

Progressione di malattia e disfunzione sistolica nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica: basi genetiche, fisiopatologia e presentazione clinica

Giulia Poggesi¹, Cecilia Ferrantini², Eleonora Servettini¹, Francesca Girolami¹, Franco Cecchi¹, Iacopo Olivetto¹

¹*Centro di Riferimento per le Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

²*Dipartimento di Fisiologia, Università degli Studi, Firenze*

Progressive heart failure associated with left ventricular remodeling and systo-diastolic dysfunction is one of the most severe complications of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Such condition, for the lack of a better term, is referred to as end-stage (ES) HCM. During the last decade, we have begun to understand the mechanisms underlying progression from a hyperdynamic left ventricle to the striking patterns of ES. To date, different aspects of HCM progression remain obscure, including potential strategies for management and prevention. On the basis of recent evidence, it is appropriate to emphasize these aspects, which may be difficult to identify, particularly in the early stages when systolic function appears relatively preserved. Nevertheless, it is at these early stages that treatment may potentially interfere with the clinical evolution of HCM toward ES and heart failure. The possibility of early identification of patients at risk of ES progression may ultimately impact on the natural history of the disease in this challenging patient subgroup.

Key words. Heart failure; Hypertrophic cardiomyopathy; Magnetic resonance; Microcirculation; Prognosis; Systolic dysfunction.

G Ital Cardiol

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è una malattia primitiva, geneticamente trasmessa, del miocardio, caratterizzata da un ventricolo sinistro (VS) di normali dimensioni, iperdinamico, con tipica ipertrofia asimmetrica a prevalente interessamento del setto interventricolare¹⁻³. La CMI è la più frequente cardiopatia genetica, con una prevalenza nella popolazione generale di circa 1:500 in diversi continenti. Secondo questa stima, ci sono in Italia oltre 100.000 persone affette: una patologia quindi tutt'altro che rara, sebbene come tale venga ancora percepita a livello della comunità cardiologica e medica in senso lato⁴.

Storicamente, la CMI è stata rappresentata soprattutto come una patologia ad elevato potenziale aritmico, associata ad elevato rischio di morte improvvisa. In realtà, pur rappresentando tuttora una delle cause più comuni di arresto cardiaco giovanile, la CMI è associata ad un rischio assoluto di morte improvvisa relativamente basso, con una probabilità annua intorno allo 0.5%^{1,5}. Ben più consistente è invece il rischio di progressione di malattia e disabilità per scompenso cardiaco che interessa, nel lungo termine, circa un terzo dei pazienti seguiti

presso i centri di riferimento¹⁻⁵. Di questi, una importante minoranza va incontro a disfunzione sistolica conclamata del VS, che configura il quadro definito come evoluzione ipocinetica o *end-stage* (ES)⁶. Nell'ultimo decennio abbiamo cominciato a comprendere meglio i meccanismi che guidano l'evoluzione da un VS iperdinamico ai quadri drammatici dell'ES nei pazienti con CMI, e varie ipotesi sono state generate riguardo ai meccanismi predisponenti o precipitanti tale progressione⁷. D'altra parte, molti restano ancora gli aspetti oscuri di tale evoluzione clinica, a cominciare dalle possibili strategie di prevenzione e trattamento.

Alla luce dei lavori più recenti, è particolarmente attuale porre l'accento su questo aspetto, in quanto la progressione della CMI è scarsamente percepita come un problema dal cardiologo, soprattutto in una fase precoce, quando la funzione sistolica è ancora relativamente conservata e gli elementi di sospetto sono più sfumati⁸. In questa rassegna ci proponiamo pertanto di esaminare lo spettro clinico e la fisiopatologia della progressione ES nei pazienti con CMI, discutendone le potenziali implicazioni per l'inquadramento prognostico e il trattamento.

DEFINIZIONE ED ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

I criteri diagnostici dell'ES nella CMI hanno subito una sostanziale modificazione nel corso degli ultimi due decenni. I primi lavori sull'argomento consideravano necessaria la presenza di tre componenti morfo-funzionali: la disfunzione sistolica, l'assottigliamento progressivo di parete e la dilatazione del VS⁹. Suc-

© 2011 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 11.05.2011; nuova stesura 01.09.2011; accettato 12.09.2011.
Questo lavoro è stato finanziato dal Ministero Istruzione Università e Ricerca (PRIN) e dall'Unione Europea (STREP Project 241577 "BIG HEART", 7th European Framework Program).

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Eleonora Servettini Centro di Riferimento per le Cardiomiopatie, Cardiologia San Luca Vecchio, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Viale Pieraccini 1, 50134 Firenze
e-mail: servettinieleonora@hotmail.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. L'evoluzione *end-stage* (ES) è un processo che interessa circa il 5-10% dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (CMI) e ne condiziona pesantemente la qualità di vita e la prognosi. L'ES si sviluppa prevalentemente nei pazienti con mutazioni sarcomeriche, soprattutto in presenza di un genotipo complesso (due o più mutazioni coesistenti), mentre risulta più rara nei pazienti genotipo-negativi. L'alterato metabolismo energetico del cardiomiocita, l'apoptosi, la disfunzione microvascolare e la fibrosi intramiocardica rappresentano gli elementi fisiopatologici più frequentemente associati a progressione di malattia. I pazienti con CMI ES hanno generalmente una prognosi infausta, sia per complicità legate allo scompenso che per morte improvvisa, e necessitano pertanto di una gestione clinica aggressiva. Tuttavia, è oggi possibile identificare fasi precoci della progressione di malattia, e mettere in atto potenziali strategie di prevenzione nel sottogruppo di pazienti a rischio.

Questioni aperte. È necessaria una migliore definizione operativa dei vari stadi di progressione della CMI verso lo scompenso sistolico e l'ES, ed una più approfondita conoscenza dei processi responsabili. A tutt'oggi non esistono protocolli terapeutici specifici per la prevenzione e il trattamento dell'ES, in assoluta mancanza di studi prospettici sull'argomento. Il trattamento si basa sulle linee guida per lo scompenso, adattate in chiave largamente empirica alle esigenze specifiche dei pazienti con CMI: una situazione che non può essere considerata soddisfacente.

Le ipotesi. Lo *screening* genetico dei pazienti con CMI potrebbe fornire informazioni rilevanti per la stratificazione del rischio e, se effettuato su larga scala, contribuire a comprendere i meccanismi che portano all'ES. L'uso sistematico di tecniche di imaging avanzato (soprattutto la risonanza magnetica nucleare) possono consentire oggi l'identificazione del sottogruppo di pazienti con iniziale progressione di malattia. Su questo sottogruppo è necessario concentrare i futuri progetti di ricerca clinica e farmacologica, valutando la possibilità di agire in modo selettivo e precoce sui determinanti della disfunzione ventricolare sinistra. In una patologia relativamente rara, tali studi sono sicuramente impegnativi sul piano logistico, ma oggi possibili nell'ambito di collaborazioni tra centri internazionali.

cessivamente si è visto che solo la prima rappresenta la *conditio sine qua non* dell'ES, in quanto sia l'assottigliamento che la dilatazione ventricolare rappresentano una caratteristica incoostante¹⁰⁻¹². Ad esempio, una vera dilatazione del VS si rileva solo in circa un terzo dei casi di ES nella serie più ampia finora pubblicata¹⁰. Pertanto, il consenso generale è di basare la diagnosi di ES sul solo riscontro di disfunzione sistolica conclamata, definita come frazione di eiezione <50%, indipendentemente dagli altri criteri morfo-funzionali e dalla sintomatologia^{1,2}.

Secondo questa definizione, la prevalenza di CMI ES varia dal 2.4% al 15% nelle diverse serie riportate^{1,3,10-12}. L'ampia differenza è giustificata dalla natura retrospettiva di questi studi e dall'eterogeneità dei pazienti inclusi in relazione all'età, allo stato clinico e alla lunghezza del follow-up. Nella coorte di Firenze, ad esempio, la prevalenza di CMI ES è risultata più alta rispetto alla media dei valori finora riportati (15%), verosimilmente per il lungo follow-up, mentre l'incidenza di ES è pari al 2% all'anno, in sostanziale accordo con i dati della letteratura¹³. I predittori finora identificati di evoluzione sfavorevole includono una storia familiare per CMI, la diagnosi di malattia in giovane età e gli spessori di parete marcatamente aumentati¹², mentre è interessante notare come, nella maggior parte di questi pazienti, non si riscontri una chiara familiarità per ES. D'altra parte, la grande eterogeneità morfologica e clinica della CMI anche nell'ambito della stessa famiglia resta tuttora uno degli aspetti meno spiegati della malattia^{1,10}.

La definizione operativa della CMI evoluta in fase ipocinetica rappresenta, come abbiamo visto, un problema irrisolto. A tutt'oggi, tale evoluzione viene definita come ES o *burn-out phase* soprattutto per mancanza di termini più adeguati, e ciò riflette una imperfetta comprensione del problema a livello clinico, epidemiologico e fisiopatologico⁶. La ragione per cui questi termini appaiono impropri è che entrambi evocano uno stadio clinico molto avanzato, che porta necessariamente a scompenso cardiaco refrattario e trapianto cardiaco o morte in tempi brevi. Se da una parte è vero che ci sono pazienti con CMI anche giovani che sviluppano uno scompenso cardiaco a rapida progressione verso una prognosi infausta, tale sottogruppo rappresenta in realtà una minoranza, anche in casistiche selezionate^{10,14}. Al contrario, la progressione della CMI è spesso lenta e sfocia nello scompenso cardiaco conclamato solo in età relativamente avanzata, anche in presenza di una riduzione significativa della frazione di eiezione. Pertanto, molti dei pazienti con iniziale deterioramento della funzione ventricolare sinistra possono essere stabilizzati per anni se seguiti in modo adeguato, senza che si possa parlare di uno stadio terminale^{2,13}. Nella presente rassegna abbiamo comunque conservato il termine di CMI ES in accordo con la letteratura vigente; per il futuro, ci auspichiamo che si arrivi ad una definizione più accurata del rimodellamento ventricolare nella CMI, che tenga conto dell'eterogeneità di manifestazioni e di prognosi, soprattutto nella fase che precede l'ES vera e propria.

EFFETTI DELLE MUTAZIONI SARCOMERICHE

La CMI è associata in oltre il 60% dei casi a mutazioni dei geni che codificano proteine sarcomeriche quali la proteina C legante la miosina (MYBPC3) e la catena pesante della beta miosina (MYH7)¹. Diversi studi hanno cercato di mettere in relazione gli effetti di specifiche mutazioni genetiche con le alterazioni strutturali e funzionali che queste provocano a livello mo-

lecolare, cellulare ed extracellulare. Le prime ricerche, relative all'impatto di mutazioni di MYH7 sulla funzione del sarcomero, hanno sottolineato un'apparente perdita di funzione della miosina mutata¹⁵. Questi risultati hanno inizialmente portato ad ipotizzare che le mutazioni sarcomeriche associate a CMI provochino un deficit di contrattilità del cardiomiocita e che l'ipertrofia ventricolare sinistra rappresenti la risposta compensatoria a tale deficit contrattile¹⁵. Successivamente, studi *in vitro* e su modelli animali hanno invece dimostrato che alcune mutazioni sarcomeriche responsabili di CMI, a carico sia della miosina che di proteine regolatorie del filamento sottile, sono associate ad un aumento della funzione contrattile e della sensibilità dei miofilamenti al calcio, al prezzo però di un alterato metabolismo energetico dei cardiomiociti¹⁶. Il deficit energetico conseguente sarebbe, secondo un'ipotesi oggi piuttosto accreditata, il vero responsabile della risposta ipertrofica nella CMI, ma anche di meccanismi maladattativi a carico del sarcomero, responsabili della disfunzione sistolica e dell'ES^{16,17} (Figura 1). Tali meccanismi, inizialmente scatenati dall'entità del deficit energetico, dipendono probabilmente dal livello di

espressione e dal numero di mutazioni sarcomeriche presenti¹⁸ e si associano ad una progressiva perdita di tessuto miocardico mediata da meccanismi apoptotici¹⁹. Recentemente è stata dimostrata una correlazione tra presenza di mutazioni sarcomeriche e progressione di malattia nei pazienti con CMI²⁰. In particolare, si è visto che è piuttosto insolito riscontrare la presenza di pazienti genotipo-negativi nel sottogruppo ES, suggerendo che l'evoluzione ipocinetica della CMI possa interessare in modo preferenziale la malattia sarcomerica. In particolare, la progressione verso l'ES è più precoce, più frequente e più grave nei pazienti con genotipo complesso, caratterizzato da doppie o triple mutazioni indipendenti nello stesso gene o in più geni del sarcomero^{18,20}. È interessante notare che dati analoghi sul significato prognostico negativo dei genotipi complessi sono stati pubblicati anche per la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, e suggeriscono una validità generale di questo concetto per l'intero spettro delle cardiomiopatie²¹. Peraltro, anche nella CMI non legata a malattia sarcomerica può essere presente un'evoluzione ipocinetica: ad esempio nelle forme associate a mutazioni del DNA mitocondriale si può osservare un significativo rimodellamento ventricolare sinistro con progressiva disfunzione sistolica²².

Allo stato attuale, non risultano invece chiare differenze nella prevalenza e nella gravità di ES in base agli specifici geni sarcomerici interessati: di fatto, tutti i principali geni associati alla CMI possono essere implicati nella progressione di malattia^{10,20}. Secondo alcune evidenze preliminari, le mutazioni di MYBPC3 sembrano essere più frequentemente associate ad evoluzione ipocinetica nei pazienti con CMI, ed un modello transgenico di topo portatore di una mutazione di MYBPC3 si associa, in omozigosi, ad una cardiomiopatia ipocinetico-dilatativa²³. Tuttavia, le mutazioni di MYBPC3 rappresentano la causa più frequente di malattia anche nei pazienti senza evoluzione ES, e si associano ad una variabilità estrema di manifestazioni cliniche in tutte le casistiche pubblicate^{1,15}. Sono pertanto necessari ulteriori studi per approfondire le basi molecolari e i meccanismi epigenetici dei diversi profili fenotipici e clinici della CMI.

Sul piano clinico, lo *screening* genetico dei pazienti sembra tuttavia già in grado di fornire informazioni rilevanti per la stratificazione del rischio e contribuire a nuove strategie di follow-up clinico basate sul genotipo. In particolare, pazienti giovani con mutazioni sarcomeriche multiple potrebbero trarre beneficio da controlli clinici e strumentali ravvicinati, volti ad un riconoscimento precoce della progressione di malattia^{18,20}.

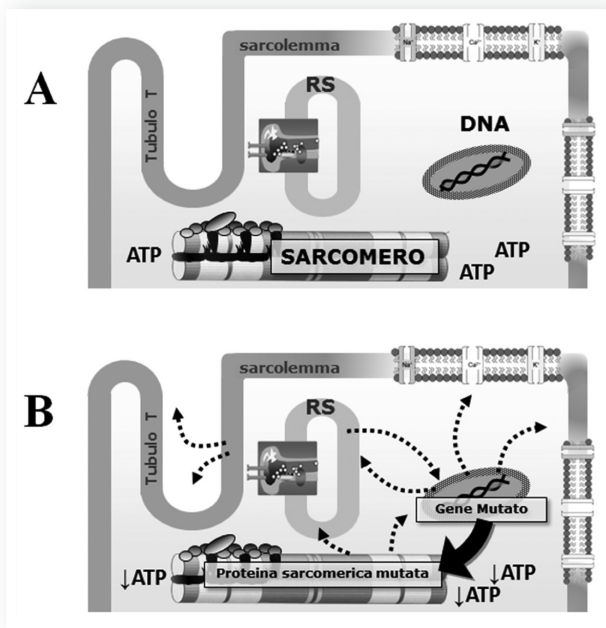


Figura 1. Alterazioni fisiopatologiche del cardiomiocita nella cardiomiopatia ipertrofica (CMI). Rappresentazione schematica di un cardiomiocita ventricolare sano (A) e di un cardiomiocita ventricolare CMI (B). Il sarcomero è l'unità fondamentale dell'apparato contrattile della cellula cardiaca (A). Nella CMI, uno dei geni codificanti per le proteine del sarcomero è mutato e porta all'espressione di una proteina anomala (B, freccia nera), che causa un consumo energetico più alto durante la contrazione. Questo fa sì che l'ATP utilizzato in eccesso dall'apparato contrattile venga a mancare per altre funzioni cellulari, innescando una serie di alterazioni secondarie (B, frecce tratteggiate) tra cui a) anomalie del recupero e rilascio di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico (RS), b) alterazioni dell'espressione e della funzione dei canali della membrana cellulare esterna, c) alterazioni della matrice extracellulare (aumento del collagene, alterazione della funzione dei fibroblasti). Questo comporta un allungamento del potenziale d'azione (che predispone alla genesi di aritmie) e un prolungamento della contrazione con alterazioni del rilasciamento (che contribuisce alla disfunzione diastolica). In fase di progressione più avanzata, come nell'*end-stage*, alle alterazioni specifiche della CMI si sommano fenomeni secondari aspecifici, comuni alle altre forme di rimodellamento patologico del miocardio.

ALTRI MECCANISMI DI RIMODELLAMENTO E DISFUNZIONE

Nonostante le conoscenze acquisite negli ultimi decenni riguardo a vari aspetti della CMI, le cause predisponenti o precipitanti la progressione di malattia risultano molto complesse e tuttora poco conosciute⁶. Si ritiene che l'evoluzione verso l'ES sia il risultato dell'interazione di alcuni processi fondamentali come l'esaurimento energetico dei cardiomiociti ipertrofici, l'ischemia microvascolare e la fibrosi^{1,2,6,7,13,16}.

Disfunzione microvascolare

Una marcata riduzione della riserva coronarica può essere rilevata nella maggior parte dei pazienti con CMI, sia nei segmenti ipertrofici che in quelli che presentano normali spessori⁷. Tale fenomeno è dovuto principalmente a rimodellamento e iper-

plasia delle tonache intima e media delle piccole arterie coronarie intramurali, con marcata riduzione del lume dei piccoli vasi. Di conseguenza, condizioni di aumentata richiesta di ossigeno, quali l'esercizio fisico o le aritmie sostenute, possono precipitare l'ischemia a livello microvascolare per l'incapacità del circolo di adeguare la portata alle esigenze del miocardio⁷. L'ischemia microvascolare rappresenta uno dei principali responsabili della progressione di malattia verso l'ES^{7,13,24}. In uno studio basato sulla misurazione del flusso mediante tomografia ad emissione di positroni e su un follow-up clinico di oltre 8 anni, una ridotta risposta vasodilatatoria al dipiridamolo è risultata predittiva per evoluzione ES vari anni prima che la progressione di malattia si rendesse evidente sul piano clinico¹³.

Tale osservazione suggerisce la possibilità di un'identificazione precoce dei pazienti a maggior rischio sulla base della valutazione funzionale del microcircolo⁷.

Sviluppo di fibrosi

Una fibrosi diffusa a livello miocardico è considerata una caratteristica istopatologica tipica della CMI, e, quando marcata e localizzata, con aspetto riparativo, viene spesso interpretata come una risposta secondaria all'ischemia microvascolare⁷. In realtà

studi più recenti mostrano l'attivazione precoce di geni pro-fibrotici in pazienti con CMI, suggerendo che una quota importante della fibrosi non sia secondaria ad ischemia ma rappresenti una conseguenza primaria dei processi innescati dalle mutazioni sarcomeriche². Gli esami istopatologico autoptico o post-espianto dei cuori con CMI ES hanno costantemente evidenziato un grado estremo e diffuso di fibrosi, che in molti casi arriva a costituire la componente prevalente del VS, con grave riduzione del tessuto miocardico e un'estrema rigidità della parete^{10,12}. Recentemente, lo studio dell'impregnazione tardiva con gadolinio, mediante risonanza magnetica nucleare, ha reso possibile lo studio *in vivo* della componente collagenica miocardica nei pazienti con CMI ed ha confermato una costante e marcata presenza di sostituzione fibrosa del VS nei quadri di evoluzione ES^{10,18}. In un sottogruppo pari a circa il 15% dei pazienti di un'ampia casistica studiata con risonanza magnetica, si è visto che gradi meno evidenti, ma comunque significativi di fibrosi miocardica si associano ad una iniziale riduzione della funzione sistolica anche in pazienti oligo-asintomatici⁸ (Figura 2); pertanto, è verosimile che studi seriati con gadolinio consentano di individuare le fasi precoci dell'evoluzione di malattia, e di monitorarne il decorso e, potenzialmente, la risposta alla terapia.

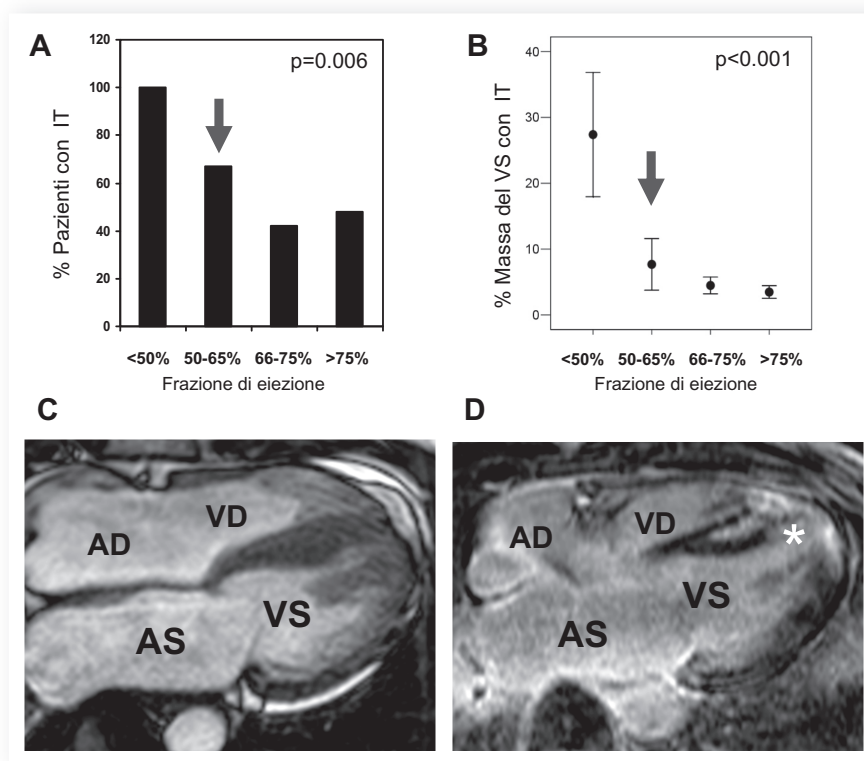


Figura 2. Correlazione tra frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE) e fibrosi intramiocardica (espressa come impregnazione tardiva con gadolinio, IT) alla risonanza magnetica nucleare, in 310 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. I pannelli A e B mostrano rispettivamente un progressivo aumento della prevalenza e dell'estensione della IT con il ridursi della FE (modificata da Olivetto et al.⁸). È interessante notare come già nei pazienti con una FE tra 50% e 65% (freccia) sia presente una sostanziale prevalenza ed estensione della IT, che suggerisce un attivo rimodellamento del ventricolo sinistro, sebbene inferiore a quello dei pazienti con *end-stage* (FE <50%). I pannelli C e D mostrano un esempio di rimodellamento precoce in un paziente di 47 anni con recente insorgenza di fibrillazione atriale parossistica, attualmente asintomatico; la funzione sistolica è conservata (FE 60%). In C, la risonanza magnetica in sezione 4 camere evidenzia il quadro di ipertrofia asimmetrica del setto interventricolare e una spiccata dilatazione biatriale. In D, l'immagine dopo iniezione di gadolinio mostra ampie zone di impregnazione tardiva a livello del setto apicale e dell'apice (asterisco). AD, atrio destro; AS, atrio sinistro; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

QUADRI MORFO-FUNZIONALI

Nella maggioranza dei pazienti con CMI, lo sviluppo del fenotipo si realizza nell'adolescenza o nella giovane età adulta, sebbene siano stati descritti casi con esordio anche nella sesta o settima decade di vita^{1,2}. In seguito alla completa espressione fenotipica della malattia, la maggioranza dei cuori con CMI rimane stabile sia sul piano morfologico che funzionale per anni, garantendo un compenso clinico generalmente buono^{2,5}. Con il tempo, si verifica un lento e spesso impercettibile rimodellamento cardiaco caratterizzato da riduzione dello spessore parietale del VS con aumento della fibrosi intramurale, modesto peggioramento della funzione diastolica e dilatazione atriale (Figura 3); questi cambiamenti si sovrappongono a quelli del fisiologico invecchiamento e possono risultare sostanzialmente privi di impatto clinico per decenni, consentendo un'aspettativa di vita normale ai pazienti con CMI^{1-5,25}.

Nel sottogruppo con evoluzione sfavorevole, tuttavia, si assiste ad un rimodellamento ventricolare sinistro marcato che può portare al quadro di ES a qualunque età, compresa la fascia pediatrica e adolescenziale^{10-12,18}. Nei pazienti che avevano originariamente un'ostruzione dinamica all'efflusso del VS, quest'ultima viene progressivamente perduta per il ridotto effetto di spinta sui lembi mitralici e la conseguente incapacità a generare il movimento sistolico anteriore. Una dilatazione atriale sinistra o, più spesso, biatriale è una caratteristica costante dell'ES: il rimodellamento atriale riflette le elevate pressioni di riempimento del VS ma anche, verosimilmente, un processo miopatico progressivo del tessuto atriale come espressione primaria della malattia². Negli stadi più avanzati si può manifestare un interessamento del ventricolo destro, con disfunzione sistolica progressiva, che condiziona pesantemente il compenso clinico e la prognosi¹⁰.

In fase conclamata, la CMI ES è caratterizzata da uno spettro di manifestazioni non facilmente classificabili. Ciononostante, è possibile individuare due principali varianti che presentano un diverso significato soprattutto per quanto riguarda la diagnosi differenziale: una forma ipocinetico-dilatativa ed una ipocinetico-restrittiva (Figura 4).

Nei pazienti con evoluzione *ipocinetico-dilatativa* è presente aumento di volume e un rimodellamento sferico del VS; nei casi estremi può risultare difficile distinguere tra questa variante e una cardiomiopatia dilatativa primitiva. Tuttavia tale evenienza non è comune, perché la dilatazione del VS non raggiunge quasi mai i livelli osservati nelle forme dilatative primitive, e l'ipertrofia focale residua è spesso individuabile nonostante l'assottigliamento e la trasformazione fibrotica della parete^{2,10,18}. In queste forme si può osservare dilatazione dell'anulus mitralico e *tethering* dei lembi, con comparsa di insufficienza mitralica funzionale anche di grado severo¹.

Nei pazienti con evoluzione *ipocinetico-restrittiva*, il quadro è invece dominato dai gradi estremi di disfunzione diastolica, con un VS che ha dimensioni normali o ridotte ed una geometria conservata; sono presenti un evidente rimaneggiamento fibroso delle pareti ventricolari, un *pattern* restrittivo di riempimento del VS e una marcata dilatazione biatriale, quasi sempre associata a fibrillazione atriale permanente^{2,10,18,26,27} (Figura 4). Tale quadro può assomigliare molto ad una cardiomiopatia restrittiva primitiva, sia dal punto di vista morfologico che fisiopatologico; anche qui però si riesce spesso ad identificare un'ipertrofia asimmetrica che permette di porre la corretta diagnosi. In genere, si tratta comunque di pazienti con una precedente diagnosi nota di CMI, in cui il rimodellamento del VS è ben documentato nel tempo¹⁸. Nei casi che restano di dubbia attribuzione, come indicato più avanti, possono essere di riferimento l'analisi genetica e lo *screening* familiare²⁰.

EVOLUZIONE CLINICA E PROGNOSI

La comparsa delle alterazioni morfo-funzionali descritte può iniziare molto tempo prima della comparsa di sintomi congestizi, soprattutto nei pazienti giovani, e non è infrequente che reperti compatibili con una ES iniziale vengano riscontrati in pazienti oligo-asintomatici^{7,8,13,27}. In alcuni casi, la riferita assenza di sintomi riflette un progressivo adattamento dello stile di vita alle limitazioni imposte dalla cardiopatia fin dall'adolescenza, mentre in altri è veramente espressione di una capacità di sfor-

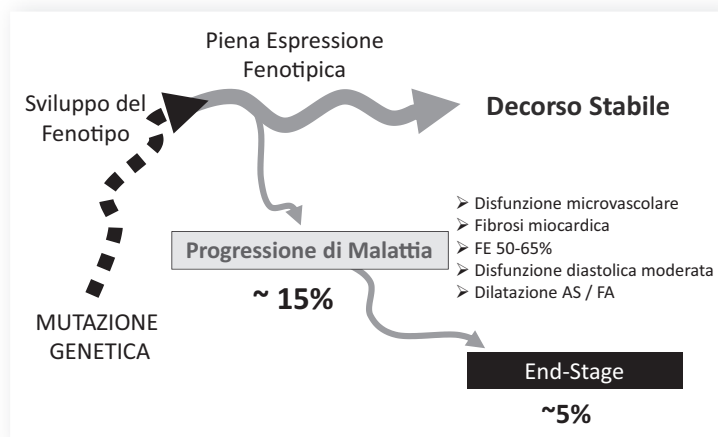


Figura 3. Evoluzione clinico-morfologica della cardiomiopatia ipertrofica. Il decorso della malattia in seguito a sviluppo del fenotipo è in genere stabile sia sul piano clinico che morfo-funzionale. In circa il 15% dei pazienti, sono evidenti fenomeni di rimodellamento e progressione di malattia, spesso in assenza di sintomi gravi. Da questo sottogruppo evolveranno i futuri casi di *end-stage* conclamato. AS, atrio sinistro; FA, fibrillazione atriale; FE, frazione di eiezione.

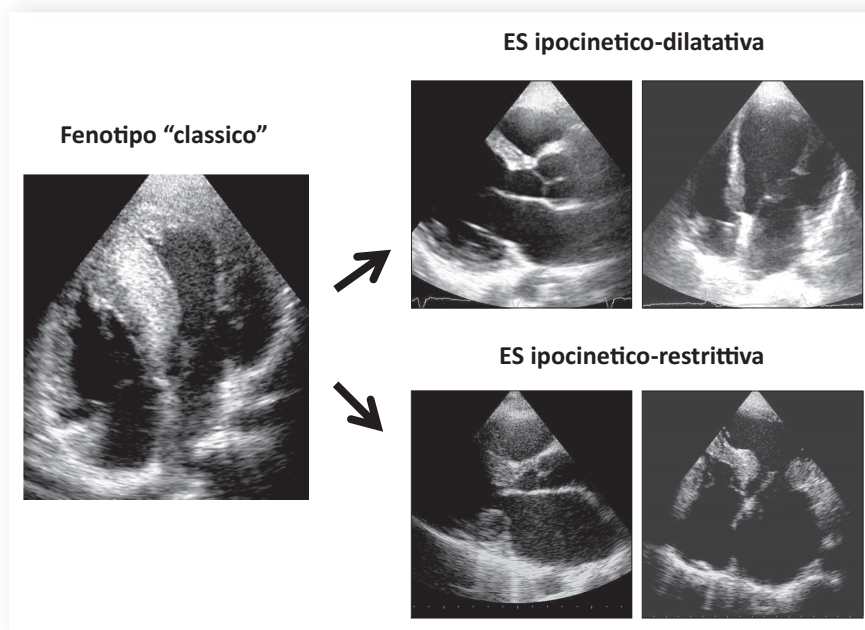


Figura 4. Espressioni morfo-funzionali dell'*end-stage* (ES). Dal fenotipo classico della cardiomiopatia ipertrofica, l'evoluzione ES può comportare il rimodellamento verso un intero spettro di manifestazioni morfo-funzionali, ai cui estremi si ritrovano le varianti che possono essere definite *ipocinetico-dilatativa* (pannelli superiori; donna di 56 anni, follow-up 26 anni, classe NYHA III), caratterizzata da aumento di volume e rimodellamento sferico del ventricolo sinistro, a volte con dilatazione dell'anulus mitralico e insufficienza mitralica funzionale; e *ipocinetico-restrittiva* (pannelli inferiori; donna di 48 anni, follow-up 19 anni, sottoposta a trapianto per scompenso refrattario), dominata da gradi estremi di disfunzione diastolica, con un ventricolo sinistro che ha dimensioni normali o ridotte e una marcata dilatazione biatriale, quasi sempre associata a fibrillazione atriale permanente.

zo preservata. In genere, tuttavia, un approfondimento diagnostico con test cardiorespiratorio e dosaggio dei peptidi natriuretici è in grado di evidenziare i segni di uno scompenso latente¹.

Nel tempo, il deterioramento funzionale si riflette sul piano clinico con la comparsa di astenia, dispnea ingravescente, fibrillazione atriale, aritmie ventricolari e complicanze cardioemboliche, fino allo scompenso congestizio^{2,10-12,18,28}. La progressione di malattia può essere estremamente lenta e graduale, ma esistono pazienti in cui il decorso è molto rapido, e il compenso clinico può deteriorarsi acutamente a causa di fattori precipitanti quali l'esordio di fibrillazione atriale, infarti miocardici a coronarie indenni o la comparsa di comorbidità, quali una coronaropatia aterosclerotica^{2,28-30}. Dalla prima comparsa di scompenso congestizio, la progressione di malattia può essere sufficientemente rapida da ridurre a pochi mesi la finestra temporale di un possibile ricorso al trapianto cardiaco^{14,28}.

Una volta comparsa l'ES conclamata, pur con le ambiguità legate a tale definizione, la prognosi dei pazienti con CMI è francamente sfavorevole. La mortalità riportata è del 10% all'anno e può raggiungere il 50% nei casi avanzati con dilatazione ventricolare e valori particolarmente bassi di frazione di eiezione^{1,10-12}. Le cause di morte più frequenti sono rappresentate dallo scompenso cardiaco e dalle sue complicanze (prima fra tutte l'ictus cardioembolico)³¹. Tuttavia, è importante ricordare che nei pazienti con ES, anche quando il compenso clinico appare buono e il decorso è relativamente stabile, è presente un rischio di morte improvvisa aritmica molto elevato^{10,32}.

L'ecocardiografia rappresenta uno strumento essenziale per cogliere eventuali cambiamenti morfo-funzionali durante il fol-

low-up e identificare precocemente un'evoluzione ES, soprattutto nei pazienti oligo-asintomatici. I principali parametri da valutare in modo seriato, oltre la funzione sistolica, sono le dimensioni atriali, il *pattern* diastolico e le pressioni polmonari³³. Un volume atriale sinistro aumentato, oltre ad essere un parametro indiretto dell'aumento delle pressioni di riempimento del VS, è un predittore prognostico indipendente per scompenso³³. Per una corretta valutazione della funzione diastolica nei pazienti con CMI è necessario integrare lo studio della velocità del flusso mitralico, delle vene polmonari e del Doppler tissutale poiché questi fattori presi singolarmente sono a volte ingannevoli in questa patologia³³⁻³⁵. Da notare tuttavia che un recente studio ha ridimensionato anche la validità del rapporto E/e' nel valutare le pressioni di riempimento del VS³⁵.

La distribuzione dell'ipertrofia e della fibrosi nei pazienti con CMI è classicamente regionale e asimmetrica. Tale disomogeneità strutturale si riflette anche sul piano funzionale, durante tutto il ciclo cardiaco^{36,37}. I recenti progressi delle metodiche di Doppler tissutale, con l'introduzione di nuove metodologie quali lo *strain/strain rate* e lo *speckle tracking*, consentono oggi di valutare il grado di rimodellamento e di disfunzione regionale del VS nei pazienti con CMI e potrebbero aiutare ad identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di progressione di malattia^{33,37}.

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Ad oggi non esiste un approccio terapeutico basato sulle evidenze nei pazienti con CMI ES, per la quasi totale assenza di stu-

di sistematici sull'argomento. Il trattamento si basa in genere sulle linee guida per lo scompenso, adattate in chiave largamente empirica alle esigenze specifiche dei pazienti con CMI, sulla base di esperienze personali, casi clinici o piccoli studi di coorte¹. Tale situazione non può essere considerata soddisfacente, anche perché le caratteristiche dello scompenso sistolico nella CMI sono molto diverse da quelle che caratterizzano le forme dilatative primitive o post-ischemiche¹. Nei pazienti con CMI, una frazione di eiezione <50% rappresenta già una disfunzione sistolica avanzata, ed anche valori tra il 50% e il 65% devono essere guardati con sospetto, soprattutto se associati a un *pattern* diastolico pseudo-normalizzato o restrittivo, evidenza di fibrosi intramurale alla risonanza magnetica, marcata dilatazione atriale sinistra e storia di fibrillazione atriale⁸. Per questo, il *timing* di scelte terapeutiche, quali l'inizio del trattamento farmacologico "classico" dello scompenso o della resincronizzazione ventricolare, non può basarsi sui criteri standard sviluppati per altre patologie più diffuse. Tale approccio porta sistematicamente alla sottovalutazione del grado di compromissione del VS nella CMI e ad un ritardo nell'istituzione di terapie potenzialmente utili per bloccare o ritardare la progressione di malattia³⁸⁻⁴¹.

La terapia farmacologica della CMI ES non differisce da quella canonica dello scompenso sistolico da altra causa¹. In particolare, la possibilità che inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o sartani possano precipitare o peggiorare un'ostruzione dinamica subaortica in questi pazienti è molto ridotta e non costituisce in genere un problema come per la CMI a funzione sistolica preservata. Nel futuro, tuttavia, è auspicabile che si possa ricorrere a terapie preventive in grado di modificare il substrato fisiopatologico stesso dell'ES⁶. Ad esempio, sia il nebivololo che il perindopril si sono dimostrati capaci di influire positivamente sulla funzione microvascolare, rispettivamente nella cardiomiopatia dilatativa idiopatica³⁸ e nell'ipertrofia legata a ipertensione³⁹. Inoltre, studi preclinici hanno mostrato come lo spironolattone abbia un potenziale ruolo nell'attenuare il meccanismo di sviluppo di fibrosi intramiocardica nei modelli animali di CMI^{40,41}. Infine, farmaci metabolici come la ranolazina⁴² e la perexilina⁴³ sono potenzialmente in grado di migliorare il profilo energetico del miocardio e di svolgere un ruolo importante nel trattamento a lungo termine dei pazienti con CMI.

Come abbiamo visto, la diagnosi di ES rappresenta una potenziale indicazione al defibrillatore cardiaco impiantabile^{1,10}. Tale indicazione si basa sulla prognosi sfavorevole di questo sottogruppo di pazienti, che in una percentuale sostanziale di casi è imputabile ad aritmie ventricolari in pazienti con decorso relativamente stabile, e non a scompenso refrattario. A questo proposito, va aggiunto che esistono esperienze aneddotiche ma promettenti sull'impiego di stimolazione biventricolare in pazienti con CMI ES⁴⁴, che prospettano l'ipotesi di una più ampia indicazione a tale trattamento in questo sottogruppo, potenziando il beneficio atteso dal semplice defibrillatore impiantabile. Non esistono tuttavia criteri affidabili per l'identificazione dei *responder*. È bene ricordare che, nei pazienti ES in cui si renda necessario il *pacing* per problemi bradiaritmici, una sti-

molazione biventricolare può prevenire il deterioramento della diastole legato a stimolazione DDD, che è spesso marcato in questi pazienti⁴⁵.

Il trapianto cardiaco viene impiegato in meno dell'1% dei pazienti con CMI ES, con buoni risultati a medio termine¹⁴. Come per altre condizioni associate a scompenso cardiaco refrattario, l'impiego di un'assistenza meccanica ventricolare può rappresentare in questi pazienti sia un ponte al trapianto che una "*destination therapy*"⁴⁶. Tuttavia, l'impianto di questi dispositivi può essere tecnicamente difficile, a causa delle ridotte dimensioni del VS, e l'esperienza clinica è ancora molto limitata. Infine, come per altre cardiomiopatie, esiste la teorica indicazione al "*bridge-to-recovery*"⁴⁶, che resta tuttavia da dimostrare nei pazienti con CMI ES.

CONCLUSIONI

Nel variegato spettro di malattia della CMI, il sottogruppo con progressione verso l'ES rappresenta probabilmente quello più impegnativo sul piano del trattamento, che resta troppo spesso palliativo ed empirico. La progressione di malattia è spesso identificabile in stadi precoci e permette interventi preventivi a lungo termine, ma questa resta a tutt'oggi un'opportunità perduta. Se è vero che studi clinici specifici per questa patologia sono molto impegnativi sul piano logistico, le ipotetiche difficoltà organizzative non possono più rappresentare un valido pretesto nel 2011: una collaborazione tra i grandi centri internazionali è oggi potenzialmente in grado di arruolare centinaia di pazienti in trial clinici e di fornire risposte adeguate ai pazienti con CMI in un futuro non lontano.

RIASSUNTO

Una delle complicanze più temibili della cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è rappresentata dallo scompenso cardiaco progressivo, associato a marcato rimodellamento ventricolare sinistro e a disfunzione sistolico-diastolica. Tale evoluzione, in mancanza di un termine migliore, viene generalmente definita "*end-stage*" (ES). Nell'ultimo decennio abbiamo cominciato a comprendere meglio i meccanismi che guidano l'evoluzione da un ventricolo sinistro iperdinamico ai quadri drammatici dell'ES nei pazienti con CMI. D'altra parte, molti restano ancora gli aspetti oscuri di tale evoluzione clinica, a cominciare dalle possibili strategie di prevenzione e trattamento. Alla luce dei lavori più recenti, è particolarmente attuale porre l'accento su questo aspetto, che può risultare di difficile inquadramento soprattutto negli stadi precoci, in cui la funzione sistolica è relativamente conservata e gli elementi di sospetto sono sfumati. Tuttavia, è proprio in questa fase che il trattamento è in grado di interferire con l'evoluzione della malattia verso l'ES e lo scompenso. La possibilità di un'identificazione precoce del paziente con progressione di malattia apre la strada a strategie di prevenzione che potrebbero cambiare in modo rilevante la storia naturale della malattia in questo impegnativo sottogruppo di pazienti con CMI.

Parole chiave. Cardiomiopatia ipertrofica; Disfunzione sistolica; Microcircolo; Prognosi; Risonanza magnetica; Scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2003;42:1687-713.
2. Olivetto I, Girolami F, Nistri S, et al. The many faces of hypertrophic cardiomyopa-

- thy: from developmental biology to clinical practice. *J Cardiovasc Transl Res* 2009;2:349-67.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
 4. Nistri S, Olivotto I, Girolami F, Torricelli F, Cecchi F, Yacoub MH. Looking for hypertrophic cardiomyopathy in the community: why is it important? *J Cardiovasc Transl Res* 2009;2:392-7.
 5. Cecchi F, Olivotto I, Betocchi S, et al. The Italian Registry for hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide survey. *Am Heart J* 2005;150:947-54.
 6. Yacoub MH, Olivotto I, Cecchi F. "End-stage" hypertrophic cardiomyopathy: from mystery to model. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:232-3.
 7. Maron MS, Olivotto I, Maron BJ, et al. **The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2009;54:866-75.**
Una recente rivisitazione dei meccanismi e delle conseguenze dell'ischemia microvascolare nella cardiomiopatia ipertrofica.
 8. Olivotto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:261-7.
 9. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:1339-44.
 10. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. **Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2006;114:216-25.**
Una delle più complete descrizioni cliniche e prognostiche dell'end-stage nella cardiomiopatia ipertrofica.
 11. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:920-5.
 12. Biagini E, Coccio F, Ferlito M, et al. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors, and prognostic implications in pediatric and adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1543-50.
 13. Olivotto I, Cecchi F, Gistri R, et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1043-8.
 14. Biagini E, Spirito P, Leone O, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:387-92.
 15. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:104-10.
 16. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet* 2003;19:263-8.
 17. Ferrantini C, Belus A, Piroddi N, Scellini B, Tesi C, Poggesi C. **Mechanical and energetic consequences of HCM-causing mutations. J Cardiovasc Transl Res 2009;2:441-51.**
Rassegna delle conseguenze fisiopatologiche di mutazioni sarcomeriche nei modelli animali e nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica.
 18. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. **Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. J Am Coll Cardiol 2010;55:1444-53.**
In questo lavoro vengono presentati alcuni pedigree particolarmente rappresentativi della progressione end-stage, in pazienti con genotipi complessi.
 19. Kavantzias NG, Lazaris AC, Agapitos EV, Nanas J. Histological assessment of apoptotic cell death in cardiomyopathies. *Pathology* 2000;32:176-80.
 20. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:630-8.
 21. Baucé B, Nava A, Boffagna G, et al. Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 2010;7:22-9.
 22. Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejtchvaporn C, Rahman S, Hanna MG, Elliot P. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. *Eur J Heart Fail* 2010;12:114-21.
 23. Tsoutsman T, Kelly M, Ng DCH, et al. Severe heart failure and early mortality in a double-mutation mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;117:1820-31.
 24. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;349:1027-35.
 25. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999;281:650-5.
 26. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:1727-31.
 27. Pinamonti B, Merlo M, Nangah R, et al. The progression of left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in hypertrophic cardiomyopathy: clinical and prognostic significance. *J Cardiovasc Med* 2010;11:669-77.
 28. Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010;31:2111-23.
 29. Di Donna P, Olivotto I, Delcrè SD, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace* 2010;12:347-55.
 30. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:2342-8.
 31. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:301-7.
 32. Kawarai H, Kajimoto K, Minami Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Risk of sudden death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011;17:459-64.
 33. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:473-98.
 34. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;116:2702-8.
 35. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, et al.; Working Group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:7.
 36. Betocchi S, Hess OM, Losi MA, Nonogi H, Kräyenbühl HP. Regional left ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;88:2206-14.
 37. Ghio S, Revere M, Mori F, et al. Regional abnormalities of myocardial deformation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlations with delayed enhancement in cardiac magnetic resonance. *Eur J Heart Fail* 2009;11:952-7.
 38. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:319-24.
 39. Neglia D, Fommei E, Varela-Carver A, et al. Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension. *J Hypertens* 2011;29:364-72.
 40. Tsybouleva N, Zhang L, Chen S, et al. Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between

the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:1284-91.

41. Marian AJ. Experimental therapies in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2009;2:483-92.

42. Rastogi S, Sharov VG, Mishra S, et al. Ranolazine combined with enalapril or metoprolol prevents progressive LV dysfunction and remodeling in dogs with moderate heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H2149-H2155.

43. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, et al. **Metabolic modulator perhexiline cor-**

rects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;122:1562-9.

Uno dei pochi studi pilota metodologicamente ben condotti che abbia valutato un trattamento specifico per la cardiomiopatia ipertrofica.

44. Ashrafian H, Mason MJ, Mitchell AG. Regression of dilated-hypokinetic hypertrophic cardiomyopathy by biventricular cardiac pacing. *Europace* 2007;9:50-4.

45. Tarumi T, Takebayashi S, Fujita M, Nakano T, Ito M, Yamakado T. Pacing tachy-

cardia exaggerates left ventricular diastolic dysfunction but not systolic function and regional asynergy or asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2010;12:1308-15.

46. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. **Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873-84.**

Il primo studio che mostra la potenziale reversibilità dello scompenso cardiaco nei pazienti con cardiomiopatie in trattamento con assistenza ventricolare sinistra meccanica.