

COME EVITARE ERRORI DIAGNOSTICI POTENZIALMENTE FATALI NELLA DIAGNOSI DI CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

P. Spirito

Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova

Introduzione

La cardiomiopatia ipertrofica è la cardiopatia genetica familiare più frequente (1/500-1/1000), ed è anche la più frequente causa di morte improvvisa nei giovani e negli atleti (1). La cardiomiopatia ipertrofica è causata da mutazioni su 10 diversi geni che codificano proteine del sarcomere cardiaco. Gli aspetti morfologici e funzionali della malattia includono ipertrofia ventricolare sinistra marcata ed asimmetrica, cavità del ventricolo sinistro non dilatata, e 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 (1,2). Ad esempio, negli Stati Uniti la cardiomiopatia ipertrofica è la causa più frequente di morte negli atleti, ed il rischio di morte in questa malattia è aumentato dall'attività fisica intensa. Quindi, in pazienti giovani, una mancata diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica può avere conseguenze catastrofiche, anche perché il defibrillatore impiantabile ha dimostrato di essere particolarmente efficace nel prevenire la morte improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (3). In questo capitolo vengono discussi i criteri di diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica.

Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma è anormale nella grande maggioranza dei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica (1,2). Inoltre, molti famigliari di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica che sono portatori del difetto genetico responsabile della malattia possono dimostrare alterazioni elettrocardiografiche in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'ecocardiogramma. Quindi, nel sospetto di cardiomiopatia ipertrofica, è importante iniziare la valutazione strumentale con l'esame dell'elettrocardiogramma.

Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ed ipertrofia sull'ecocardiogramma, le alterazioni elettrocardiografiche sono caratterizzate da aspetti

variabili, ma sono solitamente molto evidenti e possono includere un marcato aumento del voltaggio dell'onda R, onde Q strette e profonde nelle derivazioni periferiche od in V4-V6, ed importanti alterazioni della fase della ripolarizzazione con negativizzazione del tratto ST e/o profonde onde T negative. Nei famigliari di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica che sono portatori del difetto genetico, ma non hanno ipertrofia ventricolare sinistra identificabile con l'ecocardiogramma, le alterazioni elettrocardiografiche sono solitamente meno marcate; tuttavia, possono essere sufficientemente evidenti da far sospettare la presenza del difetto genetico. Le alterazioni includono un aumento di voltaggio dell'onda R, più frequentemente nelle derivazioni anteriori, uncinature sulla branca ascendente dell'onda R, o sull'onda S (in V1-V2), ed anormalità della fase di ripolarizzazione.

Ecocardiogramma

La diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica viene stabilita dalla dimostrazione ecocardiografica di un ventricolo sinistro ipertrofico e non-dilatato in assenza di altre malattie cardiovascolari capaci di produrre una ipertrofia ventricolare sinistra di simile entità. Una ostruzione dinamica all'eiezione è presente in condizioni basali nel 20-25% dei pazienti, e può essere indotta con manovra di Valsalva nel 40-50% dei pazienti. L'ostruzione è causata dallo spostamento dei lembi mitralici nel tratto di efflusso durante la sistole (1,2).

Tuttavia, gli aspetti morfologici di ipertrofia ventricolare sinistra simili a quelli della cardiomiopatia ipertrofica possono essere identificati con l'ecocardiogramma anche i pazienti con malattie genetiche diverse dalla cardiomiopatia ipertrofica. In anni recenti, la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra asimmetrica è stata documentata in pazienti con glicogenosi famigliari quali la malattia di Danon e la glicenosi dovuta a mutazioni sul gene che codifica la gamma 2 subunità regolatoria della AMP chinasi (gene PRKAG2). La malattia di Danon può essere sospettata in pazienti maschi giovani (< 30 anni) con marcata ipertrofia simmetrica del ventricolo sinistro e pre-eccitazione sull'elettrocardiogramma, e la

glicogenosi dovuta a mutazioni sul gene PRKAG2 può essere sospettata in pazienti giovani con ipertrofia ventricolare sinistra e blocco atrio-ventricolare sull'elettrocardiogramma. Tuttavia, pazienti affetti da glicogenosi associate a marcata ipertrofia ventricolare sinistra sono molto rari. Una ipertrofia ventricolare sinistra simile a quella della cardiomiopatia ipertrofica può essere anche identificata in pazienti in età pediatrica con la sindrome di Noonan o la atassia di Friedreich, od in pazienti con malattia di Anderson Fabry. Quest'ultima forma è causata da una deficienza legata al cromosoma X dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi ed è solitamente associata ad ipertrofia ventricolare sinistra lieve ed asimmetrica. Altre cardiomiopatie associate ad immagini ecocardiografiche di ipertrofia ventricolare sinistra e che possono porre problemi di diagnosi differenziale con la cardiomiopatia ipertrofica includono l'amiloidosi cardiaca e la non-compaction del ventricolo sinistro (1,2).

Quindi, in alcuni pazienti, la documentazione ecocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra non secondaria ad ipertensione arteriosa o stenosi aortica può non essere sufficiente per una diagnosi certa di cardiomiopatia ipertrofica. La diagnosi clinica di cardiomiopatia ipertrofica deve essere basata su una attenta valutazione ecocardiografica della entità e distribuzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, del quadro clinico generale del paziente (inclusa l'età ed aspetti clinici compatibili con sindromi pediatriche), e degli aspetti elettrocardiografici.

Risonanza magnetica nucleare (MRI)

In una minoranza di pazienti con anomalie dell'elettrocardiogramma che suggeriscono la probabile presenza di una cardiomiopatia ipertrofica, l'ecocardiogramma può non riuscire ad identificare i segmenti ipertrofici a causa di immagini tecnicamente inadeguate, o perché l'ipertrofia è confinata in segmenti del ventricolo sinistro non adeguatamente visualizzati dagli ultrasuoni, come la parete laterale o l'apice del ventricolo sinistro. In questi pazienti, le immagini del cuore ad alta risoluzione ottenute con la risonanza magnetica sono particolarmente utili

nello stabilire la diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica (4).

Screening genetico

In anni recenti, l'analisi del DNA è divenuto il metodo definitivo per la diagnosi di molte malattie genetiche. La cardiomiopatia ipertrofica è causata da mutazioni su 10 diversi geni che codificano proteine del sarcomere cardiaco. Mutazioni sulla catena pesante beta della miosina e sulla proteina C che lega la miosina sono presenti in oltre il 70% dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica in cui il difetto genetico viene identificato (1,2). Tuttavia, il difetto genetico responsabile della malattia viene identificato solo nel 50-60% dei pazienti, probabilmente perché altri geni non ancora noti possono causare la cardiomiopatia ipertrofica, ed anche perché una minoranza di pazienti con aspetti ecocardiografici suggestivi di cardiomiopatia ipertrofica sono probabilmente affetti da altre malattie genetiche. Gli altri geni noti come responsabili della malattia includono i geni che codificano: la troponina T, la troponina I, l'alfa-tropomiosina, le catene leggere regolatrici e le catene leggere essenziali della miosina, l'alfa-actina, la titina, e la catena pesante alfa della miosina. Quindi, lo screening del DNA in questa malattia rimane complesso, richiede molto tempo, ed è sostanzialmente confinato a pochi laboratori a scopo di ricerca. In alcuni laboratori, lo screening genetico per la cardiomiopatia ipertrofica viene eseguito nei geni più frequentemente responsabili della malattia. Nel Laboratorio di Genetica dell'Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, lo screening genetico per la cardiomiopatia ipertrofica viene eseguito sul gene della catena pesante beta della miosina, il gene della proteina C che lega la miosina, ed il gene della troponina T. In bambini ed adulti con ipertrofia ventricolare sinistra ed aspetti ecocardiografici e clinici che fanno sospettare la possibile presenza di una malattia genetica diversa dalla cardiomiopatia ipertrofica, la diagnosi definitiva è esclusivamente basata sull'identificazione del difetto molecolare causale della malattia.

Bibliografia

- 1) Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH 3rd, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED; Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee 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; 42:1687-1713

2) Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 2006; 332:1251-1255.

3) Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas T, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G, Mark

Estes NAM, Favale S, Piccininno M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Prevention of sudden cardiac death and selection of patients for implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405-412

Rickers C, Wilker NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, Weil J, Zenovich AG, Maron BJ. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:855-861