The heart in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022 Dec;190(4):440–451.
14. Calcagni G, Gagliostro G, Limongelli G, Unolt M, De Luca E, Digilio MC, et al. Atypical cardiac defects in patients with RASopathies: Updated data on CARNET study. *Birth Defects Res*. 2020 Jun;112(10):725–731.
15. Monda E, Prosnitz A, Aiello R, Lioncino M, Norrish G, Caiazza M, et al. Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in Noonan Syndrome With Multiple Lentigines. *Circ Genom Precis Med*. 2023 May 18:e003861.
16. Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, Grutter G, Baban A, Versacci P, et al. Clinical Presentation and Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Fail Clin*. 2018 Apr;14(2):225–235.
17. Di Candia F, Marchetti V, Cirillo F, Di Minno A, Rosano C, Pagano S, et al. RASopathies and hemostatic abnormalities: key role of platelet dysfunction. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Dec 2;16(1):499.

18. Siano MA, Pivonello R, Salerno M, Falco M, Mauro C, De Brasi D, et al. Endocrine system involvement in patients with RASopathies: A case series. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 18;13:1030398.
19. Siano MA, Marchetti V, Pagano S, Di Candia F, Alessio M, De Brasi D, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with RASopathies: systematic study of humoral and cellular immunity. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Oct 2;16(1):410.
20. Wu X, Simpson J, Hong JH, Kim KH, Thavarajah NK, Backx PH, et al. MEK-ERK pathway modulation ameliorates disease phenotypes in a mouse model of Noonan syndrome associated with the Raf1(L613V) mutation. *J Clin Invest*. 2011 Mar;121(3):1009-25.
21. Andelfinger G, Marquis C, Raboisson MJ, Théoret Y, Waldmüller S, Wiegand G, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Noonan Syndrome Treated by MEK-Inhibition. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 7;73(17):2237-2239.
22. Leegaard A, Gregersen PA, Nielsen TØ, Bjerre JV, Handrup MM. Successful MEK-inhibition of severe hypertrophic cardiomyopathy in RIT1-related Noonan Syndrome. *Eur J Med Genet*. 2022 Nov;65(11):104630.
23. Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech*. 2022 Feb 1;15(2):dmm049107.
24. Mussa A, Carli D, Giorgio E, Villar AM, Cardaropoli S, Carbonara C, et al. MEK Inhibition in a Newborn with RAF1-Associated Noonan Syndrome Ameliorates Hypertrophic Cardiomyopathy but Is Insufficient to Revert Pulmonary Vascular Disease. *Genes (Basel)*. 2021 Dec 21;13(1):6.
25. Meisner JK, Bradley DJ, Russell MW. Molecular Management of Multifocal Atrial Tachycardia in Noonan's Syndrome With MEK1/2 Inhibitor Trametinib. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Oct;14(5):e003327.
26. Lioncino M, Fusco A, Monda E, Colonna D, Sibilio M, Caiazza M, et al. Severe Lymphatic Disorder and Multifocal Atrial Tachycardia Treated with Trametinib in a Patient with Noonan Syndrome and SOS1 Mutation. *Genes (Basel)*. 2022 Aug 23;13(9):1503.
27. Nakano TA, Rankin AW, Annam A, Kulungowski AM, McCallen LM, Hill LR, et al. Trametinib for Refractory Chylous Effusions and Systemic Complications in Children with Noonan Syndrome. *J Pediatr*. 2022 Sep;248:81-88.e1.
28. Dori Y, Smith C, Pinto E, Snyder K, March ME, Hakonarson H, et al. Severe Lymphatic Disorder Resolved With MEK Inhibition in a Patient With Noonan Syndrome and SOS1 Mutation. *Pediatrics*. 2020 Dec;146(6):e20200167.
29. Hahn A, Lauriol J, Thul J, Behnke-Hall K, Logeswaran T, Schänzer A, et al. Rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy in an infant with Noonan syndrome with multiple lentigines: palliative treatment with a rapamycin analog. *Am J Med Genet A*. 2015 Apr;167A(4):744-51.
30. Yi JS, Perla S, Huang Y, Mizuno K, Giordano FJ, Vinks AA, et al. Low-dose Dasatinib Ameliorates Hypertrophic Cardiomyopathy in Noonan Syndrome with Multiple Lentigines. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Aug;36(4):589-604.
31. Yi JS, Huang Y, Kwaczala AT, Kuo IY, Ehrlich BE, Campbell SG, et al. Low-dose dasatinib rescues cardiac function in Noonan syndrome. *JCI Insight*. 2016 Dec 8;1(20):e90220.
32. Digilio MC, Romana Lepri F, Dentici ML, Henderson A, Baban A, Roberti MC, et al. Atrioventricular canal defect in patients with RASopathies. *Eur J Hum Genet*. 2013 Feb;21(2):200-4.
33. Baban A, Olivini N, Lepri FR, Cali F, Mucciolo M, Digilio MC, et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: Cardiomyopathies and not only congenital heart defects! Report of six patients including two novel variants and literature review. *Am J Med Genet A*. 2019 Oct;179(10):2083-2090.
34. Lodato V, Parlapiano G, Cali F, Silveti MS, Adorisio R, Armando M, et al. Cardiomyopathies in Children and Systemic Disorders When Is It Useful to Look beyond the Heart? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jan 31;9(2):47.

35. Lepri FR, Scavelli R, Digilio MC, Gnazzo M, Grotta S, Dentici ML, et al. Diagnosis of Noonan syndrome and related disorders using target next generation sequencing. *BMC Med Genet*. 2014 Jan 23;15:14.
36. Lioncino M, Monda E, Verrillo F, Moscarella E, Calcagni G, Drago F, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies: Diagnosis, Clinical Characteristics, Prognostic Implications, and Management. *Heart Fail Clin*. 2022;18(1):19-29.
37. Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, Grutter G, Baban A, Versacci P, et al. Clinical Presentation and Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Fail Clin*. 2018 Apr;14(2):225-235.
38. Pierpont EI, Tworog-Dube E, Roberts AE. Attention skills and executive functioning in children with Noonan syndrome and their unaffected siblings. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Apr;57(4):385-92.
39. Gripp KW, Rauen KA. Costello Syndrome. 2006 Aug 29 [updated 2019 Aug 29]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
40. Baban A, Lodato V, Parlapiano G, Drago F. Genetics in Congenital Heart Diseases: Unraveling the Link Between Cardiac Morphogenesis, Heart Muscle Disease, and Electrical Disorders. *Heart Fail Clin*. 2022 Jan;18(1):139-153.

1. Le Malattie Mitocondriali Cosa sono?

Francesca Graziani, Rosa Lillo

Le malattie mitocondriali (MM) sono rare patologie genetiche molto eterogenee, accomunate dal punto di vista patogenetico dalla compromissione del funzionamento dei mitocondri e dunque del metabolismo energetico cellulare ⁽¹⁾. Possono essere causate da mutazioni nel DNA mitocondriale (mtDNA) come più frequentemente osservato (circa 70% dei casi), a cui si associa un pattern di ereditarietà matrilineare, ma anche da mutazioni del DNA nucleare (nDNA) che seguono invece una modalità di trasmissione Mendeliana ⁽²⁻⁴⁾.

A questo gruppo di malattie, appartengono entità cliniche estremamente diverse tra loro, e con elevata variabilità fenotipica, anche nei pazienti con la medesima mutazione ⁽³⁾. Nei pazienti con mutazione del mtDNA, il quadro è ulteriormente complicato dal fenomeno dell'eteroplasmia ⁽⁵⁾, ovvero dalla presenza all'interno della stessa cellula di più genomi di mtDNA, mutato e wild type, e la loro diversa proporzione ha un ruolo importante nel determinare l'entità della disfunzione cellulare e dunque la gravità del fenotipo clinico ⁽¹⁾.

La MM può esordire a qualunque età con quadri clinici di gravità che oscillano da forme subcliniche a forme molto gravi e con prognosi rapidamente infausta ⁽¹⁾. Studi di prevalenza hanno dimostrato che i pazienti con MM e manifestazioni cliniche di malattia sono circa 9.2/100.000 tra gli adulti di età inferiore a 65 anni, con una stima di circa 16.5/100.000 di portatori di mutazioni nei bambini e soggetti di età inferiore ai 65 anni "a rischio" di sviluppare fenotipicamente la malattia ⁽²⁾. L'esordio delle MM segue una distribuzione bimodale, con un picco durante i primi tre anni di vita, e un secondo picco, più ampio, dalla fine dell'età adolescenziale fino alla quarta decade di vita ⁽¹⁾. Solitamente sono patologie sistemiche, con coinvolgimento preferenziale degli organi con maggiori richieste energetiche (sistema nervoso centrale, muscolo scheletrico, cuore, reni, occhio e orecchio interno, sistema endocrino), ma seppur raramente possono essere caratterizzate anche da interessamento di singoli organi ^(4,6).

Tra le manifestazioni sistemiche più frequenti vi è la compromissione del muscolo scheletrico, alterazioni della motilità oculare (frequente e sospetto per MM è il quadro di ptosi), riduzione della tolleranza allo sforzo e tra le patologie endocrine il diabete⁽¹⁾. Le principali manifestazioni dell'interessamento del sistema nervoso centrale sono l'epilessia, encefalopatia, atassia, episodi simil-ictali, disturbi del movimento, emicrania, disturbi cognitivi⁽¹⁾. Per quanto riguarda il coinvolgimento degli organi di senso, l'ipoacusia neurosensoriale è frequentemente riscontrata, mentre a livello oculare, si osservano anche retinopatia e atrofia ottica^(1,4).

Il coinvolgimento cardiaco è un importante determinante di morbilità e mortalità in queste malattie, manifestandosi come cardiomiopatia conclamata (sia a fenotipo ipertrofico che dilatativo-ipocinetico) o come "elettropatia"^(3,6), nel cui contesto la morte improvvisa cardiaca può anche rappresentare la prima manifestazione della malattia⁽⁷⁾. Gli esatti meccanismi alla base del danno cardiaco non sono ancora completamente chiari. Possibili conseguenze della disfunzione mitocondriale sono l'aumentata produzione di ROS e lo stress ossidativo, l'anomalo aumento della concentrazione citoplasmatica di calcio (con conseguente anomala eccitabilità dei cardiomiociti), le anomalie nell'utilizzo di substrati energetici e un'aumentata tendenza all'apoptosi^(3,8). Ogni forma di interessamento cardiaco si può associare a varie mutazioni e viceversa ogni singola mutazione può causare vari tipi di cardiopatia (Figura 1)^(3,6,9).

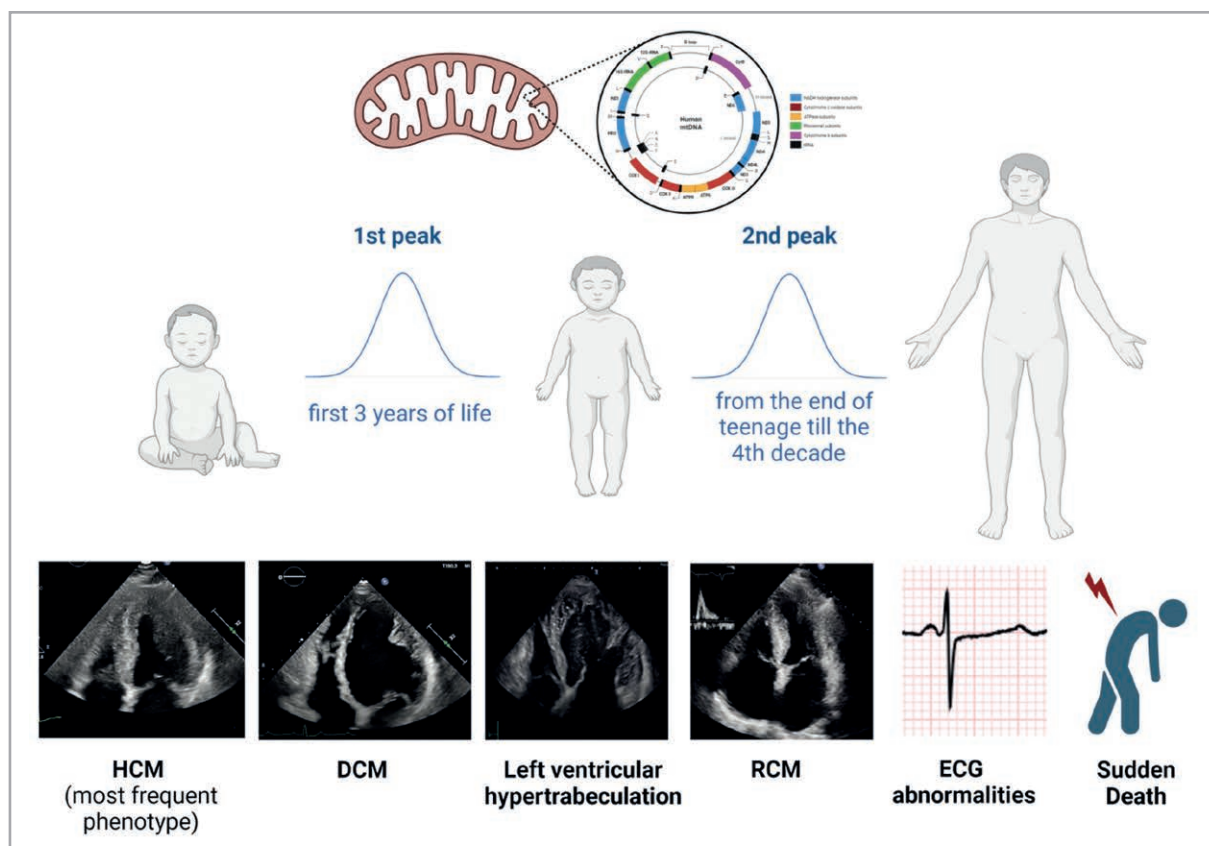


Figura 1. Andamento clinico delle malattie mitocondriali. L'esordio delle malattie mitocondriali segue una distribuzione bimodale, con un picco durante i primi tre anni di vita, e un secondo picco, più ampio, dalla fine dell'età adolescenziale fino alla quarta decade di vita. Il coinvolgimento cardiaco è eterogeneo in queste malattie, manifestandosi come cardiomiopatia conclamata a fenotipo ipertrofico (HCM), dilatativo (DCM), con ipertrabecolatura ventricolare sinistra, restrittivo (RCM), o come "elettropatia", con anomalie ECG e aritmie, ma anche morte improvvisa come prima manifestazione di malattia.

La reale prevalenza del coinvolgimento cardiaco in queste malattie non è nota, ma un'assessment cardiologico clinico e di multimodality imaging al momento della diagnosi e nel follow up sono di fondamentale importanza nei pazienti con MM, considerando come proprio l'interessamento cardiaco, insieme al grave coinvolgimento del sistema nervoso centrale e l'esordio in età pediatrica, rappresentino i principali predittori di prognosi infausta⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Come si riconoscono e come fare la diagnosi?

Francesca Graziani, Rosa Lillo

Riconoscere le MM nella pratica clinica quotidiana è complesso: la rarità di queste malattie e la loro eterogeneità rendono ragione di un elevato tasso di misdiagnosi e/o ritardo diagnostico. La conoscenza delle “red flags” cliniche e strumentali di queste malattie è uno strumento indispensabile nella pratica clinica quotidiana e in particolare nello scenario della diagnosi differenziale delle cardiomiopatie in cui, seppur rara, la MM deve essere considerata tra le possibili eziologie⁽¹⁴⁾. La Tabella 1 riassume le principali sindromi mitocondriali e le associate più frequenti manifestazioni cliniche sistemiche e cardiache.

Il fenotipo dominante del coinvolgimento cardiaco nelle MM è rappresentato dalla cardiomiopatia ipertrofica^(9,14,15). Studi di coorte hanno dimostrato come nei pazienti portatori della mutazione m.3243A>G questo sia particolarmente frequente, documentando un’ipertrofia patologica del ventricolo sinistro nel 38%-56% dei casi⁽¹⁶⁾. In questo setting è stata inoltre documentata una correlazione tra il grado di coinvolgimento del muscolo scheletrico e l’entità dell’ipertrofia ventricolare sinistra⁽¹⁶⁾. La cardiomiopatia ipertrofica si associa anche ad altre mutazioni del mt-tRNA, come la mutazione m.8344A>G in MTTK (associata alla sindrome MERRF, *Mitochondrial Encephalomyopathy with ‘Ragged red Fibres’*), e le mutazioni m.4269A>G e m.4317A>G nel gene MTTI^(3,17-20). In alcune forme di omoplasmia, la cardiomiopatia può essere anche l’unica manifestazione della malattia, come nel caso della mutazione m.4300A>G nel gene mt-tRNAIle (MTTI)⁽²¹⁾. L’ipertrofia è generalmente concentrica e raramente si osservano forme ostruttive⁽³⁾.

La cardiomiopatia dilatativa può costituire il quadro iniziale di coinvolgimento cardiaco, presentandosi raramente anche come dilatazione ventricolare sinistra acuta⁽²²⁾. Più comunemente però il fenotipo dilatativo rappresenta l’evoluzione end-stage di un iniziale fenotipo ipertrofico con una progressione lenta, in cui l’associata disfunzione sistolica può rimanere clinicamente silente per anni (in considerazione delle limitazioni motorie di questi pazienti per il quadro sistemico)⁽³⁾. In particolare, la forma dilatativa è particolarmente rara rispetto alla forma ipertrofica come manifestazione iniziale nei pazienti con MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and ‘Stroke-like’ episodes*)^(3,11,23). In età pediatrica, la malattia mitocondriale può manifestarsi come cardiomiopatia istiocitoide, una rara e aggressiva forma caratterizzata da un fenotipo dilatativo, ipocinetico e aritmico, con evidenza dal punto di vista istologico della presenza di cardiomiociti di lavoro o cellule di Purkinje ripiene di mitocondri anomali dall’aspetto simil-macrofagico, in sede subendocardica⁽²⁴⁾. Questa forma ha una prognosi particolarmente infausta, associata a morte improvvisa e shock cardiogeno^(25,26).

Forme di cardiomiopatia restrittiva sono inoltre state riportate in associazione

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e genetiche delle principali patologie mitocondriali.

SINDROME	PATTERN DI EREDITARIETÀ	MUTAZIONE	CARATTERISTICHE SISTEMICHE	PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CARDIACHE	ref
MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and 'Stroke-like' episodes)	Matrilineare	m.3243A>G m.3271T>C m.3251A>G	Miopatia, encefalopatia, episodi stroke-like, acidosi lattica, diabete, ipoacusia	Cardiomiopatia (++ HCM) Pre-eccitazione ventricolare/ WPW	16, 23, 35, 38
MERRF (Mitochondrial Encephalomyopathy with 'Ragged red Fibres')	Matrilineare	m.8344A>G m.8356T>C	Mioclono, epilessia, atassia	Cardiomiopatia (DCM, HCM) Pre-eccitazione ventricolare/ WPW	19, 20, 36
CPEO (Chronic Progressive External Ophthalmoplegia)	Sporadica Autosomica dominante	m.3243A>G m.4274T>C	Ptosi, Oftalmoplegia esterna progressive, ipoacusia, diabete, tubulopatia renale	Blocchi atrioventricolari	6, 54
KEARNS-SAYRE	Sporadica	Delezioni del mtDNA, 1/3 dei pazienti hanno 4.9 kb di delezioni dalla posizione 8469 a 13 447	Ptosi, Oftalmoplegia esterna progressive, atassia, retinite pigmentosa, diabete	Blocchi atrioventricolari	39
LHON (Leber's Hereditary Optic Nerve atrophy)	Matrilineare / sporadica	m.11778G>A m.14484T>C m.3460G>A	Perdita della vista acuta o subacuta	Cardiomiopatia QT lungo Pre-eccitazione ventricolare/ WPW	34, 55
NARP (Neuropathy, Ataxia and Retinitis Pigmentosa)	Matrilineare	m.8993 T>G	Atassia, neuropatia sensori-motoria, riduzione della vista (cecità notturna)	Cardiomiopatia	9
LEIGH	Autosomica recessiva	m.10191T>C m. 8344 A>G m 14 487 T>C	Encefalopatia subacuta necrotizzante, lesioni dei gangli della base, epilessia, atassia	Cardiomiopatia (++ HCM) Disturbi di conduzione	56
PEARSON	Sporadica	Delezioni del mtDNA, la maggior parte dei pazienti hanno 4.9 kb di delezioni dalla posizione 8469 a 13 447	Anemia sideroblastica, insufficienza pancreatica esocrina, malassorbimento, microsomia, epatopatia, nefropatia	Cardiomiopatia QT lungo	57,58
ALPERS	Autosomica recessiva	m.7706G>A	Epilessia, insufficienza epatica	Cardiomiopatia	59
BARTH	Recessiva X-linked	Gene TAZ (Xq28)	Miopatia, neutropenia, ritardo di crescita	Cardiomiopatia (++ DCM, ipertrabecolatura VS) Fibroelastosi endocardica QT lungo Aritmie	

DCM: cardiomiopatia dilatativa; **HCM:** cardiomiopatia ipertrofica; **WPW:** Wolff-Parkinson-White; **VS:** ventricolo sinistro

con la mutazione m.3243A>G ⁽²⁷⁾ e con la mutazione m.1555A>G ⁽²⁸⁾. Anche l'ipertrabecolatura miocardica ⁽²⁹⁾ è stata descritta in questi pazienti, in particolare in associazione alla mutazione m.3398T>C MTND1 ⁽³⁰⁾ e nella sindrome di Barth ⁽³¹⁾. Raramente è presente come unico reperto, mentre più comunemente è associato al fenotipo ipertrofico.

L'ecocardiogramma è lo strumento di imaging di prima linea per svelare il fenotipo, ma l'esecuzione della risonanza magnetica (RM) cuore è importante, in particolare per valutare la presenza e l'entità del grado di fibrosi miocardica. Anche in RM non vi sono caratteristiche patognomiche, ma è stato osservato nell'oftalmoplegia esterna cronica progressiva la frequente presenza di scar a livello della regione infero-laterale basale e nella MELAS foci di fibrosi patchy diffusamente distribuiti⁽³²⁾.

Al di là della cardiomiopatia conclamata, il coinvolgimento cardiologico nelle MM può manifestarsi anche come caratteristiche squisitamente aritmiche, nello scenario definito come "elettropatia"⁽³⁾ complicato da eventi sia tachi- che bradi-aritmici, anche potenzialmente fatali. L'ECG è infatti frequentemente alterato: tra le anomalie più frequentemente descritte vi sono anomalie della ripolarizzazione ventricolare, segni di ipertrofia ventricolare sinistra, la pre-eccitazione ventricolare e la sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW)⁽³³⁾. Inizialmente descritta nella malattia di Leber⁽³⁴⁾, la WPW si riscontra in diverse MM, con prevalenza variabile del 3-27% nei pazienti con MELAS e MERFF^(3,35,36). Tra le alterazioni dell'attività elettrica cardiaca delle MM vi sono inoltre disfunzione del nodo seno-atriale e blocchi atrioventricolare (BAV) di vario grado⁽¹⁵⁾. In particolare, i BAV rientrano tra i criteri diagnostici della sindrome di Kearns-Sayre in cui sono stati documentati fino all'84% dei casi⁽³⁷⁾, con quadri variabili da BAV di I grado a BAV avanzati. L'occorrenza di BAV è stata descritta anche in altre MM, tra cui la MELAS⁽³⁸⁾. All'ECG non infrequentemente si osservano anche disturbi di conduzione intraventricolare come blocco di branca destro e sinistro e allungamento del QTc⁽¹⁵⁾, per cui è stata descritta l'associazione con tachicardie ventricolari con torsioni di punta nella malattia di Kearns-Sayre⁽³⁹⁾. Episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta sono stati documentati in varie forme di MM⁽¹⁵⁾, ma non è noto il loro valore predittivo per eventi aritmici maggiori⁽⁶⁾. Anche la fibrillazione atriale è un'aritmia frequentemente documentata, in particolare decritta nei pazienti con MELAS⁽⁴⁰⁾.

In caso di quadro clinico-strumentale suggestivo per MM diverse indagini sono necessarie per arrivare alla diagnosi conclusiva. Nel setting di caratterizzazione di una cardiomiopatia di eziologia sconosciuta, il pattern di ereditarietà matrilineare e la presenza dei segni di coinvolgimento multiorgano sono due indizi importanti per destare il sospetto diagnostico, insieme a anomalie agli esami di laboratorio, come il rialzo in particolare della creatin-kinasi, dell'acido urico, delle transaminasi e della creatinina⁽⁶⁾. Al sospetto, segue l'esecuzione di diverse indagini: la misurazione di indicatori del metabolismo ossidativo (livelli circolanti di lattato nel sangue e rapporto lattato/piruvato nel sangue >20⁽⁴¹⁾, seppure dosaggi normali non escludano la diagnosi di MM) e l'analisi genetica con sequenziamento del genoma mitocondriale. Quest'ultima viene eseguita su sangue e in campioni di urine: è consigliato effettuare l'analisi non solo sul sangue soprattutto nei soggetti con elevata probabilità di malattia e indagine su campione ematico negativa, in quanto l'esito potrebbe essere dovuto a mutazioni tessuto-specifiche e bassi livelli di eteroplasmia su sangue⁽⁴²⁾. Seppur i test genetici possano già portare alla diagnosi conclusiva, soprattutto nei casi di nuove mutazioni con patogenicità di incerto significato è indicato procedere con esecuzione della biopsia tissutale su muscolo⁽⁴²⁾, che permette di documentare anomalie numeriche o strutturali dei mitocondri, e di effettuare le valutazioni immunoistochimiche con analisi dei singoli complessi della catena respiratoria⁽⁶⁾. La diagnosi conclusiva è quindi il risultato di un lavoro di team, che vede coinvolti cardiologi, neurologi, genetisti e patologi.

Storia naturale e management

Francesca Graziani, Rosa Lillo

Ad oggi la nostra conoscenza riguardo la storia naturale del coinvolgimento cardiaco nelle MM è limitata da più fattori: le scarse evidenze (basate sui risultati di studi longitudinali su popolazioni relativamente piccole e case series) e l'evolutive clinica molto eterogenea che ciascuna patologia può presentare. Questo spiega l'assenza di linee guida internazionali sul management di questi pazienti e l'assenza di validati algoritmi di stratificazioni del rischio.

Un dato supportato da solide evidenze è che la storia naturale della cardiopatia mitocondriale in età pediatrica è diversa, con patologie clinicamente più aggressive (spesso associate ad elevati livelli di eteroplasmia nelle forme dovute a mutazioni del mtDNA)^(1,43). Caratteristiche cliniche comuni (ma non specifiche) sono ipotonia, astenia, ritardo di crescita, disautonomia, vomito e crisi epilettiche e la manifestazione cardiaca più frequente è la cardiomiopatia ipertrofica che, insieme all'encefalopatia, rappresenta uno dei più importanti predittori prognostici⁽¹⁾. La cardiomiopatia può evolvere rapidamente verso lo scompenso cardiaco end-stage e il trapianto cardiaco rimane l'unica opzione terapeutica perseguibile, nei soggetti in cui non vi siano multi-comorbidità che controindichino la terapia sostitutiva d'organo⁽⁴⁴⁾. Drammaticamente, la morte improvvisa può rappresentare anche la prima e unica manifestazione di malattia, come osservato in giovani pazienti con mutazione m.3243A>G⁽⁷⁾.

Le patologie ad esordio "late onset" tendono a presentare un decorso cronico e talvolta a triggerare la manifestazione conclamata di malattia possono essere fattori esterni, come infezioni, la gravidanza e il parto nella donna, interventi chirurgici e fattori stressogeni⁽¹³⁾. Nell'adulto il management della cardiomiopatia ha come obiettivo il trattamento e la prevenzione delle complicanze a lungo termine. In considerazione della necessità di una gestione multidisciplinare e di un'expertise dedicata, è indicato che i pazienti con diagnosi certa o con sospetto di MM siano riferiti a Centri di riferimento in cui sono presenti tutte le figure specialistiche in una prospettiva di percorso di cura personalizzato. Al baseline è fondamentale una valutazione clinica completa e caratterizzazione del quadro cardiologico, con ECG, ecocardiogramma, RM cuore, monitoraggio ECG Holter delle 24 ore, dosaggio dei biomarcatori (NTproBNP e troponine). Il timing del successivo follow up è dettato dalla gravità del quadro e delle associate complicanze, dallo scompenso cardiaco alle problematiche aritmiche⁽⁶⁾.

Per quanto riguarda il management terapeutico, alla luce della tendenza all'evoluzione verso la disfunzione sistolica, nella cardiomiopatia mitocondriale sia a fenotipo ipertrofico che dilatativo, l'utilizzo di farmaci come ACE-I e sartani è consigliato⁽³⁾, con un cauto utilizzo dei beta-bloccanti alla luce delle note manifestazioni bradiaritmiche.

Se la gestione dello scompenso segue le indicazioni delle linee guida internazionali

sull'insufficienza cardiaca, per le problematiche aritmiche invece l'approccio differisce ⁽⁶⁾. Nei pazienti con pre-eccitazione asintomatici generalmente non sono indicate indagini invasive, ma è ragionevole considerare l'indicazione a studio elettrofisiologico nei soggetti giudicati ad alto rischio, i.e. in caso di familiarità per morte improvvisa ⁽⁶⁾. Nei pazienti con nota WPW e sintomi come cardiopalmo, è invece indicato studio elettrofisiologico e ablazione transcatetere, analogamente nei soggetti asintomatici ma con via accessorie capaci di rapida conduzione anterograda (periodo refrattarie effettivo <240 ms) ^(6,45-47). In alcuni pazienti le palpitazioni sono l'epifenomeno di tachicardia sinusale, dovuta a disautonomia e persistente acidosi lattica, e in questo setting è utile considerare il ricorso a beta-bloccanti e ivabradina ⁽⁶⁾. Alla luce dell'elevato rischio di bradi-aritmie, le indicazioni sull'impianto di pacemaker sono diverse rispetto a quanto raccomandato per la popolazione generale, in particolare per i soggetti con sindrome di Kearns-Sayre: secondo le più recenti linee guida ESC sul pacing e la risincronizzazione, nei soggetti con questa patologia e evidenza ECG di BAV di qualsiasi grado, blocco di branca o fascicolari di neo-riscontro l'impianto di PM deve essere considerato (evidenza IIa C) ⁽⁴⁸⁾. In merito al rischio di morte improvvisa in età adulta e l'indicazione a impianto di ICD, non vi sono ad oggi delle strategie di stratificazione del rischio evidence-based, per quanto la familiarità per morte improvvisa, sincopi di eziologia non nota nel contesto di una cardiomiopatia con ipertrofia ventricolare sinistra significativa e disfunzione ventricolare sinistra identifichino soggetti ad alto rischio secondo Experts Opinion ⁽⁷⁾.

Come si trattano: news su farmaci e sperimentazioni

Francesca Graziani, Maria Chiara Meucci

L'approccio terapeutico attuale per il trattamento delle malattie mitocondriali è principalmente di tipo organo-specifico e mirato al miglioramento dei sintomi; prevede dunque l'utilizzo di farmaci anticonvulsivanti per l'epilessia, agenti ipoglicemizzanti per il diabete e farmaci anti-scompenso o antiaritmici per il coinvolgimento cardiaco di malattia⁽⁴⁹⁾. In base alle raccomandazioni della Società Medica Mitocondriale, tale terapia farmacologica di supporto deve essere combinata con un ottimale regime alimentare e la supplementazione nutrizionale di ubiquinone (coQ10), acido alfa lipoico e riboflavina⁽⁴²⁾.

Non esistono al contrario trattamenti farmacologici *disease-modifying*, cioè terapie efficaci nel correggere il sottostante specifico difetto metabolico.

Grazie alle evidenze derivate dagli studi preclinici, numerosi potenziali target terapeutici sono stato identificati negli ultimi anni, tra i quali la biogenesi e turnover mitocondriale, i livelli cellulari di NAD⁺, l'ipossia cellulare, la produzione di specie reattive dell'ossigeno ed infine la manipolazione genica mitocondriale⁽⁴⁹⁾. Ciononostante, i prodotti farmacologici finora testati hanno dimostrato una scarsa efficacia clinica nel trattamento dei pazienti affetti da disturbi mitocondriali.

Come unica eccezione, l'idebenone, un analogo dell'ubiquinone (CoQ10) che agisce come carrier elettronico nella catena respiratoria mitocondriale, ha dimostrato un miglioramento dell'acuità visiva nella neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) ed è stato recentemente approvato per il trattamento di questa specifica patologia.

Al contrario, si è recentemente concluso uno studio clinico pilota di fase III (MMPOWER-3 trial)⁽⁵⁰⁾, che ha testato l'efficacia dell'elamipretide nei pazienti affetti da miopatie mitocondriali, con risultati negativi. L'elamipretide è un tetrapeptide che agisce legando la cardiolipina e migliorando la stabilità della membrana mitocondriale ed il funzionamento della catena respiratoria e riducendo la produzione locale delle specie reattive dell'ossigeno. Lo studio in questione, che ha arruolato 214 pazienti, randomizzati in doppio cieco a elamipretide versus placebo, non ha raggiunto l'endpoint primario di miglioramento della performance al 6-minute walking test e del PMMSA total fatigue score dopo 24 settimane di trattamento.

Ulteriori potenziali farmaci sono attualmente in fase di sperimentazione in trials clinici tra cui l' KL1333, modulatore dei livelli di NAD⁺ (NCT05650229) ed Mavodelpar, agonista dei recettori selective PPAR δ e stimolatore della biogenesi mitocondriale (NCT04535609).

La comunità scientifica ha inoltre riposto crescenti speranze sull'opzione di una futura terapia genica, in particolare in seguito ai risultati incoraggianti ottenuti dalla sperimentazione di tecniche di *genome editing*, che si sono dimostrati in grado di modificare i livelli di eteroplasmia del mt-RNA e ridurre il carico di mt-RNA mutante

in modelli animali ^(51,52). È attualmente in corso un trial clinico (NCT04912843), mirato a testarne l'efficacia nei pazienti affetti da LHON ed i risultati della fase II sono attesi nel 2024.

Dal punto di vista cardiologico, non sono tuttora disponibili nè in fase di sperimentazione terapie specifiche. La gestione farmacologica deve dunque essere indirizzata dalla specifica manifestazione fenotipica di malattia e far riferimento alle attuali linee guida internazionali per la gestione di cardiomiopatie, aritmie e scompenso ⁽³⁾. La potenziale efficacia dei più recenti farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco rimane inesplorata in questo contesto clinico. Di interesse, appare promettente l'utilizzo degli inibitori del SGLT2 (trasportatori sodio-glucosio tipo 2), farmaci che hanno raggiunto una raccomandazione di classe I nelle più recenti linee guida europee per lo scompenso cardiaco, indipendentemente dai valori di frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Questa classe di farmaci, infatti, ha dimostrato in maniera consistente di determinare un miglioramento della funzione mitocondriale attraverso effetti pleiotropici, che includono: 1) la regolazione della biogenesi mitocondriale 2) stimolazione del funzionamento della catena respiratoria e della produzione di ATP e 3) la inibizione della produzione locale di specie reattive dell'ossigeno ⁽⁵³⁾. Sulla base di tali premesse fisiopatologiche e della nostra aneddotica esperienza clinica, l'efficacia degli inibitori del SGLT2 nei pazienti con patologia mitocondriale, in particolare se complicata dallo sviluppo di una cardiomiopatia, rappresenta un interessante oggetto per sperimentazioni future.

2. Le Malattie Neuromuscolari

Cosa Sono?

Michele Lioncino, Emanuele Monda, Rachele Adorisio

Tradizionalmente considerate patologie del muscolo scheletrico, le malattie neuromuscolari (NMD) includono un ampio spettro fenotipico di patologie a trasmissione ereditaria caratterizzate dall’interessamento progressivo del muscolo scheletrico e talora del muscolo cardiaco. A dispetto del significativo overlap fenotipico presente nelle NMD, l’interessamento cardiaco può presentarsi in due grandi categorie: la cardiomiopatia (principalmente a fenotipo dilatativo o ipertrofico, ma anche restrittivo) e le aritmie, perlopiù rappresentate da disturbi del sistema di conduzione o da aritmie ventricolari.

Di seguito andremo a descrivere le principali patologie neuromuscolari associate a coinvolgimento cardiaco, descrivendone le caratteristiche cliniche, la storia naturale ed il management (Tabella 2).

Tabella 2. Caratteristiche cliniche cardiache in pazienti affetti da malattie neuromuscolari.

Patologia	Manifestazioni cardiache	Raccomandazioni
Distrofia Miotonica	Alterazioni morfo-funzionali, quali ipertrofia ventricolare sinistra, cardiomiopatia dilatativa, ventricolo sinistro non compatto, e/o disfunzione ventricolare sinistra. Disturbi di conduzione fino al blocco atrioventricolare completo. Aritmie ventricolari da rientro. Morte cardiaca improvvisa.	Valutazioni annuali con ECG, ecocardiogramma e monitoraggio Holter delle 24 ore. Valutare impianto di Pacemaker in presenza di disturbi di conduzione, quali blocco atrioventricolare avanzato, o PR > 240 ms, QRS >120 ms, o HV > 70 ms. Considerare impianto di defibrillatore in casi selezionati
Distrofia muscolare di Duchenne e di Becker	Cardiomiopatia dilatativa o ipocinetica. Disturbi di conduzione. Aritmie atriali e ventricolari. Morte cardiaca improvvisa.	Valutazioni annuali con ECG, ecocardiogramma e monitoraggio Holter delle 24 ore. Terapia anti-scompenso. Impianto di pacemaker in caso di disturbi di conduzione avanzata. Impianto di defibrillatore in casi selezionati.
Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss	Cardiomiopatia dilatativa. Disturbi di conduzione. Aritmie atriali e ventricolari.	Valutazioni annuali con ECG, ecocardiogramma e monitoraggio Holter delle 24 ore. Anticoagulazione in caso di fibrillazione atriale. Impianto di defibrillatore in casi selezionati.

Distrofinopatie: distrofia muscolare di Duchenne e Becker

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e la distrofia muscolare di Becker (BMD) sono malattie ereditarie recessive legate al cromosoma X causate da mutazioni nel gene della distrofina ⁽⁶⁷⁾. La DMD o BMD interessano preferenzialmente il muscolo scheletrico, mentre la cardiomiopatia dilatativa associata alla DMD è un disturbo miocardico con minimo coinvolgimento del muscolo scheletrico. Donne portatrici della mutazione della distrofina sono quindi a rischio di cardiomiopatia dilatativa ⁽⁶⁸⁾. In particolare, mutazioni nel gene della distrofina provocano fragilità della membrana ed eventuale perdita di fibre muscolari con sostituzione fibrotica. Nella DMD la distrofina è quasi assente, mentre nella BMD la proteina distrofina è

anormale in termini di dimensioni e/o quantità. La debolezza muscolare che ne risulta è inversamente proporzionale alla quantità di proteina funzionale, corrispondendo a un decorso più aggressivo nella DMD rispetto alla BMD ⁽⁶⁹⁾. La gravità del coinvolgimento del muscolo scheletro spesso maschera il coinvolgimento cardiaco, sebbene non sia correlato con la sua entità ⁽⁷⁰⁾; in effetti, la disfunzione cardiaca tende ad essere clinicamente più evidente nella BMD ⁽⁷¹⁾.

Distrofia miotonica

La seconda forma più comune di distrofia muscolare è la forma più comune nella popolazione adulta è la distrofia miotonica ereditaria di tipo 1 (DM1). La prevalenza di questa malattia è stimata essere di 1 su 8.000 abitanti ⁽⁷²⁾. La maggior parte dei pazienti si presenta in età adulta (dai 20 ai 40 anni) con anomalie del muscolo scheletrico, tra cui debolezza muscolare e difficoltà al rilasciamento muscolare come conseguenza della miotonia. La DM1 è causata da un anormale numero di ripetizioni del trinucleotide (CTG) a carico del gene DMPK ed è una patologia multisistemica con frequente interessamento cardiovascolare ⁽⁷³⁾. Il numero di triplette ripetute è correlato con la precocità dell'esordio clinico e la severità del coinvolgimento sistemico. La patologia è spesso peggiore nelle generazioni successive come risultato della ulteriore espansione delle triplette. Un sottotipo geneticamente distinto, che rappresenta circa il 10% di tutte le distrofie miotoniche, ovvero la distrofia miotonica tipo 2 (DM2), è causato da un'espansione ripetuta di CCTG ed è tipicamente più lieve e con minore coinvolgimento cardiaco ⁽⁷⁴⁾. Complessivamente, un terzo dei pazienti con DM1 muore di morte improvvisa, rappresentando la seconda causa di morte in questi pazienti, successivo all'insufficienza respiratoria ⁽⁷⁴⁾.

Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss

La distrofia muscolare di Emery-Dreifuss (EDMD) è una malattia rara che può essere ereditata con una trasmissione X-linked, autosomica dominante o, raramente, autosomica recessiva ⁽⁷⁵⁾. Clinicamente, l'EDMD è riconosciuta da una triade classica: contratture articolari precoci; debolezza muscolare lentamente progressiva e deperimento nella regione omeroperoneale (parte superiore delle braccia, parte inferiore delle gambe); e malattie cardiache, tipicamente anomalie della conduzione atrioventricolare e aritmie atriali. Classicamente, la malattia viene ereditata in un pattern recessivo legato all'X (EDMD1), il più delle volte causato da mutazioni nel gene che codifica per la proteina emerina, una proteina della membrana nucleare. Un'altra possibile causa è rappresentata da mutazioni a carico di una proteina dell'involucro nucleare, la lamina A/C, responsabile dei casi di EDMD2 (con ereditarietà autosomica dominante), ed è clinicamente indistinguibile dall'EDMD1. Le mutazioni della lamina A/C sono responsabili di un gruppo più ampio di malattie neuromuscolari denominato laminopatie ⁽⁷⁶⁾. Molte delle laminopatie sono caratterizzate da miopatia ed un variabile grado di coinvolgimento cardiaco ⁽⁷⁶⁾. La presentazione neuromuscolare dell'EDMD è abbastanza caratteristica: contratture del tendine Achille che portano a camminare sulle punte durante l'infanzia; sviluppo successivo di debolezza a carico delle braccia, contratture ai gomiti, e atrofia muscolare coinvolgente i bicipiti o i tricipiti e risparmiando il deltoide ("braccia di Popeye"); e una colonna vertebrale rigida che causa marcata lordosi lombare.

Come si riconoscono e come fare la diagnosi?

Emanuele Monda, Michele Lioncino, Rachele Adorisio

Al cardiologo, il sospetto clinico delle patologie neuromuscolari è spesso dato dalla presenza di un fenotipo cardiaco, quali la presenza di cardiomiopatia, blocchi atrioventricolari, o aritmie ventricolari o sopraventricolari, a cui si associa la presenza di un certo grado di coinvolgimento muscolare, che può essere a seconda della condizione sottostante, sintomatico o asintomatico (in quest'ultimo caso possiamo avere un incremento asintomatico dei valori di CPK). Il test genetico ha un ruolo spesso cruciale nella definizione eziologia della causa sottostante la patologia neuromuscolare.

Distrofinopatie: distrofia muscolare di Duchenne e Becker

Nei pazienti affetti da DMD, l'incidenza della cardiomiopatia aumenta con l'età. L'esordio tipico della cardiomiopatia dilatativa si verifica nella prima adolescenza. L'insufficienza cardiaca progressiva è causa significativa di morte prematura. In fasi iniziali può essere minimamente sintomatica, presumibilmente a causa della scarsa capacità funzionale del paziente. Nella DMD c'è una predilezione per il coinvolgimento della parete inferiore e laterale del ventricolo sinistro⁽⁷⁷⁾. Comune è il riscontro di rigurgito mitralico, spesso secondario a dilatazione dell'anello mitralico⁽⁷⁸⁾. Le donne portatrici di queste distrofinopatie sono tipicamente asintomatiche a livello muscolare scheletrico, ma la maggior parte presenta iper-CKemia. Rari sono i casi di coinvolgimento muscolare che si manifesta con un fenotipo simile a BMD. Inoltre, tutte le donne portatrici hanno un rischio significativamente più elevato rispetto alla popolazione generale di sviluppare cardiomiopatia e aritmie⁽⁷⁹⁾.

I pazienti con DMD e BMD hanno inoltre un aumentato rischio di aritmie ventricolari⁽⁸⁰⁾. L'ECG classico nei pazienti con DMD mostra onde R alte e un rapporto R/S aumentato nelle derivazioni frontali e onde Q strette e profonde nelle derivazioni laterali (DI, aVL), correlate al coinvolgimento della parete laterale del ventricolo sinistro⁽⁸¹⁾. L'ECG nei pazienti con BMD è simile a quello dei pazienti con DMD, in aggiunta a blocco di branca destra incompleto, che può essere correlato al coinvolgimento precoce del ventricolo destro. Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa è comune il riscontro di blocco di branca sinistro. La tachicardia sinusale persistente è la più comune aritmia in pazienti con DMD⁽⁸²⁾. È probabilmente causata dal coinvolgimento polmonare, dallo scompenso cardiaco, e dall'aumento del tono simpatico risultante. Il coinvolgimento della giunzione atrioventricolare e del tratto His-Purkinje determina disturbi della conduzione atrioventricolare fino al blocco cardiaco completo, ma non è così comune nella DMD come in altre patologie neuromuscolari⁽⁸³⁾. Aritmie atriali come fibrillazione atriale, flutter atriale e

tachicardie atriali sono comuni nel contesto della cardiomiopatia progressiva e della patologia e disfunzione respiratoria⁽⁸³⁾.

Distrofia miotonica

La DM1 si associa ad un ampio spettro di alterazioni cardiache morfo-funzionali, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra, la dilatazione ventricolare sinistra, il ventricolo sinistro non compatto e la disfunzione sistolica⁽⁸⁴⁾. In particolare, la disfunzione sistolica in questi pazienti è associata all'aumento dell'età, al numero di triplette ripetute, ed alla presenza di un intervallo PR superiore a 200 ms e ad un intervallo QRS superiore ai 120 ms⁽⁸⁴⁾. La disfunzione ventricolare sinistra, inoltre, influenza la prognosi ed è associata ad un significativo aumento del rischio di morte cardiaca e non cardiaca.

La malattia del sistema di conduzione fornisce un substrato per blocchi atrioventricolari, blocchi di branca, attività triggerata e tachiaritmie da rientro. In particolare, il blocco atrioventricolare completo e la tachicardia ventricolare da rientro sono complicanze comuni nel paziente con DM1. La fibrillazione atriale e il flutter atriale sono le complicanze aritmiche più comuni e sono associate ad un'aumentata mortalità.

Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss

La cardiomiopatia dilatativa, aritmie sopraventricolari e disturbi di conduzione sono le principali manifestazioni cardiache nella EDMD⁽⁸⁵⁾. L'ECG è frequentemente anomalo a partire dai 20 anni di età, con progressivo aumento della conduzione atrioventricolare. Fibrillazione atriale e flutter atriale sono comuni e lo stroke cardioembolico può essere il sintomo di esordio nei pazienti giovani con EDMD e coinvolgimento cardiaco. Le aritmie ventricolari sono comuni e la morte improvvisa è una causa comune di morte⁽⁸⁵⁾.

Storia naturale e management

Emanuele Monda, Michele Lioncino, Rachele Adorisio

Distrofinopatie: distrofia muscolare di Duchenne e Becker

La debolezza del muscolo scheletrico di solito si manifesta prima dei 5 anni con ritardo nella deambulazione, con progressiva perdita della deambulazione e dipendenza dalla sedia a rotelle all'età media di 13 anni. La morte secondaria ad insufficienza respiratoria o cardiaca sopraggiunge in età adulta. La BMD ha un quadro clinico più lieve con insorgenza tardiva di debolezza e deambulazione conservata almeno fino all'età di 16 anni e spesso in età adulta; rispetto alla DMD c'è variabilità notevolmente maggiore nel decorso clinico⁽⁸⁶⁾. L'insufficienza respiratoria è la causa principale di morte nella DMD, anche se grazie al miglioramento della terapia, le complicanze respiratorie si sono ridotte e l'aspettativa di vita è aumentata, determinando probabilmente un aumento dei decessi da causa cardiaca⁽⁸⁷⁾.

La cardiomiopatia dilatativa legata al cromosoma X è rara. La presentazione clinica è quella di una cardiomiopatia con minimo o nessun interessamento del muscolo scheletrico. Tipicamente, i pazienti di sesso maschile si presentano in età adulta media (età 20-40 anni), con rapida progressione e morte causata da insufficienza cardiaca congestizia; le pazienti di sesso femminile hanno un esordio tardivo della malattia e un deterioramento clinico più lento⁽⁸⁸⁾.

Il monitoraggio di routine non invasivo della funzione cardiaca dovrebbe iniziare per i pazienti con DMD e BMD in giovane età. Documenti di consenso raccomandano la valutazione con un ECG ed ecocardiogramma alla diagnosi o all'età di 6 anni nella DMD⁽⁸⁹⁾ e 10 anni nella BMD; in genere, questi test sono ripetuti annualmente o semestralmente a seconda dei risultati e dello stato clinico.

Distrofia miotonica

Il monitoraggio clinico dei pazienti con DM1 deve includere ECG, monitoraggio Holter delle 24 ore ed ecocardiografia che andrebbero effettuate una volta l'anno allo scopo di identificare anomalie asintomatiche del tessuto di conduzione o comparsa di anomalie di struttura o funzione del ventricolo sinistro⁽⁹⁰⁾. Lo studio elettrofisiologico andrebbe effettuato nei pazienti con pre-sincope o sincope senza una chiara evidenza di anomalie ECG grafiche del tessuto di conduzione.

In considerazione dell'aumentato rischio di morte improvvisa associata alla presenza di bradiaritmie o tachiaritmie in questi pazienti, vi può essere in alcuni casi l'indicazione all'impianto di un pacemaker o di un defibrillatore⁽⁹⁰⁾. In particolare, l'impianto di pacemaker è raccomandato nei pazienti con anomalie all'ECG di superficie (PR>200 ms o QRS>120 ms) o con evidenza di un intervallo HV allungato allo studio elettrofisiologico endocavitario⁽⁹⁰⁾. In alcuni casi, considerato il rischio aumentato di tachiaritmie in questi pazienti, l'impianto di un defibrillatore anziché di un pacemaker può essere ragionevole, in seguito ad una accurata valutazione del rischio-beneficio nel singolo paziente.

Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss

La valutazione cardiovascolare di routine è una componente importante del management dei pazienti con EDMD. L'ECG di superficie ed il monitoraggio Holter andrebbe effettuato annualmente per la ricerca di episodi di fibrillazione atriale o disturbi di conduzione asintomatici. Dati relativi alle indicazioni all'anticoagulazione sono limitati, ma è spesso consigliato nei pazienti con fibrillazione atriale di iniziare l'anticoagulante in questi pazienti indipendentemente dal CHA₂DS₂VASc, dato che il rischio di stroke riportato in questi pazienti è più elevato rispetto alla popolazione generale ⁽⁹¹⁾. Alcune mutazioni, come quelle del gene LMNA, sono associate ad un maggior rischio di morte improvvisa. In questi pazienti è disponibile un modello di rischio specifico, con indicazione ad impiantare un defibrillatore nel caso in cui il rischio di aritmie ventricolari potenzialmente fatali sia superiore all'7% a 5 anni.

Come si trattano: News su farmaci e sperimentazioni

Emanuele Monda, Michele Lioncino, Rachele Adorisio

Distrofinopatie: distrofia muscolare di Duchenne e Becker

La terapia corticosteroidica, combinata alla terapia di supporto respiratorio e fisioterapico e il trattamento della disfunzione cardiaca, ha migliorato l'aspettativa e la qualità di vita di pazienti con DMD e BMD⁽⁹²⁾. Il trattamento della cardiomiopatia con beta-bloccanti e ACE inibitori è stato dimostrato in grado di migliorare la disfunzione del ventricolo sinistro⁽⁹³⁾. In particolare, il perindopril ha dimostrato di rallentare l'insorgenza della cardiomiopatia e ridurre i tassi di mortalità nei pazienti con DMD⁽⁹³⁾.

La terapia genica fornisce la più promettente strategia terapeutica per le distrofinopatie. Strategie in corso di valutazione sono il transfer e l'editing genetico e la terapia di exon-skipping. Il primo farmaco in grado di modificare la malattia associata a DMD, l'eteplirsen (Exondyx-51), un agente exon-skipping, ha ottenuto l'approvazione accelerata da parte della FDA.

Distrofia miotonica

Allo stato attuale, non esistono terapie eziologiche capaci di modificare la storia naturale dei pazienti con DM1 e DM2. Diverse terapie sono attualmente in fase di sviluppo preclinico in modelli animali. Il principale meccanismo attraverso cui agiscono è rappresentato dal gene editing, che si espleta con una attività inibitoria a carico delle triplette ripetute patologiche di CTG e che agisce attraverso l'inibizione della trascrizione del DNA attraverso il legame alle triplette CTG, la degradazione del trascritto mutato, o la modulazione negativa del pathway a valle del trascritto mutato.

3. Casi clinici

Francesca Graziani, Maria Chiara Meucci

Presentiamo il caso di un ragazzo di 18 anni (M.), riferito presso il nostro ambulatorio cardiologico malattie rare, con la diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica.

Alla luce della familiarità per cardiomiopatia ipertrofica (di cui è affetta la madre), il paziente si era sottoposto a regolari controlli cardiologici presso un altro centro sin dall'età pediatrica, che avevano documentato lo sviluppo di un'ipertrofia ventricolare sinistra patologica in età adolescenziale.

Il ragazzo era inoltre affetto da un'insufficienza renale di II-III stadio con lieve proteinuria e riscontro ecografico di reni di normali dimensioni, iperecogeni e con ridotta differenziazione cortico-midollare.

Come ulteriore nota anamnestica di rilievo, il quadro clinico della madre di M. includeva un'insufficienza renale cronica terminale in trattamento emodialitico trisettimanale, ipoacusia bilaterale e crisi epilettiche, oltre alla cardiomiopatia ipertrofica non-ostruttiva, diagnosticata in seguito alla seconda gravidanza.

Le analisi genetiche per la ricerca di mutazioni nei geni noti implicati nella cardiomiopatia ipertrofica, incluso il gene GLA (codificante per l'alfa-galattosidasi), condotte sia nel ragazzo che nella madre, erano risultate negative.

In occasione della nostra prima valutazione ambulatoriale, M. si presentava in buon compenso, asintomatico dal punto di vista cardiologico, con una buona capacità funzionale.

L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni mostrava un ritmo sinusale con normale conduzione atrio-ventricolare ed intra-ventricolare ed aumentati voltaggi compatibili con ipertrofia ventricolare sinistra (Figura 2, pannello A). L'ecocardiogramma evidenziava la presenza di un'ipertrofia ventricolare sinistra concentrica con spessore massimo di 13 mm a livello del setto interventricolare (Figura 2, pannello B), normali dimensioni e cinesi del ventricolo sinistro (LVEF 60%, GLS -21%) e lieve iper-riflettenza parietale del miocardio, normali parametri di funzionalità diastolica, ventricolo destro di normali spessori, dimensioni e funzione contrattile, in assenza di

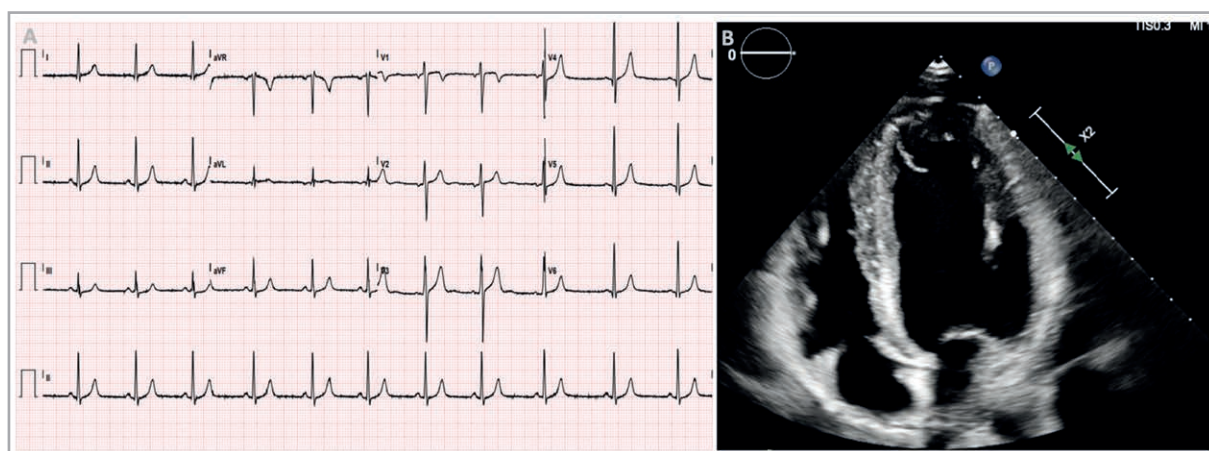


Figura 2. Elettrocardiogramma a 12 derivazioni ed ecocardiogramma del paziente del caso clinico (vedi descrizione nel testo).

valvulopatie e con pressioni polmonari stimate nei limiti.

Alla luce del quadro clinico-strumentale e delle suggestive note anamnestiche personali e familiari, M. è stato sottoposto ad un test di screening per la ricerca di mutazioni nel genoma mitocondriale sulle urine, che ha documentato la presenza di un'eteroplasmia al 90% per la variante m. 3243A>G del gene MTTL1, per cui veniva posta la diagnosi di MELAS.

Successivamente alla diagnosi posta nel figlio, abbiamo avuto l'occasione di valutare anche il caso della madre la signora A.R., di 54 anni.

Circa 15 anni prima, in seguito al riscontro di cardiomiopatia ipertrofica, la Signora A.R. era stata sottoposta a biopsia endomiocardica, che aveva documentato "vacuoli contenuti focali depositi di materiale PAS positivo" e la paziente dimessa con una diagnosi di malattia di accumulo non meglio specificata.

In occasione della nostra valutazione ambulatoriale, la paziente si presentava sintomatica per dispnea da sforzi minimi (NYHA III), in discreto compenso emodinamico, in assenza di segni di congestione sistemica o polmonare.

Il quadro elettrocardiografico mostrava ritmo sinusale, con blocco di branca destra incompleto ed anomalie diffuse della ripolarizzazione ventricolare.

L'ecocardiogramma rivelava una cardiomiopatia ipertrofica con evoluzione ipocinetico-restrittiva, con severa disfunzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro, significativa disfunzione contrattile del ventricolo destro ed insufficienza funzionale delle valvole atrio-ventricolari di grado moderato.

La paziente è stata dunque trattata con terapia farmacologica convenzionale per il trattamento dello scompenso cardiaco e sottoposta ad impianto di defibrillatore monocamerale in prevenzione primaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn DR, Zeviani M, Turnbull DM. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 20;2:16080. doi: 10.1038/nrdp.2016.80. PMID: 27775730.
2. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, He L, Whittaker RG, Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol*. 2008;63:35-39.
3. Bates MG, Bourke JP, Giordano C, d'Amati G, Turnbull DM, Taylor RW. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. *Eur Heart J*. 2012 Dec;33(24):3023-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehs275. Epub 2012 Aug 30.
4. DiMauro S, Schon EA, Carelli V, Hirano M. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nat Rev Neurol*. 2013 Aug;9(8):429-44. doi: 10.1038/nrneurol.2013.126. Epub 2013 Jul 9.
5. Chinnery PF, Hudson G. Mitochondrial genetics. *Br Med Bull*. 2013;106(1):135-59. doi: 10.1093/bmb/ldt017. Epub 2013 May 22.
6. Limongelli G, Masarone D, Pacileo G. Mitochondrial disease and the heart. *Heart*. 2017 Mar;103(5):390-398. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308193. Epub 2016 Nov 7.
7. Ng YS, Grady JP, Lax NZ, Bourke JP, Alston CL, Hardy SA, Falkous G, Schaefer AG, Radunovic A, Mohiddin SA, Ralph M, Alhakim A, Taylor RW, McFarland R, Turnbull DM, Gorman GS. Sudden adult death syndrome in m.3243A>G-related mitochondrial disease: an unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults. *Eur Heart J*. 2016 Aug 21;37(32):2552-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv306. Epub 2015 Jul 17.
8. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(4):385-94.
9. Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, Rahman S, Hanna MG, Elliott PM. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. *Eur J Heart Fail*. 2010 Feb;12(2):114-21. doi: 10.1093/eurjhf/hfp186. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2010 Sep;12(9):1017.
10. Wahbi K, Bougouin W, Béhin A, Stojkovic T, Bécane HM, Jardel C, Berber N, Mochel F, Lombès A, Eymard B, Duboc D, Laforêt P. Long-term cardiac prognosis and risk stratification in 260 adults presenting with mitochondrial diseases. *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2886-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehv307. Epub 2015 Jul 29.
11. Moggio M, Colombo I, Peverelli L, Villa L, Xhani R, Testolin S, Di Mauro S, Sciacco M. Mitochondrial disease heterogeneity: a prognostic challenge. *Acta Myol*. 2014 Oct;33(2):86-93.
12. Holmgren D, Wåhlander H, Eriksson BO, Oldfors A, Holme E, Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J*. 2003 Feb;24(3):280-8. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00387-1.
13. Limongelli G, Masarone D, D'Alessandro R, Elliott PM. Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. *Future Cardiol*. 2012 Jan;8(1):71-88. doi: 10.2217/fca.11.79.
14. Braunwald E. Mitochondrial cardiomyopathy: a fertile field for research. *Eur Heart J*. 2023 Jul 7;44(26):2361-2362. doi: 10.1093/eurheartj/ehad177.
15. Finsterer J, Kothari S. Cardiac manifestations of primary mitochondrial disorders. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 20;177(3):754-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.014. Epub 2014 Nov 5.
16. Vydts TC, de Coe RF, Soliman OI, Ten Cate FJ, van Geuns RJ, Vletter WB, Schoonderwoerd K, van den Bosch BJ, Smeets HJ, Geleijnse ML. Cardiac involvement in adults with m.3243A>G MELAS gene mutation. *Am J Cardiol*. 2007 Jan 15;99(2):264-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.089. Epub 2006 Nov 29.
17. Pastores GM, Santorelli FM, Shanske S, Gelb BD, Fyfe B, Wolfe D, Willner JP. Leigh syndrome and hypertrophic cardiomyopathy in an infant with a mitochondrial DNA point mutation (T8993G). *Am J Med Genet*. 1994 Apr 15;50(3):265-71. doi: 10.1002/ajmg.1320500310.

18. Taniike M, Fukushima H, Yanagihara I, Tsukamoto H, Tanaka J, Fujimura H, Nagai T, Sano T, Yamaoka K, Inui K, et al. Mitochondrial tRNA(Ile) mutation in fatal cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992 Jul 15;186(1):47-53. doi: 10.1016/s0006-291x(05)80773-9.
19. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, Osame M, Tanaka H. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation*. 1995 Feb 15;91(4):955-61. doi: 10.1161/01.cir.91.4.955.
20. Wahbi K, Larue S, Jardel C, Meune C, Stojkovic T, Ziegler F, Lombès A, Eymard B, Duboc D, Laforêt P. Cardiac involvement is frequent in patients with the m.8344A>G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology*. 2010 Feb 23;74(8):674-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccf4.
21. Taylor RW, Giordano C, Davidson MM, d'Amati G, Bain H, Hayes CM, Leonard H, Barron MJ, Casali C, Santorelli FM, Hirano M, Lightowlers RN, DiMauro S, Turnbull DM. A homoplasmic mitochondrial transfer ribonucleic acid mutation as a cause of maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1786-96. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00300-0.
22. Stalder N, Yarol N, Tozzi P, Rotman S, Morris M, Fellmann F, Schwitter J, Hullin R. Mitochondrial A3243G mutation with manifestation of acute dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2012 Jan;5(1):e1-3. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963900.
23. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015 Sep-Oct;116(1-2):4-12. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004. Epub 2015 Jun 15.
24. Finsterer J. Histiocytoid cardiomyopathy: a mitochondrial disorder. *Clin Cardiol*. 2008 May;31(5):225-7. doi: 10.1002/clc.20224.
25. Vallance HD, Jeven G, Wallace DC, Brown MD. A case of sporadic infantile histiocytoid cardiomyopathy caused by the A8344G (MERRF) mitochondrial DNA mutation. *Pediatr Cardiol*. 2004 Sep-Oct;25(5):538-40. doi: 10.1007/s00246-003-0446-y. Epub 2004 May 28.
26. Magnetta DA, Reichhold A, Thrush PT, Monge M, Webster G, Joong A. Biventricular Assist Device Support for Intractable Arrhythmias From Histiocytoid Cardiomyopathy. *ASAIO J*. 2022 Nov 1;68(11):e207-e210. doi: 10.1097/MAT.0000000000001715. Epub 2022 Apr 18.
27. Thebault C, Ollivier R, Leurent G, Marcorelles P, Langella B, Donal E. Mitochondriopathy: a rare aetiology of restrictive cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2008 Nov;9(6):840-5. doi: 10.1093/ejehocard/jen189. Epub 2008 Jun 25. PMID: 18579503.
28. Santorelli FM, Tanji K, Manta P, Casali C, Krishna S, Hays AP, Mancini DM, DiMauro S, Hirano M. Maternally inherited cardiomyopathy: an atypical presentation of the mtDNA 12S rRNA gene A1555G mutation. *Am J Hum Genet*. 1999 Jan;64(1):295-300. doi: 10.1086/302188.
29. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;ehad194. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194. Epub ahead of print.
30. Tang S, Batra A, Zhang Y, Ebenroth ES, Huang T. Left ventricular noncompaction is associated with mutations in the mitochondrial genome. *Mitochondrion*. 2010 Jun;10(4):350-7. doi: 10.1016/j.mito.2010.02.003. Epub 2010 Mar 6.
31. Taylor C, Rao ES, Pierre G, Chronopoulou E, Hornby B, Heyman A, Vernon HJ. Clinical presentation and natural history of Barth Syndrome: An overview. *J Inherit Metab Dis*. 2022 Jan;45(1):7-16. doi: 10.1002/jimd.12422. Epub 2021 Aug 15.
32. Florian A, Ludwig A, Stubbe-Dräger B, Boentert M, Young P, Waltenberger J, Rösch S, Sechtem U, Yilmaz A. Characteristic cardiac phenotypes are detected by cardiovascular magnetic resonance in patients with different clinical phenotypes and genotypes of mitochondrial myopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 May 22;17(1):40. doi: 10.1186/s12968-015-0145-x.
33. Hendrix CLF, van den Heuvel FMA, Rodwell L, Timmermans J, Nijveldt R, Janssen MCH, Saris

CGJ. Screening and prevalence of cardiac abnormalities on electro- and echocardiography in a large cohort of patients with mitochondrial disease. *Mol Genet Metab*. 2022 Jul;136(3):219-225. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.05.004. Epub 2022 May 28.

34. Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Huoponen K, Anttila K, Hartiala J. Pre-excitation syndrome in Leber's hereditary optic neuropathy. *Lancet*. 1994 Sep 24;344(8926):857-8. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92830-4.
35. Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K, Starc TJ, Hordof AJ, De Vivo DC. Wolff-Parkinson-White syndrome in Patients With MELAS. *Arch Neurol*. 2007 Nov;64(11):1625-7. doi: 10.1001/archneur.64.11.1625.
36. Wahbi K, Larue S, Jardel C, Meune C, Stojkovic T, Ziegler F, Lombès A, Eymard B, Duboc D, Laforêt P. Cardiac involvement is frequent in patients with the m.8344A>G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology*. 2010 Feb 23;74(8):674-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccf4.
37. Hirano M, DiMauro S. Clinical features of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. In: Lane RJM ed. *Handbook of Muscle Disease*. New York: Marcel Dekker Inc; 1996, p479-504.
38. Lee SH, Lee CJ, Won D, Kang SM. Adult-onset MELAS syndrome in a 51-year-old woman without typical clinical manifestations: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2023 Jan 17;7(1):ytad028. doi: 10.1093/ehjcr/ytad028.
39. Karanikis P, Korantzopoulos P, Kountouris E, Dimitroula V, Patsouras D, Pappa E, Siogas K. Kearns-Sayre syndrome associated with trifascicular block and QT prolongation. *Int J Cardiol*. 2005 May 11;101(1):147-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.01.027.
40. Majamaa-Voltti K, Peuhkurinen K, Kortelainen ML, Hassinen IE, Majamaa K. Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G. *BMC Cardiovasc Disord*. 2002 Aug 1;2:12. doi: 10.1186/1471-2261-2-12.
41. Debray FG, Mitchell GA, Allard P, Robinson BH, Hanley JA, Lambert M. Diagnostic accuracy of blood lactate-to-pyruvate molar ratio in the differential diagnosis of congenital lactic acidosis. *Clin Chem*. 2007 May;53(5):916-21. doi: 10.1373/clinchem.2006.081166. Epub 2007 Mar 23.
42. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, Anselm I, Cohen BH, Falk MJ, Greene C, Gropman AL, Haas R, Hirano M, Morgan P, Sims K, Tarnopolsky M, Van Hove JL, Wolfe L, DiMauro S. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2015 Sep;17(9):689-701. doi: 10.1038/gim.2014.177. Epub 2014 Dec 11.
43. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR, Ware SM, Hunter JV, Fernbach SD, Vladutiu GD, Wong LJ, Vogel H. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics*. 2004 Oct;114(4):925-31. doi: 10.1542/peds.2004-0718.
44. Golden AS, Law YM, Shurtleff H, Warner M, Saneto RP. Mitochondrial electron transport chain deficiency, cardiomyopathy, and long-term cardiac transplant outcome. *Pediatr Transplant*. 2012 May;16(3):265-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01635.x. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22248292.
45. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Pappone A, Ciaccio C, Giannelli L, Ionescu B, Petretta A, Vitale R, Cuko A, Calovic Z, Fundaliotis A, Moscaticello M, Tavazzi L, Santinelli V. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation*. 2014 Sep 2;130(10):811-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011154. Epub 2014 Jul 22.
46. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Nov 6;349(19):1803-11. doi: 10.1056/NEJMoa035345.
47. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA 3rd, Ferguson TB Jr, Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD, Ellenbogen KA, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hayes DL, Page RL, Stevenson LW, Sweeney MO; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm

- Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. [corrected]. *Circulation*. 2012 Oct 2;126(14):1784-800. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182618569. Epub 2012 Sep 10. Erratum in: *Circulation*. 2013 Jan 22;127(3):e357-9. Heart Rhythm Society [added].
48. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14;42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 May 1;43(17):1651.
 49. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell*. 2020;181(1):168-188. doi:10.1016/j.cell.2020.02.051.
 50. Karaa A, Bertini E, Carelli V, Cohen BH, Enns GM, Falk MJ, Goldstein A, Gorman GS, Haas R, Hirano M, Klopstock T, Koenig MK, Kornblum C, Lamperti C, Lehman A, Longo N, Molnar MJ, Parikh S, Phan H, Pitceathly RDS, Saneto R, Scaglia F, Servidei S, Tarnopolsky M, Toscano A, Van Hove JLK, Vissing J, Vockley J, Finman JS, Brown DA, Shiffer JA, Mancuso M; MMPOWER-3 Trial Investigators. Efficacy and Safety of Elamipretide in Individuals With Primary Mitochondrial Myopathy: The MMPOWER-3 Randomized Clinical Trial. *Neurology*. 2023 Jul 18;101(3):e238-e252. doi: 10.1212/WNL.0000000000207402. Epub 2023 Jun 2.
 51. Bacman SR, Kauppila JHK, Pereira CV, Nissanka N, Miranda M, Pinto M, Williams SL, Larsson NG, Stewart JB, Moraes CT. MitoTALEN reduces mutant mtDNA load and restores tRNA^{Ala} levels in a mouse model of heteroplasmic mtDNA mutation. *Nat Med*. 2018 Nov;24(11):1696-1700. doi: 10.1038/s41591-018-0166-8. Epub 2018 Sep 24. Erratum in: *Nat Med*. 2018 Oct 5; PMID: 30250143; PMCID: PMC6942693.
 52. Gammage PA, Viscomi C, Simard ML, Costa ASH, Gaude E, Powell CA, Van Haute L, McCann BJ, Rebelo-Guiomar P, Cerutti R, Zhang L, Rebar EJ, Zeviani M, Frezza C, Stewart JB, Minczuk M. Genome editing in mitochondria corrects a pathogenic mtDNA mutation in vivo. *Nat Med*. 2018 Nov;24(11):1691-1695. doi: 10.1038/s41591-018-0165-9. Epub 2018 Sep 24.
 53. Yarbeygi H, Maleki M, Butler AE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and mitochondrial functions: state of the art. *EXCLI J*. 2023 Jan 4;22:53-66. doi: 10.17179/excli2022-5482.
 54. McComish M, Compston A, Jewitt D. Cardiac abnormalities in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Br Heart J*. 1976 May;38(5):526-9. doi: 10.1136/hrt.38.5.526.
 55. Sorajja P, Sweeney MG, Chalmers R, Sachdev B, Syrris P, Hanna M, Wood ND, McKenna WJ, Elliott PM. Cardiac abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Heart*. 2003 Jul;89(7):791-2. doi: 10.1136/heart.89.7.791.
 56. Sofou K, De Coo IF, Isohanni P, Ostergaard E, Naess K, De Meirleir L, Tzoulis C, Uusimaa J, De Angst IB, Lönnqvist T, Pihko H, Mankinen K, Bindoff LA, Tulinius M, Darin N. A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Apr 15;9:52. doi: 10.1186/1750-1172-9-52.
 57. Krauch G, Wilichowski E, Schmidt KG, Mayatepek E. Pearson marrow-pancreas syndrome with worsening cardiac function caused by pleiotropic rearrangement of mitochondrial DNA. *Am J Med Genet*. 2002 Jun 1;110(1):57-61. doi: 10.1002/ajmg.10410.
 58. Farruggia P, Di Cataldo A, Pinto RM, Palmisani E, Macaluso A, Valvo LL, Cantarini ME, Tornesello A, Corti P, Fioredda F, Varotto S, Martire B, Moroni I, Puccio G, Russo G, Dufour C, Pillon M. Pearson Syndrome: A Retrospective Cohort Study from the Marrow Failure Study Group of A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *JIMD Rep*. 2016;26:37-43. doi: 10.1007/8904_2015_470. Epub 2015 Aug 4.
 59. Saneto RP. Alpers-Huttenlocher syndrome: the role of a multidisciplinary health care team. *J Multidiscip Healthc*. 2016 Jul 26;9:323-33. doi: 10.2147/JMDH.S84900.
 60. Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL, Groves SJ, Newbury-Ecob R, Clayton N, Martin RP, Tsai-

Goodman B, Garratt V, Ashworth M, Bowen VM, McCurdy KR, Damin MK, Spencer CT, Toth MJ, Kelley RI, Steward CG. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 12;8:23. doi: 10.1186/1750-1172-8-23.

61. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, et al. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Sep 26;136(13):e200-e231.
62. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation*. 2015 May 5;131(18):1590-8.
63. Ashizawa T, Sarkar PS. Myotonic dystrophy types 1 and 2. *Handb Clin Neurol*. 2011;101:193-237. doi: 10.1016/B978-0-08-045031-5.00015-3.
64. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2688-97.
65. Bione S, Maestrini E, Rivella S, Mancini M, Regis S, Romeo G, et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1994 Dec;8(4):323-7.
66. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Bécane HM, Hammouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1999 Mar;21(3):285-8.
67. Merino JL, Peinado R. Arrhythmias associated with neuromuscular disorders. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:132-5.
68. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999;9:347-51.
69. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-deficient cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2533-46.
70. Romfh A, McNally EM. Cardiac assessment in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:212-8.
71. Hoogerwaard EM, de Voogt WG, Wilde AA, et al. Evolution of cardiac abnormalities in Becker muscular dystrophy over a 13-year period. *J Neurol* 1997;244:657-63.
72. Lund M, Diaz LJ, Ranthe MF, et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2014;35:2158-64.
73. Finsterer J, Stollberger C. Heart disease in disorders of muscle, neuromuscular transmission, and the nerves. *Korean Circ J* 2016;46:117-34.
74. Hermans MC, Pinto YM, Merkies IS, deDie-Smulders CE, Crijns HJ, Faber CG. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010;20:479-92.
75. Rajdev A, Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:303-8.
76. Maggi L, D'Amico A, Pini A, et al. LMNA associated myopathies: the Italian experience in a large cohort of patients. *Neurology* 2014;83:1634-44.
77. Frankel KA, Rosser RJ. The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epi-myocardial fibrosis. *Hum Pathol* 1976;7:375-86.
78. Sanyal SK, Johnson WW, Dische MR, Pitner SE, Beard C. Dystrophic degeneration of papillary muscle and ventricular myocardium. *Circulation* 1980;62:430-8.
79. Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2116-9.

80. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, et al. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1927-34.
81. Thrush PT, Allen HD, Viollet L, et al. Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;103:262-5
82. Boas EP, Lowenburg H. The heart rate in progressive muscular dystrophy. *Arch Intern Med* 1931;47:376-83.
83. Chiang DY, Allen HD, Kim JJ, et al. Relation of cardiac dysfunction to rhythm abnormalities in patients with Duchenne or Becker muscular dystrophies. *Am J Cardiol* 2016;117:1349-54.
84. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm* 2012;9:1890-5.
85. Russo V, Nigro G. ICD role in preventing sudden cardiac death in Emery-Dreifuss muscular dystrophy with preserved myocardial function: 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2015;17:337.
86. Bradley WG, Jones MZ, Mussini JM, Fawcett PR. Becker-type muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1978;1:111-32
87. McNally EM, MacLeod H. Therapy Insight: cardiovascular complications associated with muscular dystrophies. *Nature* 2005;2:301-8
88. Berko BA, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1987;316:1186-91.
89. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003;13:166-72.
90. Van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:493-500.
91. Redondo-Verge L, Ben Yaou R, Fernandez-Recio M, Dinca L, Richard P, Bonne G. Cardioembolic stroke prompting diagnosis of LMNA-associated Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2011;44:587-9.
92. Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2012;31:9-15
93. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007;154:596-602.

SI RINGRAZIA PER IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI:



