



# VIVERE CON UNA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

## IL CUORE

Il cuore, situato nel torace dietro allo sterno, è costituito da quattro cavità: due superiori, gli atri, e due inferiori, i ventricoli. Dal punto di vista funzionale, si è soliti pensare al cuore diviso in una sezione destra ed una sinistra: il sangue venoso arriva all'atrio destro e, tramite la valvola tricuspide, passa nel ventricolo destro e viene veicolato ai polmoni, grazie all'arteria polmonare. Dopo essersi caricato di ossigeno, sbocca nell'atrio sinistro tramite le vene polmonari e attraverso la valvola mitrale finisce nel ventricolo sinistro. Da questo, poi, viene spinto nell'aorta che, con le sue ramificazioni, porta il sangue al resto dell'organismo.

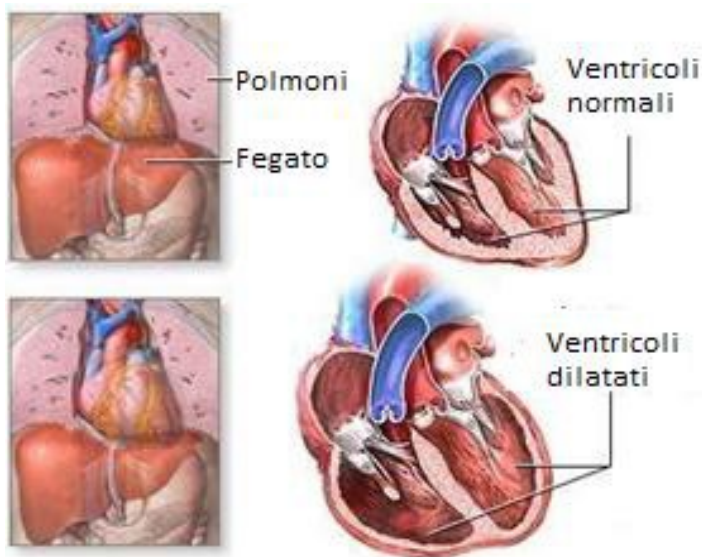
Ciascuna camera è formata da tre strati che, dall'interno all'esterno, sono l'endocardio, il miocardio (il muscolo vero e proprio) e il pericardio.



*Struttura esterna ed interna di un cuore normale*

## **COS'È LA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA**

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) è una patologia del muscolo cardiaco, il miocardio, che determina una dilatazione del ventricolo sinistro associata ad una alterazione della sua funzione contrattile. Interessa circa 1 persona su 2500 nella popolazione generale e colpisce ogni anno circa 7 persone su 100.000. Tali dati potrebbero sottostimare la reale prevalenza della malattia perché spesso la CMPD si sviluppa lentamente e il paziente può presentarne i sintomi solo in fase avanzata. Il sesso maschile è più frequentemente colpito rispetto a quello femminile (con un rapporto di 3:1).



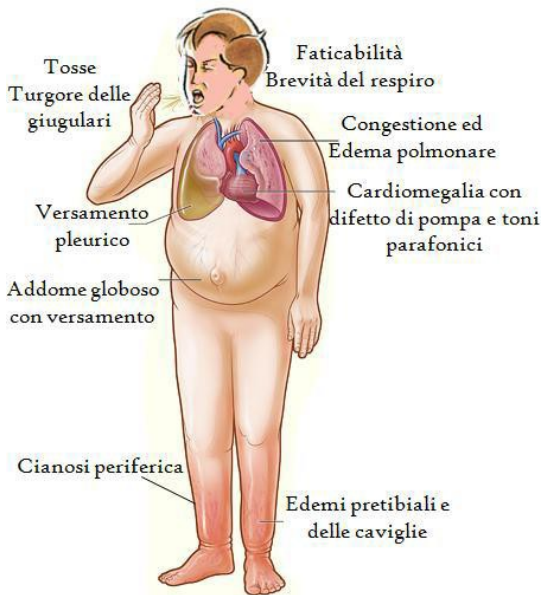
*Confronto tra cuore normale e cuore dilatato*

## **QUALI SONO I SINTOMI DELLA CMPD**

I sintomi possono presentarsi progressivamente o esordire all'improvviso, inoltre la sintomatologia può variare in funzione del diverso stadio di malattia. Il quadro clinico di più frequente presentazione è quello dello scompenso cardiaco e si verifica quando il muscolo del cuore non riesce a pompare con

efficacia il sangue, determinando un accumulo di liquidi a livello polmonare e/o a livello dei tessuti. Tale complicanza solitamente coinvolge sia le camere cardiache sinistre che le destre causando un quadro clinico tipicamente caratterizzato da:

- **Dispnea (carezza di fiato durante lo sforzo)**, nei casi più gravi anche a riposo;
- **Facile affaticabilità**, dovuta ad un insufficiente apporto ematico e quindi di ossigeno e nutrienti a livello dei muscoli, soprattutto durante l'esercizio;
- **Edemi periferici**, che si presentano con gonfiore a livello di gambe e caviglie, vene sporgenti sul collo, sensazione di rigonfiamento in addome, incremento di peso in pochi giorni (dovuto all'accumulo di liquidi);
- **Palpitazioni**, descritte come la sensazione di un cuore che batte rapidamente o che "salta" alcuni battiti o come uno "sfarfallio" nel torace. Tale sensazione può essere talvolta avvertita a livello della gola. Le palpitazioni sono dovute ad un'alterazione del ritmo normale del cuore, che può battere più velocemente (tachicardia) o presentare dei battiti anticipati (extrasistoli). In altri casi il paziente può avvertire vertigini o, addirittura, andare incontro a perdita di coscienza (sincope).
- **Dolore toracico**, sia a riposo che durante esercizio fisico. Quando ciò succede contattare sempre il proprio medico e recarsi al pronto soccorso.



*Quadro di scompenso cardiaco*

## QUAL È LA CAUSA DELLA CMPD

La CMPD può avere diverse cause. Essa può avere un'origine genetica o essere l'espressione finale di un danno a carico del cuore prodotto da una varietà di agenti infettivi, metabolici o tossici, noti o sconosciuti. Altre volte non è possibile identificarne una causa certa.

Di seguito sono elencate alcune tra le principali cause di cardiomiopatia dilatativa.

- **Genetica/familiare:** nel 30-50% dei casi la CMPD ha un'origine familiare e alla base vi possono essere mutazioni genetiche ereditate dai propri genitori o di nuova insorgenza. Si tratta soprattutto di mutazioni a carico dei geni che codificano per le proteine del citoscheletro e del sarcomero delle cellule muscolari cardiache, che costituiscono cioè l'"architettura" e l'apparato "motore" della cellula cardiaca. L'anamnesi familiare, cioè la raccolta attenta di tutte le informazioni riguardanti i parenti dei pazienti affetti da CMPD, è importante per identificare una possibile origine

familiare. Lo screening familiare sistematico attraverso lo studio dell'albero genealogico e/o i test genetici rende inoltre possibile diagnosticare alcuni casi di malattia in fase precoce e/o ancora asintomatica, permettendo di iniziare il prima possibile un trattamento specifico.

- **Infezione:** il nostro corpo è costantemente in contatto con microorganismi patogeni che il sistema immunitario riesce, il più delle volte, a neutralizzare. Quando questo non accade l'infezione, nella maggior parte dei casi di tipo virale, può coinvolgere il cuore determinando una miocardite. Una CMPD può essere conseguente ad una miocardite nel caso in cui il microorganismo danneggi seriamente il cuore durante l'infezione iniziale o induca il nostro sistema di difesa (sistema immunitario) ad attaccare e danneggiare il muscolo cardiaco.
- **Malattie autoimmuni:** il nostro sistema immunitario ha la funzione di proteggerci contro organismi patogeni esterni quali virus e batteri. Alle volte, però, il sistema immunitario può non funzionare correttamente attaccando e danneggiando i propri tessuti, tra cui anche il cuore. Si determina in questi casi una malattia autoimmune di cui la CMPD può essere l'espressione.
- **Ipertensione arteriosa:** una condizione di pressione arteriosa non controllata può determinare lo sviluppo di una disfunzione e dilatazione del ventricolo sinistro. Ciò avviene generalmente in casi di ipertensione misconosciuta o non ben controllata farmacologicamente per lunghi periodi di tempo.
- **Tachicardie:** le aritmie che determinano una frequenza cardiaca molto elevata, soprattutto quando ciò avviene per lunghi periodi di tempo, possono determinare l'insorgenza di una cardiomiopatia dilatativa. Ne è un esempio la fibrillazione atriale ad elevata frequenza ventricolare o

l'extrasistolia ventricolare frequente. Il meccanismo è riconducibile alla riduzione della capacità di contrazione delle cellule del cuore e all'alterazione dell'architettura del muscolo. Una corretta terapia, con conseguente riduzione della frequenza cardiaca, può permettere sensibili miglioramenti.

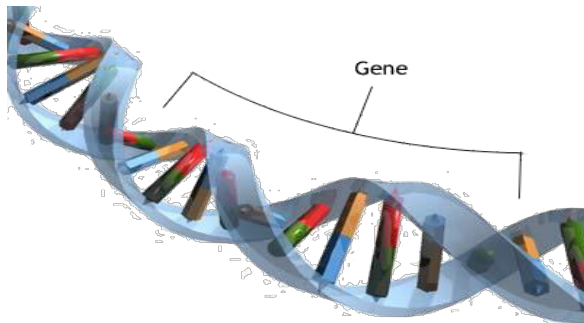
- **Eccessivo consumo di alcool:** è stato dimostrato che l'eccessivo consumo di alcool può essere la causa diretta dello sviluppo di cardiomiopatia dilatativa. Il danno cardiaco può essere in alcuni casi così avanzato che l'interruzione del consumo alcolico pur evitando la progressione della malattia, non permette la guarigione del danno muscolare cardiaco. Indipendentemente dalla causa prima della CMPD, tutti i pazienti con tale patologia dovrebbero limitare al minimo il consumo alcolico.
- **Esposizione a sostanze tossiche:** la cardiomiopatia dilatativa può essere secondaria all'esposizione a sostanze tossiche come metalli pesanti o, in alcuni casi, può essere secondaria a farmaci chemioterapici usati in determinate patologie oncologiche.
- **Gravidanza:** alcune donne, in particolare se geneticamente predisposte, possono sviluppare negli ultimi mesi di gravidanza o anche dopo il parto, una cardiomiopatia dilatativa. Tale condizione si verifica in circa 1 caso su 10000 donne gravide. Talvolta può esservi una CMPD di base legata ad una delle cause citate in precedenza che, in concomitanza della gravidanza, a causa del lavoro extra richiesto al cuore, si rende manifesta. Questo tipo di cardiomiopatia può risolversi entro 6-8 settimane dal parto oppure persistere a lungo.
- **CMPD Idiopatica:** si parla di cardiomiopatia dilatativa "idiopatica" quando la causa precisa della cardiomiopatia dilatativa rimane sconosciuta nonostante gli approfondimenti diagnostici eseguiti per riconoscerne

l'agente responsabile.

## COME SI TRASMETTE LA CMPD FAMILIARE

Per spiegare i meccanismi con cui vengono trasmessi i geni mutati che causano CMPD possiamo considerare i geni come porzioni di un codice che, raggruppate, costituiscono il DNA racchiuso nel nucleo di ogni cellula del corpo umano.

Il DNA, quindi, può essere immaginato come un lungo codice che viene trasmesso ai figli da entrambi i genitori.



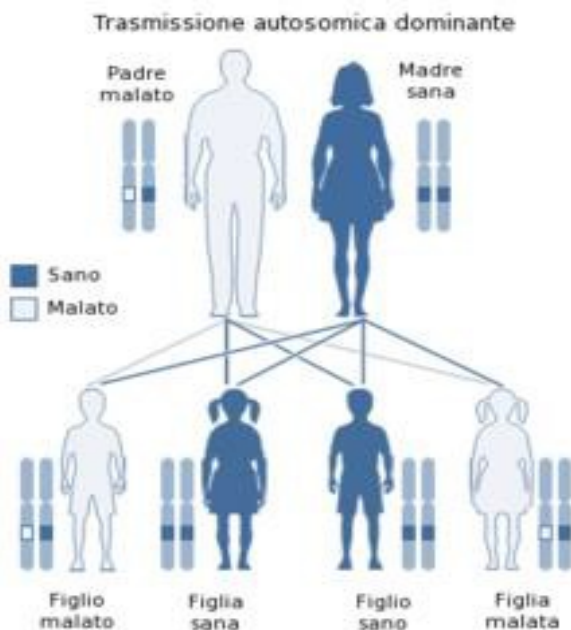
*Il DNA rappresentato come una lunga sequenza di geni*

Il codice è fondamentale, ed è una specie di "libretto d'istruzioni" del nostro organismo. Se in una porzione di questo codice, che abbiamo identificato come "gene", vi è un errore, allora, anche le istruzioni che ne derivano saranno errate. Questo è quello che succede nei disordini genetici come la CMPD familiare. Non sono stati ancora identificati tutti i geni alla base della CMPD e vi sono diversi "pattern" o modalità di trasmissione di questa malattia, tra cui i principali sono il Pattern Autosomico Dominante e il Pattern Autosomico Recessivo.



## Pattern Autosomico Dominante

In questo pattern una persona portatrice di un gene la cui mutazione predispone ad una CMPD, ha il 50% di probabilità di trasmettere questa mutazione ai figli, che risulteranno così predisposti allo sviluppo della cardiomiopatia.



*Schema esemplificativo dell'ereditarietà autosomica dominante*

È bene ricordare comunque, che ereditare un gene mutato non significa ereditare una malattia, ma solo la predisposizione a svilupparla. Questo fenomeno si definisce “penetranza incompleta”.

## Pattern Autosomico Recessivo

In questo caso, un individuo con CMPD ha due copie di un gene associato alla malattia, ereditate una dal padre e una dalla madre; una persona ha

quindi il 25% di probabilità di ereditare entrambe le copie del gene mutato responsabile della predisposizione alla CMPD. Ereditare una sola copia mutata del gene non predispone allo sviluppo della cardiomiopatia.

### **QUALI SONO I GENI ASSOCIATI A CMPD?**

Si tratta di geni appartenenti a classi diverse:

- Proteine sarcomeriche (es. titina, catena pesante della miosina, troponina)
- Proteine del citoscheletro (es. desmina)
- Proteine della membrana nucleare (es. lamina A/C)
- Proteine di membrana e canali ionici (es. fosfolambano)
- Proteine del complesso glicoproteina-distrofina (es. distrofina)
- Desmosomi (es. desmoplachina, desmogleina)
- Proteine mitocondriali (es. frataxina)
- Proteine della matrice extracellulare (es. laminina)

### **ESISTE UN TEST GENETICO PER DIAGNOSTICARE LA CMPD?**

Alcuni centri, tra cui la Cardiologia di Trieste, offrono la possibilità di effettuare test genetici per molti dei geni associati alla CMPD.

Come detto, non tutte le CMPD hanno una causa genetica e tra quelle familiari non in tutte è possibile identificare un gene mutato responsabile. Questo avviene perché le ricerche genetiche sulla CMPD sono ancora in corso di evoluzione e probabilmente solo tra alcuni anni si potrà ottenere un quadro più completo di tutte le mutazioni che predispongono allo sviluppo della malattia. Per il momento si possono ricercare solo mutazioni a carico dei geni noti come aventi un ruolo nella genesi della CMPD.

### **Come si fa a fare un test genetico?**

Un test genetico viene eseguito analizzando le cellule presenti nel circolo sanguigno. La persona che decide di sottoporvisi, deve sottoporsi ad un semplice prelievo di sangue, le cui modalità sono identiche a quelle che

siamo abituati ad effettuare per le più comuni analisi di routine.



*Esecuzione di un prelievo di sangue*

Ciò che cambia sono le tecniche con cui questo sangue viene poi analizzato, in centri specifici e selezionati. I continui progressi della ricerca scientifica permetteranno probabilmente di individuare un numero sempre maggiore di geni legati allo sviluppo della CMPD e forse di arricchire in maniera specifica gli strumenti terapeutici.

### **COME SI FA DIAGNOSI DI CMPD**

La diagnosi di cardiomiopatia dilatativa prevede un'approfondita visita clinica e l'utilizzo di alcune indagini strumentali e laboratoristiche tra cui:

- **Elettrocardiogramma (ECG):** è la registrazione su carta dell'attività elettrica del cuore; nella maggior parte dei casi mostra delle anomalie che sono l'effetto delle alterazioni del muscolo cardiaco.



*Come si esegue un elettrocardiogramma*

- **ECG secondo Holter:** è la registrazione dell'elettrocardiogramma in maniera continua per 24-48-72 ore. Permette di documentare l'insorgenza di aritmie sospette.
- **Ecocardiogramma:** è un esame che, attraverso l'utilizzo di ultrasuoni (quindi non dannoso), permette di visualizzare le strutture ed il funzionamento del muscolo cardiaco, la sua capacità di contrarsi e di rilassarsi, il funzionamento delle valvole cardiache.



*Esecuzione di un ecocardiogramma*

- **Test da sforzo:** è la registrazione dell'elettrocardiogramma durante uno sforzo fisico, generalmente cyclette.
- **Test cardiopolmonare:** è un completamento del normale test da sforzo e consente di valutare l'ECG, la ventilazione, il consumo di ossigeno e la

produzione di anidride carbonica durante lo svolgimento dell'esercizio, permettendo di fornire un giudizio oggettivo sulle capacità di cuore e polmone di supplire alle esigenze dell'organismo durante lo sforzo.

- **Risonanza magnetica:** è un esame non invasivo, che non espone a radiazioni ionizzanti, attraverso il quale si studiano in modo estremamente approfondito le dimensioni e la contrattilità delle pareti. Con l'utilizzo del mezzo di contrasto (gadolinio) consente la caratterizzazione tissutale del muscolo cardiaco evidenziando la presenza di grasso e fibrosi.
- **Biopsia endomiocardica:** tramite l'introduzione di un piccolo catetere (assimilabile ad un tubicino) in una vena della gamba o del braccio è possibile raggiungere il cuore ed effettuare un piccolo prelievo di muscolo cardiaco per analizzarlo al microscopio e dimostrare quindi in modo inequivocabile le alterazioni caratteristiche della malattia. Questo esame, essendo un esame invasivo, presenta una, seppur bassa, percentuale di complicanze e viene perciò riservato a casi selezionati.
- **Test genetico:** come già accennato precedentemente in questo opuscolo, la cardiomiopatia dilatativa può avere in alcuni casi una causa genetica dovuta a delle mutazioni nei geni codificanti per le proteine cardiache. Il test genetico diventa uno strumento utile come test di screening nei parenti di soggetti affetti.

## **QUAL È TERAPIA DEL PAZIENTE CON CMPD?**

Il trattamento è prevalentemente basato su:

- **eliminazione di eventuali fattori scatenanti esterni** (es. alcool);
- **trattamento farmacologico della causa** (es. trattamento dell'infezione di base, trattamento dell'ipertensione o della malattia autoimmune);
- **trattamento delle manifestazioni** della malattia, con l'obiettivo di attenuare la sintomatologia ed evitare l'ulteriore progressione della

patologia. In particolare, la terapia dello scompenso cardiaco, quando presente, si fonda sull'utilizzo di diverse classi di farmaci tra cui i betabloccanti, gli ace-inibitori, i sartani, i diuretici, gli antialdosteronici. I farmaci antiaritmici possono rendersi necessari per la gestione di aritmie poco controllate e i farmaci anticoagulanti possono essere indicati in alcuni casi per la prevenzione di eventi cardio-embolici (ad es. ictus).

In casi selezionati vengono effettuate procedure invasive per il trattamento delle aritmie (ablazione).

L'evoluzione della cardiomiopatia dilatativa può esporre il paziente al rischio di aritmie non tutte controllabili farmacologicamente.

Può, quindi, talvolta essere necessario considerare l'impianto di dispositivi come il pacemaker o il defibrillatore in grado di stimolare il cuore se necessario oppure di bloccare eventuali aritmie attraverso l'erogazione di uno shock ad alta energia.

Nei casi più gravi, quando la terapia medica non è più in grado di controllare le manifestazioni più importanti della patologia, può essere presa in considerazione l'opportunità di impiantare dispositivi di supporto meccanico al circolo (VAD) o, se le condizioni del paziente lo richiedono e lo permettono, considerare il trapianto cardiaco.



*Il defibrillatore impiantabile automatico*

## **VIVERE CON LA CMPD**

### **Esercizio fisico**

Molti pazienti grazie ad una terapia medica ottimizzata ritornano ad una qualità di vita del tutto normale.

I pazienti con CMPD possono intraprendere attività fisica moderata, soprattutto di tipo aerobico, evitando sforzi troppo intensi ed interrompendo l'attività qualora dovessero comparire sintomi tipici della malattia.

### **Alcool**

In genere il consumo di alcool non è raccomandato in questi pazienti in quanto esercita effetti tossici sul muscolo cardiaco.

### **Dieta e controllo del peso corporeo**

Mantenere un peso adeguato è fondamentale nei pazienti cardiopatici e, quindi, anche nei pazienti con CMPD, in quanto permette di non sottoporre il cuore ad uno sforzo addizionale.

Fondamentale è eseguire delle registrazioni frequenti del peso corporeo, almeno ogni 2-3 giorni, sempre alla stessa ora. Un incremento ponderale repentino di 2-3 kg da una misurazione all'altra può essere infatti dovuto ad un aumento della ritenzione di liquidi conseguente ad un peggioramento dello scompenso cardiaco. In questi casi è necessario consultare il proprio medico per un'eventuale rimodulazione della terapia diuretica.

### **Fumo**

Anche se il fumo non è direttamente correlato allo sviluppo di CMPD, esso incrementa il rischio di malattie delle arterie coronarie danneggiando indirettamente il muscolo cardiaco.

L'interruzione dell'abitudine tabagica è, quindi, di grande importanza in questi pazienti.

## **Compliance terapeutica**

I farmaci indicati per lo scompenso cardiaco rappresentano la prima e più efficace arma per contrastare la progressione della CMPD e spesso per favorire un recupero della funzione contrattile del cuore. Trattandosi di terapie croniche, molte volte da continuare “a vita”, è fondamentale la regolare assunzione, così come la regolare rivalutazione con il Cardiologo di fiducia per eventuali aggiustamenti o rimodulazioni. In particolare, la comparsa di effetti collaterali più o meno sospetti non deve mai spingere a sospendere autonomamente le medicine, ma piuttosto a discuterne con il proprio Cardiologo.

## **CMPD E GRAVIDANZA**

Una cardiomiopatia dilatativa può svilupparsi durante il terzo trimestre di gravidanza o entro 6 mesi dal parto. La prognosi è condizionata dal fatto

che le dimensioni del cuore tornino nella norma dopo il primo episodio.

Se ciò si verifica, possono talvolta essere tollerate gravidanze successive, anche se con maggior rischio di insufficienza cardiaca.



Nei casi in cui le camere cardiache rimangono dilatate e/o la frazione di eiezione rimane ridotta dopo 6 mesi dalla gravidanza, ulteriori gravidanze sono sconsigliate alla luce anche di un maggior rischio per il feto e per la madre.

## **DOMANDE FREQUENTI**

### **Qual è il rischio che anche i miei figli possano essere affetti da CMPD?**

Solo una parte casi di CMPD ha una causa genetica ben definita e,



quindi, solo nelle forme familiari o correlate ad una specifica mutazione genetica accertata sussiste il rischio di trasmettere ai propri figli il gene mutato associato alla predisposizione a sviluppare la cardiomiopatia.

### **La CMPD influenzerà la mia vita sessuale?**

La vita sessuale può essere influenzata quando non vi è un buon controllo della sintomatologia correlata allo scompenso cardiaco.

Inoltre, alcuni farmaci come i betabloccanti possono provocare impotenza (fallimento nell'avere o mantenere un'erezione adeguata) e questo può interferire negativamente con la vita sessuale.

Qualora si pensasse di assumere farmaci che migliorino l'erezione (es. Viagra), chiedere sempre il parere del proprio Cardiologo, ricordando ad esempio che essi sono controindicati qualora si assumesse già un farmaco della classe dei nitrati.

### **Molti dicono che bere molta acqua fa bene, vale anche per chi ha la CMPD?**

Nella CMPD la capacità del cuore di far fronte al carico di liquidi in eccesso è minore e, di conseguenza, l'assunzione eccessiva può portare ad un sovraccarico di lavoro per il muscolo cardiaco con conseguente comparsa di caviglie gonfie e mancanza di fiato.

Pesarsi regolarmente e con la giusta frequenza permette di modulare in modo ottimale la terapia diuretica qualora si presentasse un incremento ponderale repentino da ritenzione di liquidi.

### **Ho bisogno di prendere antibiotici in occasione di procedure odontoiatriche?**

Non sono necessarie terapie antibiotiche a meno che non siano presenti valvulopatie di base. Consultare il proprio medico per discutere con lui il caso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Merlo M, Daneluzzi C, Mestroni L, Cannatà A, Sinagra G. Historical Terminology, Classifications, and Present Definition of DCM. 2019 May 18. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, editors. Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 1. PMID: 32091725.
2. B. Pinamonti, G. Sinagra (Eds.); Clinical Echocardiography and Other Imaging Techniques in Cardiomyopathies. Springer International Publishing Switzerland 2014. ISBN 9783319060187, e-ISBN 9783319060194.
3. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018 Feb;20(2):228-239. doi: 10.1002/ejhf.1103. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271570.
4. 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 May; 34(19):1448-58.
5. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, Ochoa JP, Hey TM, Sabater Molina M, Restrepo-Cordoba MA, Dal Ferro M, Stolfo D, Johnson R, Larrañaga-Moreira JM, Robles-Mezcua A, Rodriguez-Palomares JF, Casas G, Peña-Peña ML, Lopes LR, Gallego-Delgado M, Franaszczyk M, Laucey G, Rangel-Sousa D, Basurte M, Palomino-Doza J, Villacorta E, Bilinska Z, Limeres Freire J, Garcia Pinilla JM, Barriales-Villa R, Fatkin D, Sinagra G, Garcia-Pavia P, Gimeno JR, Mogensen J, Monserrat L, Elliott PM. Clinical Phenotypes and Prognosis of Dilated Cardiomyopathy Caused

by Truncating Variants in the TTN Gene. *Circ Heart Fail*. 2020 Oct;13(10):e006832.

6. McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, Di Lenarda A, Ferguson DA, Salcedo EE, Slavov D, Zhu X, Caldwell JH, Mestroni L; Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. SCN5A Mutations Associate With Arrhythmic Dilated Cardiomyopathy and Commonly Localize to the Voltage-Sensing Mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(21):2160-8.
7. Merlo M, Cannatà A, Pio Loco C, Stolfo D, Barbati G, Artico J, Gentile P, De Paris V, Ramani F, Zecchin M, Gigli M, Pinamonti B, Korcova R, Di Lenarda A, Giacca M, Mestroni L, Camici PG, Sinagra G. Contemporary survival trends and aetiological characterization in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jul;22(7):1111-1121.
8. 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; 12:922-7.
9. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, Merlo M, Gregorio C, Nee Chen S, Dal Ferro M, PaldinoMD A, De Angelis G, Brun F, Jirikowic J, Salcedo EE, Turja S, Fatkin D, Johnson R, van Tintelen JP, Te Riele ASJM, Wilde AAM, Lakdawala NK, Picard K, Miani D, Muser D, Maria Severini G, Calkins H, James CA, Murray B, Tichnell C, Parikh VN, Ashley EA, Reuter C, Song J, Judge DP, McKenna WJ, Taylor MRG, Sinagra G, Mestroni L. Phenotypic Expression, Natural History, and Risk Stratification of Cardiomyopathy Caused by Filamin C Truncating Variants. *Circulation*. 2021 Nov 16;144(20):1600-1611.
10. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, Di Lenarda A, Bohlmeier TJ, Ferguson DA, Brodsky GL, Boucek MM, Lascor J, Moss AC, Li WL, Stetler GL, Muntoni F, Bristow MR, Mestroni L; Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am*

Coll Cardiol. 2003; 41(5):771-80.

11. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. J Am Coll Cardiol. 1997; 29(3):604-12.
12. Paldino A, Dal Ferro M, Stolfo D, Gandin I, Medo K, Graw S, Gigli M, Gagno G, Zaffalon D, Castrichini M, Masè M, Cannatà A, Brun F, Storm G, Severini GM, Lenarduzzi S, Girotto G, Gasparini P, Bortolotti F, Giacca M, Zacchigna S, Merlo M, Taylor MRG, Mestroni L, Sinagra G. Prognostic Prediction of Genotype vs Phenotype in Genetic Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2022 Nov 22;80(21):1981-1994.

## **ATTIVITÀ CLINICA E DI RICERCA SULLE CARDIOMIOPATIE E SCOMPENSO CARDIACO**

Le Cardiomiopatie costituiscono un capitolo complesso della Cardiologia in termini di caratterizzazione, stratificazione prognostica, terapia e follow up.

Il riconosciuto ruolo di Centro di Riferimento si fonda su:

1. Expertise professionale maturato nell'inquadramento e gestione di un'attività dedicata, continuativa, del Centro su una casistica in costante crescita;
2. La disponibilità di risorse diagnostiche avanzate come:
  - i. la possibilità di effettuare e caratterizzare la biopsia endomiocardica sotto il profilo istopatologico, immunoistochimico e virologico molecolare;
  - ii. la Risonanza Magnetica con software dedicato e con refertazione condivisa radiologica e cardiologica;
3. La possibilità di caratterizzare sotto il profilo genetico le Cardiomiopatie mediante tecniche all'avanguardia;
4. L'applicazione di tutte le metodiche disponibili e riconosciute per la

diagnosi e la stratificazione prognostica (Holter anche per HRV, QT variabilità, studio elettrofisiologico, mappaggio elettro-anatomico, ergospirometria, ecocardiografia);

5. L'analisi periodica e critica dei dati raccolti in attività di registro strutturata;
6. Il follow up mediante ambulatorio dedicato che si confronti innanzitutto con le esigenze dei pazienti, che persegua una raccolta sistematica dei dati all'interno di un data-base con scadenziario puntuale e che si avvalga di modalità gestionali medico-infermieristiche strutturate;
7. Dimostrata attività di ricerca e collaborazioni scientifiche.

Il Centro è riconosciuto in ambito scientifico per la qualità della propria attività e ciò si è tradotto nel corso degli anni in un sempre crescente collaborazione trasversale con varie istituzioni, portando a:

- partecipazione a Trial Internazionali;
- contributo alla costituzione di Database Nazionali ed Internazionali;
- collaborazioni con le principali Istituzioni internazionali in ambito di progetti di ricerca clinica e sperimentale;
- Partecipazione a "European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart".
- Sede della Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare dell'Università di Trieste.

## **INQUADRAMENTO CLINICO-GENETICO DELLE CARDIOMIOPATIE**

L'inquadramento clinico, la gestione ed il follow-up dei Pazienti con Cardiomiopatie osservati presso la S.C. Cardiologia dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste vengono eseguiti in maniera sistematica da oltre 30 anni. I dati clinici e strumentali raccolti dai Pazienti prospetticamente seguiti alimentano costantemente il Registro delle Malattie del Muscolo Cardiaco di Trieste che allo stato attuale conta oltre 1900 pazienti arruolati.

## HEART MUSCLE REGISTRY OF TRIESTE (HMDR)

1978-2023

Web-based registry

	DCM	HCM	ARVD	Myocarditis	Amyloidosis
N° of pts	1626	451	161	185	201
Mean age (years)	48±15	48±19	38±16	37±16	71±13
Males (%)	68%	62%	69%	68%	67%
Follow-up (months)	81	73	123	58	32
Years of enrolment	1978-2023	1983-2023	1976-2023	1981-2023	1990-2023

Negli ultimi anni lo sviluppo di tecniche di biologia molecolare ha permesso di esplorare il ruolo fondamentale dei fattori genetici nelle malattie del muscolo cardiaco. Studiarne la storia naturale e l'ereditarietà è fondamentale per identificare precocemente e trattare in modo più efficace i soggetti affetti. Comprenderne le basi ereditarie potrebbe portare ad un progresso nelle conoscenze sui meccanismi di queste malattie, ad una diagnosi precoce e ad un miglioramento nel trattamento e nella prevenzione.

### **ORGANIZZAZIONE DEL DATABASE DEL REGISTRO DELLE MALATTIE DEL MUSCOLO CARDIACO DI TRIESTE**

Il progressivo arruolamento dei pazienti si fonda su criteri omogenei e definiti che vengono rigorosamente valutati dal personale dedicato (Medici Strutturati e Specializzandi) per confermare o escludere l'eleggibilità del singolo caso. Entrano quindi a far parte del registro, previa sottoscrizione di un consenso informato tutti i pazienti con Malattia del Muscolo Cardiaco, diagnosticata secondo specifici criteri e che abbiano avuto un ricovero o una visita presso gli Ambulatori dedicati della S.C. Cardiologia di Trieste, nonché tutti i parenti di primo grado di Pazienti affetti da Malattia del Muscolo Cardiaco, ai quali viene offerto un follow-up periodico a scadenza pre-definita anche in assenza di malattia, per identificare e trattare precocemente la sua

eventuale manifestazione.

Ogni paziente viene sottoposto al momento della prima valutazione e durante il follow-up a tutte le indagini strumentali utili per l'inquadramento diagnostico, clinico e prognostico. I dati vengono poi raccolti ed integrati in un database informatico "on web" da un Data Manager dedicato.

Vengono inoltre effettuati prelievi di campioni biologici (sangue), in accordo con il paziente, che vengono conservati secondo adeguate modalità integrando il versante biologico del Registro, con lo scopo prevalente di eseguire una serie di indagini genetiche finalizzate all'identificazione delle possibili mutazioni causali attualmente note, nonché all'identificazione di nuove varianti patogene, avvalendosi della collaborazione di strutture e servizi genetici esterni accreditati.

Il Registro nasce e continua a crescere per contribuire al progresso delle conoscenze in questo complesso settore di patologia cardiovascolare e per evidenziare sottogruppi prognosticamente eterogenei e ad alto rischio per i quali adottare specifiche strategie terapeutiche.

*I fondi per la caratterizzazione genetica molecolare derivano da finanziamenti ottenuti per la ricerca scientifica da parte di Enti, Istituzioni e Benefattori*

**PIU' SERENO CON LE  
INFORMAZIONI GIUSTE**

Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP ASUGI

su testi ed immagini forniti e concordati con: dott.ssa Alice Vitagliano, dott.ssa Chiara Daneluzzi, dott. Massimo Zecchin, prof. Gianfranco Sinagra della Struttura Complessa Cardiologia.

Struttura Complessa CARDIOLOGIA  
Direttore: prof. Gianfranco Sinagra

Revisione 02 – marzo 2023  
a cura di dott.ssa Alessia Paldino, dott.ssa Carola Pio Loco, dott.ssa Maria Perotto, prof. Marco Merlo