

Update cardiomiopatie

- Dilatativa senza dilatazione: esiste
B. Pinamonti
- Quando pensare alla malattia di Anderson-Fabry?
G. Limongelli
- Miocardio non compattato: sopra o sottovalutato?
G. Corrado
- Valutazione clinica delle mucopolisaccaridosi
R. Parini
- Cardiomiopatia del peripartum: update
D. Degli Esposti

DILATATIVA SENZA DILATAZIONE: ESISTE

*Bruno Pinamonti, Marta Gigli, Davide Stolfo, Marco Merlo
Giulia Barbati, Gianfranco Sinagra
SC Cardiologia, AOU Ospedali Riuniti - Trieste*

Introduzione

Nel 1985 Keren e coll.¹, allo scopo di iniziare a colmare le lacune nella classificazione delle cardiomiopatie (CMP), hanno descritto una CMP caratterizzata da significativa disfunzione sistolica ventricolare sinistra con camera solo modestamente dilatata e sintomatologia clinica caratteristica della cardiopatia end-stage (classe NYHA III-IV), definendola mildly dilated cardiomyopathy (MDCM): dei 103 pazienti sottoposti a trapianto presi in considerazione, 10 si presentavano con dilatazione ventricolare borderline, 5 dei quali studiati con ecocardiografia. L'inserimento nello studio richiedeva l'assenza di comorbidità e la possibilità di reperire sia materiale biotipico ben conservato, sia dati clinici ed anamnestici preoperatori. Dai prelievi biotipici effettuati subito dopo l'espanto non erano emersi dati significativi che giustificassero la severità della patologia cardiaca che contrastava con la scarsa dilatazione ventricolare, in quanto la perdita miofibrillare, valutata con microscopia classica ed elettronica, risultava proporzionata al grado di dilatazione, a prescindere dalla sintomatologia clinica.

Con lo scopo di approfondire queste patologia lo stesso gruppo di autori ha valutato in un lavoro successivo² il decorso clinico di 20 pazienti con MDCM reclutati tra il Bikur Cholin Hospital e lo Stanford University Hospital, allo scopo di determinare eventuali fattori prognostici. I pazienti inclusi presentavano una cardiomiopatia ipocinetica "idiopatica" con insufficienza cardiaca grave e frazione di eiezione inferiore al 30%, in assenza sia delle caratteristiche della forma restrittiva che di quella dilatativa. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a trattamenti farmacologici a base di digossina, diuretici e vasodilatatori, a cui venivano associati ace inibitori in cinque soggetti, terapia antiaritmica in tre, anticoagulanti in quattro e beta bloccanti in uno. Ricordiamo che l'uso dei beta bloccanti nell'insufficienza cardiaca si è infatti diffuso massivamente negli anni novanta rivoluzionando la terapia farmacologica di tali pazienti. Nella CMP dilatativa (DCM) tradizionale si è sempre posta l'attenzione al grado di dilatazione ventricolare come principale dato predittivo per il successivo outcome di malattia, ma con la descrizione della MDCM questo criterio è divenuto non più affidabile, mentre emerge invece come il deterio-

ramento emodinamico e della funzione sistolica, a parità di trattamento farmacologico, abbia maggior rilevanza a scopo prognostico^{3,4}.

La parzialità della dilatazione ventricolare come criterio predittivo è stata valutata anche da studi successivi, in particolare agli inizi degli anni novanta Gavazzi e coll. hanno effettuato un'analisi dello spettro delle dimensioni ventricolari nella DCM allo scopo di valutare il significato clinico e prognostico della dilatazione ventricolare⁵.

I 144 pazienti presi in considerazione sono stati divisi in due gruppi, a seconda che la dilatazione ventricolare – valutata come diametro telediastolico all'M-mode - fosse inferiore (MDCM) o superiore (DCM) a 15% rispetto al valore superiore del range di normalità ed in entrambi i gruppi sono stati utilizzati piani terapeutici simili. Nonostante il diverso grado di dilatazione è emerso che le curve di sopravvivenza dei due gruppi erano quasi sovrapponibili con uguale incidenza di mortalità per causa cardiaca e trapianto in entrambe le categorie. In questo lavoro, come in altri, viene descritta come un gruppo eterogeneo che comprende sia i pazienti in uno stadio iniziale di DCM che coloro in cui una modesta dilatazione corrisponde ad un'insufficienza cardiaca severa; sarebbe quindi necessario porre ulteriori paletti allo scopo di distinguere queste due possibilità. In ulteriori lavori sulle MDCM⁶ questa patologia viene descritta come un particolare sottogruppo di DCM la cui prognosi viene influenzata dalla compromissione emodinamica e dalla dilatazione atriale nonostante una lieve dilatazione ventricolare⁷.

Pur essendoci numerosi e recenti studi sulla DCM, sulla MDCM restano molti quesiti aperti, sia per quanto riguarda la sua effettiva definizione come entità clinica, sia per quanto riguarda la sua storia naturale e le sue possibili specifiche caratteristiche genetiche e di familiarità. Inoltre gli studi sulle MDCM sono precedenti alle innovazioni e modificazioni terapeutiche e diagnostiche che hanno rivoluzionato l'approccio alla patologia.

In particolare, sulla base degli studi fino ad ora eseguiti non emerge in modo chiaro se rappresenti un'entità clinica a sè stante con caratteristiche e prognosi peculiari o se si tratti di casi di DCM individuati in fase precoce.

Esperienza personale

Dall'analisi dei dati del Registro Cardiomiopatie di Trieste abbiamo cercato di fare chiarezza in merito, alla luce delle innovazioni terapeutiche e diagnostiche che sono state sviluppate negli anni successivi agli studi pubblicati.

La popolazione in esame è rappresentata dai pazienti affetti da DCM (frazione d'eiezione del ventricolo sinistro < 50%) valutati presso il nostro centro dal

1 gennaio 1988 al 31 dicembre 2008. I pazienti sono stati distinti in 2 gruppi in base al volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato per superficie corporea valutato all'eco bidimensionale con il metodo dei dischi biplano. I pazienti con MDCM - definita in presenza allo studio basale di un volume telediastolico $\leq 86 \text{ ml/m}^2$ - sono stati confrontati dal punto di vista delle caratteristiche e della prognosi con gli altri pazienti (DCM classica; volume telediastolico indicizzato $>86 \text{ ml/m}^2$) reclutati nello stesso periodo. Il cut-off di volume ventricolare è stato scelto in base ai dati di Letteratura⁸.

L'end-point prognostico primario della nostra analisi è rappresentato da mortalità totale o trapianto cardiaco urgente (D/HTx). Sono stati considerati inoltre 2 end points secondari: 1) morte per scompenso cardiaco o trapianto cardiaco urgente (DHF/HT); 2) morte improvvisa, aritmie ventricolari maggiori ed interventi appropriati del ICD (SD/MVA). L'indicazione al trapianto è stata presa in considerazione nei pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria che richiedeva trattamento inotropo e/o supporto meccanico.

La morte improvvisa (SD) è stata definita come morte immediata o morte entro 1 ora dalla comparsa dei sintomi o durante il sonno in pazienti con classe funzionale stabile NHYA I-II-III.

Le aritmie ventricolari maggiori considerate sono state la fibrillazione/flutter ventricolare o la tachicardia ventricolare sostenuta (con instabilità emodinamica o durata superiore ai 30 secondi).

659 pazienti DCM arruolati nel Registro Cardiomiopatie di Trieste sono stati inclusi nell'analisi e seguiti per un periodo medio di 123 mesi (range interquartile 66-193). Di questi, 252 (38%) pazienti avevano criteri per MDCM. Come mostrato nella figura 1, il numero di pazienti MDCM è aumentato progressivamente negli anni in maniera significativa.

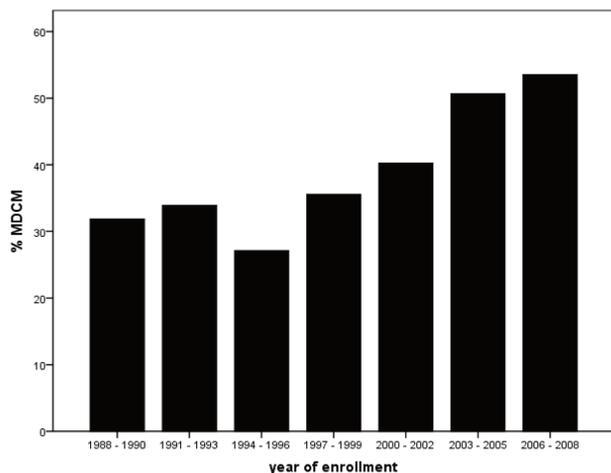


Fig. 1 Reclutamento dei pazienti MDCM degli ultimi 20 anni. Il numero percentuale di pazienti con diagnosi di MDCM rispetto al totale delle DCM aumenta progressivamente dal 1988 al 2008. p tra i gruppi <0.001

Le caratteristiche al basale delle popolazioni MDCM e DCM “classiche” sono riassunte nella Tab. 1. Rispetto ai pazienti con DCM classica, quelli con MDCM erano caratterizzati da uno stadio meno avanzato di malattia, come suggerito dalla durata più breve dei sintomi e dalla classe NYHA più bassa. Anche i principali parametri strumentali quali frazione di eiezione, pattern restrittivo, presenza di insufficienza mitralica significativa, dilatazione atriale sinistra e blocco di branca sinistra erano significativamente meno rappresentati nel gruppo MDCM.

Tab. 1 Caratteristiche al basale dei pazienti MDCM e non-MDCM

	MDCM 252 pz (28%)	DCM “classica” 407 pz (62%)	p
Età (anni)	45 (36-54)	45 (34-55)	0.941
Sesso maschile, n (%)	165 (66%)	312 (78%)	0.002
Durata mediana di insufficienza cardiaca (mesi) Prima della diagnosi	1 (0-6)	2 (0-10)	<0.001
SBP (mmHg)	130 (115-140)	120 (110-135)	0.008
Frequenza cardiaca (bpm)	74 (66-85)	76 (70-88)	0.081
NYHA III-IV (%)	39 (16%)	121 (30%)	<0.001
Creatinina sierica (mg/dl)	1.06 (0.9-1.2)	1.1 (1-1.2)	0.041
Familiarità (%)	56 (23%)	75 (19%)	0.257
Ritmo sinusale (%)	219 (89%)	366 (92%)	0.210
LBBB (%)	57 (23%)	143 (36%)	<0.001
LVEF (%)	36±9	30±12	<0.001
LVEF ≤35%	108 (43%)	307 (75 %)	<0.001
LVEDDI (mm/m²)	33±5	38±6	<0.001

LVESDI (mm/m²)	27±5	32±6	<0.001
LVEDVI (ml/m²)	69±13	118±37	<0.001
LVESVI (ml/m²)	44±12	86±36	<0.001
LAAI (cm²/m²)	12± 4	15± 4	<0.001
IM significativa (%)	50 (21%)	178 (45%)	<0.001
RFP (%)	39 (19%)	125 (34%)	<0.001
Beta-bloccanti (%)	207 (82%)	335 (82%)	0.957
ACE-inibitori-ARBs (%)	228 (91%)	377 (93%)	0.327
Antagonisti del recettore per l'aldosterone (%)	8 (3%)	30 (8%)	0.023
Diuretici (%)	102 (41%)	215 (53%)	0.002
Digitalici (%)	111 (44%)	278 (68%)	<0.001
Durata QRS (ms)	100 (80-120)	100 (80-140)	0.004
VEB>1000 battiti (%)	72 (39%)	129 (40%)	0.869
Coppie ventricolari(%)	32 (18%)	72 (23%)	0.270
VT>5 battiti(%)	42 (25%)	86 (28%)	0.581
Impianto ICD – CRT (%)	29 (12%)	82 (20%)	0.004

I valori sono espressi come media ± DS (Deviazione Standard) o media con range interquartile e con percentuale (%)

Abbreviazioni: ACE= enzima convertitore dell'angiotensina; ARB= bloccanti del recettore per l'angiotensina; CRT= terapia di risincronizzazione; DBP= pressione diastolica; FMR= rigurgito mitralico funzionale; FU= follow-up; Hb= emoglobina; HF= insufficienza cardiaca; ICD= defibrillatore impiantabile; LAAI= area atriale sinistro indicizzata; LADI= diametro atriale sinistro indicizzato; LBBB= blocco di branca sinistra; LVEDDI= diametro telediastolico ventricolare sinistro indicizzato; LVEDVI= volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato; LVEF= frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVESDI= diametro telesistolico ventricolare sinistro indicizzato; LVESVI= volume telesistolico ventricolare sinistro indicizzato; MDCM= cardiomiopatia mildly dilated; NYHA= New York Heart Association; RFP= pattern di riempimento restrittivo; SBP =pressione sistolica; VEB= extrasistoli ventricolari; VT= tachicardia ventricolare

Nel corso del follow-up (Fig. 2), sia il gruppo di pazienti con MDCM che quello con DCM classica presentavano un iniziale miglioramento della sintomatologia dopo introduzione/ottimizzazione della terapia farmacologica, peggiorando poi progressivamente a lungo termine, senza significative differenze tra DCM e MDCM. In particolare, la frazione di eiezione ventricolare sinistra migliorava significativamente in entrambi i gruppi al controllo a 6 mesi - in particolare nel gruppo MDCM - tendendo quindi a peggiorare gradualmente nel follow-up a lungo termine, mentre vi era un trend di ulteriore miglioramento nei pazienti con DCM classica. A partire da 48 mesi di follow-up non vi erano più differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0.251$).

La prevalenza di insufficienza mitralica significativa (di grado moderato o severo), si riduceva significativamente solo nel gruppo con DCM classica al controllo a 12 mesi, mentre a partire dai 24 mesi di follow-up la percentuale di pazienti con insufficienza mitralica significativa era sovrapponibile nei due gruppi.

La presenza di disfunzione diastolica severa (pattern restrittivo) diminuiva precocemente in entrambi i gruppi, senza differenze statisticamente significative nei due gruppi nel corso del follow-up.

Infine, le dimensioni del ventricolo sinistro, sia per quanto riguarda il diametro che il volume telediastolici indicizzati, diminuivano significativamente al controllo a 6 mesi solo nel gruppo con DCM classica, nonostante i pazienti di tale gruppo mantenessero dimensioni significativamente maggiori nel lungo termine, rispetto al gruppo con MDCM. Al contrario, durante il follow-up 52 pazienti del gruppo MDCM (20,6%) hanno presentato un aumento progressivo delle dimensioni del ventricolo sinistro, evolvendo pertanto in DCM "classiche" ($LVEDV > 86 \text{ ml/m}^2$). Al momento dell'arruolamento, ad eccezione delle dimensioni ventricolari sinistre, non sono emerse differenze tra i pazienti che mantenevano caratteristiche MDCM rispetto a quelli che evolvevano in DCM classiche.

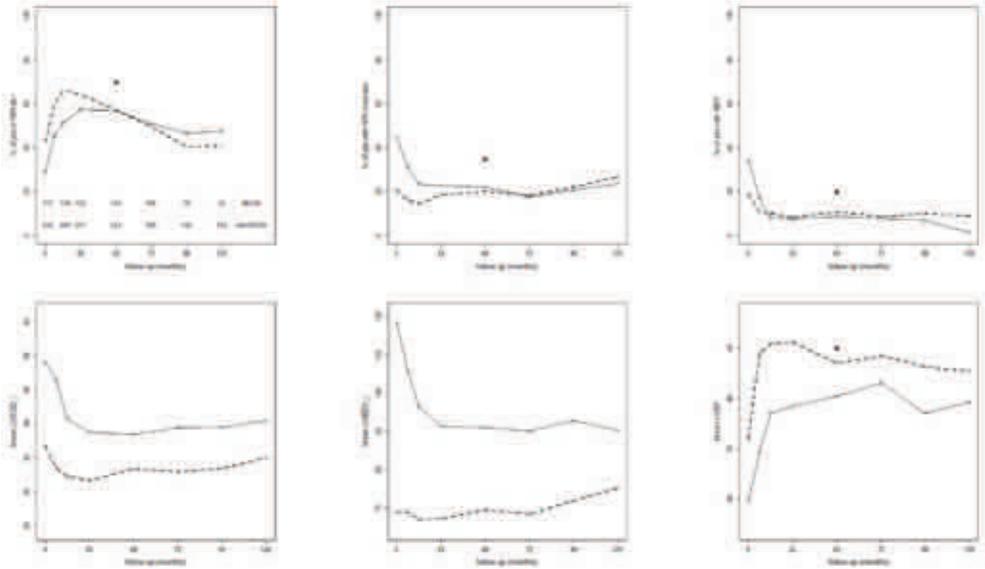


Fig. 2 Trend longitudinale delle principali caratteristiche cliniche e strumentali nei pazienti con MDCM e DCM classica nel corso del follow-up.

Linee continue= DCM classiche; linee tratteggiate= MDCM.

non più presenti differenze significative tra i due gruppi a partire dal follow-up a 48 mesi
 Abbreviazioni: LVEDDI= diametro telediastolico ventricolare sinistro indicizzato; LVEDVI= volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato; LVEF= frazione di eiezione ventricolare sinistra; MR mod-sev= rigurgito mitralico moderato-severo; RFP= pattern di riempimento restrittivo.

Come mostrato nella fig. 3 la sopravvivenza libera da trapianto a lungo termine era migliore nei pazienti con MDCM rispetto alle DCM classiche per tutti gli end-points. È interessante notare però che l'appartenenza al gruppo MDCM non è emersa come fattore protettivo indipendente per gli end points sopracitati all'analisi multivariata (Tab. 3)

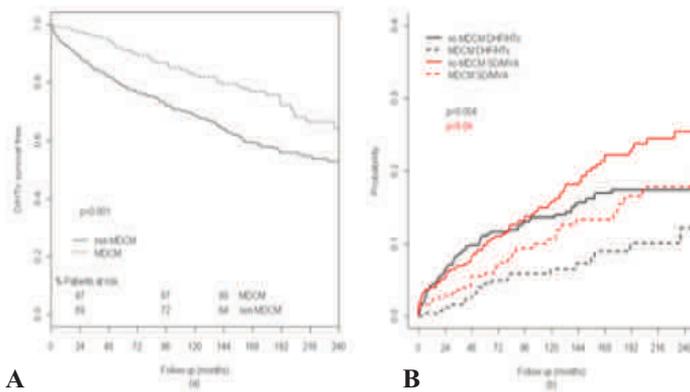


Figura 3 (a): curve Kaplan Meier: Curve di sopravvivenza libera da morte/trapianto (Txpl) nei pazienti con MDCM e DCM classica; (b): rischio di morte da insufficienza di pompa/trapianto (DHF/Txpl) e rischio di morte improvvisa/aritmie ventricolari maggiori (SD/MVA) nei 2 gruppi di pazienti.

Commenti e conclusioni

In questa analisi di una ampia coorte di pazienti affetti da DCM idiopatica, circa il 40% aveva criteri per MDCM. I dati clinico-strumentali rilevati tendono a suggerire che questo sottogruppo di pazienti è caratterizzato da uno stadio di malattia meno avanzato in termini di sintomatologia e di rimodellamento ventricolare, che si traduce in una miglior prognosi a lungo termine. Tuttavia le differenze relative alle principali caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche tra i due gruppi al basale diventavano progressivamente meno evidenti nel corso del follow-up, dimostrando un comportamento sovrapponibile nei due sottogruppi nella evoluzione a lungo termine.

Tuttavia, non si può escludere che tra gli MDCM vi siano dei casi caratterizzati da particolari genotipi con un outcome più sfavorevole ed un peggior andamento nel lungo termine, nei quali ulteriori analisi anche nei riguardi del profilo genetico potrebbero aiutare nella stratificazione prognostica. In questo senso si può ipotizzare che la presenza di una disfunzione sistolica e diastolica severa e un'elevata espressività aritmica potrebbero essere strumenti utili per identificare i fenotipi di MDCM a maggiore rischio.

Nella nostra esperienza, i pazienti con MDCM erano caratterizzati da una minor durata dei sintomi e da una classe funzionale meno avanzata, confermando l'ipotesi che si possa trattare di DCM diagnosticate precocemente. A conferma di ciò, al momento dell'arruolamento alcune caratteristiche associate tipicamente con uno stadio avanzato di malattia, come l'insufficienza mitralica funzionale, il pattern restrittivo, la severa disfunzione ventricolare sinistra e il blocco di branca sinistra, erano meno rappresentate nei pazienti MDCM.

Inoltre, anche grazie a programmi di screening familiare ben strutturati⁹, il numero di pazienti MDCM arruolati nel nostro Registro è aumentato negli anni in maniera statisticamente significativa.

Pertanto, secondo la nostra esperienza, gran parte delle MDCM sono da considerare come parte della più ampia popolazione di DCM, diagnosticate in fase precoce, piuttosto che una malattia distinta.

Ciò è ulteriormente confermato dall'andamento nel tempo dei pazienti MDCM, che tendono ad avvicinarsi alla popolazione con DCM classica per quanto riguarda le principali caratteristiche clinico-strumentali nel follow-up a lungo termine, seguendo la naturale progressione della malattia, solo rallentata, ma non arrestata, dalla terapia.

Dai nostri dati i pazienti con MDCM, anche grazie ad una diagnosi più precoce, essendo generalmente caratterizzati da uno stadio meno avanzato di malattia al momento dell'arruolamento dimostravano come conseguenza una

prognosi migliore nel lungo termine.

Tuttavia bisogna tener presente come la cardiomiopatia strutturale sottostante e il naturale decorso della malattia nel lungo termine, simile a quello delle DCM classiche, si associno ad un rischio significativo di eventi avversi anche in questo sottogruppo di pazienti.

In questo senso alcuni pazienti con MDCM non devono quindi essere considerati semplicemente come DCM diagnosticate precocemente, ma piuttosto come espressione fenotipica di mutazioni genetiche coinvolte nella patogenesi della DCM caratterizzate da un profilo di rischio alto nonostante la scarsa dilatazione ventricolare (ad esempio lamina A/C e desmina)¹⁰.

Ulteriori studi, prospettici, sono però necessari per capire se specifiche caratteristiche clinico-strumentali di MDCM possono essere associate ad uno specifico background genetico potenzialmente responsabile di una prognosi meno favorevole, per identificare quindi i candidati ideali per una precoce analisi genetica ed un approccio gestionale e terapeutico più aggressivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Keren A, Billingham ME, Weintraub D, Stinson EB, Popp RL: Mildly dilated congestive cardiomyopathy, *Circulation* 1985 Aug;72(2):302-9.
- 2) Keren A, Billingham ME, Popp RL: Features of mildly dilated congestive cardiomyopathy compared with idiopathic restrictive cardiomyopathy and typical dilated cardiomyopathy, *J Am Soc Echocardiogr* 1988 Jan-Feb;1(1): 78-87
- 3) Keren A, Gottlieb S, Tzivoni D, Stern S, Yarom R, Billingham ME, Popp RL: Mildly dilated congestive cardiomyopathy. Use of prospective diagnostic criteria and description of the clinical course without heart transplantation. *Circulation* 1990 Feb;81:506-17.
- 4) Kurozumi H, Hayakawa M, Kajiya T, Awano K, Azumi T, Inatome T, Inoh T, Fukuzaki H: Clinical evaluation of observations in poorly contracting and nondilated left ventricles (nondilated cardiomyopathy), *Am J Cardiology* 1992 May 15;69(16):1367-70
- 5) Gavazzi A, De Maria R, Renosto G, Moro A, Borgia M, Caroli A, Castelli G, Ciaccheri M, Pavan D, De Vita C: The spectrum of left ventricular size in dilated cardiomyopathy: clinical correlates and prognostic implications. SPIC (Italian Multicenter Cardiomyopathy Study) Group. *Am Heart J* 1993 Feb;125(1):410-22
- 6) Kitaoka H, Matsumura Y, Yamasaki N, Kondo F, Furuno T, Doi Y: Long-term prognosis of patients with mildly dilated cardiomyopathy, *Circ J* 2002 Jun;66(6):557-60
- 7) Porcu M, De Maria R, Gavazzi A on behalf of the Italian Study Group on Cardiomyopathies (SPIC). Mildly dilated cardiomyopathy. In "Advances in Cardiomyopathies". Springer-Verlag 1988;194-202.
- 8) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantifi-

cation: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.

- 9) Moretti M, Merlo M, Barbati G, Di Lenarda A, Brun F, Pinamonti B, Gregori D, Mestroni L, Sinagra G. Prognostic impact of familial screening in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010 Sept;12(9):922-7.
- 10) Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miodic S, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(1):181-90.

QUANDO PENSARE ALLA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY?

Daniele Masarone, Giuseppe Limongelli

Ospedale Monaldi-AO Colli-Seconda Università di Napoli

Introduzione

La malattia di Anderson-Fabry è una malattia lisosomiale, trasmessa con modalità di trasmissione X-linked, dovuta alla mutazione del gene che codifica per l'enzima α -galattosidasi (α -Gal).

La ridotta o assente attività dell'enzima α -galattosidasi determina una alterazione della degradazione dei glicosfingolipidi con accumulo di globotriaosilceramide a livello dei lisosomi di molteplici tipi cellulari (cellule endoteliali, periciti, cellule muscolari lisce, cellule epiteliali e cellule neuronali).

L'esteso interessamento cellulare giustifica una sintomatologia multisistemica, in tale ambito il coinvolgimento cardiaco rappresenta un innocuo spettatore nelle forme tipiche mentre nelle varianti atipiche esso può diventare un temibile protagonista.

Epidemiologia

Classicamente l'incidenza della malattia di Anderson-Fabry è stimata tra 1/40.000 e 1/117.000 dei nuovi nati di sesso maschile.

Tuttavia la reale incidenza della malattia è verosimilmente sottostimata in considerazione delle mancate diagnosi dovute sia alle manifestazioni cliniche multisistemiche e non patognomoniche della malattia, sia al fatto che le forme con fenotipo più lieve (legato allo stato di eterozigosi della mutazione) possono sfuggire al processo diagnostico.

Recenti screening di popolazione, infatti, dimostrano come l'incidenza della malattia di Anderson-Fabry sia in realtà molto più frequente di quella riportata in letteratura (1/3100). La malattia di Anderson-Fabry rappresenta, pertanto, una patologia rara ma non rarissima a cui è stato attribuito lo status di *zebra di ockhamiana memoria*, verosimilmente per la nostra incapacità di riconoscerla e diagnosticarla correttamente.

Manifestazioni cliniche

Così come tutte le malattie da accumulo lisosomiale la malattia di Anderson-Fabry si presenta con una sintomatologia coinvolgente numerosi organi ed apparati. L'entità del quadro clinico è strettamente correlata alla attività enzimatica residua, per tale motivo nei soggetti di sesso femminile (che possono

ereditare il gene mutato tramite il cromosoma X paterno) il quadro clinico sarà molto sfumato e spesso non diagnosticato se non nel corso di uno screening familiare. Nella forma classica della malattia, le manifestazioni cliniche iniziano durante la prima decade di vita con una sintomatologia caratterizzata da acroparestesie, ipoidrosi, dolori addominali e diarrea.

A tale sintomatologia si accompagnano segni cutanei (angiocheratomi), oculari (cornea verticillata) e lievi dismorfismi facciali (sporgenza periorbitale, angolo nasale pronunciato, sopracciglia folte).

Con il progredire della malattia si verificano le complicanze renali, cerebrovascolari e cardiache. L'interessamento renale è la principale causa di mortalità di tali pazienti e riduce l'aspettativa di vita di circa 20 anni rispetto alla popolazione generale.

Il coinvolgimento renale inizia a manifestarsi durante la seconda decade di vita con microalbuminuria e proteinuria, successivamente si verifica un progressivo declino del filtrato glomerulare con sviluppo di insufficienza renale terminale che richiede il trattamento dialitico e/o il trapianto renale.

L'interessamento cerebrovascolare si caratterizza per la comparsa, intorno alla terza/quarta decade di vita, di ictus/attacchi ischemici transitori che talvolta possono manifestarsi prima del coinvolgimento renale. Talvolta l'ischemia cerebrale decorre in maniera asintomatica e viene documentata da lesioni della sostanza bianca cerebrale, tramite la risonanza magnetica cerebrale.

Coinvolgimento cardiaco nella forma classica

L'interessamento cardiaco nella forma classica della malattia di Anderson-Fabry si verifica dopo la quarta decade di vita ed è caratterizzata da un coinvolgimento del miocardio, degli apparati valvolari e del sistema di conduzione cardiaco.

Coinvolgimento miocardico

I primi studi ecocardiografici hanno documentato nella malattia di Anderson-Fabry un aumento della massa miocardica con un incremento simmetrico degli spessori parietali. Tali dati sono stati successivamente confermati dalle indagini di RMN cardiaca che hanno documentato come l'ipertrofia si accompagni ad un basso grado di fibrosi interstiziale.

Nella fasi iniziali l'ipertrofia ventricolare sinistra non è associata ad una alterazione della funzione sistolica, tuttavia nelle fasi avanzate della malattia soprattutto se sono presenti severe lesioni valvolari, può verificarsi un progressivo incremento del volume telediastolico e riduzione della frazione di eiezione.

L'ipertrofia determina anche una alterazione della funzione diastolica tuttavia, verosimilmente per il basso grado di fibrosi interstiziale, raramente si realizza

una fisiopatologia restrittiva.

Il meccanismo con cui si realizza l'ipertrofia è diverso da quello che si riscontra in altre patologie infiltrative (es. amiloidosi). Nei pazienti con malattia di Anderson-Fabry ed interessamento cardiaco sono presenti i segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra cosa che raramente avviene nelle altre patologie infiltrative e/o da accumulo dove generalmente sono presenti bassi voltaggi dei complessi QRS. Ciò documenta come nella malattia di Anderson-Fabry sia presente un reale incremento della massa miocardica.

Studi anatomopatologici hanno mostrato come l'accumulo di globotriaosilceramide a livello lisosomiale giustifichi solo l'incremento dell'1-2% della massa miocardica; pertanto si ipotizza come l'accumulo intralisosomiale determini l'attivazione di pathway che determinano una risposta ipertrofica del miocardio.

Coinvolgimento valvolare

Le alterazioni valvolari sono conseguenti all'accumulo di glicosfingolipidi e conseguente fibrosi del tessuto valvolare.

La reale incidenza delle alterazioni valvolari nei pazienti con malattia di Anderson-Fabry non è nota, i primi studi documentavano una elevata incidenza di prolasso valvolare mitralico tuttavia recenti osservazioni non hanno confermato tali dati.

Lievi alterazioni della valvola mitrale sono frequenti nei giovani pazienti con malattia di Anderson-Fabry e nelle decadi avanzate possono comparire anche alterazioni della valvola aortica.

L'interessamento valvolare mitralico non è solo limitato ai lembi, che possono presentarsi prolassanti o ispessiti, ma coinvolge anche i muscoli papillari che si presentano ipertrofici contribuendo allo sviluppo di lievi insufficienze valvolari. L'interessamento valvolare aortico si manifesta come detto nelle fasi avanzate della malattia e può associarsi a dilatazione della radice aortica.

In entrambi i casi tuttavia le alterazioni raramente hanno una rilevanza emodinamica tale da giustificare un intervento di riparazione e/o sostituzione valvolare.

Coinvolgimento del sistema di conduzione

Nella malattia di Anderson-Fabry l'accumulo di glicosfingolipidi di realizza non solo a livello miocardico e del tessuto valvolare ma anche a livello del sistema di conduzione. Ciò predispone alla comparsa di disturbi del ritmo quali tachiaritmie e soprattutto bradiaritmie.

Pertanto tali pazienti presentano una elevata incidenza di tachicardie sopraventricolari, di blocchi atrio-ventricolari di diversa gravità e raramente di tachicardie ventricolari.

Coinvolgimento cardiaco nelle varianti atipiche

Nonostante la malattia di Anderson-Fabry sia una malattia multisistemica, sono state descritte alcune varianti in cui l'interessamento cardiaco è esclusivo.

Recenti evidenze indicano come la variante cardiaca sia più frequente rispetto a quanto stimato precedentemente (3% di tutti i pazienti maschi con ipertrofia ventricolare sinistra inspiegata).

Per tale motivo la malattia di Anderson- Fabry deve essere ipotizzata in tutti i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra concentrica e simmetrica ad insorgenza dopo i 40 anni.

In tutti questi pazienti il coinvolgimento degli altri organi deve essere attentamente ricercato, infatti alcuni studi documentano come un approccio multidisciplinare sia in grado di documentare in una elevata percentuale di pazienti con la cosiddetta variante cardiaca un coinvolgimento renale, dermatologico e neurologico.

Alcuni case report documentano inoltre come in alcuni pazienti la variante atipica possa caratterizzarsi per un interessamento cardiovascolare più grave rispetto alla forma classica; sono infatti descritti casi con massiva ipertrofia ventricolare sinistra, estesa fibrosi alla RMN e spiccata aritmogenicità (Fig.1). In tali varianti pertanto, a differenza di quanto si verifica nella forma classica, l'interessamento cardiaco funge da protagonista del quadro clinico-strumentale e può rappresentare il principale determinante prognostico.

L'approccio diagnostico-investigativo: la ricerca di “indizi o markers di malattia specifica” (red-flags)

La valutazione di un paziente con un fenotipo da cardiomiopatia ipertrofica deve essere basata sulla identificazione della causa di tale ipertrofia con un ragionamento diagnostico che ricorda il processo investigativo di tipo deduttivo tanto amato dal famoso investigatore Sherlock Holmes.

Le armi a disposizione del medico-detective per ricercare la reale causa dell'ipertrofia, nel caso specifico la malattia di Anderson-Fabry, non sono sofisticate indagini strumentali ma la valorizzazione di piccoli dettagli che devono indurre il cardiologo ad ipotizzare la malattia di Anderson Fabry (red-flags; Tab. 1).

Come direbbe il succitato detective “le cose più piccole sono di gran lunga le più importanti”.

Anamnesi familiare

In tutti i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra da causa ignota un albero genealogico esteso almeno a tre generazioni deve essere compilato.

Ovviamente nei pazienti in cui si documenti con certezza una modalità di tra-

missione autosomica o mitocondriale la malattia di Anderson-Fabry può essere esclusa. Viceversa una modalità di trasmissione X-linked rappresenta una chiara red flags per la malattia di Anderson-Fabry.

Anamnesi personale

Come detto la malattia di Anderson-Fabry è una malattia multisistemica per cui la presenza di segni (angiocheratomi, cornea verticillata), sintomi (acroparestesie, dolore neuropatico) o alterazioni laboratoristiche (proteinuria, riduzione del filtrato glomerulare) devono essere attentamente ricercati anche nei pazienti in cui la l'interessamento cardiaco è predominante.

Età di insorgenza dell'ipertrofia

Nelle forme sarcomeriche l'ipertrofia insorge generalmente durante l'età dello sviluppo. Pertanto, pur se consci della possibilità di forme ad insorgenza più tardiva, la presenza di ipertrofia nella III-IV decade di vita deve far ipotizzare la malattia di Anderson-Fabry.

Elettrocardiogramma

Nei pazienti con malattia di Anderson-Fabry, oltre al già citato aumento dei voltaggi del QRS, può verificarsi la presenza di PR corto in assenza di segni di pre-eccitazione ventricolare sinistra e nelle fasi avanzate della malattia di blocchi atrio-ventricolari di grado avanzato.

Ecocardiogramma

La presenza di una ipertrofia concentrica e simmetrica generalmente di lieve-moderata entità rappresenta l'espressione più frequente della manifestazione cardiaca della malattia di Anderson-Fabry.

La valorizzazione di questo aspetto sembra doveroso poiché raramente una forma sarcomerica presenta tale aspetto (più spesso l'ipertrofia è concentrica ma asimmetrica), e d'altro canto in altre patologie infiltrative/da accumulo l'ipertrofia presenta generalmente gradi più marcati.

Segni ecocardiografici patognomici della malattia come il segno del doppio binario, tanto enfatizzati da alcuni autori, non hanno trovato successivo riscontro e sembrerebbero di scarsa applicazione clinica.

Dosaggio dell' α -galattosidasi ed indagine genetica

Nei pazienti maschi in cui esista un sospetto clinico-strumentale di malattia di Anderson-Fabry sarà necessario eseguire il dosaggio dell'attività enzimatica che generalmente sarà fortemente ridotta o assente, la diagnosi verrà poi

confermata in maniera definitiva dalla ricerca della mutazione sul gene che codifica per l' α -galattosidasi.

Nelle donne invece a causa del processo di lyonizzazione del cromosoma X, l'attività enzimatica risulta normale o di poco inferiore alla norma, pertanto sarà necessario eseguire direttamente l'indagine genetica.

Terapia della malattia di Anderson-Fabry

Dal 2001 sono disponibili due farmaci per la terapia enzimatica sostitutiva nei pazienti con malattia di Anderson-Fabry, la agalsidasi alfa e la agalsidasi beta.

I due farmaci differiscono per le modalità di sintesi dell'enzima ma entrambi sono efficaci nel determinare una riduzione della massa miocardica, una riduzione della progressione del declino della funzionalità renale, una riduzione dell'insorgenza di attacchi cerebro-vascolari nonché un miglioramento dei sintomi (in particolare delle acro parestesie e del dolore neuropatico).

Pertanto la terapia deve essere iniziata in tutti i pazienti con diagnosi enzimatico/genetica di malattia Anderson-Fabry, anche perché soprattutto per l'interessamento cardiaco e renale è noto che tanto più precocemente la terapia viene iniziata maggiore saranno i risultati in termini di riduzione della mortalità e di aumento della sopravvivenza.

Recentemente è stata inoltre proposta la terapia con chaperon in pazienti con malattia di Anderson-Fabry.

Le iniziali osservazioni cliniche sull'impiego dello chaperon migalastat HCl in hanno documentato come quest'ultimo sia non inferiore alle terapie enzimatiche sostitutive nel rallentare la riduzione del filtrato glomerulare.

La sicurezza, la reale efficacia e il modo di utilizzare tali molecole (monoterapia o in associazione alle terapie enzimatiche sostitutive) rappresenta la reale sfida per migliorare l'assistenza al paziente con malattia di Anderson-Fabry.

Conclusioni

Il cardiologo deve iniziare a rivestire un ruolo fondamentale nella diagnosi della malattia di Anderson-Fabry.

Nell'ambito di un approccio diagnostico "disease-oriented" strumenti investigativi semplici e facilmente applicabili quali l'anamnesi familiare, l'elettrocardiografia e l'ecocardiografia consentono di rafforzare l'ipotesi diagnostica che verrà confermata tramite il dosaggio enzimatico e l'indagine genetica.

La consapevolezza di una opzione terapeutica specifica per tale malattia, la cui efficacia è tanto maggiore quanto più precocemente viene iniziata, rende necessaria la ricerca del vero "colpevole" dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

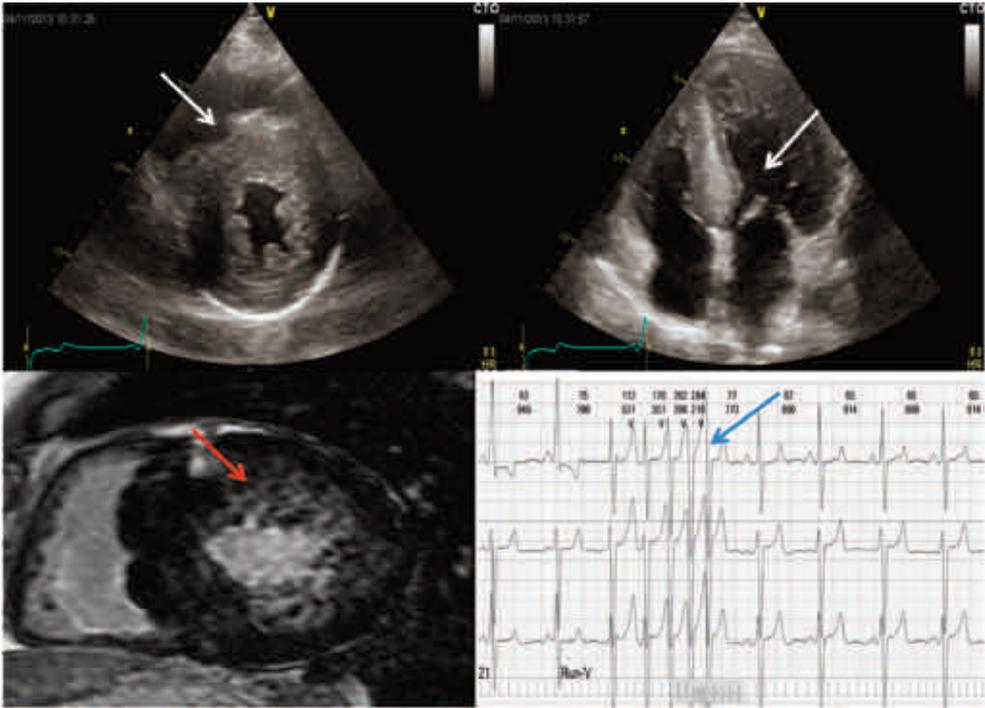


Fig. 1 Paziente con variante atipica della malattia di Anderson-Fabry. Si noti la massiva ipertrofia ventricolare sinistra concentrica e simmetrica (freccie bianche), la estesa fibrosi del midwall alla RMN cardiaca (freccia rossa) che giustifica una elevate tendenza aritmica con 1 run di TVns all'ECG Holter delle 24 ore (freccia blu)

<i>Red flags per la malattia di Anderson-Fabry</i>
Modalità di trasmissione X linked
Angiocheratomi
Cornea verticillata
Proteinuria
Riduzione del filtrato glomerulare
Ictus/TIA in età giovanile
PR corto
Ipertrofia concentrica simmetrica

Tab. 1

BIBLIOGRAFIA

- 1) Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol* 2004;337:319-335
- 2) Desnick RJ, Wasserstein MP. Fabry disease: clinical features and recent advances in enzyme replacement therapy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2001;31:317-339
- 3) Cecchi F, Tomberli B, Morrone A. Anderson-Fabry, the histrionic disease: from genetics to clinical management. *Cardiogenetics* 2013; 3(s1): e3.
- 4) Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H, Rozaklis T, Ramsay SL, Whitfield PD, Fuller M, Christensen E, Skovby F, Hopwood JJ. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics* 2004;114:909-916
- 5) Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79:31-40
- 6) Nunes JP, Costa O, Faria Mdo S, Almeida PB, Lacerda L. Cardiac Fabry's disease: an unusual cause of left ventricular hypertrophy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:630-633
- 7) Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation* 2007;116:350-351
- 8) L.J. Pinderski LJ, Strotmann J. Congestive heart failure in Fabry cardiomyopathy: Natural history experience in an international cohort of 1,448 patients. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:70-71
- 9) Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:440-447
- 10) Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009;11:790-796.

- 11) Lidove O, Papo T. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease. A critical review. *Rev Med Interne* 2009;30:920-929.
- 12) Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448-58
- 13) Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Störk S, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. *Eur Heart J* 2005;26:1221-1227
- 14) Gambarin FI, Disabella E, Narula J, Diegoli M, Grasso M, Serio A, Favalli BM, Agozzino M, Tavazzi L, Fraser AG, Arbustini E. When should cardiologists suspect Anderson-Fabry disease? *Am J Cardiol*. 2010 Nov 15;106:1492-1499
- 15) Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524-529.
- 16) Igawa O, Miake J, Hisatome I. Ventricular tachycardias and dilated cardiomyopathy caused by Fabry disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1142-1143.
- 17) Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005;96:842-846
- 18) Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, Herrmann S, Ertl G, Wanner C. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013;274:331-341.
- 19) Krämer J, Niemann M, Störk S, Frantz S, Beer M, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol* 2014;114:895-900

MIOCARDIO NON COMPATTATO: SOPRA O SOTTOVALUTATO?

Giovanni Corrado

UOC di Cardiologia, Ospedale Valduce - Como

Qui addit scientiam, addit et laborem

Ecclesiaste 1:16

Il ventricolo sinistro non compattato (VSNC) è un'entità riconosciuta in anni relativamente recenti (da quando l'affinamento delle metodiche d'imaging ne ha permesso la diagnosi) e che si caratterizza per la presenza di una trabecolatura endocardica eccessiva e prominente separata da profondi recessi intertrabecolari che vengono perfusi dal sangue proveniente dalla camera ventricolare sinistra. Si tratta di una forma con interessamento prevalente del VS (presentandosi la parete libera del VD già normalmente trabecolata e irregolare); da taluni è stata tuttavia suggerita la possibilità di una forma VD isolata. Il VSNC è considerato una forma di cardiomiopatia, anche se tale interpretazione è contestata da alcuni autori che la considerano piuttosto una variante morfologica.

Eziologia

Le possibili ipotesi patogenetiche per il VSNC sono sostanzialmente due. La prima è che si tratti di una forma congenita, la seconda è che possa venire acquisito nel corso della vita.

L'ipotesi congenita si basa sull'osservazione che durante lo sviluppo embrionale il miocardio è costituito inizialmente da una rete spugnosa di miofibre intrecciate con profondi recessi tra loro (tale aspetto è presente a circa sei settimane dello sviluppo fetale); il tessuto miocardico è irrorato dal sangue contenuto nella camera ventricolare che perfonde gli spazi tra le fibre (questa morfologia è rilevabile normalmente nel cuore di alcuni animali a sangue freddo). Con il procedere della maturazione fetale le trabecole si solidificano e formano il miocardio parietale, i recessi intertrabecolari divengono capillari e si sviluppa contestualmente la circolazione coronarica. Il processo di compattazione ha un gradiente procedendo dall'epicardio verso l'endocardio, dalla base verso la punta, e dal setto verso la parete laterale. La persistenza di un pattern "spugnoso" dell'endocardio (il VSNC) viene da taluni ritenuto secondario a una maturazione incompleta con conseguente persistenza di un'eccessiva trabecolatura (tipicamente nelle porzioni apicali delle pareti laterale

e posteriore, con risparmio del setto interventricolare).

L'ipotesi non embrionale si basa sull'osservazione che il pattern noncompatto (NC) possa presentarsi nella vita adulta e possa anche successivamente regredire. Tale comportamento è stato descritto durante la gravidanza, nell'anemia a cellule falciformi e negli atleti top-level. È stato inoltre osservato come l'eccessiva trabecolazione rilevata in ventricoli con dilatazione e sfericizzazione possa regredire dopo rimodellamento favorevole della camera ventricolare, come se la distorsione geometrica della stessa rendesse manifesta la presenza di trabecolature eccessive che divengono non più visibili (riaccollandosi tra loro) una volta recuperata una geometria prossima alla normalità.

Diagnosi

La diagnosi si basa sull'imaging, essenzialmente con ecocardiografia (ECO) e risonanza magnetica (RMN); meno utilizzate l'angioTAC e la ventricolografia invasiva. La caratteristica morfologica è una parete VS con trabecole prominenti che aggettano nella camera ventricolare intervallate da profondi recessi intertrabecolari che sono perfusi dal sangue proveniente dalla camera ventricolare stessa (in ECO questo aspetto viene colto con la sovrapposizione del colorDoppler all'immagine 2D modulando opportunamente la PRF del segnale color oppure con l'utilizzo di mezzo di contrasto transpolmonare; Fig.1).

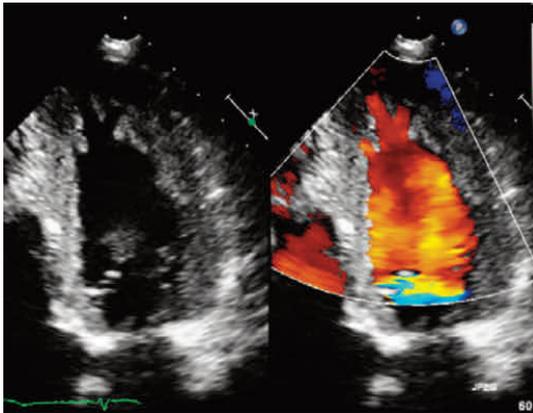


Fig. 1 Registrazione simultanea 2D e colorDoppler. Apicale 4 camere. Si noti l'aspetto trabecolato dell'apice del ventricolo sinistro. Al colorDoppler si evidenzia l'ingresso nei recessi intertrabecolari di sangue proveniente dalla camera ventricolare sinistra

Tuttavia, studi autoptici degli anni '80 hanno mostrato che sino al 70% dei cuori sani possono presentare un certo grado di noncompattazione (trabecolature con recessi intertrabecolari) del VS. Diviene quindi necessario trovare un confine tra la norma (e le sue varianti) e la patologia.

In ecocardiografia sono stati proposti tre criteri diagnostici. Il primo è stato introdotto da Chin et al e prevede di eseguire una misurazione di una dimen-

sione chiamata X (dall'epicardio al fondo dei recessi intertrabecolari) e di una chiamata Y (dall'epicardio al nadir delle trabecole). Un rapporto telesistolico $X/Y \leq 0.5$ è considerato diagnostico (Fig. 2).

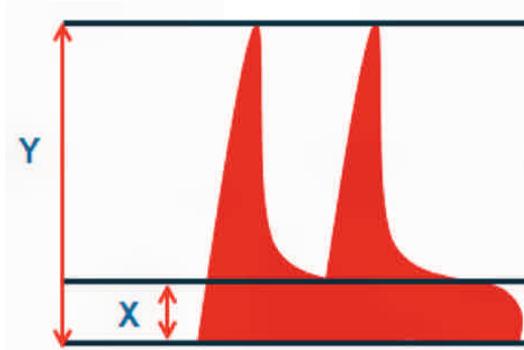


Fig. 2 Misurazione secondo i criteri di Chin et al. Commento nel testo

Più recentemente il gruppo di Zurigo di Jenni et al ha proposto di considerare la parete ventricolare come costituita da due strati, compatto (C) ed uno interno (NC). In presenza di recessi intertrabecolari perfusi dal sangue proveniente dalla camera ventricolare, un rapporto $NC/C \geq 2$ misurato in telesistole in parasternale asse corto è considerato diagnostico (Fig. 3).

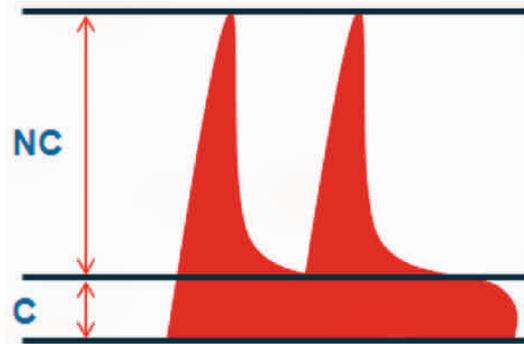


Fig. 3 Misurazione secondo i criteri di Jenni et al. Commento nel testo

Da ultimo, Stöllberger et al definiscono VSNC come ≥ 3 trabecolature in una sezione ECO con la medesima ecogenicità del miocardio, che protrudono dalla parete ventricolare distalmente (ma non connesse) ai muscoli papillari e che sono intervallate da recessi intertrabecolari perfusi dal sangue proveniente dalla camera ventricolare sinistra. Non sorprendentemente, la presenza di più criteri diagnostici ha creato una certa confusione. La riproducibilità delle misure utilizzate per la diagnosi e la concordanza tra i diversi criteri si sono dimostrate largamente insoddisfacenti. Inoltre, sino all'8% dei soggetti sani soddisfa uno o più criteri diagnostici, suggerendo che gli stessi siano eccessivamente sensibili (soprattutto nella razza nera). Più recentemente sono

stati suggeriti altri criteri basati sullo spessore della zona compatta (specificata per VSNC se < 8 mm), sui parametri di strain (in particolare sulla torsione) e sull'utilizzo del 3D. Non vi è dubbio tuttavia che a tutt'oggi non vi sia un criterio diagnostico ECO universalmente accettato; quello di Jenni è maggiormente utilizzato negli studi riportati in letteratura (pure con tutti i limiti di cui sopra).

La seconda metodica d'imaging maggiormente utilizzata è la RNM. Analogamente a quanto fatto in ecocardiografia, è stato proposto inizialmente di separare il normale dal patologico misurando il rapporto tra miocardio C e NC. Un rapporto lineare (questa volta misurato in diastole) $NC/C > 2.3$ è stato individuato come valore di cutoff per la diagnosi di VSNC. Tuttavia, è stato successivamente dimostrato come un valore $NC/C > 2.3$ fosse presente in soggetti liberi da cardiopatia sino al 43% in ≥ 1 segmenti e sino al 6% in > 2 segmenti del VS; inoltre, il rapporto NC/C poteva variare nel medesimo soggetto usando piani di scansione diversi. Più recentemente alcuni autori hanno suggerito di misurare la massa totale e quindi la massa NC del VS; una massa $NC \geq 20\%$ della massa totale del VS è stato considerato diagnostico per la presenza di VSNC. Taluni autori hanno proposto un'analisi frattale del VS, ovvero un'analisi in grado di misurare il grado di irregolarità della parete (più è frastagliata è maggiore è il valore derivato); si tratta tuttavia di un'analisi particolarmente complessa e poco utilizzata. In conclusione, allo stato attuale anche per la RNM non esiste un criterio universalmente accettato per la diagnosi di VSNC.

Per quanto attiene metodiche alternative all'imaging, l'analisi genetica non ha mostrato (come per altre CMP) una o più mutazioni patognomoniche. Di fatto le medesime mutazioni (ad esempio quelle relative alle proteine sarcometriche) possono presentare come fenotipo la CMP ipertrofica, quella dilatativa o il VSNC. Coerentemente con questi dati, una linea guida dell'Heart Failure Society of America ha ribadito come il trattamento delle CMP venga guidato dal fenotipo piuttosto che dal genotipo. Va menzionato inoltre come nel medesimo ceppo familiare possano coesistere diversi fenotipi di CMP e come sia stata descritta la possibilità della coesistenza di diversi fenotipi (ad es. CMP ipertrofica e VSNC) nel medesimo soggetto.

Non esistono infine alterazioni ECG diagnostiche per VSNC.

Prognosi e terapia

Le prime serie di VSNC pubblicate in letteratura (relative a poche decine di casi) descrivevano questa forma come una CMP peculiare con prognosi infausta. Le manifestazioni cliniche includono lo scompenso cardiaco (sia sistolico che diastolico), aritmie sia ventricolari (incluse tachicardia e fibrillazione ventricolare)

che sopraventricolari (in primis fibrillazione atriale) e da ultimo eventi cardioembolici (secondari sia ad embolia a partenza dagli atri nei pazienti in fibrillazione atriale che, con un meccanismo peculiare, a trombi indovati nei profondi recessi intertrabecolari). Inoltre, vista la possibile associazione con malattie neuromuscolari taluni autori suggeriscono una valutazione neurologica in tutti i casi di VSNC. Vi è inoltre una concordanza dei diversi autori nel consigliare uno screening ecocardiografico nei familiari di primo grado (comportamento che ha permesso in molti casi di trovare soggetti con pattern NC perfettamente asintomatici e con FEVS normale, e che probabilmente non si sarebbero mai sottoposti ad un ecocardiogramma). È emerso tuttavia in seguito come la casistica di centri di terzo livello che seguivano i casi più complessi potesse non essere rappresentativa della reale prognosi in una popolazione più vasta e meno selezionata. A conferma di tale ipotesi, studi successivi su popolazioni più ampie hanno mostrato come la prognosi del VSNC possa essere migliore di quanto inizialmente riportato. In particolare, due studi condotti in Italia (uno a Bologna, il secondo un registro nazionale coordinato dalla SIEC) hanno mostrato come la prognosi sia favorevole in soggetti asintomatici diagnosticati occasionalmente e con funzione sistolica ventricolare sinistra mantenuta. Questi dati hanno un'importanza considerevole nella gestione clinica. Infatti, nei soggetti con dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra, la terapia (sia farmacologica che elettrica intesa come CRT con o senza ICD) non si differenzia dai casi con CMP senza NC; unica differenza la profilassi anticoagulante orale che taluni consigliano anche nei pazienti in RS con FEVS $\leq 40\%$ per la possibile formazione di trombi nei recessi intertrabecolari. La gestione dei casi sintomatici e con disfunzione sistolica VS quindi si presenta semplice, non discostandosi significativamente da pazienti con le medesime caratteristiche (ad esempio, di grave disfunzione sistolica VS) ma senza NC. Più complessa appare la gestione dei pazienti con VSNC riscontrato casualmente in assenza di sintomi e con funzione sistolica VS mantenuta. Come devono essere classificati? Vanno trattati farmacologicamente? Deve essere negata l'idoneità allo sport agonistico? Allo stato attuale il VSNC è considerato una CMP, e quindi i soggetti affetti dovrebbero essere considerati portatori di una patologia. Questo orientamento tuttavia viene contestato da taluni autori che considerano la NC piuttosto un tratto morfologico, privo di un reale significato clinico in soggetti asintomatici e con normale FEVS. Tali pazienti andrebbero quindi rassicurati e (prudenzialmente, viste le controversie sull'argomento) seguiti periodicamente con controlli ecocardiografici. Non sarebbe altresì necessaria una terapia farmacologica specifica. Altrettanto spinoso è il problema dell'idoneità sportiva: va concessa agli

asintomatici con FEVS normale? Essendo ufficialmente a tutt'oggi il VSNC considerato una forma di CMP i medici sportivi (anche per timori di contenzioso medico-legale) sono restii a rilasciare l'idoneità. È stato tuttavia segnalato come il pattern NC possa comparire in atleti top level (come un adattamento al postcarico indotto dall'esercizio intenso) e regredire con il detraining; difficile considerare questi soggetti (specie in presenza di un ECG perfettamente normale) come malati da escludere dalle competizioni. Per tali ragioni, in taluni casi l'idoneità è stata rilasciata in atleti nordamericani con queste caratteristiche (pattern NC, FEVS mantenuta, nessun sintomo, non aritmie significative, ECG normale), tenendo conto dell'assenza di casi di morte cardiaca improvvisa durante competizione in questa popolazione.

Conclusioni

A circa 25 anni dalle prime descrizioni (risalenti al 1990) è ancora controverso se il VSNC sia semplicemente un trait morfologico o una CMP definita. L'esatta patogenesi rimane altrettanto controversa. Non vi è inoltre accordo sui criteri diagnostici (sia ecocardiografici che RNM) per differenziare la trabecolatura VS patologica da quella normale. Da ultimo, se è stato riconosciuto come il VSNC possa avere una prognosi migliore di quella descritta nelle prime serie, non vi è accordo su come seguire i pazienti asintomatici con normale FEVS e senza aritmie. Come riportato nella frase introduttiva (*Qui addit scientiam, addit et laborem*, Ecclesiaste 1:16), l'accumularsi di conoscenze sul VSNC ha prodotto un aumento delle tribolazioni del cardiologo che sull'argomento (eziologia, criteri morfologici distintivi tra trabecolatura normale ed anormale, significato clinico) a tutt'oggi ha più dubbi che certezze.

Lista delle abbreviazioni

C	compatto
CMP	cardiomiopatia
CRT	terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca
ECO	ecocardiogramma/ecocardiografia
ICD	defibrillatore automatico impiantato
FEVS	frazione di eiezione del ventricolo sinistro
NC	non compatto
RMN	risonanza magnetica nucleare
VD	ventricolo destro
VS	ventricolo sinistro
VSNC	ventricolo sinistro non compattato

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000;258:319-37.
- 2) Boyd MT, Seward JB, Tajik AJ, Edwards WD. Frequency and location of prominent left ventricular trabeculations at autopsy in 474 normal human hearts: implications for evaluation of mural thrombi by two-dimensional echocardiography *J Am Coll Cardiol*, 1987; 9:323-326.
- 3) Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated non-compaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990;82:507-13
- 4) Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost J, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666–671
- 5) Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:91-100.
- 6) Saleeb SF, Margossian R, Spencer CT et al. Reproducibility of echocardiographic diagnosis of left ventricular noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:194-202.
- 7) Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J*. 2008;29:89-95.
- 8) Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:101-105
- 9) Jacquier A, Thuny F, Jop B et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2010; 31,1098–1104

- 10) Captur G, Muthurangu V, Cook C et al. Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis *J Cardiovasc Magn Res* 2013;15:36-46
- 11) Corrado G Left ventricular non-compaction: troubles and traps of current imaging techniques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:930-1
- 12) Gati S, Rajani R, MD, Carr-White GS, Chambers JB. Adult left ventricular noncompaction reappraisal of current diagnostic imaging modalities. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1266-75.
- 13) Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy-a Heart Failure Society of American practice guideline. *J Card Fail* 2009;15:83-97
- 14) Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:493-500.
- 15) Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, Kiotsekolglou A, Tome MT, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *European Heart Journal* 2005; 26: 187–192
- 16) Lofiego C, Bigini E, Pasquale F, Ferlito M, Rocchi G, Perugini E, Bacchi-Reggiani L, Boriani G, Leone O, Caliskan K, ten Cate FJ, Picchio FM, Branzi A, Rapezzi C. Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular Noncompaction. *Heart* 2007;93;65-71
- 17) Corrado G, Fazio G, Zachara E et al. Natural history of isolated noncompaction of the ventricular myocardium in adults. data from the Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC) registry. *Circulation* 2008;118:S948

- 18) Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 2011; 32:1146-115
- 19) Peritz DC, Vaughn A, Ciocca M, Chung EH. Hypertrabeculation vs left ventricular noncompaction on echocardiogram a reason to restrict athletic participation? *JAMA Intern Med.* 2014;174:1379-1382
- 20) Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left Ventricular Noncompaction. A Distinct Cardiomyopathy or a Trait Shared by Different Cardiac Diseases? *JAM Coll Cardiol* 2014;64:1840-50

VALUTAZIONE CLINICA DELLE MUCOPOLISACCARIDOSI

Rossella Parini e Miriam Rigoldi*

*UOS Malattie Metaboliche Rare, Clinica Pediatrica,
Centro “Fondazione Mariani” per le Malattie Metaboliche dell’Infanzia,
A.O. San Gerardo - Monza*

** Centro per le Malattie Rare dell’adulto, Medicina 2,
A.O. San Gerardo - Monza*

Introduzione

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo di rare malattie ereditarie, monogeniche, dovute all’accumulo lisosomiale di glicosaminoglicani (GAGs, chiamati in precedenza mucopolisaccaridi). I GAGs sono una componente molto diffusa dei tessuti in quanto fanno parte della matrice extracellulare. Il loro accumulo è causato dal deficit di uno degli enzimi sulla via di degradazione all’interno dei lisosomi. La presenza abnorme di GAGs non degradati nei lisosomi innesca a sua volta una serie di reazioni cellulari secondarie e terziarie a catena che consistono in alterazione della cascata delle citochine e dei meccanismi dell’inflammatione, modificazione del “*trafficking*” intracellulare con alterata omeostasi del calcio, alterata autofagia e precoce apoptosi. La storia naturale delle MPS è quella di malattie multisistemiche, ingravescenti, con ridotta qualità di vita ed exitus precoce. I deficit enzimatici conosciuti che causano MPS sono 11 e danno luogo a 7 diversi fenotipi clinici identificati con un numero romano progressivo (Tab. 1). La MPS III (malattia di Sanfilippo) è suddivisa in 4 sottotipi che corrispondono ad un diverso deficit enzimatico. Anche per MPS I (malattia di Hurler o malattia di Scheie) e II (malattia di Hunter) sono stati identificati sottotipi che corrispondono invece a diverse severità cliniche ma sono causati dallo stesso difetto enzimatico. La trasmissione è X-linked nella MPS II mentre è autosomica recessiva per le altre MPS. La variabilità fenotipica tra l’uno e l’altro tipo di MPS dipende prevalentemente dal tipo di GAGs accumulati: se il substrato maggiormente accumulato è ad esempio eparan-solfato (come nella MPS III) sarà sicuramente coinvolto il sistema nervoso centrale, se l’accumulo maggiore è quello di condroitin-solfato (MPS IVa) saranno principalmente interessate le ossa e le articolazioni. Come spesso accade nelle malattie genetiche lo spettro clinico di ogni MPS ha diversa severità clinica e il quadro clinico può manifestarsi precocemente nei primi mesi di vita o più tardi nell’infanzia o nell’adolescenza. L’estrema variabilità fenotipica che si riscontra nei pazienti affetti

dallo stesso tipo di MPS dipende principalmente dalla differente attività enzimatica residua che è a sua volta causata dalle diverse mutazioni del gene interessato. Da alcuni anni per questi pazienti sono disponibili terapie che permettono di modificare la storia naturale e migliorare l'evoluzione clinica.

Quadro clinico

Le MPS sono malattie che hanno un interessamento progressivo degli apparati scheletrico, cardiovascolare, uditivo, visivo, del sistema nervoso centrale e virtualmente di tutti gli organi. Circa il 50% di tutti i pazienti affetti da MPS sviluppano un ritardo mentale progressivo.

I segni clinici frequenti delle forme gravi con esordio precoce, sono le ernie recidivanti inguinali e ombelicali, la displasia dell'anca, l'epatosplenomegalia e, spesso già presente poco tempo dopo che il bambino ha acquisito la posizione seduta (6-8 mesi), il gibbo, curvatura della colonna dorso-lombare a corto raggio (Fig. 1). Nel primo anno di vita, quando si presentano questi segni, la facies tipica (gargoilismo) delle MPS può non essere ancora evidente.



Fig. 1 Gibbo a corto raggio frequente nelle MPS e tipico segno precoce della MPS I-Hurler
Fig. 2 Rigidità articolare in una forma attenuata

I quadri clinici più lievi, hanno una progressione più lenta e spesso sono diagnosticati da adulti nonostante abbiano avuto nell'infanzia/adolescenza alcuni segni e sintomi lievi, indicativi di MPS e non riconosciuti. Si tratta di pazienti che si presentano da adulti allo specialista per un problema specifico, più frequentemente a cardiologi, oculisti, reumatologi, e possono avere nell'anamnesi una ipertrofia adenoidea e tonsillare con interventi ORL ripetuti, ernioplastiche plurime, valvulopatie, contratture articolari non infiammatorie (Fig. 2), opacità corneale, retinopatia.

Malattia	Eponimo	Enzima	GAGs accumulati (solfati)
MPS I H	Hurler (severa)	α -L iduronidasi	Dermatan, eparan
MPS I H/S	Hurler-Scheie	α -L iduronidasi	Dermatan, eparan
MPS I S	Scheie (attenuata)	α -L iduronidasi	Dermatan, eparan
MPS II A	Hunter A (severa)	Iduronato solfatasi	Dermatan, eparan
MPS II B	Hunter B (attenuata)	Iduronato solfatasi	Dermatan, eparan
MPS III A	Sanfilippo A	Eparan N-solfatasi	Eparan
MPS III B	Sanfilippo B	α -N-acetil-glucosaminidasi	Eparan
MPS III C	Sanfilippo C	Acetil CoA a glucosam.-acetyltransferasi	Eparan
MPS III D	Sanfilippo D	N-acetil glucosamina 6-solfatasi	Eparan
MPS IV A	Morquio A	Galattosio-solfatasi	Cheratan, condroitin 6-
MPS IV B	Morquio B	β -galattosidasi	Cheratan
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-Acetilgalattosamina 4-solfatasi	Dermatan
MPS VII	Sly	β -glucuronidasi	Dermatan, eparan condroitin 4-6
MPS IX		Ialuronidasi	Ialuronan

Tab. 1 Elenco delle mucopolisaccaridosi attualmente conosciute con eponimo, enzima interessato e GAGs accumulati

Un'analisi dei dati del Registro MPS I, ad esempio ha mostrato che i segni clinici riscontrati più frequentemente nelle forme attenuate di MPS I sono la rigidità articolare senza segni di infiammazione, la cardiopatia valvolare e i problemi visivi (3). Una MPS III può anche essere sospettata in un adulto con lento deterioramento cognitivo senza altri apparenti segni e sintomi associati (10).

Il rachide, a causa delle malformazioni vertebrali, della lassità dei legamenti e dell'accumulo di GAGs, è a rischio di dislocazioni delle vertebre con conseguente compressione del midollo spinale. Da questo punto di vista i pazienti vanno accuratamente seguiti nel tempo soprattutto per quanto riguarda la colonna cervicale e va valutato con il neurochirurgo quando sia necessario intervenire con una stabilizzazione (12).

Il coinvolgimento cardiaco è frequente sia nelle forme gravi che in quelle attenuate. Nella revisione della casistica di Milano/Monza di 57 pazienti, 34 avevano un danno valvolare alla diagnosi che era avvenuta ad una età media di 5 anni. In 4 bambini la diagnosi cardiologica precedeva quella di MPS (5). A fronte del fatto che i pazienti MPS sono sottoposti a numerosi interventi chirurgici (2), il rischio anestesilogico e di mortalità peri-intervento nelle MPS è molto alto (14), indipendentemente dal fenotipo grave o attenuato, per vari fattori concomitanti: ridotta pervietà delle prime vie aeree per ipertrofia della mucosa e malformazioni tracheali, instabilità delle vertebre cervicali, alterazioni della gabbia toracica (scoliosi, gibbo toracico), cardiopatia valvolare. In caso quindi di necessità di interventi chirurgici, è assolutamente fondamentale che il paziente sia trattato da un'equipe di anestesisti esperti di MPS.

Diagnosi

La diagnosi di MPS è biochimica e molecolare. Il primo passaggio è quello di richiedere l'analisi dei GAGs urinari quantitativi sulla raccolta delle 24 ore. Se questi sono elevati il paziente va riferito al Centro di Riferimento Regionale. Va ricordato però che in alcuni pazienti, non pochissimi, il dosaggio quantitativo dei GAGs urinari può risultare nella norma. In questo caso il paziente può essere inviato al Centro di Riferimento Regionale per un parere clinico; il centro richiederà un dosaggio qualitativo dei GAGs urinari che identifica il tipo di mucopolisaccaride maggiormente presente nelle urine e permette anche di orientarsi riguardo al tipo di MPS. La diagnosi è completata dal dosaggio enzimatico su leucociti o fibroblasti coltivati e dall'analisi molecolare. Va sottolineato che in caso di sospetto diagnostico è importante rag-

giungere la diagnosi certa nel tempo più breve possibile per permettere al paziente l'accesso alle terapie.

Terapia

La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) è attualmente disponibile per la MPS I, MPS II, MPS VI e MPS IV, ed è in corso di studio per la MPS VII. La ERT consiste in una infusione endovenosa lenta di circa 3-4 ore, settimanale, con la quale si somministra l'enzima carente sottoforma di enzima ricombinante. Questa è una terapia efficace su molti distretti, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica. Sembra anche che abbia una scarsa penetrazione nell'occhio e nelle ossa. La ERT non è dunque la soluzione terapeutica per le forme che sviluppano ritardo mentale (MPS I Hurler e parte degli Hurler-Scheie, MPS II grave, MPS III) ma può essere comunque utile perchè allevia i danni somatici. L'efficacia della ERT è tanto più alta quanto più venga iniziata precocemente. Questo è dimostrato da report aneddotici sul trattamento di una serie di coppie o triplette di fratelli in cui i fratelli più piccoli, trattati più precocemente in seguito alla diagnosi del fratello maggiore, hanno avuto un'evoluzione clinica più favorevole (6).

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è invece indicato per i pazienti con MPS I-Hurler che, se non trattati, svilupperebbero deficit cognitivo precoce e grave. HSCT è utilizzato ormai da più di 20 anni per il trattamento della MPS I H ed i rischi di questo trattamento si sono ridotti progressivamente negli anni (11). È soprattutto per questo motivo che si tende attualmente ad allargare l'indicazione ad HSCT anche a quei pazienti con forma Hurler-Scheie che comporta deterioramento cognitivo più lento ma comunque progressivo (4). È necessario però che il paziente al momento del trapianto abbia uno sviluppo cognitivo normale o solo lievemente deficitario. Infatti sappiamo che approssimativamente solo circa 1 anno dopo il trapianto si otterrà una espressione enzimatica sufficiente per le cellule cerebrali all'interno della barriera ematoencefalica. HSCT cambia radicalmente l'aspettativa di vita e di qualità di vita dei bambini con malattia di Hurler che con il trapianto riescono a raggiungere uno sviluppo cognitivo normale o moderatamente ritardato, a fronte del deterioramento gravissimo che ha il bambino non trattato a partire circa dal secondo anno di età. Il protocollo di trattamento di MPS I Hurler prevede dunque attualmente l'avvio al percorso di HSCT al più presto con inizio di ERT al momento della diagnosi, utile per cominciare a trattare i danni somatici. La maggior parte dei Centri di riferimento prosegue la ERT fino alla verifica del completo attecchimento di HSCT.

Anche i pazienti affetti da MPS II grave sono stati trapiantati in passato ma con questa malattia non sono stati ottenuti gli stessi buoni risultati visti con la MPS I Hurler (7, 13) e attualmente per la MPS II il trapianto viene preso in considerazione solo in casi selezionati, con una età inferiore ai 2 anni e a livello sperimentale.

Conclusioni

Le MPS sono malattie rare e proprio per questo difficili da riconoscere. Considerato che le terapie attualmente disponibili agiscono meglio se instaurate precocemente è importante che i medici siano in grado di migliorare la loro capacità di porre un sospetto clinico. Per le forme precoci il medico di riferimento è il pediatra di famiglia, per le forme attenuate e ad esordio tardivo, oltre al pediatra e al medico di famiglia anche una serie di specialisti quali il cardiologo, l'oculista, l'ortopedico o il reumatologo possono essere i primi a valutare un paziente MPS ancora non diagnosticato.

Ringraziamenti

Le autrici ringraziano la Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, Milano per il continuo supporto alla attività clinica del Centro per le Malattie Metaboliche dell'Infanzia, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, Valayannopoulos V, Neven B, Rovelli A, Prasad VK, Tolar J, Allewelt H, Jones SA, Parini R, Renard M, Bordon V, Wulffraat NM, de Koning TJ, Shapiro EG, Kurtzberg J, Boelens JJ. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study *Blood*. 2015;125:2164-72.
- 2) Arn P, Wraith JE, Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr*. 2009;154:859-64.
- 3) Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, Fallet S. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genetics in Medicine* 2014;16:759-65.
- 4) de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, Mengel E, Offringa M, O'Meara A, Parini R, Rovelli A, Sykora KW, Valayannopoulos V, Vellodi A, Wynn RF, Wijburg FA. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:55.
- 5) Fesslovà V, Corti P, Sersale G, Rovelli A, Russo P, Mannarino S, Butera G, Parini R. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidosis. *Cardiology in the young*. 2009;19:170-8
- 6) Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics* 2010;125:e183–e187.
- 7) Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, Froissart R. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *J Pediatr*. 2009;154:733-7.
- 8) Laraway S, Breen C, Mercer J, Jones S, Wraith JE. Does early use of en-

zyme replacement therapy alter the natural history of mucopolysaccharidosis I? Experience in three siblings. *Mol Genet Metab.* 2013;109:315-6.

- 9) Mendelsohn NJ, Harmatz P, Bodamer O, Burton BK, Giugliani R, Jones SA, Lampe C, Malm G, Steiner RD, Parini R; Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): data from the Hunter Outcome Survey. Hunter Outcome Survey Investigators. *Genet Med.* 2010;12:816-22.
- 10) Moog U, van Mierlo I, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, Spaapen L, Maaskant MA, Curfs LM. Is Sanfilippo type B in your mind when you see adults with mental retardation and behavioral problems? *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145 C:293-301.
- 11) Rovelli AM The controversial and changing role of haematopoietic cell transplantation for lysosomal storage disorders: an update. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41:S87-S89.
- 12) Sganzerla EP, Giussani C, Grimaldi M, Parini R, Ingelmo P, Trezza A, Visocchi M. Craniovertebral junction pathological features and their management in the mucopolysaccharidoses. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2014;40:313-31.
- 13) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012;107:513-20.
- 14) Walker R, Belani KG, Braunlin EA, Bruce IA, Hack H, Harmatz PR, Jones S, Rowe R, Solanki GA, Valdemarsson B. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36:211-219.

CARDIOMIOPATIA DEL PERIPARTUM: UPDATE

Daniela Degli Esposti

*Dipartimento Attività Integrata – Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare,
Unità Operativa Medicina Interna-Borghesi, Policlinico S. Orsola-Malpighi
Università di Bologna*

Le differenti definizioni utilizzate per la cardiomiopatia del peripartum (CMPPP) nel corso degli anni riflettono le difficoltà incontrate nell'identificare tale rara ma temibile complicanza della gravidanza e del parto. È infatti stata recentemente definita dal "Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy" come una cardiomiopatia idiopatica che si presenta con insufficienza cardiaca secondaria disfunzione sistolica del ventricolo sinistro nelle ultime settimane di gestazione o nei mesi successive al parto in donne che non presentino altre cause di scompenso cardiaco (1), ma in precedenza era stata definita in vario modo e la definizione più accettata, quella del National Heart Lung and Blood Institute and the Office of Rare Diseases Workshop, prevedeva, rispetto a quest'ultima, un intervallo di comparsa più strettamente correlate al parto, ovvero l'ultimo mese di gestazione e i 5 mesi dopo il parto (2). La stretta correlazione cronologica al parto è stata poi di recente messa in discussione come criterio diagnostico in uno studio che osservava come non vi fossero differenze tra le pazienti con comparsa dei sintomi nel periodo strettamente correlato al parto e quelle con sintomatologia invece più precoce nella gravidanza (3). Mancano in realtà altri specifici criteri che consentano una sicura distinzione tra questa entità e altre forme di cardiomiopatia con insufficienza cardiaca eventualmente slatentizzata dal carico emodinamico della gravidanza. Tutte le altre forme di cardiomiopatia dilatativa dovrebbero pertanto essere escluse prima di porre diagnosi di cardiomiopatia peripartum, rimanendo pertanto quest'ultima una diagnosi di esclusione, senza che si possa, al momento, affermare con certezza la totale identità nosografica di tale condizione (4-6).

Epidemiologia

L'incidenza di CMPPP non è nota, in quanto mancano stime di popolazione e la diagnosi non sempre viene effettuata con facilità. Le stime di incidenza correntemente accettate sono approssimativamente di 1/3000-4000 nati vivi. Esistono tuttavia notevoli variazioni geografiche nella incidenza della CMPPP: 1 su 15000 nati vivi negli Stati Uniti, 1 su 1000 in Sudafrica ed in-

cidenze invece più elevate di 1 su 350 ad Haiti e 1 su 100 nella regione nigeriana dello Zaria, dove la CMPPP presenta uno stretto collegamento con il carico salino a cui vengono sottoposte le puerpere subito dopo il parto, nella convinzione di favorire la produzione del latte (6-9). L'incidenza della cardiomiopatia peripartum sembra peraltro mostrare una tendenza all'aumento, verosimilmente attribuibile almeno in parte all'aumento della età materna e di altri fattori di rischio, nonché alla maggiore sensibilità al problema degli ultimi anni che ha portato ad un potenziamento della possibilità di riconoscere tale patologia (10).

Fattori di rischio, eziopatogenesi e possibili ricadute terapeutiche

L'eziologia della CMPPP è sconosciuta, con la difficoltà nella ricerca della causa accresciuta dalla rarità di questa condizione, dalla mancanza di precise linee guida diagnostiche e dalla eterogeneità delle popolazioni studiate. È pertanto verosimile che la sua origine sia multifattoriale, con interazioni tra fattori ambientali e genetici. I diversi fattori di rischio, che includono la multiparità, l'età materna avanzata, le gravidanze gemellari, la preeclampsia e la ipertensione, la razza africana, suggeriscono e sostengono alcune delle diverse ipotesi eziologiche formulate (9).

La multiparità e le gravidanze gemellari osservate nel 13% delle CMPPP, ad esempio, bene si sposano con l'ipotesi immunogenetica, sostenuta anche dalla prevalente comparsa dei sintomi nell'immediato postparto, quando il rebound immunologico successivo alla immunodepressione che consente all'organismo materno di tollerare antigeni chimerici con aplotipo paterno, provocherebbe l'attacco alle cellule chimeriche localizzate nel miocardio (2, 6-9).

La indiscussa associazione con la razza africana pone il dubbio se questa sia una reale associazione razziale o se rifletta invece la aumentata frequenza di CMPPP nelle donne dei ceti economici meno abbienti e riporta pertanto alle osservazioni di deficit nutrizionali, ed in particolare il ridotto apporto di selenio (8).

I diversi fattori di rischio e la eterogeneità epidemiologica della CMPPP conduce tuttora al quesito se questa condizione rappresenti una entità nosologica distinta o se sia un modo comune di manifestarsi di differenti condizioni, come cardiomiopatie preesistenti e slatentizzate dal carico emodinamico della gravidanza, abitudini alimentari o carenze nutrizionali o miocarditi.

In tutte queste condizioni tuttavia si può considerare l'ipotesi di una risposta maladattativa allo stress emodinamico e ossidativo che si osserva in gravidanza. La forte associazione con l'ipertensione gestazionale e la preeclampsia, osservate nel 43% delle donne con CMPPP sosterrebbe peraltro tale ipotesi,

insieme altri elementi che accomunano queste due condizioni, come il rilievo di una relativa disfunzione ventricolare sinistra nella preeclampsia che raramente tuttavia si palesa in una vera e propria compromissione della funzione sistolica del ventricolo sinistro (11). Proprio lo stress ossidativo, la disfunzione endoteliale e l'attivazione di processi proinfiammatori, meccanismi osservati peraltro in entrambe le condizioni, potrebbero rappresentare un meccanismo patogenetico unificante per tutte le condizioni che fenotipicamente si palesano come CMPPP. La via comune sarebbe rappresentata dalla attivazione della catepsina-D, responsabile del clivaggio della prolattina nel suo frammento angiostatico e proapoptotico 16kDa, descritto in tempi relativamente recenti come possibile protagonista del danno miocardio per la CMPPP. Questa ipotesi patogenetica unificante potrebbe pertanto suggerire la possibilità di una opzione terapeutica comune nella inibizione della secrezione di prolattina da parte della bromocriptina (12). Proprio nella CMPPP questo vecchio farmaco potrebbe presentare una nuova possibilità di impiego, valutata tuttavia, al momento, in una ristretta e selezionata popolazione di pazienti, e in corso di valutazione in popolazioni più ampie (13-15).

Diagnosi

La CMPP si può presentare con una insufficienza cardiaca acuta ad esordio improvviso e drammatico, tale da richiedere cure intensive o può manifestarsi in modo subdolo nell'arco di alcune settimane, confondendosi pertanto, da un lato, con le altre forme di insufficienza cardiaca e dall'altro con una sintomatologia facilmente e fisiologicamente riscontrabile negli ultimi mesi di gravidanza (16). Non vi sono caratteristiche cliniche, laboratoristiche o strumentali specifiche che possano distinguere tale condizione e aiutare pertanto nella formulazione della corretta diagnosi, che rimane a tutt'oggi una diagnosi di esclusione. Markers di disfunzione endoteliale e squilibrio angiogenico, come "asymmetric Dimethylarginine (ADMA)", o di attività litica sulla prolattina, come l'attività della catepsina D, vengono attualmente studiati come indicatori di CMPPP, ma, nell'insieme, gli unici markers al momento commercialmente disponibili rimangono NT-proBNP e troponina, peraltro indicatori generici di insufficienza cardiaca e di danno cardiaco (16).

La sovrapposizione clinica ma verosimilmente anche patogenetica tra la CMPPP ed altre condizioni, come i disordini ipertensivi della gravidanza e la preeclampsia in particolare, o le altre forme di cardiomiopatia, conduce tuttavia alla necessità di una attenta gestione sia della fase acuta sia del follow-up postparto di queste pazienti, indipendentemente dalla ipotesi diagnostica formulata.

Prognosi

Gli aspetti prognostici distinguono la CMPPP dagli altri tipi di cardiomiopatie: sono infatti globalmente più favorevoli, con una migliore possibilità di recupero della funzione ventricolare sinistra, che appare correlata alla frazione di eiezione all'esordio, ai livelli di proteina C reattiva e di troponina e alla durata del QRS (1).

La consapevolezza della prognosi relativamente favorevole della CMPPP è importante soprattutto quando vi sia la necessità di prendere in considerazione opzioni terapeutiche drastiche, come il trapianto di cuore, situazioni in cui un prolungamento dell'attesa, quando possibile, potrebbe in realtà tradursi in un miglioramento spontaneo della funzione cardiaca.

Attualmente non c'è consenso sulla possibilità di eventuali successive gravidanze, che devono comunque essere fortemente scoraggiate nelle pazienti con disfunzione ventricolare persistente, mentre più difficile è la decisione relativa alle pazienti con funzione ventricolare sinistra recuperata, in cui il rischio di recidive in successive gravidanze parrebbe limitato se al recupero funzionale si associa anche una mantenuta riserva contrattile all'ecostress (1).

Tutte queste affermazioni derivano tuttavia da osservazioni di casistiche limitate, che ancora una volta necessitano di conferme in studi più ampi per poterle considerare di effettivo riferimento nella gestione delle singole pazienti, gestione che rimane pertanto una difficile sfida in ogni sua tappa, dalla identificazione della condizione fino al follow-up e al counselling per le possibilità di ulteriori gravidanze.

Casistica dell'Emilia Romagna

Nell'ambito di una iniziativa sostenuta dalla Sezione Emilia Romagna della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare abbiamo valutato retrospettivamente i dati di 19 pazienti che avevano ricevuto diagnosi di CMPPP in tre diversi centri dell'Emilia Romagna negli ultimi 10 anni.

Le caratteristiche della popolazione valutata sono rappresentate nella Tabella. L'età media delle pazienti era di 33.8 anni (27-44 anni); 17 pazienti erano di razza caucasica, una asiatica e una nera africana; 11 pazienti erano alla loro prima gravidanza, le altre alla seconda o terza, mentre solo una era alla quinta gravidanza; una paziente aveva una gravidanza gemellare. Per quanto riguarda la correlazione temporale al parto (vedi grafico), in 4 pazienti (21%) l'esordio clinico è stato nell'ultimo mese di gravidanza, in 3 pazienti (14%) al parto, in 9 pazienti (43%) nei primi 3 mesi dopo il parto, mentre in 3 pazienti (14%) l'esordio clinico era stato più precoce, prima dell'ultimo mese di gestazione,

con una distribuzione del tutto sovrapponibile alle casistiche descritte in altri studi (3). Quattro pazienti avevano avuto preeclampsia (21%), mentre 2 pazienti avevano una storia di ipertensione cronica (10%). Una malattia autoimmune era presente in 4 pazienti (21%), con una miocardite diagnosticata in una paziente (0.5%), mentre una cardiomiopatia preesistente era potenzialmente ipotizzabile in due pazienti (10%) (Tab. 1), a sostegno della eterogeneità della popolazione che si presenta con un quadro comunque inquadrabile nell'ambito della CMPPP.

Per quanto riguarda il quadro clinico e strumentale all'esordio, 10 pazienti erano in classe NYHA IV (53%), 3 in classe NYHA III (16%), 5 in classe NYHA II (26%) e di una non è stato possibile definire la classe NYHA, mentre la frazione di eiezione media della popolazione all'esordio era 36.8% (15-58%). Dopo 6 mesi dal parto 9 pazienti erano in classe NYHA I (47%), 5 in classe NYHA II (26%), 4 in classe NYHA III (21%), mentre una paziente (0.5%) era stata sottoposta a trapianto cardiaco nella fase acuta della malattia. La frazione di eiezione media dopo 6 mesi era 50.1% (20-65%). 13 pazienti (68%) a 6 mesi dal parto stavano ancora seguendo una terapia farmacologica cardiovascolare.

In nessuna paziente era stata praticata terapia con bromocriptina, terapia peraltro venuta alla ribalta solo più recentemente e tuttora non di impiego clinico routinario.

Due pazienti, che peraltro non avevano avuto un recupero funzionale del ventricolo sinistro completo dopo la prima gravidanza, hanno voluto intraprendere o comunque non interrompere una successiva gravidanza, durante la quale hanno ricevuto uno stretto follow-up, con la documentazione di un peggioramento della funzione cardiaca, fortunatamente solo lieve e transitoria, al termine della gravidanza stessa e nell'immediato postpartum. In una paziente, che aveva avuto un recupero funzionale ventricolare sinistro completo e che desiderava intraprendere una nuova gravidanza, è stata eseguita anche la valutazione della riserva contrattile, dopo aver documentato la stabilità del recupero funzionale anche in assenza di terapia cardiovascolare, risultata nella norma. A tale paziente è stato pertanto descritto lo stato dell'arte delle attuali conoscenze, con le incertezze comunque tuttora presenti in relazione alle ulteriori gravidanze anche in donne con recupero funzionale del ventricolo sinistro e buona riserva contrattile e, al momento, ha abbandonato il proposito di una successiva gravidanza.

Tab. 1 caratteristiche delle pazienti con CMPPP della casistica raccolta in 3 centri della regione Emilia Romagna in 10 anni (FE%= frazione di eiezione, PIH= ipertensione in gravidanza, PE= preeclampsia, IC= ipertensione cronica, CMPD= cardiomiopatia dilatativa idiopatica)

id	Età (anni)	Esordio clinico	n. gravidanza	FE% esordio	FE% 6mesi	NYHA esordio	NYHA 6 mesi	PIH/PE/altro	Terapia 6mesi
1	27	3°trim.	?	36	?	IV	IV	PE	Si
2	33	Parto	?	27	60	IV	I	No	No
3	31	1 sett. postparto	?	23	61	IV	III	No	Si
4	36	1 sett. postparto	?	47	46	III	III	no	si
5	38	37° sett.	2	32	48	IV	I	CMPD	Si
6	31	Parto	1	?	61	IV	I	PE	No
7	31	Parto	1	15	62	IV	I	No (shock allergico?)	Si
8	31	2 sett. postparto	2	18	Tx	IV	Tx	No	Tx
9	36	2 sett. Postparto	1	35	65	IV	II	tiroidite	Si
10	27	2 sett. Postparto	1	40	64	IV	I	Miocardite/LES	Si
11	35	5 sett. Postparto	1	58	?	I	I	PE	No

12	33	1° trim.	1	58	45	III	I	Tiroidite/non compattazione	Si
13	36	31° sett.	1	44	?	I	?	Tiroidite/diabete	No
14	33	35° sett.	1	55	40	IV	I	No	Si
15	38	36° sett.	1	40	50	IV	I	IC	Si
16	36	32° sett.	1	?	30	?	III	IC	Si
17	36	1 sett. Postparto	2	40	55	II	I	?	Si
18	44	3 mesi postparto	5	15	20	II	II	?	Si
19	30	1 mese postparto	1 (gemellare)	43	45	IV	I	PE	si

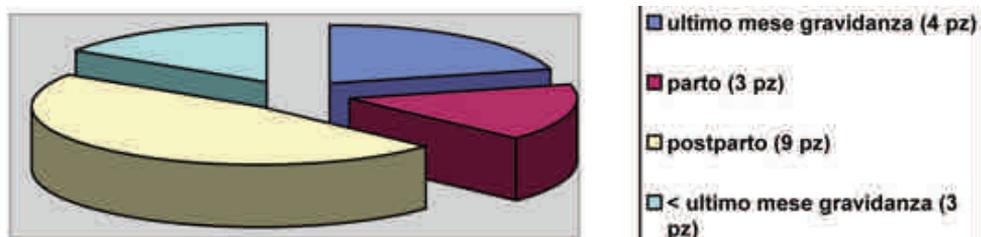


Fig. 1 Periodo di esordio clinico della CMPPP della casistica raccolta in 3 centri dell'Emilia Romagna in 10 anni

Registro

Anche la casistica presentata, come peraltro molte casistiche descritte in letteratura, fatica a perdere le caratteristiche di casistica aneddotta.

La possibilità di realizzazione di studi adeguati nell'ambito di una rara condizione come la CMPPP sarebbe infatti resa possibile solo da una collaborazione multicentrica e multinazionale, che consentirebbe non solo di ottenere

dati statisticamente più solidi, ma anche di estendere a popolazioni eterogenee la valutazione di risposte terapeutiche potenzialmente incoraggianti ma che potrebbero invece rimanere limitate ai ristretti gruppi razziali in cui sono state testate (13, 14).

Negli ultimi anni tale collaborazione si è concretizzata in un registro internazionale, promosso dalla Società Europea di Cardiologia, che ha attualmente arruolato oltre 300 pazienti in 31 paesi, e che potrà pertanto contribuire a fornire le adeguate risposte ai numerosi quesiti ancora irrisolti di questa condizione che, per quanto raramente la si possa incontrare, si presenta comunque spesso carica di aspetti inquietanti e di non facile gestione pratica (17).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sliva K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Shaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJV: Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure* 2010; 12: 767-778
- 2) Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, Ansari A, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy. National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institute of Health) Workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283: 1183
- 3) Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, Shotan A: Pregnancy-associated cardiomyopathy: a clinical comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 111: 2050-2055
- 4) Dalzell JR, Jackson CI, Gardner RS: An update on peripartum cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 201; 9 (9): 1155-1160
- 5) Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, van der Werf R, Jongbloed JDH, Paulus WJ, Dooijes D, Van den Berg MP: Peripartum Cardiomyopathy as a part of Familial Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 2169-2175
- 6) Lampert MB, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 130: 860
- 7) Sliwa K, Fett JD, Elkayam U: Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006; 368:687-693
- 8) Fett JD, Carraway RD, Dowell DL, King ME, Pierre R: Peripartum cardiomyopathy in the Hospital Albert Schweitzer District of Haiti. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1005-1010

- 9) Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM: Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation* 2005; 112: 3577-3583
- 10) Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, Tang AS, Lemery R, Green MS, Gollob MH, Haddad H, Birnie DH: Frequency of peripartum cardiomyopathy. *AM J Cardiol.* 2006 Jun 15;97(12):1765-8.
- 11) Borghi C, Degli Esposti D, Bacchelli S, Immordino V, Cassani A, Bovicelli L, Ambrosioni E. Relationship between systemic hemodynamic, left ventricular structure and function, and plasma atrial peptides in pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 140-147
- 12) Reuwer AQ, Reuwer PJHM, van der Post JA, Cramer MJ, Kastelein JJP, Twickler MThB: Prolactin fragmentation by trophoblastic matrix metalloproteinases as a possible contributor to peripartum cardiomyopathy and pre-eclampsia. *Medical Hypotheses* 2010; 74: 348-352
- 13) Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struhman I, Hilfiker-Kleiner D: Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of- concept pilot study. *Circulation* 2010; 121: 1465-1473
- 14) Elkayam U, Goland S: Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 1463-1464
- 15) Haghikia A, Podewski E, libhaber E, Labidi S, Fisher D, Toentgen P, Tsikas D, Jordan J, Lichtinghagen R, von Kaisenberg CS, Struman I, Bovy N, Sliwa K, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D: Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 366
- 16) Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J: Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *European Heart J* 2015.
- 17) Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Mebazaa A, Petrie MC, Maggioni AP, Regeitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Roos-

Hesslink JW, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, van Spaendonck-Zwarts K, Bashelier-Walenta K, Mouquet F, Kraigher-Krainer E, Hall R, Ponikowski P, McMurray JJ, Pieske B: EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2014; 16 (5): 583-591