

# **CARDIOMIOPATIE: 1-2-100 GENI; COME DARE UN PO' D'ORDINE ALLE NUOVE CONOSCENZE**

*F. Brun\**, *A. Spezzacatene\**, *D. Stolfo\**, *M. Merlo\**, *A. Aleksova\**,  
*L. Mestroni<sup>o</sup>*, *G. Sinagra\**

**\*Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria  
“Ospedali Riuniti” e Università di Trieste.**

**<sup>o</sup>Cardiovascular Institute, University of Colorado Denver AMC,  
Aurora, Colorado.**

Una quota non trascurabile di cardiomiopatie riconosce una base eziologica genetica. Tuttavia non è sempre possibile correlare direttamente il fenotipo con la specifica mutazione, poiché mutazioni in geni diversi possono confluire nello stesso quadro clinico e viceversa.

La modalità di trasmissione prevalente è quella autosomica dominante, con un rischio di trasmissione del fenotipo nel 50% della progenie. Vi sono poi altri tipi di trasmissione meno frequenti: autosomica recessiva (soprattutto in caso di consanguineità genitoriale) con un rischio di trasmissione alla prole del 25%, X-linked e mitocondriale.

Esiste un'importante eterogeneità genetica e vi è la possibilità che una stessa mutazione possa esitare in manifestazioni cliniche differenti. L'utilizzo di tecniche di 'Next Generation Sequencing (NGS)', che permette il sequenziamento di un elevato numero di geni, ha fatto emergere un ulteriore problema aperto, cioè come interpretare le varianti genetiche d'incerto significato (VUS) <sup>1,2</sup>.

## **Definizione**

La Società Europea di Cardiologia ha suggerito una classificazione basata su dati clinici e morfologici, definendo le CMP come “un disordine del miocardio caratterizzato da anomalie di struttura e funzione, in assenza di coronaropatia, ipertensione, valvulopatia e cardiopatie congenite sufficienti a determinare l'anomalia miocardica” <sup>3,4</sup>.

Per alcuni ricercatori, nel capitolo delle cardiomiopatie andrebbero incluse anche le alterazioni delle proprietà bioelettriche di membrana (mutazioni dei canali ionici e disordini aritmogeni) pur senza alterazioni strutturali ecocardiograficamente documentabili <sup>5</sup>.

## Classificazione

Il position statement ESC del 2008 <sup>4</sup> ha suddiviso le CMP in quattro fenotipi principali: cardiomiopatia dilatativa (CMPD), cardiomiopatia ipertrofica (CMPI), cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro (ARVC/D) e cardiomiopatia restrittiva (CMPR).

Queste CMP possono essere “familiari” o “sporadiche”, ove per “familiari” si intende una CMP che è presente in almeno due individui di una stessa famiglia, oppure in un parente di primo grado con documentata morte improvvisa prima dei trentacinque anni di età <sup>6</sup>. La classificazione proposta dallo statement AHA <sup>5</sup> classifica le cardiomiopatie primitive in “genetiche” (CMPI, ARVC/D, disordini ionici), “miste” (CMPD) e “acquisite” (infiammatorie, indotte da tachicardia, peripartum, ecc.). Più recentemente, la classificazione MOGES <sup>7</sup> proposta da Arbustini et al., integra il dato genetico della malattia con quello fenotipico. In questa nosologia, il sottotipo fenotipico convenzionale della cardiomiopatia (es. dilatativa, ipertrofica) fornisce gli elementi per la classificazione morfo-funzionale e si integra sistematicamente con le informazioni riguardanti il coinvolgimento di altri organi oltre al cuore, e il modello di eredità. Ispirata alla stadiazione TNM dei tumori, questa nosologia descrive una cardiomiopatia mediante 5 attributi: il fenotipo morfo-funzionale (M), il coinvolgimento di organi/apparati/tessuti anche extracardiaci (O), il modello di eredità genetica (G), un’esplicita annotazione eziologica (E) riportante specifiche del difetto genetico o della malattia/causa sottostante, lo status funzionale (S), utilizzando lo stadio ACC-AHA (A-D) e le classi NYHA (I-IV).

Per l’estrema eterogeneità e complessità genetica delle CMP (es. gli stessi geni danno fenotipi diversi) non è possibile trattarle unitariamente ed appare opportuna una breve trattazione per ciascuna.

## La Cardiomiopatia Ipertrofica

Tra le cardiomiopatie, assieme alla cardiomiopatia dilatativa, la cardiomiopatia ipertrofica (CMPI) è la più frequente, con una prevalenza stimata di 1:500 persone <sup>8</sup>. La cardiomiopatia ipertrofica è definita dalla presenza d’incremento di spessore del ventricolo sinistro (ipertrofia) in assenza di cause che potrebbero giustificare l’ipertrofia, come ad esempio il sovraccarico cronico di pressione (ipertensione arteriosa di lunga durata o stenosi valvolare aortica) o forme infiltrative/malattie da accumulo (malattia di Fabry o amiloidosi) <sup>9</sup>. La malattia si può manifestare in qualunque fascia di età, con penetranza ed espressività clinica variabile, da clinicamente asintomatica, allo scompenso cardiaco diastolico e, in rari casi, sistolico (fase dilatativo-ipcinetica) fino alla morte improvvisa.

La CMPI è una malattia geneticamente determinata e trasmessa con modalità mendeliana autosomica dominante. È possibile identificare una mutazione in circa il 60% dei casi di CMPI <sup>10</sup>. I geni più frequentemente coinvolti sono quelli del sarcomero <sup>11</sup>, le cui mutazioni sono presenti in circa il 60% dei casi di CMPI <sup>12</sup>.

Le mutazioni a carico dei geni che codificano per la beta-miosin heavy chain (MYH7) e per la myosin-binding protein C (MYBPC3) costituiscono le varianti più frequenti. Meno comuni sono le mutazioni a carico dei geni che

codificano per cardiac troponin I and T (TNNI3, TNNT2), tropomyosin alpha-1 chain (TPM1) e myosin light chain 3 (MYL3) e per l'actina (ACTC) (tab. I).

Alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti con mutazioni a carico delle proteine sarcomeriche manifestano la malattia in età più precoce ed hanno una più alta incidenza di storia familiare di CMPI e morte improvvisa cardiaca, rispetto a quelli senza una mutazione identificata<sup>13,14</sup>; inoltre tendono a manifestare un'ipertrofia più severa, disfunzione microvascolare e fibrosi miocardica<sup>15</sup>. Dati recentemente pubblicati, suggeriscono che mutazioni multiple a carico dei geni sarcomerici sono presenti in circa il 5% degli individui, e tendono a manifestare la malattia in età più precoce e con un fenotipo più severo<sup>16,17</sup>.

Alcune mutazioni del gene MYH7 correlano con un rischio aumentato di morte improvvisa<sup>18</sup>, mentre le mutazioni del gene MYBPC3 sono associate ad un esordio più tardivo della malattia<sup>19</sup>. Le mutazioni del gene TNNT2 sono correlate con un maggiore rischio di morte improvvisa nei giovani adulti, anche con solo lieve ipertrofia<sup>20</sup>, mentre alcune mutazioni del gene ACTC sono legate a forme di HCM con limitato coinvolgimento apicale<sup>21</sup>.

Dai dati pubblicati sembra che alcune proteine sarcomeriche siano associate ad una prognosi più severa: questi studi osservazionali sono però basati su piccoli gruppi di pazienti, i dati non sono stati sempre riproducibili e risentono del limite dovuto alla rarità delle mutazioni<sup>13,16,22</sup>. Alcuni studi suggeriscono che multiple mutazioni a carico dei geni sarcomerici sono presenti in circa il 5% degli individui, e tendono a manifestare la malattia in età più precoce e con un fenotipo più severo<sup>16,17</sup>. La diagnosi differenziale è utile per distinguere la CMPI da altre forme d'ipertrofia cardiaca e guidare la ricerca genetica. Disordini metabolici (malattia di Anderson-Fabry, sindrome PRKAG2), mitocondriopatie, malattie neuromuscolari (atassia di Friedreich), sindromi malformative (sindrome LEOPARD, Costello) e malattie infiltrative (amiloidosi) sono tutte causa di ipertrofia ventricolare sinistra e vanno considerate in presenza di fenotipi suggestivi. La ricaduta clinica nell'identificare la malattia di Fabry è l'introduzione di terapia enzimatica sostitutiva. Recenti trial clinici, basati sui dati incoraggianti su modelli animali, stanno studiando l'utilizzo di farmaci in grado di ridurre il grado d'ipertrofia<sup>23</sup>.

Tabella I - Cardiomiopatia Ipertrofica: geni, proteine, trasmissione.

TABELLA: geni mutati nella CMPI			
Nome proteina	ID gene	Locus	Frequenza %
β-Myosin heavy chain	MYH7	14q12	44
Myosin-binding protein C	MYBPC3	11p11.2	35
Troponin T	TNNT2	1q32	7
Troponin I	TNNI3	19q13.4	5
A-Tropomyosin	TPM1	15q22.1	2.5
Regulatory Myosin light chain	MYL2	12q24.11	2
Essential Myosin light chain	MYL3	3p21.3-p21.2	1
Actin	ACTC1	15q11-q14	1
Titin	TTN	2q31	< 1
Muscle LIM protein	CSRP3	11p15.1	< 1
Telethonin	TCAP	17q12	< 1
Myozenin 2	MYOZ2	4q26	< 1
Vinculin	VCL	10q22.1	< 1
Metavinculina	MVCL	10q22.3	< 1

## La cardiomiopatia dilatativa

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) è una malattia del miocardio caratterizzata da dilatazione ventricolare sinistra e/o disfunzione. Rappresenta un problema di salute globale, essendo una delle cause più frequenti di scompenso cardiaco ad età <45 anni e costituisce una delle prime cause di indicazione al trapianto <sup>24</sup>. La prevalenza è di circa 1:2.500, anche se stime più recenti suggeriscono una prevalenza di  $\geq 1:250$  individui <sup>2</sup> mentre l'incidenza è di circa 7 nuovi casi su 100.000 abitanti/anno, con un rapporto maschi - femmine di circa 3:1 <sup>25</sup>.

Nella popolazione adulta, il 30-48% dei casi è geneticamente determinato <sup>2</sup>, seppur con penetranza incompleta ed espressività variabile. La forma di ereditarietà prevalente è quella autosomica dominante (56% dei casi) <sup>6</sup>. Finora sono stati individuati più di 40 geni che codificano per proteine di molte strutture cellulari probabilmente coinvolte in vie patogenetiche comuni <sup>2,26-28</sup>.

Si ritiene che i geni del sarcomero siano coinvolti nel 5-10% dei casi, alterando la genesi e la trasmissione della forza meccanica nelle fibre muscolari cardiache <sup>29,30</sup>. Le mutazioni tronche del gene TTN per la titina sono presenti nel 25% delle forme familiari e nel 18% delle forme sporadiche di DCM <sup>31</sup>. Altri geni sarcomerici coinvolti nella patogenesi della DCM sono quelli della miosina (MYH6, MYH7) e delle sue proteine associate (MYBPC3), i geni dell'actina (ACTC1, ACTC2) e della tropomiosina (TPM1); queste mutazioni risultano in un alterato meccanismo di accoppiamento-dissociazione dell'actina rispetto alla miosina (tab. II). Un recente studio ha osservato come i portatori (carriers) di mutazioni sarcomeriche mostrino una più rapida progressione verso la morte o il trapianto cardiaco rispetto ai non-carriers, soprattutto dopo i 50 anni di età <sup>32</sup>.

Per quanto riguarda i geni dell'involucro nucleare, i più frequentemente coinvolti sono LMNA per la Lamina A/C (8%) e TMPO o LAP2 per Timopietina (1%). Si ritiene che queste mutazioni siano associate a disturbi della conduzione, elevati livelli di creatin fosfochinasi (CPK) ed un elevato rischio di morte improvvisa <sup>33</sup>. Nella genesi della DCM sono coinvolti anche i geni dei canali ionici, quali SCN5A per il canale ionico al sodio (1.7% correlato a forme ad esordio precoce ed aritmiche, con disturbi di conduzione, fibrillazione atriale o tachicardia ventricolare) <sup>34</sup> e per il fosfolambano, che regola il canale al calcio SERCA2a <sup>35</sup>. Anche i geni del citoscheletro possono essere coinvolti nella DCM, come DES per la desmina (1-2%), LDB3 per Cypher/ZASP e DMD per la distrofina. Infine, tra le più recenti scoperte in ambito di genetica molecolare della DCM, sono stati individuati due geni coinvolti in mutazioni patogenetiche: BAG3 che codifica per una co-chaperonina con funzioni anti-apoptotiche, le cui mutazioni hanno una prevalenza stimata del 2.8%, LAMA4 per la proteina Lamin alpha-4, FKT per la Fukutina e RAF1 per la proteina AKT in circa il 9% delle DCM pediatriche <sup>36</sup>.

Recentemente, lo studio ATLAS, che ha analizzato circa 80 geni associati alla CMPD mediante metodiche di next generation sequencing, ha confermato la sovrapposizione tra cardiomiopatie, identificando in un'ampia popolazione di CMPD (639 pazienti), mutazioni note per essere causa di ARVC (31%), CMPI (16%) e malattie dei canali ionici (6%) e identificando 38% di pazienti con doppie mutazioni, di cui 12.8% con triple mutazioni <sup>37</sup>.

Tabella II - Cardiomiopatia Dilatativa: geni, proteine, trasmissione.

<i>Gene</i>	<i>Proteina</i>	<i>Trasmissione</i>
<b>Sarcomero</b>		
MYH7	Catena pesante beta della miosina	AD
MYBPC3	Proteina C legante la miosina	AD
TNNT2	Troponina T	AD
TPM1	Alfa-tropomiosina	AD
TNNI3	Troponina I	AR
TNNC1	Troponina C	AD
MYH6	Catena pensante della -miosina	AD
ACTC	Alfa actina	AD
<b>Sarcomero - e proteine associate ai dischi - Z</b>		
TTN	Titina	AD
TCAP	Titina-cap/Teletonina	AD
LDB3	Cypher/ZASP	AD
CSRP3	Proteina Muscolare LIM (MLP)	AD
VCL	Metavinculina	AD
<b>Citoscheletro</b>		
DMD	Distrofina	XL
DTNA	Alfa-distrobrevina	
SGCD	Delta-sarcoglicano	AD
SGCB	Beta-sarcoglicano	AD
DES	Desmina	AD
LMNA	Lamina A/C	AD
TMPO	Timopoiatina	
SCN5A	Canale cardiaco del Na <sup>+</sup>	AD
SUR2A/ABCC9	Canale del K <sup>+</sup> ATP-sensibile	AD
PLN	Fosfolambano	AD
<b>Mitocondrio</b>		
TAZ	G4.5 (tafazzina)	XL
MTTH	Mitochondriale transfer RNA-istidina	Matrilineare
<b>Coattivatore trascrizionale</b>		
EYA4	Epicardina	AD
DSP	Desmoplakina	AR
LAMP2	Proteina 2 di membrana associata al Lisosoma	XL

*Legenda:* AD= Autosomica Dominante; AR= Autosomica Recessiva; XL= X-Linked.

Circa la metà dei casi di DCM è tuttora a eziologia sconosciuta e viene definita “idiopatica”. In questo contesto, la possibilità di identificare nuove mutazioni genetiche rappresenta una sfida per le tecniche più avanzate di sequenziamento genico (NGS). Inoltre, lo screening genetico familiare riveste un ruolo essenziale nella diagnosi precoce, nella stratificazione prognostica, nell’eventuale scelta di adottare strategie di prevenzione primaria nei pazienti affetti e nei loro familiari. A rendere più complesso il quadro della CMPD intervengono fattori modificatori e post trascrizionali il cui ruolo non è tuttora noto.

## La cardiomiopatia aritmogena

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è caratterizzata da degenerazione miocitaria e sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare destro<sup>38</sup>. Negli stadi iniziali le alterazioni strutturali sono tipicamente confinate al “triangolo della displasia”, ovvero, il tratto di efflusso, l’area sottotricuspidalica e l’apice del ventricolo destro<sup>39</sup>. Sono state descritte forme con coinvolgimento ventricolare sinistro (forma biventricolare) e, più recentemente, una forma prevalente sinistra (left dominant)<sup>40</sup>. La prevalenza stimata della ARVC è di circa 1:2000 - 1:5000, con una predominanza del sesso maschile<sup>41</sup>. I criteri diagnostici di ARVC, originariamente proposti nel 1994 da McKenna WJ et al.<sup>42</sup> e successivamente aggiornati da Marcus F et al. nel 2010<sup>43</sup>, si basano su dati strutturali, istologici, elettrocardiografici, aritmici e familiari.

La ARVC è una malattia genetica e forme familiari si trovano nel 30-50% dei casi, con una modalità di trasmissione prevalentemente autosomica dominante, con penetranza incompleta ed espressività variabile. La ARVC può far parte di un quadro sindromico autosomico recessivo del quale fa parte anche un coinvolgimento cutaneo (Malattia di Naxos e Sindrome di Carvajal). La ARVC è geneticamente determinata nel 40% dei casi e la tabella III ne riassume i geni più frequentemente associati. Nella maggior parte dei casi sono coinvolti geni che codificano per le proteine delle giunzioni intercellulari e dei dischi intercalari, ovvero DSP per la desmoplakina, PKP2 per la plakofillina 2 DSG2 per la desmogleina 2, DSC2 per la desmocollina 2 e JUP per la plakoglobina. Le mutazioni di PKP2 sono le più frequentemente riportate nella ARVC<sup>44</sup>, mentre quelle di DSP sono associate a forme severe di malattia con coinvolgimento ventricolare sinistro<sup>45</sup>.

Nella ARVC sono coinvolti anche geni extra desmosomiali come TGF $\beta$ 3 per il fattore di crescita TGF- $\beta$ 3, RYR2 per il recettore della ryanodina, TMEM43 per la proteina transmembrana 43, TP63 per la proteina tumorale p63, DES per la desmina, LMNA per la lamina A/C, CTNNA3 per la alfa T catenina e PLN per il fosfolambano.

Anche il gene TTN per la titina è coinvolto nella patogenesi della ARVC<sup>46</sup> e un recente studio ha evidenziato come le sue mutazioni si associno ad un fenotipo rappresentato soprattutto da aritmie sopraventricolari e disturbi della conduzione<sup>47</sup>.

Tabella III - Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, geni, proteine, trasmissione.

Gene	Proteina	Trasmissione	%
PKP2	Placofillina 2	AD	10-43
DSG2	Desmogleina 2	AD	10
DSP	Desmoplachina	AD, AR	6-16 (AD); <1(AR)
DSC2	Desmocollina 2	AD	1-5
RYR2	Recettore cardiaco della rianodina	AD	<1
TGF-B3	Transforming growth factor beta 3	AD	3%
JUP	Placoglobina (M. di Naxos)	AR	<1
TMEM	Transmembrane protein 43	AD	<1

Legenda: AD= Autosomico Dominante; AR= Autosomico Recessivo.

## La cardiomiopatia restrittiva

La cardiomiopatia restrittiva (CMPR) è la meno frequente ed è caratterizzata da un aumento della rigidità miocardica ventricolare e da incremento della pressione diastolica. Lo spessore di parete e la funzione sistolica sono generalmente conservate. Molti pazienti con CMPR sviluppano uno scompenso cardiaco prevalentemente diastolico e muoiono entro pochi anni<sup>48</sup>. La RCM può essere idiopatica o avere un'eziologia familiare o secondaria a patologie infiltrative come l'amiloidosi e le altre malattie da accumulo.

Le forme familiari hanno una prevalente trasmissione autosomica dominante. Nonostante i dati sull'origine genetica della RCM siano ancora limitati, alcuni studi hanno evidenziato un'associazione tra le mutazioni dei geni del sarcomero con il fenotipo della CMPR. In particolare sono stati studiati i geni per la troponina I (TNNT3), per la troponina T (TNNT2), per la catena pesante della  $\beta$ -miosina (MYH7) e per l'actina (ACTC). Oltre ai geni sarcomerici, anche mutazioni del gene della desmina (DES) sono risultate patologicamente correlate con la CMPR<sup>49</sup>.

## Non compattazione del ventricolo sinistro

La forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare o Left Ventricular NonCompaction (LVNC) è una rara cardiomiopatia che può presentare in alcuni sottogruppi prognosi severa<sup>50</sup>; è di più frequente riscontro in età pediatrica e poche sono le casistiche che hanno raggruppato un campione rappresentativo di pazienti adulti<sup>51,52</sup>. Si ritiene sia dovuta ad un arresto della compattazione delle fibre miocardiche durante la vita intrauterina, in assenza di altra patologia strutturale cardiaca.

Allo stato attuale, persistono difficoltà nell'inquadramento nosografico di questa patologia ed i criteri di diagnosi non sono univoci né univocamente standardizzati<sup>53</sup>. Le manifestazioni cliniche della LVNC possono variare da forme asintomatiche a forme con scompenso cardiaco. Le manifestazioni aritmiche o i fenomeni tromboembolici non sono infrequenti. La LVNC presenta un background genetico eterogeneo. Sono state identificate sia forme sporadiche che forme familiari. Nelle forme familiari, la predominanza maschile è la regola, mentre nelle forme sporadiche, entrambi i sessi ne sono affetti. La maggior parte delle forme familiari seguono un pattern autosomico dominante, ma alcune mostrano una trasmissione di tipo X-linked o una trasmissione mitocondriale o di tipo autosomico recessivo.

È stata identificata una mutazione nel gene (G4.5) che codifica per la tafazzina, localizzato nel cromosoma Xq28<sup>54</sup>. È interessante notare come questa localizzazione cromosomica si trovi in prossimità di altri geni responsabili di miopatie con interessamento cardiaco, quali la distrofia muscolare di Emery-Dreyfuss, la miopatia miotubulare, la sindrome di Barth, la fibroelastosi endocardica X-linked. Sono state inoltre identificate mutazioni dell' $\alpha$ -distrobrevina il cui gene è localizzato sul cromosoma 18-12 45, della Cypher/ZASP 46, del gene MLP e SOX 6 47 e del gene FKBP12. Anche per questa forma è raccomandabile lo screening ecocardiografico dei parenti di primo grado.

## Utilità dei test genetici nel paziente reale: il modello della CMPI

Il modello della Cardiomiopatia Ipertrofica è stato particolarmente studiato e può essere utile per considerazioni di ordine generale.

La consulenza genetica “clinica” nei pazienti con CMPI è raccomandata in tutti i pazienti in cui l’ipertrofia non sia spiegata da sole cause non genetiche; inoltre facilita anche la raccolta di informazioni provenienti da altri membri della famiglia, al fine di costruire gli alberi familiari. L’analisi dei pedigree aiuta a determinare la probabilità di malattia familiare e la verosimile modalità di ereditarietà, fornendo indizi per l’eziologia sottostante<sup>55</sup>. Le conseguenze di un eventuale test positivo per il paziente e i suoi familiari devono essere spiegate. Per questo motivo, i test genetici sono raccomandati nei pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per HCM<sup>56</sup>, per consentire lo screening genetico a cascata nei loro familiari. Il test genetico può essere di valore clinico limitato, quando parenti di primo grado non siano disponibili o non siano disposti a prendere in considerazione lo screening per la malattia; può inoltre contribuire ad individuare soggetti con diagnosi clinica incerta (ad esempio gli atleti e gli ipertesi) tenendo presente che l’assenza di una mutazione sarcomerica non esclude una CMPI e che la presenza di varianti genetiche di significato incerto sono difficili da interpretare<sup>57</sup>.

In famiglie con mutazione genetica identificata, modelli decisionali economici suggeriscono che la combinazione di test genetici e lo screening clinico identificano più individui a rischio di sviluppare la malattia e permettono di interrompere il follow-up in un numero maggiore di individui, risultando cost/effective<sup>58</sup>. Per questo motivo, il test genetico a cascata dovrebbe essere offerto a tutti i parenti, in particolare ai consanguinei di familiari affetti, quando una mutazione definitiva è identificata nel probando. Qualora non sia identificata alcuna mutazione nei parenti e il fenotipo sia del tutto negativo, il follow-up non è generalmente indicato; comunque si raccomanda la rivalutazione in caso di comparsa di sintomi o qualora nuovi dati clinicamente rilevanti emergessero nella famiglia. In famiglie senza mutazione genetica identificata, ai parenti adulti di primo grado dovrebbe essere offerto lo screening clinico con un ECG ed ecocardiogramma quando i test genetici non vengono eseguiti nei probandi, o quando l’analisi genetica non riesce a individuare una mutazione definita o quando rivela una o più varianti genetiche di significato sconosciuto<sup>59,60</sup>. È importante ricordare il fenomeno della penetranza età-correlata: ciò significa che un normale esame clinico-strumentale non esclude la possibilità di sviluppare la malattia nel futuro; pertanto i parenti di primo grado dovrebbero ripetere la valutazione nel tempo.

La frequenza dello screening clinico in assenza di una diagnosi genetica deve essere guidata dall’età d’insorgenza e dalla gravità della cardiomiopatia all’interno della famiglia (ad esempio, la presenza di morti improvvise) e dalla partecipazione attiva ad attività sportive e competitive. Persone che hanno caratteristiche cliniche-strumentali non ancora sufficienti per la diagnosi di malattia dovrebbero essere valutate inizialmente a intervalli di 6-12 mesi e poi meno frequentemente, se non vi è progressione del quadro<sup>59</sup>.

### *Lo screening clinico e genetico nei bambini*

Un approccio diverso può essere considerato in età pediatrica: infatti, in

questo caso è necessario tener conto delle implicazioni a lungo termine di un test genetico positivo. Su richiesta dei genitori o del tutore legale, la valutazione clinica può precedere o essere sostituita alla valutazione genetica, quando questa è ritenuta essere la scelta migliore nell'interesse del minore. Vi sono potenziali benefici dello screening in età evolutiva, questi includono la riduzione di incertezza e di ansia, la possibilità di fare progetti di vita realistici, e la sorveglianza clinica mirata <sup>61</sup>.

Dall'altro lato esiste un potenziale danno che include l'aumento dell'ansia, alterazione dell'immagine di sé, la distorsione della percezione del bambino da parte dei genitori e di altri adulti responsabili (come gli insegnanti), assenza di piena progettualità futura. Pochi sono i dati in letteratura circa l'outcome nei bambini con mutazione genetica, senza fenotipo. Per le considerazioni appena dette, lo screening clinico e genetico dovrebbe essere preso in considerazione a partire dall'età di 10 anni. I controlli clinici o la ricerca genetica in giovane età possono essere opportuni in famiglie con disturbi ad esordio precoce (ad esempio: disturbi delle proteine-chinasi della famiglia MAPK, Mitogen-Activated Protein-Kinase, con conseguente difetto di fosforilazione di alcune proteine che si legano al DNA, errori del metabolismo o mutazione multiple del sarcomero), quando vi è una storia familiare maligna nell'età infantile, quando si manifestano sintomi cardiaci o quando i bambini praticano un'attività sportiva agonistica.

### ***Follow-up dei portatori della mutazione senza fenotipo***

In questo gruppo rientrano individui con genotipo positivo e fenotipo negativo. Ci sono pochi dati sulla storia naturale di individui portatori di una mutazione genetica senza fenotipo; recenti studi suggeriscono un decorso clinico benigno per questo sottogruppo di soggetti <sup>56</sup> che vanno seguiti con controlli periodici ravvicinati, ogni 2-3 anni.

## **Conclusioni**

- 1) Le cardiomiopatie sono geneticamente determinate in una percentuale mediamente oscillante nelle varie forme fra il 20% ed il 60%.
- 2) All'interno dei singoli capitoli di cardiomiopatie sono state identificate decine di geni con mutazioni e centinaia di mutazioni globali.
- 3) Esiste un'estrema eterogeneità genotipica anche riguardo fenotipi apparentemente omogenei.
- 4) Vi sono importanti aree con grande overlap genotipico all'interno di fenotipi molto disomogenei.
- 5) La presenza di una mutazione spesso non è la sola determinante patogenetica ed esistono una serie di fattori ambientali ed epigenetici coinvolti, il cui ruolo rimane ancora da comprendere.
- 6) Il significato patogenetico di mutazioni puntiformi è sensibilmente minore rispetto alle delezioni, mutazioni o frameshift.
- 7) I test genetici possono avere valore clinico limitato, in assenza di parenti di primo grado o quando questi non siano disposti a prendere in considerazione lo screening per la malattia.
- 8) Il test genetico può contribuire ad individuare soggetti selezionati con dia-

gnosi clinica incerta (ad esempio, nel caso della cardiomiopatia ipertrofica, gli atleti e gli ipertesi).

- 9) Il ruolo del test genetico nelle forme familiari a fini di screening è di particolare utilità nei soggetti che non presentino il fenotipo e che grazie a questa informazione potranno essere seguiti con follow-up appropriato o, in caso di negatività, rassicurati. L'utilità è provata anche in alcuni quadri sindromici o dubbi.
- 10) L'assenza di mutazioni identificabili, in particolare all'interno di cluster familiari, non esclude una CMP familiare geneticamente determinata e vi è pertanto necessità di mantenere un programma di periodica rivalutazione dei familiari di primo grado asintomatici.
- 11) La presenza di varianti genetiche di significato incerto è allo stato attuale delle conoscenze difficili da interpretare.
- 12) I dati sul significato prognostico di alcune mutazioni non sono conclusivi, anche se le mutazioni della lamina per la cardiomiopatia dilatativa o la presenza di doppie o triple mutazioni per tutte le principali cardiomiopatie sembrano configurare un andamento evolutivo peggiore.
- 13) La caratterizzazione genetica va fatta da professionisti che lavorano in team multidisciplinari in grado di supportare i pazienti nella comprensione della malattia e nella gestione delle implicazioni psicosociali, professionali, etiche e legali della malattia.
- 14) Le conseguenze di un eventuale test positivo per il paziente e i suoi familiari devono essere chiaramente illustrate. Per questo motivo, i test genetici sono raccomandati nei pazienti che abbiano preliminarmente ricevuto una caratterizzazione stringente e rigorosa della cardiomiopatia.

Nel complesso, le cardiomiopatie costituiscono un modello di patologia, che si discosta dal modello genetico monogenico. L'utilizzo di tecniche di sequenziamento genetico di ultima generazione ha permesso la scoperta di molte mutazioni genetiche, il cui ruolo patogenetico in assenza di studi funzionali, rimane ancora parzialmente ignoto e controverso. È necessaria una continua integrazione e collaborazione tra il cardiologo clinico e il genetista per incrementare le conoscenze e gestire al meglio le informazioni genetiche derivanti dai test genetici.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Watkins H.* Assigning a causal role to genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6:2-4
- 2) *Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A.* Dilated cardiomyopathy: The complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10:531-547
- 3) Report of the who/isfc task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44:672-673
- 4) *Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al.* Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-276
- 5) *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation commit-

- tee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16
- 6) *Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al.* Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative research group of the european human and capital mobility project on familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20:93-102
  - 7) *Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al.* The moge(s) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:304-318
  - 8) *Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al.* Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the cardia study. Coronary artery risk development in (young) adults. *Circulation* 1995; 92:785-789
  - 9) *Klues HG, Schiffers A, Maron BJ.* Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: Morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1699-1708
  - 10) *Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE.* Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: From bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:104-110
  - 11) *Seidman JG, Seidman C.* The genetic basis for cardiomyopathy: From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104:557-567
  - 12) *Richard P, Charron P, Carrier L, et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107:2227-32
  - 13) *Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, et al.* Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2013; 50:228-239
  - 14) *Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al.* Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:630-638
  - 15) *Olivotto I, Girolami F, Sciagra R, et al.* Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:839-848
  - 16) *Ingles J, Doolan A, Chiu C, et al.* Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Implications for genetic testing and counseling. *J Med Genet* 2005; 42:e59
  - 17) *Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al.* Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1444-53
  - 18) *Marian AJ, Roberts R.* Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: Genetic markers for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:88-99
  - 19) *Niimura H, Patton KK, McKenna WJ, Soultis J, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE.* Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 2002; 105:446-451
  - 20) *Moolman JC, Corfield VA, Posen B, et al.* Sudden death due to troponin t mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:549-555
  - 21) *Arad M, Penas-Lado M, Monserrat L, et al.* Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112:2805-11
  - 22) *Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, et al.* Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin t gene. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5:10-17
  - 23) *Shimada YJ, Passeri JJ, Baggish AL, et al.* Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2013; 1:480-487

- 24) *Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, et al.* The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population-based study. *Ann Intern Med* 1992; 117:117-123
- 25) *Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ, 3rd.* Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted county, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989; 80:564-572
- 26) *Hershberger RE, Morales A, Siegfried JD.* Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: A review for genetics professionals. *Genet Med* 2010; 12:655-667
- 27) *Bowles NE, Bowles KR, Towbin JA.* The “final common pathway” hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25:168-175
- 28) *Towbin JA, Lorts A.* Arrhythmias and dilated cardiomyopathy common pathogenic pathways? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2169-71
- 29) *Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al.* Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 343:1688-96
- 30) *Lakdawala NK, Funke BH, Baxter S, et al.* Genetic testing for dilated cardiomyopathy in clinical practice. *J Card Fail* 2012; 18:296-303
- 31) *Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al.* Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012; 366:619-628
- 32) *Merlo M, Sinagra G, Carniel E, et al.* Poor prognosis of rare sarcomeric gene variants in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci* 2013; 6:424-428
- 33) *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
- 34) *McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, et al.* Scn5a mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2160-68
- 35) *Schmitt JP, Kamisago M, Asahi M, et al.* Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban. *Science* 2003; 299:1410-13
- 36) *Dhandapani PS, Razzaque MA, Muthusami U, et al.* Raf1 mutations in childhood-onset dilated cardiomyopathy. *Nat Genet* 2014; 46:635-639
- 37) *Haas J, Frese KS, Peil B, et al.* Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014 PMID:25163546, [ahead of print]
- 38) *Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009; 373:1289-1300
- 39) *Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al.* Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; 65:384-398
- 40) *Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al.* Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: An under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2175-87
- 41) *Corrado D, Thiene G.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 2006; 113:1634-37
- 42) *McKenna WJ, Thiene G, Nava A, 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; 71:215-218
- 43) *Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J* 2010; 31:806-814
- 44) *Gerull B, Heuser A, Wichter T, et al.* Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004; 36:1162-64
- 45) *Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, et al.* Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides

- novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007; 115:1710-20
- 46) Taylor M, Graw S, Sinagra G, et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation* 2011; 124:876-885
  - 47) Brun F, Barnes CV, Sinagra G, et al. Titin and desmosomal genes in the natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet* 2014; 51:669-676
  - 48) Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of restrictive cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2010; 6:179-186
  - 49) Arbustini E, Pasotti M, Pilotto A, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:477-483
  - 50) Rigopoulos A, Ricos IK, Aggeli C, et al. Isolated left ventricular noncompaction: An unclassified cardiomyopathy with severe prognosis in adults. *Cardiology* 2002; 98:25-32
  - 51) Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: A distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:493-500
  - 52) Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: Long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:233-240
  - 53) Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: A distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1840-50
  - 54) Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: Prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet* 1997; 72:257-265
  - 55) Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, 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; 34:1448-58
  - 56) Ross LF, Saal HM, David KL, et al. Technical report: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med* 2013; 15:234-245
  - 57) Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2010; 31:2715-26
  - 58) Ingles J, McGaughran J, Scuffham PA, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012; 98:625-630
  - 59) Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: Screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009; 2:253-261
  - 60) Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. Hrs/ehra expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the heart rhythm society (hrs) and the european heart rhythm association (ehra). *Heart Rhythm* 2011; 8:1308-39
  - 61) Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: A 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013; 127:48-54