

Formazione e Management

Sintesi del Corso di formazione e management su:

La patologia del miocardio: parte II.
Le cardiomiopatie nell'era della biologia molecolare e della genetica

*Verbania Pallanza, 03 – 04 - maggio 2007
Aula congressi Collegio Santa Maria*

Edito a cura di
Giuseppe Riggio

*Elaborazione e sintesi a cura di
Elisa Mazzotti e Francesco Bacchion*



Fondazione di Cultura per la Cardiologia e le scienze multidisciplinari "Livia e Vittorio Tonolli"

LA PATOLOGIA DEL MIOCARDIO: PARTE III POSSIBILITA' E LIMITI DEL RECUPERO

Direzione del Corso:
Prof. Sergio Dalla Volta

Coordinazione del corso:
Prof. Giuseppe Riggio

Coordinazione didattica:
Dott. Rosario Russo

con la collaborazione
Dott. Dinko Anzulovic

Coordinazione amministrativa:
Dott. Romano Malavasi

Segreteria Organizzativa :
Victory Project Congressi s.r.l.
Via Gustavo Modena, 3a - 20129 Milano – Tel. 02.89053524 – Fax 02.201395 – e-mail: info@victoryproject

Comitato di redazione:

Elaborazione e stesura degli Atti a cura della

Dott. Elisa Mazzotti*

Dott. Francesco Bacchion**

Hanno collaborato:

Prof. Eros Barantani***

Dott. Laura Agnesina****

* Cardiologa, dottoranda in Scienze Cardiovascolari – Università di Padova

** Dirigente medico – Divisione di Cardiologia di Este (PD)

***Primario di Endocrinologia – Centro Auxologico Italiano di Piancavallo (VB)

**** Specializzanda Scuola di Cardiologia – Università di Pavia

Docenti (in ordine alfabetico)

Dott. Dinko Anzulovic

Istituto di Cardiologia Università – Padova

Prof. Eros Barantani

Primario Malattie Metaboliche – Istituto Auxologico di Piancavallo (VB)

Dott. Barbara Bauce

Istituto di Cardiologia – Università - Padova

Dott. Marco Carlo Bobbio

Direttore – S.C. Cardiologia AO Santa Croce e Carle – Cuneo

Prof. Franco Cecchi

Professore Associato Cardiologia 1 - Dipartimento Cuore e Vasi
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze

Prof. Luciano Daliento

Direttore II Scuola di Cardiologia – Università - Padova

Prof. Sergio Dalla Volta

Professore di Cardiologia - Università – Padova

Dott. Paola Melacini

Dipartimento Scienze Cardioracovascolari – Università - Padova

Prof. Andrea Nava

Professore Associato Istituto di Cardiologia – Università – Padova

Dott. Alessandra Rampazzo

Dipartimento di Biologia – Università - Padova

Prof. Claudio Rapezzi

Professore di Cardiologia – Policlinico – Bologna

Dott. Rosario Russo

Istituto di Cardiologia Università - Padova

Prof. Gianfranco Sinagra

Primario di Cardiologia S.C. di Cardiologia - Ospedale "Cattinara" – Trieste

Prof. Paolo Spirito

Primario di Cardiologia – Ospedale Galliera – Genova

Per la componente di comunicazione ha partecipato:

Sig. ra Graziella Paola Marcon

Presidente Associazione GECA ONLUS - Padova

Docenti "discussant":

Dott. Michele Bono

Primario di Cardiologia – Ospedale – Sciacca (AG)

Dott. Corrado Cattrini

Primario di Cardiologia – Ospedale – Verbania Pallanza

Dott. Anna Maria Colli

Divisione Cardiologia Pediatrica - Clinica Mangiagalli – Milano

Dott. Francesco Mauri

Direttore Divisione Cardiologia IV – Ospedale Niguarda – Milano

Per la conferenza aperta al pubblico:

Dott. Giuseppe Fischetto

Primario di Medicina d'Urgenza Ospedale Frascati Marino (RM)

Direttivo Federazione Medici Sportivi Ab. - Roma

Discenti (in ordine alfabetico)

ANGELINI Ermanno – Brindisi
BACCHION Francesco – Este (TN)
BAGATO Francesco – Padova
BALLA Cristina – Roma
BERNABÒ Paola – Genova
BIAGINI Elena – Bologna
BORGHI Claudia – Ozzano (BO)
CANDILIO Ferdinando - Verbania
CANGEMI Francesco – Catania
CAMPLESE Maria Gabriella – Imola (BO)
COCCOLO Fabio - Udine (UD)
DE GREGORIO Francesco – Verbania
DE VECCHIS Renato – Napoli
DI ASCENZO Leonardo – Padova
EGIDY ASSENZA Gabriele – Roma
FLORESTA Agata Marina – Palermo
FORGIONE Chiara – Bovezzo (BS)
FORMISANO Francesco – Genova
MANCINI Maria Teresa – Trento
MAURI Lucia – Milano
MERLO Marco – Trieste
MONTANA Gerlando – Catania
NERI Paola – Vaprio d’Adda (MI)
NIBBIO Ferruccio – Mergozzo (VB)
PALLOTTI Maria Giovanna – Bologna
PAPERINI Luca – Livorno
PERSICO Danila – Pino Torinese (TO)
PERUGINI Enrica – Bologna
PINOTTI Maurizio – Domodossola (VB)
RANDAZZO Silvia - Verbania
ROLFO Fabrizio – Cuneo
RUSCONI Cesare – Brescia
SCANDAGLIA Luigi – Sciacca (AG)
TORRIELLI Arnolfo – Genova

INDICE

Presentazione	08
Introduzione scientifica. Le cardiomiopatie: entita' e rilevanza clinica del problema	09
Le cardiomiopatie. Problemi di terminologia e classificazione	11
La cardiomiopatia aritmogena	13
<i>La diagnosi di cardiomiopatia aritmogena nei casi di border line</i>	
<i>La prevenzione della morte improvvisa nella CMPA: verso un approccio personalizzato</i>	
Lettura: Il management clinico dei pazienti portatori di mutazione causativa	15
Lettura: La genetica nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro: storia e risultati... ..	17
La cardiomiopatia ipertrofica: stratificazione del rischio, clinica e terapia	19
Un punto di partenza e non una diagnosi finale	
La stratificazione del rischio	
L'interpretazione fisiopatologia dei sintomi e le strategie terapeutiche personalizzate	
Lettura: La cardiomiopatia ipertrofica: stratificazione del rischio, clinica e terapia.....	21
Lettura: La stratificazione del rischio di morte improvvisa e l'uso dei defibrillatori impiantabili nel paziente con CMPI: gli insegnamenti degli studi policentrici più recenti	24
Cardiomiopatia dilatativa	27
La cardiomiopatia dilatativa: un punto di partenza e non una diagnosi finale	
Lettura: Cardiomiopatie familiari e contributo della genetica: il modello della cardiomiopatia	
Dilatativa	28
Lettura: Cardiomiopatie dilatativa e distrofinopatie.....	30
Considerazioni cliniche conclusive	31
Conferenza	33
Test di autovalutazione	40
Grafico pre e post test.....	43

Presentazione

Nel Corso di quest'anno vengono prese in considerazione le cardiomiopatie aritmogene, ipertrofiche e dilatative.

Il Comitato Organizzatore, continuando nel proposito di affrontare la patologia del miocardio non-ischemico, dopo le "miocarditi" analizzate in particolare nell'esordio clinico polimorfo, si propone ora di mettere a fuoco le "cardiomiopatie nell'era della biologia molecolare e della genetica" ponendo attenzione alla revisione delle classificazioni del recente passato che fondevano concetti anatomici con termini funzionali trascurando la eterogeneità dell'espressione clinica. Da qui la necessità di distinguere nella cardiomiopatia aritmogena il genotipo e il fenotipo ai fini della stratificazione del rischio, della necessità del management clinico e dell'approccio personalizzato, problemi pressanti anche nella cardiomiopatia ipertrofica per arrivare infine alla cardiomiopatia dilatativa che esige una fondamentale distinzione fra forme acquisite e forme geneticamente determinate.

La "comunicazione" ha trovato posto di rilievo grazie all'esperienza del gruppo GECA di Padova guidato, da Graziella Paola Marcon, per la grande rilevanza umana e sociale.

Anche quest'anno la Dott. Elisa Mazzotti della Cardiologia dell'Università di Padova ha curato, con la collaborazione del Dott. Francesco Bacchion di Padova, la stesura degli Atti in una veste dinamica con il supporto di internet e con l'intento di evidenziare spunti di riflessione grazie all'encomiabile impegno dei Docenti e dei Discenti.

I risultati di questo lavoro viene offerto dalla Fondazione alla Cardiologia italiana con la speranza di fare cosa gradita.

Verbania Pallanza, aprile 2008

Giuseppe Riggio

INTRODUZIONE SCIENTIFICA

LE CARDIOMIOPATIE: ENTITA' E
RILEVANZA CLINICA DEL PROBLEMA

LE CARDIOMIOPATIE: ENTITA' E RILEVANZA CLINICA DEL PROBLEMA

Prof. Sergio Dalla Volta

Professore di Cardiologia, Università - Padova

Nell'ultimo ventennio numerosi progressi di ordine genetico, molecolare, biofisico nell'ambito delle cardiomiopatie, hanno portato alla conoscenza del pubblico cardiologico ed internistico i numerosi problemi che tali gruppi di malati pongono.

Le forme dilatative, le più frequenti, nonostante un ventaglio di gravità clinica diversa, sono le malattie a prognosi meno favorevole, che se il più largo uso degli ACE inibitori, degli inibitori dell'angiotensina II e soprattutto dei beta bloccanti, selettivi e no, hanno migliorato discretamente la prognosi. Un certo numero di questi casi presenta un carattere familiare e per questi tipi sono stati localizzati i cromosomi interessati, mentre sotto l'aspetto genetico, molecolare, biofisico, queste forme devono intendersi come malattie del sarcomero o del citoscheletro.

Le forme ipertrofiche, ostruttive e no, hanno una familiarità assai maggiore, in circa il 70% dei casi, e presentano aspetti clinici, genetici e fisiopatologici assai diversi, da forme ben tollerate in tutta la vita a forme assai gravi già nel periodo infantile. Anche per queste forme è possibile osservare che la componente interessata dal muscolo cardiaco (il sarcomero nelle sue varie substrutture) è varia ed a essa sono correlati i diversi quadri clinici e la prognosi.

Le forme restrittive, le più rare, sono una causa importante di disfunzione diastolica, spesso così grave da rendere necessario il trapianto di cuore: per alcune di esse vale anche qui una alterazione genetica, interessante il sarcolemma, e la familiarità.

Per le tre forme è anche nota la possibilità di passaggio da un modello all'altro.

Le forme aritmogene del ventricolo destro (e raramente dei due ventricoli o solo del sinistro), hanno una familiarità nel 65% dei casi, legata ad alterazione di taluni cromosomi: la loro gravità è variabile, da forme ben tollerate anche nell'adulto a forme che richiedono il trapianto di cuore. La sostituzione fibro-adiposa interessa diversi costituenti della cellula cardiaca e tali alterazioni sono legate alla diversa prognosi.

LE CARDIOMIOPATIE. PROBLEMI DI TERMINOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

LE CARDIOMIOPATIE. PROBLEMI DI TERMINOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

Dott. Marco Carlo Bobbio
Direttore S.C. Cardiologia, AO Santa Croce e Carle – Cuneo

L'ultima definizione delle cardiomiopatie era stata pubblicata nel 1995 [i], quando si passò da una terminologia risalente a 15 anni prima (Malattie del muscolo cardiaco di eziologia ignota) che le distingueva dalle malattie del muscolo a eziologia definita, a una nuova definizione che tenesse conto della patofisiologia o, se possibile, di fattori eziologici e patogenetici (Malattie del miocardio associate a disfunzione cardiaca). Alla iniziale classificazione in cardiomiopatia dilatativa, ipertrofica e restrittiva, nel 1995 vennero aggiunte due entità: la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro e la cardiomiopatia ventricolare. In un gruppo di cardiomiopatie non classificate vennero elencate la fibroelastosi, il miocardio non compattato, la disfunzione diastolica con minima dilatazione, il coinvolgimento mitocondriale.

Un gruppo interdisciplinare di lavoro dell'American Heart Association ha definito nell'aprile del 2006 la nuova classificazione della cardiomiopatie, sulla base delle attuali conoscenze in termini di biologia molecolare [ii]. La necessità di una revisione delle precedenti classificazioni deriva dalla constatazione che la definizione di cardiomiopatie restrittive, ipertrofiche, dilatative fondeva terminologie anatomiche con termini funzionali, non riconoscendo l'eterogeneità dell'espressione clinica oggi attribuibile a molte di queste malattie. Il gruppo di lavoro propone di distinguere le cardiomiopatie primitive (genetiche, miste, acquisite) (tabella 1) che sono limitate soltanto o prevalentemente al muscolo cardiaco, da quelle secondarie, che mostrano un coinvolgimento patologico del miocardio, come parte di un numero e di una varietà di malattie sistemiche generalizzate.

Ogni volta gli scienziati hanno osservato gruppi di eventi, hanno cercato di raggrupparli in base ad aspetti morfologici o funzionali, con lo scopo di dare un ordine, stabilire delle gerarchie e facilitare la comunicazione tra esperti. Gli stessi fenomeni possono però essere classificati secondo vari punti di vista, che rispecchiano esigenze pratiche diverse. In questo caso è difficile capire la logica che sottende alle scelte adottate degli esperti, soprattutto in funzione di un'adottabilità nella pratica clinica. Se questa classificazione permette un inquadramento anche di forme recentemente individuate sulla base di specifici geni, offre uno scarso supporto al lavoro del cardiologo che si trova di fronte a pazienti con sintomatologie spesso sovrapponibili, a quadri clinici che possono mascherare differenti eziologie. Molto opinabile è anche l'inserimento tra le cardiomiopatie dei difetti di conduzione che possono avere carattere familiare e in taluni casi un'eziologia genetica definita, ma non possono essere accorpate alle patologie del muscolo cardiaco.

Siamo in attesa di poterci confrontare con la classificazione messa a punto da un gruppo di esperti della Società Europea di Cardiologia i quali hanno avuto il compito di proporre uno strumento che possa aiutare il clinico a orientarsi di fronte a un paziente affetto da una patologia del miocardio.

LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

La diagnosi di cardiomiopatia aritmogena nei casi di border line

La prevenzione della morte improvvisa nella CMPA: verso un approccio personalizzato

Conduttore didattico: Prof. Luciano Daliento

Esperti: Prof. Andrea Nava

Dott. Barbara Bauce

Dott. Alessandra Rampazzo

Lecture

Il management clinico dei pazienti portatori di mutazione causativa

Prof. Andrea Nava

La genetica nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro: storia e risultati

Dott.ssa Alessandra Rampazzo

LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

Il modulo didattico della giornata si è sviluppato in due momenti:

- a) definizione dei percorsi diagnostici della cardiomiopatia aritmogena
- b) stratificazione del rischio aritmico per una definizione prognostica e la programmazione di una efficace prevenzione della morte improvvisa

Il punto a) si è sviluppato attraverso la presentazione dei dati anamnestici ed elettrocardiografici di due casi, che hanno costituito il materiale del lavoro di gruppo.

A questo è seguita una presentazione dell'elaborato da parte di alcuni discenti con una discussione dapprima corale e successivamente da parte di esperti, i quali hanno affrontato il problema dell'accuratezza diagnostica delle varie tecniche, soprattutto quelle che permettono uno screening non invasivo.

I lavori della mattinata si sono conclusi con la lettura del Prof. Andrea Nava dal titolo "Management clinico dei pazienti portatori di mutazione causativa".

Alla ripresa pomeridiana la lettura della genetista, Dott. Rampazzo, ha fatto il punto sul significato e attuale valore diagnostico della genetica nella cardiomiopatia aritmogena e sul ruolo svolto dalla Scuola Padovana nell'identificazione delle mutazioni genetiche. La sessione ha poi affrontato il problema della stratificazione del rischio aritmico, attraverso il caso complesso di un giovane paziente che lamenta a 26 anni un episodio di ischemia acuta del miocardio, riconducibile ad una diagnosi di "infarto miocardico a coronarie sano" e che dopo dieci anni di benessere lamenta due episodi di tachicardia ventricolare sostenuta che comportano l'applicazione di un defibrillatore definitivo. Il caso ha dato spunto ad un'ampia discussione sul ruolo che necrosi, infiammazione e manifestazione tardiva di modificazione elettro-meccaniche come forme atipiche di miocardiopatia aritmogena.

LAVORO DI GRUPPO E DISCUSSIONE

La diagnosi di CMPA nei casi border-line (2 casi clinici).

Vengono proposti 2 casi clinici.

Caso clinico 1: giovane di 14 anni totalmente asintomatico, che si deve sottoporre a visita per idoneità agonistica. All'ECG è presente un ritardo destro con onde T negative nelle derivazioni antero-settali.

Caso clinico 2: scompenso biventriolare, prevalentemente destro, con all'ECG presenza di bassi voltaggi periferici, ingrandimento biatriale, BEV con morfologia tipo blocco di branca sinistro, presenza di onda epsilon. Viene richiesto quale può essere il possibile iter-diagnostico terapeutico.

In entrambi i casi clinici i gruppi hanno partecipato attivamente alla discussione. Nel primo caso clinico la diagnosi sospettata più frequentemente è stata la malattia aritmogena del ventricolo destro, ma anche la miocardite. La richiesta di esami ulteriori si è concentrata sulla ricerca dell'induzione di eventuali aritmie (indagate mediante ECG Holter e test da sforzo) e anche sulla definizione morfo-funzionale della malattia stessa attraverso le più avanzate tecniche di imaging cardiovascolare (MRI cardiaca).

Nel secondo caso è stata ipotizzata la presenza di una cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro con coinvolgimento biventriolare. In questo caso la discussione si è articolata molto sulla diagnostica differenziale e sulla necessità di impianto di un defibrillatore dopo una corretta stratificazione del rischio aritmico.

IL MANAGEMENT CLINICO DEI PAZIENTI PORTATORI DI MUTAZIONE CAUSATIVA

Prof. Nava Andrea

Professore Associato, Istituto di Cardiologia, Università – Padova

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVD) è una malattia primitiva del muscolo cardiaco ad eziologia ancora in gran parte sconosciuta, caratterizzata da infiltrazione adiposa o fibroadiposa transmurale della parete del ventricolo destro e clinicamente da aritmie ventricolari con morfologia spesso a tipo blocco di branca sinistro, in assenza di cause secondarie quali malattia coronarica o valvolare o di ipertensione sistemica o polmonare.

La malattia ha un ampio spettro di presentazioni cliniche, variando dalla totale asintomaticità fino alla morte improvvisa aritmica.

I quadri aritmici nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro sono variabili, passando dalle aritmie sopraventricolari, alle extrasistoli ventricolari fino alla tachicardia ventricolare sostenuta.

La morte improvvisa aritmica costituisce la complicanza più drammatica della malattia, rappresentandone spesso la prima manifestazione clinica. L'incidenza della morte improvvisa sembra essere minore nei soggetti adulti con tachicardia ventricolare, forse perché l'aritmia permette il riconoscimento della malattia e quindi il suo tempestivo trattamento farmacologico o attraverso l'impianto di un device (ICD).

Tra i geni responsabili della malattia, cinque codificano per proteine dei desmosomi; queste sono la Plakoglobina (JUP), la Desmoplachina (DSP), la Placofilina-2 (PKP2), la Desmogleina-2 (DSG2) e la Desmocollina-2 (DSC2). L'alterazione a carico di proteine delle giunzioni sembra essere il più frequente meccanismo patogenetico della malattia (41% in una serie di 80 casi indice). Le scoperte genetiche hanno permesso per la prima volta di studiare la correlazione genotipo-fenotipo in una popolazione numericamente significativa, valutando se geni diversi e/o mutazioni diverse a carico dello stesso gene si associno ad una diversa espressione fenotipica della malattia. Inoltre, studi condotti su famiglie portatrici di diverse mutazioni hanno portato ad una chiara definizione dell'evoluzione clinica della malattia, dalle forme silenti fino a quelle manifeste.

Bauce et al, in uno studio condotto su quattro famiglie con mutazioni della DSP, hanno individuato 26 soggetti portatori della mutazione. Clinicamente, erano presenti palpitazioni in sei casi, morte improvvisa in tre, sincope in un caso. In due pazienti vi fu un episodio di dolore toracico, associato ad alterazioni elettrocardiografiche e ad un aumento degli enzimi di miocardiocitolisi, in assenza di malattia coronarica allo studio angiografico. Aritmie ventricolari vennero registrate in 12 soggetti (46%), variabili dalla fibrillazione ventricolare (VF) alla tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa (SVT) con morfologia di blocco di branca sinistra, alla tachicardia ventricolare non sostenuta (NSVT), fino a complessi ventricolari prematuri monomorfi isolati. Alterazioni ecocardiografiche vennero osservate in 14 pazienti (54%), con coinvolgimento del ventricolo destro in 13 e del sinistro in 7. Otto pazienti vennero trattati con terapia antiaritmica e a due venne impiantato un ICD. Durante il follow-up (range 1-24 anni, medio 6 anni), si osservò una progressione strutturale della malattia all'ecocardiogramma nel 23% dei soggetti, e al ECG/SAECG nel 31%. Tre pazienti morirono improvvisamente, in due l'evento aritmico fatale venne abortito, uno morì per scompenso cardiaco. In conclusione, tale studio dimostra che la ARVC è una malattia progressiva, e che soggetti appartenenti alla stessa famiglia portatori della stessa mutazione possono presentare una diversa espressione della malattia, in termini di età di insorgenza della stessa e di evoluzione. Inoltre, la ARVC causata da mutazioni nella DSP si caratterizza per un'alta ricorrenza di morte improvvisa come prima manifestazione clinica, e per un coinvolgimento del ventricolo sinistro di non così raro riscontro.

Syrris et al hanno pubblicato un lavoro sulla correlazione genotipo-fenotipo in 9 famiglie portatrici di mutazioni nel gene della plakofilina-2. Tra i 34 soggetti con mutazione, 32 vennero sottoposti ad indagini cliniche, e in 17 (53%) venne stabilita diagnosi di ARVC sulla base degli attuali criteri

diagnostici. In altri 9 soggetti vennero messi in evidenza segni cardiaci di malattia. Alterazioni strutturali a carico del ventricolo destro erano presenti in 20 (62%) dei portatori della mutazione, mentre alterazioni elettrocardiografiche e/o potenziali tardivi in 21 (66%).

Recentemente sono state identificate mutazioni a carico del gene della DSG2 in 8 probandi (5 maschi e 3 femmine). L'età media alla diagnosi e/o alla comparsa dei sintomi era 38+/-20 anni. L'indagine clinica rilevò come primo sintomo un episodio di tachicardia ventricolare sostenuta in 3 pazienti, palpitazioni in 3, e dolore toracico con aumento degli indici di miocardiocitolisi in assenza di lesioni coronariche in 1 caso; gli altri pazienti erano del tutto asintomatici. Venne osservata una differenza statisticamente significativa tra i due sessi per quanto riguarda l'età media di insorgenza dei sintomi e/o di diagnosi (26+/-13 anni nei maschi vs 58+/-4 anni nelle femmine; $p=0.001$). Tutti i pazienti presentavano alterazioni all'ECG, e i potenziali tardivi risultarono positivi in 7 casi. In tutti i probandi vennero registrate aritmie ventricolari. I reperti ecocardiografici erano anormali in tutti i pazienti, con alterazioni della cinetica del ventricolo destro con interessamento di una sola regione in 1 caso e di due o più regioni nei rimanenti 7.

LA GENETICA NELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO: STORIA E RISULTATI

Dott. Alessandra Rampazzo

Dipartimento di Biologia, Università - Padova

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) mostra spesso ricorrenza familiare; si eredita infatti come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta. Viceversa, la trasmissione autosomica recessiva e' stata riportata in famiglie provenienti dall'isola di Naxos, in cui una cardiomiopatia assimilabile all' ARVC si trasmette associata a cheratosi palmoplantare e peculiare struttura e consistenza dei capelli (malattia di Naxos).

L'incidenza e la prevalenza della malattia nelle popolazioni umane sono a tutt'oggi sconosciute. Secondo stime preliminari, riferite ad una parte della regione Veneto, la prevalenza globale di tutte le forme di ARVC potrebbe aggirarsi intorno a 1/1500, con picchi di 4.4/1000 in alcune zone, data l'ereditarietà dominante della malattia e la scarsa mobilità interna della popolazione. Tuttavia questo dato può rappresentare una sottostima, in quanto molti soggetti ARVC possono rimanere asintomatici fino all' evento di morte improvvisa, che può perciò paradossalmente rappresentare la prima manifestazione della malattia.

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro e' fortemente eterogenea dal punto di vista genetico. Tramite l'analisi con marcatori microsatelliti polimorfi del DNA e/o tramite l'analisi di geni candidati in famiglie con ricorrenza di casi ARVC, sono stati individuati 12 loci indipendentemente implicati nella trasmissione ereditaria della malattia. Per 7 di questi è stato identificato il gene che, se mutato, determina la patologia.

Il primo gene ad essere identificato è stato il gene che codifica per la placoglobina (JUP), la cui mutazione (delezione di due nucleotidi) è stata riscontrata in soggetti affetti da sindrome di Naxos, appartenenti a famiglie che condividono un antenato comune (McKoy et al., 2000). Questa delezione porta ad uno slittamento del codice di lettura e di conseguenza alla formazione di una proteina tronca. La placoglobina e' un componente chiave dei desmosomi e delle giunzioni aderenti ed e' importante per l'adesione di cellule di diversi tessuti, tra cui quelle cardiache ed epiteliali.

Mutazioni nel gene che codifica per il recettore rianodinico cardiaco (RYR2) sono coinvolte nella forma ARVD2, in cui i soggetti affetti sono caratterizzati da tachicardie polimorfe indotte da sforzo (Tiso et al., 2001). RyR2 codifica una proteina che svolge una funzione fondamentale nel meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione del tessuto miocardico. RyR2 e' un canale del calcio situato nella membrana del reticolo sarcoplasmatico del tessuto miocardico. Esso viene attivato in seguito all'influsso di calcio attraverso il recettore diidropiridinico, situato invece nella membrana del tubulo T del miocita, determinando il rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico e, di conseguenza, la contrazione. Le mutazioni finora identificate sono localizzate in tre regioni della proteina (la regione N-terminale, la regione di legame con FKBP12.2 e la regione C-terminale) e causano una persistente fuoriuscita di ioni Ca^{2+} dal canale, con conseguente accumulo a livello citoplasmatico.

Più recentemente, è stato dimostrato che mutazioni nei geni che codificano per la desmoplachina (DSP), placofilina-2 (PKP2), desmogleina-2 (DSG2) e desmocollina-2 (DSC2), sono coinvolte nella patogenesi di ARVD8, ARVD9, ARVD10 e ARVD11, rispettivamente. Tutte queste proteine fanno parte dei desmosomi, strutture cellulari importanti che permettono l'adesione cellula-cellula creando una rete transcellulare attraverso i tessuti, la quale conferisce forte resistenza agli stress meccanici. Nei desmosomi si possono distinguere una regione centrale (costituita da desmocolline e desmogleine), responsabile della stretta adesione tra le cellule, e la placca citoplasmatica (costituita da desmoplachina, placofilina e placoglobina), che media l'interazione con i filamenti intermedi del citoscheletro. Si ritiene probabile quindi che anomalie a livello delle proteine desmosomali possano essere cruciali nella manifestazione dell'ARVC.

Mutazioni nel gene che codifica per il Transforming growth factor beta-3 (TGF β 3) sono coinvolte nella forma ARVD1 (Beffagna et al., 2001). TGF β 3 è una citochina solubile, che svolge un ruolo chiave nella regolazione dello sviluppo e dell'omeostasi tissutale. E' stato dimostrato che il TGF β 3 induce risposta fibrotica mediante la promozione dell'espressione di geni coinvolti nella produzione della matrice

extracellulare. Esso è inoltre in grado di modulare l'espressione dei geni codificanti proteine desmosomali.

Finora nel nostro laboratorio sono stati analizzati 80 probandi ARVC. Di questi, il 16% è risultato portatore di mutazioni nel gene DSP, il 14% nel gene PKP2, il 10% nel gene DSG2, il 3.8% nel gene DSC2 e il 2.5% nel gene TGF β 3. E' interessante segnalare che circa il 10% dei probandi è risultato portatore di due mutazioni diverse a carico dello stesso gene (eterozigoti composti) o di geni diversi (doppi eterozigoti), con importanti implicazioni nello screening per la ricerca di mutazioni patologiche e nella consulenza genetica.

Ai fini pratici, l'identificazione di geni coinvolti nella determinazione genetica della patologia è di cruciale importanza sia per la diagnosi presintomatica che, più in generale, per la diagnosi differenziale di questa malattia. Una volta individuata la mutazione patogena in un soggetto affetto è possibile identificare all'interno della famiglia i soggetti a rischio di sviluppare la malattia, che verranno sottoposti a controlli cardiologici mirati. Tuttavia, la presenza della stessa mutazione in altri soggetti della stessa famiglia e' solo indicativa di rischio di sviluppare la malattia. Infatti, a causa della penetranza incompleta e della mancanza di dati sulle correlazioni genotipo-fenotipo, non si può prendere in considerazione l'equazione mutazione=malattia.

LAVORO DI GRUPPO E DISCUSSIONE

Il caso clinico riguarda un paziente maschio di 33 anni con familiarità per ipertensione arteriosa. Nel 1998, all'età di 26 anni, comparsa di dolore retrosternale irradiato al braccio sinistro, associato a nausea, della durata di circa 2 ore. Il primo ECG del pronto soccorso mostra un'onda di lesione inferiore. Posta diagnosi di IMA infero-laterale con movimento enzimatico cardiospecifico, il paziente viene sottoposto a trombolisi. Una successiva coronarografia mostra coronarie prive di lesioni significative. Dopo la dimissione il soggetto presenta completo benessere, test da sforzo negativi, agli Holter di controllo numerose BEV a due morfologie. Nel 2004 comparsa di DMNID. Nel 2004: Tachicardia ventricolare sostenuta durata circa 2 ore, ben tollerata da un punto di vista emodinamico, regredita dopo infusione di amiodarone.

- quali le possibili diagnosi?
- quale iter diagnostico terapeutico?

La discussione che segue è accesa. Alcuni gruppi propendono per una cardiopatia ischemica, altri per un vasospasmo da sostanze stupefacenti. Altra ipotesi avanzata è quella della miocardite, in pochi gruppi (due su sei) viene avanzata l'ipotesi della displasia aritmogena del ventricolo destro. L'iter diagnostico-terapeutico suggerito si basa sulla ripetizione della coronarografia (un gruppo), sull'ECG ad alta risoluzione (due gruppi), sullo studio elettrofisiologico (due gruppi), sull'impianto di ICD se recidiva di TVS (un gruppo).

Anche per volontà degli esperti e dei conduttori didattici, il caso si conclude così, "senza né vincitori né vinti", lasciando spazio alla discussione pura, senza soluzioni.

LA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO, CLINICA E TERAPIA

Un punto di partenza e non una diagnosi finale

La stratificazione del rischio

L'interpretazione fisiopatologia dei sintomi e le strategie terapeutiche personalizzate

*Conduttori didattici: Prof. Claudio Rappazzi
Dott. Rosario Russo*

*Esperti: Prof. Paolo Spirito
Prof. Franco Cecchi*

Lecture

La cardiomiopatia ipertrofica: stratificazione del rischio, clinica e terapia
Prof. Franco Cecchi

La stratificazione del rischio di morte improvvisa e l'uso dei defibrillatori impiantabili nel paziente con CMPI: gli insegnamenti degli studi policentrici più recenti

Prof. Paolo Spirito

LA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA: GENETICA E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La sessione mattutina dei lavori inizia con una relazione introduttiva a cura del Prof. Claudio Rapezzi sulla cardiomiopatia ipertrofica intesa come malattia primitiva del muscolo cardiaco e in particolare del sarcomero, ponendo l'attenzione in particolare sulla genetica, sulla fisiopatologia e sulla diagnostica strumentale.

Un secondo punto sviluppato dal docente riguarda la diagnosi differenziale tra la cardiomiopatia ipertrofica e le altre forme di ipertrofia, quali le "false ipertrofie" (malattie infiltrative), le ipertrofie "spurie" (malattie da accumulo") e infine le altre ipertrofie su base genetica.

LAVORI DI GRUPPO E DISCUSSIONE

Vengono quindi presentati i due casi clinici.

Caso clinico 1: uomo di 49 anni, avvocato. Sviluppo nell'ultimo anno di dispnea da sforzo (classe NYHA III) ed episodi di fibrillazione atriale parossistica. All'obiettività sono presenti edemi declivi, epatomegalia, III tono cardiaco, la pressione arteriosa è 130/70 mmHg. Riferisce che la madre è affetta da miocardiopatia ipertrofica, deceduta a 68 anni per scompenso cardiaco. Riferisce inoltre dolori notturni agli arti inferiori e impotenza erigendi da circa 3 anni. All'ECG sono presenti un aspetto da pseudo-necrosi anteriore con onde T negative laterali. All'ecocardiogramma è presente una spiccata ipertrofia ventricolare sinistra. Gli esami ulteriori mostrano immunoelettroforesi normale, immunofissazione delle proteine plasmatiche e urinarie negativa, negativa la ricerca della proteinuria di Bence-Jones e un agoaspirato del grasso periombelicale negativo alle colorazioni per l'amiloide al microscopio ottico.

La discussione che segue è articolata. Due dei tre gruppi propendono per una forma di patologia legata al cromosoma X (malattia di Fabry o Danon) oppure per una forma infiltrativa secondaria diversa dall'amiloidosi, suggerendo il ricorso alla biopsia endomiocardica quale strumento di diagnosi. Soltanto un gruppo pone la diagnosi corretta, ovvero amiloidosi da difetto della transtiretina.

Caso clinico 2: riguarda un paziente maschio con un ECG che mostra alti voltaggi nelle derivazioni precordiali, assenza di onde di necrosi o pseudo-necrosi. All'ecocardiogramma è presente una ipertrofia concentrica con aspetto "granular sparkling". Sono inoltre presenti alterazioni cutanee, rappresentate dall'angiocheratoma, insufficienza renale e cornea verticillata.

La discussione in questo caso porta i tre gruppi a concordare che l'unica diagnosi possibile è la malattia di Anderson-Fabry. Tutti i gruppi concordano nell'utilità ai fini diagnostici del dosaggio dell'attività dell'alfa-Galattosidasi plasmatica, mentre solo due dei tre gruppi è convinto della necessità di ricorrere alla biopsia endomiocardica. Tutti infine sono concordi nell'affermare la necessità della terapia sostitutiva con enzima ricombinante

La seconda parte della giornata prosegue con altri due lavori di gruppo presentati dal Prof. Cecchi e in seguito discussi.

Al termine della giornata il Prof. Paolo Spirito ha tenuto una lettura magistrale dal titolo "La stratificazione del rischio di morte improvvisa e l'uso dei defibrillatori impiantabili nel paziente con CMPI: l'insegnamento degli studi policentrici più recenti", cui ha fatto seguito un breve caso clinico, unico per tutti i gruppi, sul quale poi è stata condotta una discussione guidata dagli esperti.

LA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO, CLINICA E TERAPIA

Prof. Franco Cecchi

Professore Associato Cardiologia 1, A.O. Universitaria Careggi - Firenze

La Cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è una malattia primitiva del muscolo cardiaco caratterizzata da ipertrofia localizzata o diffusa delle pareti miocardiche e da ampia eterogeneità genetica, morfologica, fisiopatologica e clinica, che recentemente è stata oggetto di una revisione sul piano epidemiologico, genetico, di stratificazione del rischio e strategia terapeutica.

La prevalenza stimata nella popolazione generale della CMI è del 2 per mille, e questo significa che è ampiamente sottodiagnosticata. La diagnosi si basa sul riscontro di aumentato spessore di parete del VS, con valori > 15 mm nell'adulto, di solito asimmetrico e localizzata al setto interventricolare, in assenza di malattie cardiache o sistemiche che possano giustificarlo. La mortalità annuale per CMI è di circa 1% nelle casistiche non selezionate, prevalentemente legata a scompenso cardiaco. La morte improvvisa ed inattesa è un evento altamente drammatico, ma relativamente raro, compreso fra 0.3 e 0.5%, e difficilmente prevedibile, soprattutto nei pazienti più giovani, che hanno un rischio lievemente superiore (1-2% anno) e spesso sono paucisintomatici o asintomatici prima dell'evento. Il decorso clinico a lungo termine della CMI è molto variabile, ed è favorevole in circa i 2/3 dei pazienti, mentre 1/3 presenta una progressione dei sintomi e della limitazione funzionale che può essere anche rapida e portare a scompenso cardiaco, morte o al trapianto cardiaco. La dilatazione atriale sinistra, la fibrillazione atriale parossistica o cronica, la ipoperfusione miocardica da disfunzione microvascolare, l'ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro, sono indicatori utili per identificare i pazienti a rischio più elevato. La rimozione, quando possibile, di questi fattori determina un miglioramento dei sintomi e della prognosi a breve ed a lungo termine.

Un esempio fondamentale è costituito dall'abolizione della ostruzione all'efflusso, rivisitata dopo che l'alcoolizzazione dei rami settati ha messo in evidenza i suoi benefici, confermati poi dai risultati a lungo termine dimostrati dall'intervento di miectomia e di rimodellamento dell'apparato mitralico.

La CMI è una cardiopatia geneticamente determinata, a trasmissione autosomica dominante nei casi familiari e penetranza variabile, in genere associata a mutazione dei geni che codificano per proteine del sarcomero. L'analisi dei 3 geni principali (Proteina C legante la miosina, beta-miosina catene pesanti e Troponina T) permette di identificare oltre il 50% degli affetti, mentre l'analisi degli altri 5 geni più rari fa raggiungere circa il 62%. Mediante screening familiare clinico e genetico si possono identificare i familiari affetti o solo portatori della mutazione genetica. Dal punto di vista patogenetico, è possibile che lo sviluppo dell'ipertrofia rappresenti una risposta compensatoria ad una inefficiente utilizzazione delle risorse energetiche da parte delle proteine mutate.

LAVORI DI GRUPPO E DISCUSSIONE

Caso Clinico n.1

Viene esposto dal Prof. Cecchi il caso clinico del probando, un giovane di 19 anni che, durante una partita di calcio, cadeva improvvisamente a terra risvegliandosi dopo circa 1 minuto. Portato all'Ospedale presentava buone condizioni generali, soffio sistolico 2/6 su focolaio di Erb e puntale, normoteso; esami ematochimici nella norma; ECG che mostrava ritmo sinusale con FC 90 bpm e segni di ipertrofia/sovraccarico del ventricolo sinistro.

L'anamnesi familiare rivelava che il padre e lo zio paterno erano affetti da non meglio precisata cardiopatia.

L'ecocardiogramma effettuato presso l'Ospedale di accoglimento mostrava una ipertrofia ventricolare sinistra suggestiva per cardiomiopatia ipertrofica.

DOMANDA 1: opportuno l'impianto di ICD?

Il paziente veniva quindi inviato presso il Centro di Riferimento delle Cardiomiopatie dell'AOU Careggi di Firenze.

L'ecocardiogramma eseguito in tale sede evidenziava:

SETTO I.V.: 31 mm

PP V.S.: 12 mm

ATRIO SIN.: 47 mm (110 cc)

GRADIENTE ALL'EFFLUSSO V.S. BASALE: 52 mmHg

RIGURGITO MITRALICO: 2+/4

LAM: 36 mm

GRADIENTE VD/AD MAX.: 35 mmHg

All'ECG dinamico Holter solo un episodio di TVNS a frequenza 130 bpm, notturna.

La coronarografia mostra coronarie indenni, confermando un gradiente intraventricolare che sale dopo BEV a 180 mmHg e il rigurgito mitralico di grado moderato.

A questo punto:

DOMANDA 2: quale è la diagnosi?

DOMANDA 3: avreste fatto impiantare il defibrillatore subito?

DOMANDA 4: avreste richiesto ulteriori indagini? Se sì, quali?

DOMANDA 5 che terapia scegliere?

A questo punto riassumeremo, per non disperdere troppo le informazioni, il lavoro di gruppo. Due tavoli su 3 hanno deciso che è fondamentale impiantare il defibrillatore subito, mentre tutti e tre sono convinti della sua necessità dopo il referto Holter. Vi è stato un sostanziale accordo sulla diagnosi di miocardiopatia ipertrofica ostruttiva, mentre secondo un gruppo la diagnostica si sarebbe dovuta spingere oltre attraverso una MRI cardiaca e una PET. Accordo vi è stato nelle scelte terapeutiche, mediante l'utilizzo dell'ICD e della terapia beta-bloccante. Non vi è stato un accordo sul ricorso alla chirurgia mitralica o sull'alcolizzazione del setto I.V.

Il caso continua esponendo la situazione clinica del padre e dello zio paterno.

Padre: uomo di 58 anni con quadro di cardiomiopatia ipertrofica evoluto in "end-stage", con ipertrofia ora lieve (SIV 14 mm e PP 12 mm) ma ridotta rispetto a 10 anni fa (SIV 20 mm), ridotta funzione del ventricolo sinistro (FE 38%), NYHA III, dilatazione atriale sinistra, assenza di ostruzione all'efflusso, lieve rigurgito mitralico. Da cinque anni in fibrillazione atriale, numerosi ricoveri per scompenso cardiaco, in terapia con Isoptin e diuretici.

DOMANDA 1: avreste richiesto altre indagini?

DOMANDA 2: avreste modificato la terapia?

Non vi è stato accordo tra i gruppi che si sono divisi in "non altri esami" verso chi avrebbe richiesto ulteriori indagini (principalmente ECG Holter, nuovo ecocardio, coronarografia, MRI cardiaca, test cardiopolmonare, ecc.), mentre è stato un sostanziale accordo sulla necessità di modificare la terapia con una terapia standard anti-scompenso (ACE-inibitori, beta-bloccanti, anticoagulanti orali).

Zio paterno: uomo di 52 anni affetto da CMPI con spessore settale di 18 mm, assenza di ostruzione all'efflusso e lieve disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (FE 47%). All'ECG è presente una bradicardia sinusale mentre l'ECG Holter mostra una aritmia ventricolare molto frequente (BEV > 1000/24h), polimorfa, talora in coppia e una tripletta notturna a FC 140 bpm. All'ecocardiogramma l'atrio è modestamente dilatato. E' in terapia con atenololo 50 mg al dì, lamentando però intensa astenia e intolleranza allo sforzo (NYHA III).

DOMANDA 1: perché è così sintomatico?

DOMANDA 2: quali altre indagini fareste?

DOMANDA 3: quale terapia?

Anche qui il dibattito è acceso e le idee discordanti. Però c'è accordo nel dire che il paziente andrebbe studiato a fondo, anche con metodiche di imaging avanzato. Per quanto riguarda la sintomatologia, è accordo che essa sia da ascrivere ad uno scompenso diastolico, e che comunque la terapia vada adeguata sostituendo l'atenololo con altro beta-bloccante (tipo bisoprololo) e introdotto in terapia dell'ACE-inibitore.

Infine 2 domande: si pensa che queste forme siano delle forme di Cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica o che possano avere un'altra origine ad esempio da accumulo di glicosfolipidi (malattia di Anderson-Fabry)? Come mai il probando giocava a calcio e non era stato riconosciuto prima?

Alla prima domanda la risposta è unica: non si tratta di una malattia secondaria del muscolo cardiaco ma di una malattia sarcomerica. Alla seconda domanda invece la risposta data riguarda lo scarso controllo nello screening di pre-partecipazione allo sport agonistico o al fatto che il paziente in questione non avesse mai praticato sport a livello agonistico.

Caso clinico n.2

Il caso riguarda un giovane al quale durante una visita per idoneità al lavoro, all'età di 33 anni, viene riscontrato un ECG anormale e per cui veniva richiesto un ecocardiogramma. Il soggetto era asintomatico eccetto per occasionali episodi di oppressione precordiale sia a riposo sia durante sforzo.

L'ecocardiogramma mostrava lieve ipertrofia settale (spessore massimo 17 mm, parete posteriore 11 mm, diametro diastolico del ventricolo sinistro 48 mm, FE 49%). Anamnesi familiare negativa per cardiopatia o morte improvvisa. Viene inviato all'ospedale Careggi per valutazioni.

Un test da sforzo cardiorespiratorio massimale con consumo di ossigeno non evoca aritmie o anormale risposta pressoria, ma con VO₂ massima ridotta (67% del predetto). Una coronarografia mostra coronarie indenni ed una valutazione quantitativa della perfusione miocardica (PET) dopo stimolo vasodilatatore massimale (Dipiridamolo a bassa dose) mostra una marcata riduzione del flusso miocardico globale (1.06 ml/mg/min).

DOMANDA 1: quale diagnosi è possibile?

DOMANDA 2: avreste richiesto ulteriori indagini? Se sì quali?

DOMANDA 3: avreste iniziato una terapia?

DOMANDA 4: quale?

I gruppi hanno espresso un sostanziale accordo nel porre sospetto diagnostico di cardiomiopatia ipertrofica in iniziale fase dilatativa. Tutti hanno concordato nell'affermare che la terapia utile si basa sull'uso di beta-bloccanti, ACE-inibitori e diuretico, non accordo sull'uso di calcio-antagonisti.

Il caso clinico prosegue con la comparsa, dopo 9 anni dagli eventi sopra descritti, di palpitazioni e dispnea da sforzo per sforzi lievi. All'ECG presenza di aritmie ventricolari con due salve di tachicardia ventricolare non sostenuta. L'ecocardiogramma mostra una diminuzione dello spessore settale a 12 mm, con dilatazione della camera ventricolare sinistra (68 mm) e netta riduzione della frazione di eiezione (FE 25%) con rigurgito mitralico lieve. Iniziata terapia con cordarone e ACE-inibitori, ma pochi giorni dopo compare un'a fibrillazione atriale e successivamente il paziente viene ricoverato per edema polmonare acuto.

DOMANDE: quali indagini fare? Quali le modifiche alla terapia? Impiantare subito un defibrillatore? Le risposte si orientano sostanzialmente verso il tentativo di cardioversione elettrica dopo anticoagulazione, ottimizzazione della terapia medica, mentre dubbi vengono portati all'immediato impianto di un defibrillatore.

LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI MORTE IMPROVVISA E L'USO DEI DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI NEL PAZIENTE CON CMPI: GLI INSEGNAMENTI DEGLI STUDI POLICENTRICI PIÙ RECENTI

Prof. Paolo Spirito

Primario di Cardiologia, Ospedale Galliera - Genova

Introduzione

La cardiomiopatia ipertrofica è la cardiopatia genetica familiare più frequente in cardiologia (1/500-1/1000), ed è la più frequente causa di morte improvvisa nei giovani e negli atleti. Gli aspetti morfologici e funzionali della malattia includono una ipertrofia ventricolare sinistra marcata ed asimmetrica, una cavità del ventricolo sinistro non dilatata, ed una funzione sistolica conservata. In circa il 20% dei pazienti è presente una ostruzione dinamica nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Il decorso clinico è estremamente eterogeneo. Molti pazienti rimangono asintomatici tutta la vita, altri sviluppano sintomi severi di insufficienza cardiaca e/o fibrillazione atriale, ed alcuni muoiono improvvisamente, spesso in età giovane ed in assenza di precedenti sintomi.

In questo capitolo vengono riassunte in breve la stratificazione del rischio e le strategie di prevenzione della morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica.

Stratificazione del rischio

La morte improvvisa è la modalità più frequente di morte nella cardiomiopatia ipertrofica, in particolare nei pazienti giovani. Quindi, la stratificazione del rischio ha un ruolo importante in questa malattia ed ha acquisito una rilevanza ancora maggiore dopo la dimostrazione della efficacia del defibrillatore impiantabile (ICD) nella prevenzione la morte improvvisa in questa malattia. Pazienti che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco, od in cui è stata documentata una tachicardia ventricolare sostenuta, vengono considerati a rischio elevato e sono candidati all'ICD per prevenzione secondaria della morte improvvisa. Tuttavia, questi pazienti rappresentano solo una piccola percentuale della popolazione generale con cardiomiopatia ipertrofica.

Le maggiori incertezze riguardano la selezione dei pazienti per l'impianto profilattico di un ICD come prevenzione primaria della morte improvvisa. Lo studio elettrofisiologico ha un basso potere prognostico nella cardiomiopatia ipertrofica e non sembrerebbe avere un ruolo nella stratificazione del rischio. Vi è invece accordo generale riguardo ad alcuni indicatori di rischio aumentato di morte improvvisa. La presenza di fattori di rischio multipli è probabilmente associata ad un rischio maggiore di morte improvvisa e rappresenta una indicazione all'impianto dell'ICD. Tuttavia, un singolo fattore di rischio, se sufficientemente "pesante" in termini prognostici, può essere giudicato un indicatore di rischio elevato in pazienti selezionati e costituire una indicazione all'impianto di un defibrillatore (1,2).

Fattori di rischio

Storia familiare di morte improvvisa. Una storia familiare "maligna" di morte improvvisa e prematura, definita come due o più morti improvvise in famigliari < 50 anni di età, viene considerata una indicazione all'impianto di un defibrillatore. Tuttavia, una storia familiare maligna di morte improvvisa è rara. Una proporzione rilevante di pazienti ha invece una singola morte improvvisa in famiglia. In questi pazienti, l'indicazione all'ICD è più incerta ed è solitamente basata sulla identificazione di altri fattori di rischio. Tuttavia, sembrerebbe appropriato informare tutti i pazienti con storia familiare di morte improvvisa riguardo all'opzione del defibrillatore ed alle limitazioni della stratificazione del rischio nella cardiomiopatia ipertrofica.

Ipertrofia estrema. L'ipertrofia ventricolare sinistra estrema (spessore massimo della parete > 30 mm) è un importante predittore di rischio elevato di morte improvvisa nei pazienti giovani con cardiomiopatia ipertrofica ed è associata ad un rischio a lungo termine di circa 40% a 20 anni. Dato

che molti pazienti con ipertrofia estrema sono giovani, asintomatici, hanno una funzione sistolica conservata, ed il loro rischio di morte improvvisa può coprire molte decadi, è ipotizzabile che una efficace prevenzione della morte improvvisa potrebbe permettere una durata di vita normale o quasi normale. Quindi, l'impianto di un ICD dovrebbe essere preso in importante considerazione in pazienti giovani con ipertrofia estrema, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio.

Sincope di origine non spiegata. Si definisce sincope non-spiegata (unexplained) la sincope non vaso-vagale. Questo tipo di sincope è una delle presentazioni cliniche più difficili da gestire nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, perché i meccanismi potenzialmente responsabili della sincope in questa malattia sono molti, e dati sistematici riguardo all'importanza prognostica della sincope nella cardiomiopatia ipertrofica non sono disponibili. Quindi, la gestione dei pazienti con sincope di origine non-spiegata è essenzialmente basata su esperienza clinica. In pazienti giovani, la sincope non-spiegata è generalmente considerata un potenziale indicatore di rischio elevato ed una possibile indicazione all'ICD.

Tachicardia ventricolare non-sostenuta. In pazienti giovani (< 35 anni), brevi episodi di tachicardia ventricolare non-sostenuta (> tre battiti) durante Holter sono associati ad un aumento significativo del rischio di morte improvvisa. In questi pazienti, episodi multipli o prolungati di tachicardia ventricolare non-sostenuta possono costituire una indicazione all'impianto di un defibrillatore, anche in assenza di altri fattori di rischio.

Risposta anormale della pressione arteriosa al test da sforzo. Una diminuzione (o mancato incremento) della pressione arteriosa durante test da sforzo sembra essere associata ad un aumento di rischio di morte improvvisa e può essere inclusa nel profilo generale di rischio del paziente, particolarmente in pazienti di età inferiore a 50 anni.

Basso rischio. Pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra lieve (spessore massimo della parete < 20 mm) e senza fattori di rischio possono essere considerati a basso rischio ed hanno una durata media di vita simile a quella della popolazione generale.

Stratificazione del rischio nel singolo paziente

La relativa rarità della cardiomiopatia ipertrofica ed il basso numero di eventi non rende possibili studi prospettici randomizzati in questa malattia. Quindi, la selezione dei candidati all'impianto profilattico del defibrillatore per prevenzione primaria della morte improvvisa rimane difficile. Certamente, l'identificazione di fattori di rischio multipli in un paziente con cardiomiopatia ipertrofica genera un profilo clinico in cui è più facile porre indicazione all'impianto di un ICD. Tuttavia, dati preliminari indicano che una proporzione importante di pazienti con un singolo fattore di rischio possono essere esposti ad un significativo rischio di morte improvvisa. In una popolazione di oltre 500 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica portatori di un defibrillatore, il 14% dei pazienti impiantati per prevenzione primaria e con un singolo fattore di rischio avevano ricevuto un intervento appropriato dell'ICD durante un follow-up medio di circa 4 anni (2). Quindi, in pazienti selezionati, anche un singolo fattore di rischio può giustificare l'ipotesi di impiantare un defibrillatore per prevenzione primaria della morte improvvisa.

Non sono attualmente disponibili dati sistematici riguardo al peso prognostico dei diversi fattori di rischio. Tuttavia, possono essere considerati candidati al defibrillatore pazienti con un singolo indicatore di rischio clinicamente "più pesante" quale, ad esempio, una storia familiare di morti improvvise multiple, episodi frequenti e/o prolungati di tachicardia ventricolare nonsostenuta durante Holter, ipertrofia massiva in pazienti giovani, sincope da sforzo od "unexplained" in adolescenti. L'assenza di dati prospettici ("evidence-based medicine") nella stratificazione del rischio nella cardiomiopatia ipertrofica richiede inevitabilmente l'importante contributo del singolo cardiologo nella decisione finale se impiantare un ICD, come anche una attiva partecipazione del paziente che deve essere accuratamente informato riguardo ai vantaggi, ma anche ai rischi e le possibili complicanze del defibrillatore impiantabile.

LAVORI DI GRUPPO E DISCUSSIONE

Viene infine sottoposto ai discenti un breve caso clinico di un paziente di 21 anni che non presenta storia familiare di morte improvvisa e con padre di 54 anni affetto da lieve ipertrofia del ventricolo sinistro (SIV 18 mm). Il giovane è asintomatico per dispnea, non ha mai lamentato sincope, non è noto il suo genotipo, è in terapia con atenololo 50 mg. All'Holter ECG non presenza di TVNS.

I quesiti posti erano:

- valutare il rischio di morte improvvisa
- decidere se impiantare un defibrillatore profilattico per prevenzione primaria della morte improvvisa

I gruppi hanno attivamente partecipato alla discussione del caso clinico, formulando risposte appropriate. Cinque dei sei gruppi sono arrivati alla corretta decisione terapeutica, ovvero indicazione all'impianto di un defibrillatore.

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

La cardiomiopatia dilatativa: un punto di partenza e non una diagnosi finale

Conduttore didattico: Dott. Marco Bobbio

*Esperti: Prof. Gianfranco Sinagra
Dott. Paola Melacini*

Letture:

CARDIOMIOPATIE FAMILIARI E CONTRIBUTO DELLA GENETICA: IL MODELLO DELLA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

Prof. Gianfranco Sinagra

CARDIOMIOPATIE DILATATIVE E DISTROFINOPATIE

Dott. Paola Melacini

CARDIOMIOPATIE FAMILIARI E CONTRIBUTO DELLA GENETICA: IL MODELLO DELLA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

Prof. Gianfranco Sinagra

Primario di Cardiologia, Ospedale "Cattinara" – Trieste

La cardiomiopatia dilatativa è una malattia del muscolo cardiaco caratterizzata da dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro o di entrambe i ventricoli, è una causa importante di scompenso cardiaco ed aritmie; presenta un'alta morbilità e mortalità, con evoluzione verso lo scompenso cardiaco refrattario, il trapianto cardiaco e la morte improvvisa.

La variabilità clinica con cui si può manifestare la CMPD e la presenza di diversi pattern di trasmissione della malattia indicano l'esistenza di una marcata eterogeneità genetica. Questi geni codificano per proteine del citoscheletro, del sarcomero e della membrana nucleare. Il primo gene scoperto e' stato quello della distrofina, una proteina del citoscheletro che era mutata in famiglie con CMPD a trasmissione familiare di tipo X-linked (XLCM), suggerendo così che la CMPD potesse essere una malattia del citoscheletro dovuta ad alterazioni di proteine cellulari implicate nella trasmissione della forza contrattile tra miociti vicini. Successivamente è emerso che anche mutazioni di altre componenti della cellula, diverse dal citoscheletro, potevano causare dilatazione e disfunzione cardiaca, in particolare mutazioni a carico di proteine del sarcomero.

La CMPD viene ereditata all'interno delle famiglie secondo patterns di trasmissione genetica diversi. La forma più comune e' quella autosomica dominante (AD), che si riscontra in circa il 50-60% dei casi, forma con bassa penetranza, interessamento miocardico isolato, esordio solitamente dopo i 20 anni, spesso con lieve dilatazione ventricolare sinistra. Il 10% circa delle famiglie presenta la forma X-linked (XLCM), che colpisce solamente soggetti di sesso maschile e si caratterizza per l'assenza di trasmissione diretta maschio-maschio all'interno della famiglia. Essa si esprime come CMPD nei maschi, mentre nelle femmine, portatrici della mutazione, la cardiomiopatia può essere assente o presente in forma molto lieve ed iniziale. E' causata da mutazioni a carico del gene della distrofina, una grande proteina del citoscheletro che gioca un ruolo critico nella trasduzione della forza, nella stabilità ed organizzazione della membrana cellulare dei miociti scheletrici e cardiaci. Una CMPD associata a difetti di conduzione si può riscontrare in <3% dei casi, mentre nell'8% dei casi, circa, sono presenti forme AD con interessamento muscolare subclinico. Il primo tipo di CMPD si caratterizza per la presenza di importanti turbe della conduzione cardiaca ed aritmie, lieve disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco progressivamente ingravescente. Essa è dovuta a mutazioni puntiformi del gene della lamina A/C. Il gene della lamina A/C codifica per due proteine, la lamina A e la lamina C, costituenti dei filamenti intermedi del citoscheletro e costituenti della lamina nucleare, formata a sua volta da una rete di proteine che giacciono sulla superficie interna della membrana nucleare. Mutazioni nel gene della lamina potrebbero indebolire l'architettura della membrana nucleare e risultare così in alterazioni dell'espressione genica a seguito di alterate interazioni tra le lamine e la cromatina nucleare o per alterazione del trasporto di secondi messaggeri attraverso la membrana nucleare.

La forma autosomica recessiva si riscontra nel 16%, circa, delle famiglie. Caratteristicamente entrambe i genitori di un soggetto affetto sono sani. Questa forma di CMPD si caratterizza per un esordio in età più giovane e per una prognosi peggiore rispetto alla forma AD.

Forme rare, inclassificabili secondo i criteri della WHO/ISFC, sono riportate nell'8%, circa delle famiglie.

La maggior parte dei pazienti presenta inizialmente segni e sintomi di scompenso cardiaco dovuti a sovraccarico ventricolare o a ridotto output cardiaco. Al momento della diagnosi i probandi presentano, di solito, disfunzione ventricolare sinistra severa e si presentano in classe funzionale New York Heart Association (NYHA) III-IV. Al contrario, i familiari affetti possono essere

completamente asintomatici al momento della diagnosi, con solo lieve dilatazione e disfunzione ventricolare.

La valutazione di base condotta nel probando consiste innanzitutto nella raccolta di una dettagliata anamnesi familiare con costruzione dell'albero genealogico, nell'esame obiettivo, con particolare attenzione all'apparato neuromuscolare, in esami di laboratorio comprendenti la CPK, nella radiografia del torace, ECG ed ecocardiogramma. L'ECG potrebbe svelare la presenza di difetti di conduzione, aritmie sopraventricolari o ventricolari, onde Q di pseudonecrosi. All'ecocardiogramma, le caratteristiche fondamentali sono dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra, meno frequentemente biventricolare, con diffuse alterazioni della cinetica segmentaria; possono essere presenti anche alterazioni della funzione diastolica. In casi selezionati, in cui si sospetti un'origine ischemica della cardiomiopatia, è utile eseguire un test d'induzione, quale una prova da sforzo od un ecocardiogramma con dobutamina. Test diagnostici più specifici ed invasivi includono coronarografia, valutazione emodinamica mediante cateterismo del cuore destro, ventricolografia e biopsia endomiocardica. In presenza di anomalie neuromuscolari può essere indicato eseguire una biopsia muscolare scheletrica. Una diagnosi genetica molecolare è indicata quando il test è disponibile ed il risultato potrebbe avere, in futuro, utilità clinica in termini prognostici e terapeutici. Il counseling genetico per pazienti con CMPD non viene ancora condotto in modo sistematico, e mancano precise indicazioni di comportamento. La raccolta di una storia familiare dettagliata e lo screening dei parenti di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli) di un soggetto affetto da CMPD hanno fondamentale importanza. L'uso di test genetici applicati alla diagnosi prenatale di patologie che potrebbero manifestarsi solo in età adulta è ancora oggetto di dibattito.

Il lavoro di gruppo proposto dal Prof. Sinagra verteva su di un soggetto di 31 anni con familiarità per cardiomiopatia dilatativa e ipotrofia dei cingoli, con un peggioramento della storia aritmica e progressivo deterioramento funzionale fino al trapianto cardiaco. Parallelamente vengono illustrati i casi clinici del fratello (anch'egli con storia di scompenso cardiaco esitato in trapianto) e della sorella, anch'essa affetta da una cardiomiopatia simile e distrofia dei cingoli.

Nella discussione del lavoro è stata focalizzata l'attenzione sulle principali "red flags" costituite dall'espressività aritmica all'esordi, l'incremento del CK, l'espressività clinica neuromuscolare, la rapidità di decorso clinico. Tutti i gruppi hanno identificato come autosomica dominante la forma e si sono orientati per un difetto della lamina A/C. Il quadro ECG di pseudonecrosi infero-laterale è stato valorizzato come atipico per dilatativa idiopatica. Alcuni gruppi hanno correttamente sottolineato la rapida evoluzione clinica di alcune forme geneticamente determinate e la necessità di mantenere un approccio aggressivo.

CARDIOMIOPATIE DILATATIVA E DISTROFINOPATIE

Dott. Paola Melacini

Dipartimento di Scienze Cardiotoracovascolari, Università – Padova

Tra i geni causa di cardiomiopatia dilatativa con compromissione scheletrica e trasmissione X-linked va ricordato il gene della distrofina. Le mutazioni di tale gene causano malattie dette collettivamente distrofinopatie. Queste includono la distrofia muscolare di Duchenne, la distrofia muscolare di Becker, lo stato di portatrice manifesta di distrofia muscolare, la cardiomiopatia dilatativa X-linked. L'assenza totale di distrofina dà origine al fenotipo severo della distrofia muscolare di Duchenne, mentre una riduzione della quantità o un anomalo peso molecolare della distrofina causa il fenotipo più lieve, la distrofia muscolare di Becker.

L'alterazione della distrofina o la sua assenza a livello cardiaco producono precocemente una degenerazione con sostituzione fibrosa a livello della parete infero-basale del ventricolo sinistro, verosimilmente legata al maggior stress meccanico. Nella distrofia di Duchenne la compromissione cardiaca si manifesta con alterazioni elettrocardiografiche tipiche ($R/S > 1$) ed anomalie regionali di contrazione all'ecocardiogramma. Tuttavia, malgrado l'alta incidenza di compromissione cardiaca, la maggior parte dei pazienti rimane asintomatica. Nella variante di Becker la compromissione cardiaca è la causa più frequente di morte e l'interessamento cardiaco consiste in un precoce coinvolgimento del ventricolo destro associato successivamente a compromissione anche del sinistro.

E' stata descritta inoltre cardiomiopatia dilatativa associata a compromissione muscolare sub-clinica in famiglie con mutazioni a carico del promotore muscolare e della regione genetica 5'-non tradotta (X-linked).

Il 10% delle donne eterozigoti per mutazioni del gene per la distrofina presenta sintomi clinici di miopatia o di cardiopatia. Tale fenomeno è spiegabile dalla inattivazione del cromosoma X durante la vita fetale (Lyonizzazione). Se tale inattivazione riguarda più il cromosoma "sano" rispetto a quello "malato" (sbilanciamento sfavorevole) queste pazienti possono manifestare quadri clinici di cardiopatia di entità variabile in base al grado di inattivazione.

Il caso proposto dalla dott.ssa Melacini invece era di distrofia muscolare di Duchenne, ereditarietà X-linked, in cui la nonna e la madre del bambino affetto da grave compromissione muscolare per assenza di distrofina a livello della membrana plasmatica della cellula muscolare scheletrica, sono portatrici manifeste di fenotipo di cardiomiopatia dilatativa e lieve compromissione muscolare. Tutti i gruppi hanno attivamente partecipato suggerendo la soluzione dei quesiti posti in maniera soddisfacente.

Considerazioni cliniche conclusive

CONSIDERAZIONI CLINICHE CONCLUSIVE

Prof. Sergio Dalla Volta
Professore di Cardiologia, Università - Padova

I tre giorni del secondo corso sulle malattie del miocardio, che quest'anno ha interessato le forme a prevalente impronta genetica, hanno mostrato da un lato il vivo interesse che tale argomento ha suscitato tra i partecipanti, dall'altro la ricchezza di temi che le discussioni hanno messo in luce.

E' quanto dire che un capitolo di cardiologia di solito trascurato a favore di argomenti di interventistica o sulla insufficienza cardiaca o le aritmie intese come terreni di interesse preciso sulla utilizzazione degli strumenti non farmacologici, ha mostrato che una istituzione indipendente finanziariamente dalla grande industria, e quindi non legata ad interessi economici contingenti, trattato in modo appropriato, è in grado di suscitare entusiasmi e gusto alla impostazione, definizione e soluzione, per quanto è possibile, di argomenti clinici.

Un rilievo interessante che, mostrato dai risultati del "pretest" nonostante la complessità dei problemi trattati, pure partendo da un livello elevato di conoscenze, il test finale ha mostrato un ulteriore incremento delle conoscenze stesse, a dimostrazione che la discussione aperta franca, non limitata da difficoltà psicologiche o di assurda reverenza tra i cosiddetti docenti ed i cosiddetti discenti, è il metodo migliore per rendere di dominio per tutti il riconoscimento della complessità delle questioni trattate ed anche il modo con cui cercare di risolverle.

In questo contesto, l' argomento delle miocardiopatie a prevalente impronta genetica, ha mostrato che accanto agli approfondimenti che negli ultimi dieci anni sono stati compiuti in tema di biologia molecolare, di genetica, di fisiopatologia raffinata, i grandi problemi clinici mantengono il loro valore, incrementato dalle migliori conoscenze e dalla applicazione di questi progressi della cardiologia di base alla medicina clinica.

Inoltre, ancora una volta è risultato evidente che la scelta delle modalità di svolgimento degli argomenti, iniziata vent'anni fa qui a Verbania – "presentazione breve e chiara dei temi, discussione attraverso casi clinici, interventi liberi da condizionamenti dei medici partecipanti, discussione con poche parole e molti rilievi anche critici sul modo con cui la cultura sul tema è generalmente impostata ed utilizzata" – è in grado di mantenere viva l'attenzione di tutti gli interessati depurando quanto si pensava già noto di illusorie credenze, allargando la pratica clinica quotidiana con l'impegno delle conoscenze di biologia e fisiopatologia, in altri termini unificando il sapere medico.

Accanto all'entusiasmo dei partecipanti, la scelta dei presentatori dei temi e di coloro che sono intervenuti nelle discussioni ha chiarito ancora una volta, che non nomi solo formalmente prestigiosi, ma persone con cultura specifica applicata, sono in grado di comunicare le nozioni importanti della clinica delle malattie genetiche del miocardio.

Il ringraziamento va non solo agli attori ex officio, ma a tutti coloro che si sono adoperati per rendere i tre giorni di intenso lavoro ben accetto: tecnici, organizzatori, personale del convitto meritano un riconoscimento sentito della loro opera.

A rivederci il prossimo anno per il terzo ed ultimo tema: "Il miocardio insufficiente".

CONFERENZA

NUOVE FRONTIERE DEL DOPING GENETICO

Conferenza

Nuove frontiere del doping genetico

Dott. Giuseppe Fischetto

Primario di Medicina d'Urgenza – Ospedale – Frascati Marino (RM)

Direttivo Federazione Medici Sportivi - Roma

Introduzione

Il completamento della mappatura del genoma umano (circa 30000 geni) ha da un lato consentito di identificare alcune malattie genetiche (metaboliche, fisico-fisiologiche, endocrine etc), e ha dall'altro lato indotto la comunità scientifica ad intraprendere nuove strategie terapeutiche in grado di correggere alcuni difetti genetici.

In questa direzione, malattie come il diabete, la distrofia muscolare, l'emofilia, la talassemia o l'anemia falciforme, alcune malattie cardiovascolari, hanno potuto o potrebbero trarre beneficio da progressi scientifico-terapeutici in campo genetico.

Purtroppo, quando importata in ambito sportivo, la conoscenza medica genetica, come in ogni altra branca di alta specializzazione, rischia di diventare uno strumento in grado di produrre artificiosi incrementi prestativi. Illecito sportivo e mancanza di etica medica rischiano di produrre, in questo senso, artificiosi incrementi delle prestazioni ed elevato rischio di effetti collaterali incontrollabili, in assenza, al momento, di concreti strumenti di verifica dell'eventuale devianza d'uso^{10, 24}.

Prenderemo in considerazione alcune applicazioni della conoscenza genetica ed alcune forme di doping genetico possibili in futuro (o possibilmente già tentate attualmente).

Cronistoria

Le conoscenze genetiche, con coinvolgimento nello sport, prendono le mosse dalla cosiddetta "ingegneria genetica", che è stata in grado, sin dagli anni ottanta, di riprodurre artificialmente sostanze prodotte fisiologicamente dall'organismo umano, come insulina, ormone della crescita (GH), eritropoietina (EPO) e fattore di crescita simil-insulinico (IGF-1), che purtroppo sono di uso comune da parte di atleti dopati. In questo caso, si tratta non di tecniche di manipolazione diretta del genoma umano, ma di produzione in vitro di ormoni identici a quelli umani¹⁵.

La rHuEPO (eritropoietina umana ricombinante), viene infatti prodotta in vitro, introducendo il gene dell'EPO umana su culture cellulari di roditori; questo consente di ottenere una molecola quasi identica a quella umana, e soltanto una sottilissima differenza nella struttura carboidratica consente, di recente, la identificazione nelle urine di atleti dopati¹.

Tuttavia, è stata di recente prodotta con un processo analogo, ma adoperando il gene dell'EPO umana su cellule umane in vitro, la Dynepo, che si presenta pertanto del tutto simile all'EPO umana, e quindi difficile da scoprire¹².

Un secondo filone di ricerca è nato con lo "screening genetico", consistente nella selezione ed allenamento di atleti identificati non tramite le proprie caratteristiche antropomorfe, ma attraverso l'esame del loro genoma, effettuato in età giovanissima, per identificare la predisposizione genetica individuale verso una specifica disciplina; ciò offrirebbe il vantaggio di allenare in modo mirato atleti a seconda della loro predisposizione genetica individuale, valutata con un banale prelievo di sangue, su cui si esamina la mappa cromosomica^{25, 38}. Anche se mancano ancora riscontri realistici ed attuali sull'uso pratico di questo metodo, formalmente non vietato nell'attuale normativa, resta enorme la problematica reale connessa ad una indiscriminata violazione della privacy individuale e dell'etica medica.

Due importanti progetti di ricerca nel campo della predisposizione genetica, HERITAGE e GENATHLETE, lavorano sulla identificazione di geni responsabili di capacità di resistenza nell'uomo, ed hanno portato a scoprire polimorfismi genetici di ACE (angiotensin converting enzyme), recettori dell'EPO, CKMM, etc, connessi con le capacità di endurance³¹.

Addirittura Rankinen ed altri hanno ricostruito una strabiliante mappa genetica delle capacità fisiche umane, che identifica annualmente un sempre maggior numero di geni collegati con la fitness e la performance, e ne ricostruisce anche la allocazione sulle varie coppie di cromosomi, inclusi quelli sessuali. A tutt'oggi sono stati identificati 140 geni autosomici, 4 sul cromosoma X e 16 geni mitocondriali. Di parecchi di questi è stato anche possibile effettuare la connessione singola individuale con le caratteristiche di forza, o di resistenza, o di intolleranza all'esercizio^{29, 30, 38, 39}.

La terza applicazione della ricerca genetica è la "terapia genetica", ovvero la manipolazione diretta delle cellule umane in vivo, possibile in due modi:

- 1) manipolazione genica prenatale delle cellule staminali, direttamente sui gameti sessuali o sulle cellule ovariche fertilizzate, che potrebbe essere in grado di correggere anomalie di geni la cui posizione cromosomica è ben nota (attualmente con grosse limitazioni normative, legali ed etiche);
- 2) la terapia genica postatale su cellule somatiche, consistente nella vera e propria introduzione di materiale genico (DNA, RNA, cellule modificate geneticamente) all'interno del corpo umano o di sue cellule, con la finalità di correggere (soppressione o incremento) la produzione di determinate sostanze.

Ovviamente si prenderanno in considerazione le novità di questa seconda ultima strategia, che pur potendo rivelarsi in futuro l'arma vincente per combattere malattie genetiche, potrebbe diventare purtroppo, in mano ad atleti spregiudicati, uno strumento improprio finalizzato ad accrescere l'efficienza sportiva: il cosiddetto "doping genetico".

Aspetti pratici della terapia con geni

Il materiale genico viene trasferito all'interno del corpo umano in 3 possibili modi:

- trasporto, con vettori virali (adenovirus, retrovirus, etc);
- trasferimento, con vettori non virali (liposomi, complessi DNA-proteine, etc);
- trapianto diretto di cellule dapprima isolate dal corpo umano, poi modificate e successivamente reimpiantate.

Il materiale genetico viene in genere introdotto per iniezione, e talvolta per inalazione.

A seconda del tipo di introduzione, la produzione da parte del gene o DNA introdotto, attraverso la formazione di RNA, di proteine pressoché identiche a quelle naturali, può essere locale, oppure sistemica se la proteina prodotta va in circolo.

Un esempio di produzione locale sono i MGFs (meccano growth factors); mentre l'EPO è un esempio di produzione sistemica.

Gli effetti possono essere brevi (giorni /settimane), o duraturi (mesi/anni), a seconda della qualità dei geni usati e di possibili sostanze stimolanti od inibenti usate in contemporanea^{14, 36}.

I risultati ed i rischi sono legati alle varie fasi di produzione e di applicazione del prodotto.

La produzione del DNA su larga scala in culture batteriche richiede, come processo, circa 24-48 ore, è a basso costo, ed ha come fase critica soltanto il processo di eliminazione di impurità.

La fase successiva consiste nell'inserimento di questi geni all'interno di vettori che funzionano da "cavalli di Troia" per le cellule dell'organismo umano.

I vettori non virali (liposomi o complessi proteici), sono prodotti con procedura facile, economica e sicura, hanno meno rischi collaterali dei vettori virali, ma hanno anche una azione più breve (giorni/settimane) e più localizzata.

I vettori virali, in genere adenovirus (AAV) o herpes virus o retrovirus, sono prodotti su culture di cellule umane o murine, e di conseguenza hanno un processo di estrazione, decontaminazione e purificazione molto più lungo e costoso; hanno viceversa una efficacia maggiore ed una durata di effetti più prolungata (mesi/anni). Purtroppo per i vettori virali, le criticità consistono in più elevata tossicità, maggior rischio di contaminazione con virus devianti o con pirogeni, incrementato rischio immunogeno o di rigetto¹⁴.

Le fasi successive della terapia genica consistono nell'inserimento del gene o del DNA nel vettore, e nella successiva introduzione del complesso vettore-gene nell'organismo.

Il rischio comune alle varie procedure resta sempre quello derivante dal mutamento del patrimonio nucleico della cellula ospite, con possibile mutagenesi del DNA in grado di indurre cancro e malattie. Inoltre, esiste sempre la possibilità che la proteina prodotta dal gene introdotto nell'organismo con il vettore, sia sottilmente differente da quella naturale, con possibilità di indurre reazioni immuni. Ed altrettanto immunogeno potrebbe essere il complesso vettore-gene^{7, 11}.

In Francia, ad esempio, sono stati trattati con terapia genica 11 ragazzi affetti da immunodeficienza severa legata ad una anomalia genetica collegata col cromosoma X.

Ebbene, i soggetti non sono stati più soggetti a malattie infettive, ma dopo alcuni mesi 3 di loro sono stati affetti da leucemia ed uno di loro è deceduto.

Altro punto cruciale nella terapia genica, è la incapacità di controllo dell'espressione del gene introdotto nell'organismo. Si è infatti osservato in animali, che l'introduzione del gene dell'EPO con adenovirus, ha indotto incrementi di ematocrito sino al 70-80% nelle scimmie e nei topi, come risultato di una iperattività genica⁴⁰. Oltretutto, la diffusione ubiquitaria del gene, ha indotto la produzione di EPO anche da parte di cellule non usuali, con il risultato di produrre EPO lievemente diversa chimicamente dalla usuale, e pertanto con rischio immunogeno^{7, 11}.

Campi di interesse del doping genetico

EPO - L'eritropoietina è uno dei settori più studiati in ambito medico, per la necessità di trattare numerose patologie (cancro, insufficienza renale, anemie gravi).

In campo sportivo, è nota la storia di Eero Mäntyranta, uno sciatore di fondo finlandese, plurivincitore olimpico nel 1964, il quale, studiato qualche decennio dopo, fu trovato affetto da una mutazione naturale del suo genoma, con una anomalia sul cromosoma 19p, connessa con i recettori dell'EPO; la aumentata recettività dei recettori all'EPO, ed un difettoso feedback di controllo, producevano un aumento della massa dei globuli rossi, e dell'emoglobina oltre i 20 g/dL, con un incremento naturale delle capacità di trasporto dell'ossigeno. Tale caratteristica è tipica di soggetti, studiati negli anni novanta, con eritrocitosi familiare autosomica dominante e policitemia^{8,16}.

Aldilà delle già citate realtà di ingegneria genetica nella produzione della rHuEPO, con gene umano su cellule ovariche o renali di criceto o della Dynepo su cellule umane, la ricerca è evoluta nella direzione di un possibile trattamento quantomeno a più lunga gittata tramite l'inserimento diretto del gene dell'EPO umana nell'organismo.

Come sopra ricordato, gli attuali studi sull'EPO gene, sono rivolti alla ricerca di metodi per controllarne l'espressione e pertanto limitare la iperproduzione di eritrociti ed emoglobina^{4, 27, 36}.

Al fine di trovare un metodo di controllo a distanza di tempo dell'effetto dell'EPO gene, è stata messa a punto e sperimentata su topi, una molecola, il OBHRE (Oxford Biomedica Hypoxia Response Element), che è una forma di AAV (Adeno Associated Virus Vector) EPO-gene, con cui la risposta è ottimizzata e regolata dall'ipossia, con un processo fisiologico autolimitante di secrezione dell'EPO, inteso ad evitare una iperproduzione di globuli rossi⁴.

Altre ricerche, usando mioblasti incapsulati per trasportare il gene dell'EPO, hanno scoperto la possibilità di un controllo dell'espressione genica mediato da un meccanismo di controllo dipendente da tetraciclina/oxiciclina, funzionante addirittura come un interruttore della produzione di EPO^{6, 33, 37}.

Non sono da dimenticare le possibili e già citate anemie autoimmuni osservate in macachi trattati con EPO gene, che restano certamente uno degli effetti collaterali possibili e gravi dell'eventuale applicazione di questa metodica in campo medico, derivanti sia direttamente dalla immunogenicità del complesso AAV-EPO, e sia dalla possibile differenza strutturale, seppur minima, di una molecola EPO prodotta da cellule diverse da quelle pararenali (magari cellule muscolari o connettivali)^{7,11}.

IGF-1 e MGF. È noto che IGF-1 (insulin-like growth factor 1) è in grado di prevenire la riduzione di massa muscolare negli anziani, e promuovere invece ipertrofia in soggetti sani, attraverso una aumentata sintesi proteica e la proliferazione di cellule satelliti²².

L'IGF1 (prodotto nei muscoli e nel fegato) promuove la riparazione muscolare dopo normale stress o dopo lesioni, inducendo una relativa ipertrofia per:

- 1) aumentata sintesi proteica muscolare;
- 2) proliferazione delle cellule satelliti totipotenti;
- 3) aumento di nuclei e miofibrille.

Sweeney e coll., nel 2004, hanno dimostrato l'incremento della massa muscolare (31.8%) e della forza (28.3%) in topi, nell'arto in cui era stato iniettato un complesso virus-gene dell'IGF-1. L'incremento era il risultato dell'accoppiata allenamento e terapia genica, ed aveva una maggiore efficacia del solo allenamento o della sola iniezione del gene¹⁸.

Evidentemente questa metodica, se da un lato potrà, in futuro, essere in grado di trattare anche danni muscolari localizzati (in presenza di cellule satelliti), rischierà, d'altro canto, di diventare, in mano ad atleti spregiudicati e scorretti, un metodo per migliorare artificialmente l'efficienza muscolare, in particolare quando accoppiato all'allenamento^{2, 3}.

Allo stesso modo i MGFs (meccano growth factors), che sono isoforme periferiche dell'IGF-1, se usati sia direttamente che come loro precursori genici, potrebbero trovare vaste applicazioni nella riparazione locale di danni di muscoli, legamenti, cartilagini, menischi, ossa ed altri tessuti, ma contemporaneamente rischiano di diventare strumenti di doping per aumentare la massa muscolare di specifici distretti.

Certamente sia IGF-1 che MGFs, se usati localmente nella forma dei loro geni precursori, hanno una durata di azione più prolungata che non quando usati direttamente come sostanze, sia localmente che per via sistemica.

MIOSTATINA. E' una molecola che controlla la crescita della massa muscolare per inibizione dell'attivazione delle cellule satelliti^{19, 23}.

E' nota la crescita muscolare scultorea ed imponente, con scarsa massa grassa, di bovini della razza Belgian Blue, con difetto genetico della miostatina.

In ambito sportivo è stato studiato il caso di Flex Wheeler, campione USA di body building, affetto da mutazione genetica della miostatina³⁸.

Lee e collaboratori hanno osservato come la mutazione od il blocco o l'eliminazione del gene della miostatina hanno riprodotto topi di dimensioni e peso sino a 2-3 volte maggiori del normale^{17,18}.

La stessa cosa si è verificata, in proporzioni più ridotte, in bovini¹³.

L'inibizione della miostatina con follistatina o con recettori mutanti, in ratti, è in grado di incrementare la massa muscolare, sia per iperplasia che per ipertrofia^{19, 23}.

Nel 2004, Schuelke e coll. Hanno pubblicato la scoperta di un ragazzo tedesco di 4-5 anni, affetto da difetto genetico della miostatina. La madre, sprinter di livello, aveva un difetto eterozigote della miostatina. Il figlio aveva un difetto omozigote (ambedue i geni), che gli consentiva di avere imponenti masse muscolari, e di sollevare a braccio esteso 3 kg ripetutamente³².

La ricerca medica ha fatto passi in avanti in questo campo, sfruttando le conoscenze mediche derivanti dalla ricerca genetica, e riuscendo a produrre in alternativa, degli inibitori della miostatina, nella fattispecie anticorpi antimioistatina, che in tempi brevi saranno immessi sul mercato quando la sperimentazione clinica terminerà. Essi avranno lo scopo di trattare patologie muscolari tipo le distrofie, ma certamente rischieranno di attrarre l'attenzione degli atleti, presentando, probabilmente più bassi rischi rispetto alla pura terapia genica^{5, 19}.

VEGF Vascular Endothelial growth factor, sembra in grado, trasferito nell'organismo con comuni virus, di aumentare la proliferazione di microvasi, con apparente e possibile beneficio in malattie vascolari e cardiache.

Purtroppo, potendo per queste sue caratteristiche, incrementare il trasporto di ossigeno perifericamente, queste tecniche rischiano di diventare una alternativa di doping ematico in atleti^{21, 28}.

LEPTINA E' una molecola collegata col senso di fame. L'uso del gene della leptina potrebbe aiutare a perdere peso, con benefici prestativi²⁶.

ENDORFINE Sono sostanze che inibiscono il dolore. La codifica genetica di queste sostanze, in grado di funzionare da analgesici peptidici, potrebbe consentire una riduzione del dolore da fatica muscolare e da infiammazione connessa all'esercizio strenuo²⁰.

Rischi per la salute con il doping genetico

E' stato già citato il rischio immunogeno dei complessi virus-gene, con gravi risposte autoimmuni ³⁵. Oltretutto, l'uso di vettori virali è sempre legato, senza possibilità di previsione, al rischio di produrre nuove generazioni di virus, e talvolta ad alta virulenza.

Nel caso del gene dell'EPO, il suo uso potrebbe indurre una incontrollata produzione di globuli rossi, con impossibilità di blocco, e con rischi trombotici periferici, o altri problemi cardiovascolari (ipertensione, cardiopatie, coronaropatie etc) ³⁴.

Nel caso del gene dell'IGF-1, una sua super-espressione potrebbe aumentare eccessivamente le masse muscolari, senza un contemporaneo incremento delle componenti ossee, tendinee e connettivali, e conseguenti rischi osteoarticolari.

Inoltre, sia IGF-1 che MGF potrebbero elevare il rischio di insorgenza di tumori.

Non si può, allo stato delle conoscenze, escludere la possibilità di trasmissione di tratti genetici modificati, pur trattandosi al momento di modificazioni di cellule somatiche e non germinali; nessuno è in grado, infatti, di controllare le cellule di destinazione dei virus-geni ⁴⁰.

Possibilità di scoperta del doping genetico

Dato per scontato che "L'uso non terapeutico di cellule, geni elementi genetici o la modulazione dell'espressione genica, in grado di incrementare la performance sportiva è vietato" nelle norme WADA dal 2003, resta difficile la risposta sulla possibilità di controllo.

Certamente in futuro l'analisi proteomica potrà fornire aiuto, attraverso la separazione e la identificazione di migliaia di proteine componenti il pattern proteico individuale, con elettroforesi bi-dimensionale, spettrometria di massa e sistemi informatici sofisticati.

Se si convincessero le ditte produttrici a marcare geni o vettori, cosa non agevole da accettare, sia per i costi che per le procedure, si potrebbero identificare i prodotti introdotti con esame bioptico (seppure difficile da fare accettare agli atleti).

In alternativa, sempre con la proteomica, si potrebbero ricostruire i pattern individuali degli atleti e verificarne nel tempo i cambiamenti di profilo, come indice "indiretto" dell'uso di una metodologia dopante genetica; un po' come si fa con il sangue (emoglobina, ematocrito, reticolociti), per verificare indirettamente il possibile uso di EPO:

Molto recentemente, il laboratorio francese (Lasne, Chenaud et al.) ha pubblicato una interessantissima ricerca su macachi, in cui si è riusciti ad identificare l'EPO prodotta da geni introdotti nell'animale, rispetto a quella fisiologica, analizzata precedentemente.

Sfruttando una tecnica simile a quella usata per scoprire l'EPO urinaria di origine esogena, questi studiosi hanno verificato che esiste una sottilissima differenza tra l'EPO fisiologica e quella prodotta dagli stessi animali dopo somministrazione di gene dell'EPO. La spiegazione deriva dal fatto che dopo l'introduzione del gene dell'EPO nell'organismo, il virus-gene si localizza ubiquitariamente, e la produzione in cellule non pararenali induce minimi cambiamenti strutturali, rispetto a prima, evidenziabili nell'EPO isolata nel sangue dopo il trattamento, ¹⁷.

Quesiti etici di difficile soluzione ⁹

E' giusto negare ad atleti infortunati (muscoli, tendini etc) le più moderne tecniche di ricostruzione rapida che potrebbero essere in uso tra qualche anno?

E' giusto vietare a soggetti con malattie congenite trattate e guarite con terapia genetica, di partecipare a competizioni alla pari degli altri atleti?

Quando, se e come potrebbero essere concesse delle esenzioni terapeutiche specifiche per terapie ultraspecialistiche come queste?

Come si capirà se c'è una reale esigenza terapeutica, invece di una truffaldina volontà dopante?

Solo il tempo e l'esperienza ci suggeriranno le risposte giuste.

BIBLIOGRAFIA

1. Alonso JM : Methods to increase the delivery of oxygen. New studies in Athletics. 2004, 19, 33-43.
2. Barton ER, Morris L, Musaro A, Rosenthal N, Sweeney HL : Muscle specific expression of insulin like growth factor 1 counters muscle decline in mdx mice. J cell Biol 2002, 157, 137-148

3. Barton-Davis ER, Stoturma DI, Musaro A, Rosenthal N, Sweeney HL : Viral mediated expression of insulin-like growth factor 1 blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95, 15603-15607.
4. Binley K, Iqbal S, Spearman H, Martin L, de Alwis M, Thrasher A, Ali RR, Maxwell PH, Kingsman S, Naylor S: Long-term reversal of chronic anemia using a hypoxia-regulated erythropoietin gene therapy. *Blood* 2002, 100, 2406-24130.
5. Bogdanovich S, Krag TO, Barton ER, Morris LD, Whittmore LA, Ahima RS, Khurana TS: Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 2002, 420, 418-421.
6. Bohl D, Salvetti A, Moullier P, Heard JM : Control of erythropoietin delivery by doxycycline in mice after intramuscular injection of adeno-associated vector. *Blood* 1998, 98, 594-596.
7. Chenuaud P, Larcher T, Rabinowitz JE, Provost N, Chereil Y, Casadevall N, Samulski RJ, Moullier P : Autoimmune anemia in macaques following erythropoietin gene therapy. *Blood* 2004, 103, 3303-3304.
8. De La Chapelle A, Sistonen P, Lehvaslaiho H. et al : Familial erythrocytosis genetically linked to erythropoietin receptor gene. *Lancet* 1993, 341, 82-84.
9. Fischetto G : New trends in gene doping. *NSA* 2005, 20(1), 41-49.
10. Friedman T, Koss Jo : Gene transfer and athletics. An impending problem. *Molec Ther* 2001, 3, 819-820.
11. Gao G, Leberherz C, Weiner DJ, Grant R, Calcedo R, McCulloch B, Bagg A, Zhang Y, Wilson JM : Erythropoietin gene therapy leads to autoimmune anemia in macaques. *Blood* 2004, 103, 3300-3302.
12. Gaudard A, Varlet-Marie E, Bressolle F, Audran M : Drugs for increasing oxygen transport and their potential use in doping. *Sports Med* 2003, 33, 187-212.
13. Grobet L, Martin IJ, Poncelet D et al : A deletion in the bovine Myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat Genet* 1997, 17, 71-74.
14. Haisma H.J. : Gene doping. Netherland Centre for Doping Affairs. Review. 2004.
15. Huard J, Li Y, Peng HR, FU FH : Gene therapy and tissue engineering for sports medicine. *J Gene Med* 2003, 5, 93-108.
16. Juvonen E, Ikkala E, Fyhrquist F et al : Autosomal dominant erythrocytosis caused by increased sensitivity to erythropoietin. *Blood* 1991, 78, 3066-3069.
17. Lasne F, Martin J, de Ceaurriz J, Larcher T, Moullier P, Chenuaud P : "Genetic doping" with erythropoietin cDNA in primate muscle is detectable. *Molec Ther* 2004, 10, 409-410.
18. Lee S, Barton ER, Sweeney HL, Farrar RP : Viral expression of insulin-like growth factor-1 enhances muscle hypertrophy in resistance trained rats. *J appl Physiol* 2004, 96, 1094-1104.
19. Lee SJ, McPherron AC: Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98, 9306-9311.
20. Lin CR, Yang LC, Lee TH, Lee CT, Huang HT, Sun WZ, Cheng JT : Electroporation-mediated pain-killer gene therapy for mononeuropathic rats. *Gene Ther* 2002, 9, 1247-1253.
21. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Esakof DD, Maysky M, Ashare AB, Lathi K, Isner JM : Gene therapy for myocardial angiogenesis. Initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF(165) as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998, 98, 2800-2804.
22. Machida SM, Booth FW : Insulin-growth factor 1 and muscle growth: implication for satellite cell proliferation. *Proc Nutr Soc* 2004, 63, 337-340.
23. Mc Croskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R : Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self renewal. *J Cell Biol* 2003, 162, 1135-1147.
24. McCrory P : Super athletes or gene cheats? *Br J sports Med* 2003, 37, 192-193.
25. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H et al : Human gene for physical performance. *Nature* 1998, 393, 221-222.
26. Murphy JE, Zhou S, Giese K et al : Long term correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by a singular intramuscular injection of recombinant adeno associated virus encoding mouse leptin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94, 13921-6.
27. Prchal JT : Delivery on demand. A new era of gene therapy? *N Engl J Med* 2003, 348, 1282-1283.
28. Rajagopalan S, Mohler ER, Lederman RJ, Mendelshon FO, Saucedo JF, Goldman CK, Blebea J, Macko J, Kessler PD, Rasmussen HS, Annex BH : Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomised, double blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003 108, 1933-1938.
29. Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C : The human gene map for performance and health related fitness phenotypes. *Med Sci Sports Exerc* 2002, 34, 1219-1233.
30. Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C : The human gene map for performance and health related fitness phenotypes : The 2003 update. *Med Sci Sports Exerc* 2004, 36, 1451-1469.
31. Rivera MA, Perusse L, Simoneau JA et al : Linkage between a muscle specific creatine kinase gene polymorphism and VO2 max in the HERITAGE Family study. *Med Sci Sports Exerc* 1998.
32. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hubner C, Riebel T, Komen W, Braun T, Tobin JF, Lee SJ: Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004, 350, 2682-2688.
33. Sommer B, Rinsch C, Payen E et al : Long term doxycycline regulated secretion of erythropoietin by encapsulated myoblasts. *Mol Ther* 2002, 6, 155-161.
34. Svensson E, Black hb, Dugger DLI et al : Long term erythropoietin expression in rodent and non human primates following intramuscular injection of a replication defective adenoviral vector. *Hum Gene Ther* 1997, 8, 1797-1806.
35. Tenenbaum L, Lehtonen E, Monaham PE : Evaluation of risks related to the use of adeno-associated virus based vectors. *Curr Gene Ther* 2003, 3, 545-565.
36. Unal M, Ozer Unal D : Gene doping in sports. *Sports Med* 2004, 34, 357-362.
37. Verma IM : Doping, gene transfer and sport. *Molec Ther* 2004, 10, 405.
38. Wolfarth B, Bray MS, Hagberg JM, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Roth SM, Rankinen T, Bouchard C: The human gene map for performance and health related fitness phenotypes: The 2004 update. *Med Sci Sports Exerc* 2005, 37 881-903.
39. Wolfarth B., Rivera MA, Oppert IM et al : A polymorphism in the alpha2a-adrenoceptor gene and endurance athlete status. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 32, 1709-1712.
40. Zhou S, Murphy JE, Escobedo JA, Dwarki VJ : Adeno-associated virus-mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in non human primates. *Gene ther* 1998, 5, 665-670

TEST DI AUTOVALUTAZIONE

TEST DI AUTOVALUTAZIONE

1. In base all'attuale classificazione delle cardiomiopatie, la forma dilatativa viene considerata:
 - a) CMP primitiva genetica
 - b) CMP primitiva mista
 - c) CMP secondaria
2. La non compattazione del ventricolo sinistro, coinvolge prevalentemente:
 - a) l'apice
 - b) il setto
 - c) la parete anteriore
3. La tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminica è scatenata:
 - a) dai pasti
 - b) dal sonno
 - c) da esercizio fisico vigoroso
4. In una paziente con cardiomiopatia dilatativa, con iperCPK familiare e biopsia muscolare non dirimente, quali indagini cardiologiche invasive suggeriresti?
 - a) indagine emodinamica con biopsia endomiocardica
 - b) la biopsia endomiocardica e' indicata nei casi con cardiomiopatia dilatativa severa
 - c) la biopsia endomiocardica è indicata nei casi in cui la diagnosi di portatrice manifesta sia dubbia.
5. Una paziente con cardiomiopatia dilatativa, con distrofia muscolare del cingolo pelvico e familiarità autosomica recessiva, quali indagini supplementari alle comuni indagini cardiologiche non invasive ed invasive suggeriresti ?
 - a) biopsia muscolare con immunoistochimica e immunoblot per alfa-distroglicano
 - b) analisi del DNA per mutazioni del gene che codifica la proteina correlata alla Fukutina
 - c) entrambi
6. La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro viene ereditata come un carattere:
 - a) autosomico recessivo
 - b) legato al cromosoma X
 - c) autosomico dominante
 - d) legato al cromosoma Y
7. La maggior parte dei geni coinvolti nella determinazione genetica della cardiomiopatia aritmogena codifica per:
 - a) proteine della membrana nucleare
 - b) proteine delle giunzioni cellulari
 - c) fattori di trascrizione
 - d) proteine della matrice extracellulare
8. Quale dei seguenti farmaci è dimostrato che riduca il rischio di morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica:
 - a) beta-bloccanti
 - b) calcioantagonisti
 - c) amiodarone
 - d) nessuno dei tre
9. Quale dei seguenti aspetti clinici è considerato un indicatore di rischio aumentato di morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica:
 - a) storia familiare di morte improvvisa
 - b) documentazione Holter di tachicardia ventricolare nonsostenuta
 - c) parete del ventricolo sinistro > 30 mm in pazienti giovani
 - d) tutti e tre

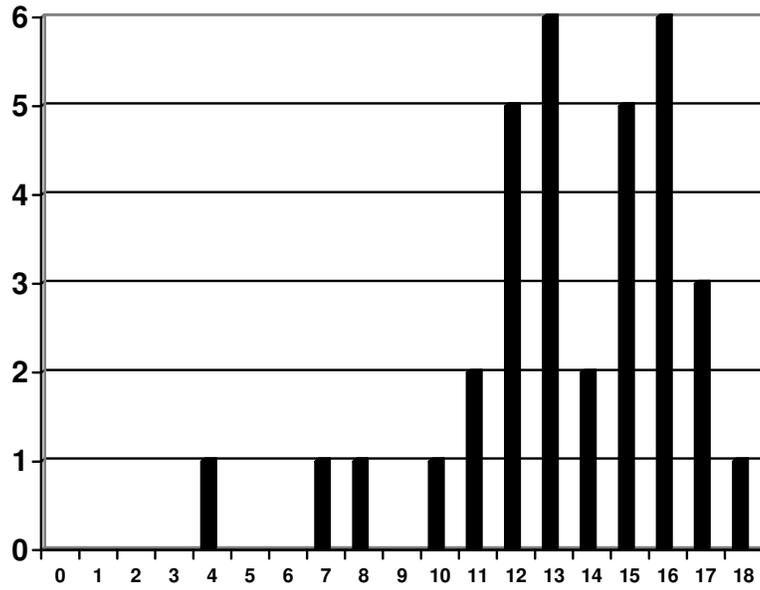
10. In un paziente di 48 anni con quadro ecocardiografico suggestivo di CMD e con coronarie indenni, la coesistenza di Blocco A-V totale potrebbe orientare verso quale forma genetica?
- mutazione della Lamina
 - distrofinopatia
 - malattia mitocondriale
 - distrofia di Duchenne
11. In un paziente con quadro ecocardiografico suggestivo di CMPI non ostruttiva, il rilievo all'ecg di preeccitazione ventricolare potrebbe orientare verso una diagnosi di:
- amiloidosi cardiaca
 - sindrome di Danon
 - atassia di Friedreich
 - distrofia di Duchenne
12. In un paziente con quadro ecocardiografico suggestivo di CMPI non ostruttiva, la coesistenza di ipoidrosi, angiocheratoma e alterazioni dell'epitelio corneale potrebbe orientare verso una diagnosi di:
- m. di Pompe
 - m. di Hurler
 - m. di Anderson-Fabry
 - amiloidosi cardiaca
13. La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro è caratterizzata da:
- totale assenza del miocardio ventricolare destro e sinistro dalla nascita
 - totale assenza del miocardio ventricolare destro dalla nascita
 - progressiva perdita del miocardio ventricolare destro dopo la nascita
14. Nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro l'esordio clinico avviene comunemente:
- nell'infanzia
 - nell'adolescenza e prima giovinezza
15. Quali di questi geni risulta essere legato alla cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro:
- gene che codifica per la Plakofilina
 - gene che codifica per la Desmoplakina
 - gene che codifica per la Plakoglobina
 - tutti i precedenti
16. La localizzazione tipica degli aneurismi nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro è:
- apice, infundibolo e sottotricuspide
 - apice, setto e infundibolo
 - apice, setto e sottotricuspide
17. Secondo i criteri della Task Force, sono necessari per la diagnosi:
- tre criteri minori
 - un criterio maggiore + due criteri minori
 - un criterio maggiore + un criterio minore
18. Lo studio delle famiglie ha stabilito che il rischio di malattia tra i familiari è del:
- 80%
 - 50%
 - 10%

Risposte esatte

1b 2a 3c 4c 5c 6c 7b 8d 9d 10a 11b 12c 13c 14b 15
 16a 17b 18b

GRAFICO PRE e POST TEST

PRE TEST (grafico)



POST TEST (grafico)

Risultati post test

