

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

Dottorato in Fisiopatologia dell'Insufficienza Cardiaca

Coordinatore Prof. Angelo Branzi

**Storia Naturale e Stratificazione Prognostica della Cardiomiopatia
Ipertrofica : Nuove Acquisizioni**

Tesi di Dottorato

**Presentata dal Dott.
ELENA BIAGINI**

**Relatore Chiar.mo Prof.
ANGELO BRANZI**

Esame finale anno 2007

INDICE

INTRODUZIONE.....	2
SCOPI DELLO STUDIO	8
MATERIALE E METODI.....	9
Setting clinico e disegno degli studi.....	9
Definizioni diagnostiche	9
Studio ecocardiografico per la valutazione della fisiologia Doppler restrittiva	11
Analisi statistica	12
RISULTATI	13
Caratterizzazione clinica e morfologica della popolazione studiata e ricerca di varianti anatomiche.....	13
Stratificazione del rischio per morte improvvisa: significato prognostico della sincope	15
Prevalenza ed incidenza della fisiopatologia Doppler restrittiva, identificazione dei substrati fisiopatologici associati e significato prognostico	18
Evoluzione verso la forma dilatativo-ipocinetica: prevalenza, incidenza, fattori predittivi e significato prognostico	21
Substrati fisiopatologici, principali indicazioni e risultati a lungo termine nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco	24
DISCUSSIONE.....	35
Ricerca di miocardio non compatto associato alla cardiomiopatia ipertrofica	35
Il significato prognostico in termini di morte improvvisa della sincope, in particolare della sincope non spiegata.....	37
Prevalenza ed incidenza della fisiopatologia Doppler restrittiva, identificazione dei substrati fisiopatologici associati e significato prognostico.....	39
Prevalenza ed incidenza dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica, identificazione di eventuali fattori predittori e significato prognostico ...	41
Frequenza con cui si rende necessario il trapianto cardiaco nella cardiomiopatia ipertrofica, principali indicazioni e risultati a lungo termine	44
CONCLUSIONI.....	48
ICONOGRAFIA	50
BIBLIOGRAFIA.....	67

INTRODUZIONE

Secondo una nuova classificazione delle cardiomiopatie proposta dal “gruppo di lavoro sulle malattie del miocardio e pericardio” della Società Europea di Cardiologia (1), i disordini del muscolo cardiaco vengono raggruppati sulla base dello specifico fenotipo morfologico e funzionale. Tale classificazione mantiene le basi proposte dallo storico lavoro pubblicato nel 1996 dalla “World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology” (2). Tuttavia, per rafforzare la consapevolezza di determinanti genetiche alla base delle cardiomiopatie ed orientare la strategia diagnostica (incluso la ricerca di specifiche mutazioni quando appropriato), propone un’importante sottoclassificazione in cardiomiopatie familiari e non familiari. Sebbene infatti l’eziologia di alcune cardiomiopatie e talvolta la specifica mutazione genetica coinvolta siano informazioni attualmente acquisibili, esse non sono costantemente disponibili nella pratica clinica. Tale documento europeo si differenzia inoltre da un altrettanto recente lavoro sulla classificazione delle cardiomiopatie proveniente da un gruppo di esperti dell’American Heart Association (3) per due ulteriori aspetti chiave: 1) suggerisce di abbandonare la distinzione delle cardiomiopatie in primarie e secondarie (a seconda che interessino prevalentemente il muscolo cardiaco o costituiscano invece malattie multiorgano o sistemiche); 2) propone un percorso diagnostico mediante una ricerca clinica e strumentale “positiva” per markers diagnostici, piuttosto che un percorso per esclusione di ricerca della diagnosi.

Secondo la nuova classificazione delle cardiomiopatie proposta dal gruppo della Società Europea di Cardiologia (1), la cardiomiopatia ipertrofica viene definita come una malattia primitiva del muscolo cardiaco caratterizzata da ipertrofia del ventricolo sinistro in assenza di condizioni che determinano un sovraccarico emodinamico, in particolare valvulopatie ed ipertensione arteriosa severa.

La cardiomiopatia ipertrofica può interessare qualsiasi fascia di età e recenti studi suggeriscono che la prevalenza di questa malattia nella popolazione generale sia di circa 1 su 500 (4).

E' una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta, provocata dalla mutazione di geni codificanti proteine del sarcomero; i geni responsabili attualmente identificati sono 13 (5-8). L'esistenza di un substrato genetico è un aspetto molto importante in quanto oltre a confermare o escludere la presenza della malattia in casi atipici, implica la possibilità di identificare i portatori delle mutazioni in fase pre-clinica attraverso uno screening familiare (9-10).

Nella maggior parte dei casi l'ipertrofia del ventricolo sinistro è asimmetrica, interessa cioè in modo preponderante il setto interventricolare e in misura minore la parete libera del ventricolo sinistro, meno frequentemente ha una distribuzione uniforme nel ventricolo sinistro (ipertrofia concentrica), mentre in una piccola percentuale di pazienti l'ipertrofia è predominante a livello dell'apice del cuore. Questa forma di cardiomiopatia ipertrofica sembra essere più frequente in Giappone e non presenta mai ostruzione all'efflusso ventricolare.

L'introduzione nella pratica clinica di nuove tecniche di imaging quali l'ecocardiografia con l'utilizzo della seconda armonica e l'ecocontrastografia con mezzo di contrasto hanno permesso di analizzare più nel dettaglio la morfologia ventricolare facendo emergere in alcuni casi

di cardiomiopatia ipertrofica la presenza di peculiari aspetti morfologici associati quali recessi settali, discinesie localizzate, o una marcata trabecolatura endoventricolare, definita come “miocardio non compatto”.

Il miocardio non compatto isolato del ventricolo sinistro è un'alterazione della parete miocardica caratterizzata da una fitta rete di trabecole separate da profondi recessi in comunicazione con la cavità ventricolare (11-13). Il meccanismo patogenetico sembra legato ad un arresto del normale processo di compattazione che avviene tra la quinta e l'ottava settimana di vita intrauterina e che, procedendo dalla base all'apice del cuore e dall'epicardio all'endocardio, porta all'obliterazione dei recessi intertrabecolari. E' noto come il miocardio non compattato del ventricolo sinistro possa associarsi a cardiomiopatia dilatativa (14-18); scarse sono invece le informazioni in letteratura riguardo l'associazione tra miocardio non compatto e cardiomiopatia ipertrofica. Più in generale, non è noto attualmente se il miocardio non compatto costituisca una precisa entità patologica oppure rappresenti un aspetto fenotipico che può associarsi a specifiche condizioni cardiache o a cardiomiopatie. L'analisi genetica potrebbe portare ad una comprensione più approfondita di tale aspetto.

Nei casi tipici di cardiomiopatia ipertrofica lo spessore del setto interventricolare è maggiore di 13-15 mm; l'ipertrofia è talora marcata e riduce di fatto il volume della cavità ventricolare sinistra; dunque una ridotta distensibilità ventricolare con conseguente difficoltà al riempimento diastolico è concordemente ritenuta l'alterazione fisiopatologica più importante della cardiomiopatia ipertrofica (19-22). Lo spettro di disfunzione diastolica è ampio e comprende il pattern di riempimento ventricolare a tipo “alterata compliance”, quello pseudonormale e quello restrittivo. Riguardo alla fisiologia Doppler restrittiva, vi è ampia

documentazione in letteratura su come essa si associ a gradi avanzati di scompenso cardiaco ed a un'augmentata mortalità sia nei pazienti con cardiomiopatia restrittiva, quale l'amilodosi (23), sia nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica o ischemica (24, 25). Diversamente, mancano informazioni sulla prevalenza ed incidenza del pattern restrittivo nella cardiomiopatia ipertrofica, sui substrati fisiopatologici che caratterizzano i pazienti che presentano tale disfunzione diastolica e su un eventuale significato prognostico associato al rilievo di tale parametro funzionale (26).

Il decorso clinico nella cardiomiopatia ipertrofica è estremamente variabile: alcuni pazienti restano asintomatici per tutta la vita, alcuni vanno incontro a severi sintomi di scompenso cardiaco, altri muoiono improvvisamente spesso in assenza di una precedente sintomatologia (19, 20, 27). La mortalità complessiva riportata dai principali centri è dell'ordine del 3% l'anno (28). La morte improvvisa è la principale causa di decesso nelle casistiche riportate (27, 29, 30) e diversi fattori clinici e strumentali identificano pazienti con un aumentato rischio di eventi improvvisi. In particolare, la presenza di due tra i seguenti rilievi anamnestico-strumentali costituisce un'indicazione ad impianto di defibrillatore-cardiovertitore automatico in prevenzione primaria (31, 32): familiarità per morte improvvisa, sincope, spessore del setto interventricolare ≥ 30 mm, drop pressorio durante esercizio fisico, tachicardie ventricolari non sostenute all'ECG Holter e, anche se di minor rilevanza, la presenza di gradiente all'efflusso ventricolare sinistro.

Per quanto riguarda le implicazioni prognostiche in termini di morte improvvisa legate alla sincope non esistono tuttavia studi sistematici effettuati su ampie popolazioni, tanto che le ultime linee guida (31-33)

suggeriscono di basarsi più sull'intuizione clinica che sulle evidenze scientifiche per raccomandare l' impianto di defibrillatore-cardiovertitore automatico in questi pazienti. Uno studio svolto su un'ampia popolazione di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica potrebbe chiarire più precisamente il ruolo della sincope come fattore di rischio per morte improvvisa (34).

La maggior parte dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (50-75% dei casi) mostra, successivamente alla diagnosi, un decorso stabile.

Un eventuale deterioramento verso gradi variabili di scompenso cardiaco può essere dovuto ad un duplice substrato fisiopatologico:

a) progressivo peggioramento della disfunzione diastolica ventricolare (eventualmente esacerbato dalla comparsa di fibrillazione atriale);

b) deterioramento della funzione sistolica con quadri di ipocinesia-dilatazione del ventricolo sinistro e consensuale assottigliamento delle pareti ventricolari (31-33, 35-37). Tale evoluzione della malattia, nota come fase dilatativo-ipocinetica o "end-stage", si manifesta piuttosto raramente e dati riguardo la sua prevalenza ed incidenza nella cardiomiopatia ipertrofica sono limitati e interessano prevalentemente casistiche di pazienti adulti. Mancano inoltre informazioni sull'identificazione di possibili elementi clinici predittori dello sviluppo di fase end-stage e sul decorso clinico dei pazienti che presentano tale evoluzione (38).

E' noto inoltre come in una porzione consistente di pazienti con evoluzione dilatativo-ipocinetica si renda necessario il trapianto cardiaco quale opzione terapeutica. In generale il trapianto cardiaco può infatti essere indicato in una piccola minoranza di pazienti con cardiomiopatia

ipertrofica, generalmente quando presente una grave limitazione funzionale con sintomi severi di scompenso cardiaco ed una dilatazione del ventricolo sinistro con marcata riduzione della funzione contrattile, e quando ogni altra terapia sia risultata inefficace. Questo quadro evolutivo terminale viene descritto attualmente come unica indicazione generalmente accettata al trapianto cardiaco nello spettro clinico della cardiomiopatia ipertrofica. Tuttavia, fino ad ora il trapianto cardiaco nella cardiomiopatia ipertrofica è stato argomento di 2 soli studi relativi a pazienti adulti (39, 40). Per quanto riguarda i bambini, i dati disponibili si evincono da studi realizzati su coorti che includevano pazienti con malattie cardiache diverse dalla cardiomiopatia ipertrofica (41, 42). Informazioni relative alla frequenza con cui si rende necessario il trapianto cardiaco in pazienti di tutte le età con cardiomiopatia ipertrofica, alle principali indicazioni a tale opzione terapeutica ed ai risultati a lungo termine sono attualmente molto limitate (43).

SCOPI DELLO STUDIO

In un'ampia popolazione di pazienti adulti e pediatrici con cardiomiopatia ipertrofica abbiamo ricercato:

- 1) La presenza di miocardio non compatto associato a cardiomiopatia ipertrofica, con approfondimento del significato clinico e collocamento nosologico mediante studio di genetica molecolare.
- 2) Il significato prognostico in termini di morte improvvisa della sincope, in particolare della sincope non spiegata.
- 3) Prevalenza ed incidenza della fisiopatologia Doppler restrittiva, identificazione dei substrati fisiopatologici associati e significato prognostico.
- 4) Prevalenza ed incidenza dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica, identificazione di eventuali fattori predittori e significato prognostico.
- 5) Frequenza con cui si rende necessario il trapianto cardiaco nella cardiomiopatia ipertrofica, le principali indicazioni ed i risultati a lungo termine di tale strategia terapeutica.

MATERIALE E METODI

Setting clinico e disegno degli studi.

Gli studi effettuati sono stati realizzati presso il Dipartimento di Cardiologia dell'ospedale universitario di Bologna, che si occupa della gestione di pazienti adulti e pediatrici affetti da cardiomiopatia ipertrofica. Nel caso di studi multicentrici la popolazione globale era rappresentata sia dai pazienti con cardiomiopatia ipertrofica seguiti presso il Dipartimento di Cardiologia di Bologna sia dai pazienti seguiti presso altri centri internazionali partecipanti allo studio. La selezione dei pazienti entrati nei diversi studi variava a seconda del setting clinico, del disegno dello studio e dei diversi fattori di inclusione ed esclusione specifici di ogni studio.

Definizioni diagnostiche.

La diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica è stata effettuata tramite dimostrazione ecocardiografica di ipertrofia del ventricolo sinistro non associata a dilatazione (spessore della parete ≥ 15 mm negli adulti, o l'equivalente rapportato all'area della superficie corporea nei bambini) in assenza di altre patologie cardiache o sistemiche, responsabili di un simile ispessimento del ventricolo sinistro (29, 44). E' stato dunque di estrema importanza escludere dagli studi pazienti con altre malattie cardiache congenite associate ad ipertrofia del ventricolo sinistro. In particolare, l'ataxia di Friedreich, la sindrome di Noonan e la malattia di Anderson-Fabry sono state escluse su base clinica e fenotipica. La malattia di Pompe e quella di Danon sono state escluse attraverso la valutazione clinica,

elettrocardiografica ed enzimatica; la malattia mitocondriale è stata esclusa valutando gli aspetti clinici del coinvolgimento multiorgano e, in pazienti selezionati, osservando le caratteristiche istologiche su campioni biotici di tessuto muscolare scheletrico e/o con l'analisi del DNA mitocondriale.

La popolazione pediatrica di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica è stata definita come età alla prima valutazione dei pazienti affetti minore di 18 anni.

La diagnosi di miocardio non compatto è stata posta sulla base dei criteri ecocardiografici proposti da Jenni e colleghi (13):

1. Una parete miocardica eccessivamente spessa, caratterizzata da una struttura a due strati costituita da un sottile strato compatto sul lato epicardico ed uno strato non compatto più spesso con trabecolazioni e profondi recessi intertrabecolari sul lato endocardio. Un rapporto tra spessore della lamina endocardica non compatta e della lamina epicardica compatta nel segmento di massimo spessore in telesistole >2 è stato considerato diagnostico per miocardio non compatto.
2. Evidenza al color-Doppler di profondi recessi intertrabecolari in comunicazione con la cavità ventricolare.
3. Localizzazione prevalente ($>80\%$) del miocardio non compattato a livello apicale e nei segmenti medio laterale e medio inferiore della parete del ventricolo sinistro.
4. Assenza di anomalie cardiache concomitanti.

La fase di evoluzione dilatativo-ipocinetica o end-stage della cardiomiopatia ipertrofica è stata definita ecocardiograficamente come la presenza di un ventricolo sinistro ipocinetico e dilatato, con una frazione di eiezione $<50\%$ e una dimensione ventricolare telediastolica superiore al

valore di riferimento di oltre il 95% IC per area di superficie corporea e per età (31-33, 35-37).

La sincope è stata definita come una perdita di coscienza breve ed improvvisa associata a perdita del tono posturale e recupero spontaneo (29). Dettagli sulle circostanze associate ad ogni evento sincopale sono state sistematicamente ottenute da ogni paziente. L'evento sincopale è stato classificato come: 1) neuro-mediato, quando occorso in situazioni o circostanze che potevano portare a variazioni riflesso-mediate del tono vascolare o della frequenza cardiaca, quali rapidi cambiamenti posturali, emozioni, tosse, defecazione, nicturia o altre condizioni simili; 2) non spiegata (o di origine sconosciuta) quando occorsa in circostanze non chiaramente correlate ad eventi neuro-mediati, come in assenza di cause apparenti a riposo o durante attività ordinaria, o durante intenso esercizio fisico.

I criteri di selezione per entrata in lista di attesa dei candidati al trapianto cardiaco sono stati definiti come presenza di sintomi severi di scompenso cardiaco non responsivi a terapia farmacologica massimale o presenza di altre gravi condizioni cliniche non altrimenti trattabili con strategie terapeutiche alternative.

Studio ecocardiografico per la valutazione della fisiologia Doppler restrittiva.

Uno studio ecocardiografico con metodiche M-mode, bidimensionale e Doppler è stato eseguito con cadenza annuale nei pazienti regolarmente seguiti presso l'ambulatorio divisionale dedicato alla cardiomiopatia ipertrofica.

Le curve di velocità transmitralica sono state ottenute con Doppler pulsato posizionando il repere a livello dell'anello mitralico tra i due lembi valvolari, in proiezione 4 camere apicale. Come precedentemente descritto in letteratura sono stati misurati il picco di velocità delle onde E ed A, il tempo di decelerazione del flusso transmitralico, ed il rapporto tra onda E ed onda A (25). Un pattern di riempimento ventricolare di tipo restrittivo è stato definito come la presenza di un rapporto $E/A \geq 2$ associato ad un tempo di decelerazione del flusso transmitralico ≤ 135 msec. Se era presente un ritmo da fibrillazione atriale il pattern di riempimento ventricolare di tipo restrittivo è stato definito come rapporto $E/A \geq 2$. Tutte le misure sono state ottenute da una media effettuata su 3 battiti in pazienti con ritmo sinusale e 5 battiti in pazienti con fibrillazione striale.

Analisi statistica.

I dati statistici sono riportati in termini di media (deviazione standard) o numeri (percentuale) come più appropriato. Le differenze tra le medie sono state determinate utilizzando lo Student's t test. Le differenze tra le proporzioni sono state determinate tramite l'uso del chi-square test. Le curve di sopravvivenza sono state costruite con il metodo Kaplan-Meier e confrontate utilizzando il log-rank test. Le analisi multivariate sono state eseguite secondo il modello di Cox.

RISULTATI

Caratterizzazione clinica e morfologica della popolazione studiata e ricerca di varianti anatomiche.

Dei 324 pazienti seguiti presso l'Istituto di Cardiologia tra il 1964 e il 2005, 307 (95%) erano bambini o adulti al momento della diagnosi mentre 17 (5%) hanno ricevuto la diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica ad un'età inferiore ai 12 mesi, quindi in età infantile. Tale popolazione viene considerata separatamente.

La tabella 1 mostra le caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche alla prima valutazione della popolazione generale, escluso gli infanti. In circa 1/4 dei pazienti era presente una storia familiare di cardiomiopatia ipertrofica, in un 1/5 una storia familiare di morte cardiaca improvvisa; circa 1/3 presentava un'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (dati sovrapponibili a quelli riportati da studi condotti presso altri centri terziari).

Peculiarità morfologiche del ventricolo sinistro sono state riscontrate all'ecocardiogramma in 7 pazienti, anche grazie all'utilizzo di mezzo di contrasto (Sonovue e.v.) nei pazienti che presentavano una finestra acustica subottimale. In particolare la presenza di recessi a livello del setto interventricolare è stata riscontrata in 2 pazienti (Figura 1 A), assottigliamento e discinesia apicale in 2 pazienti e marcata trabecolatura con aspetti a tipo miocardio non compatto in 3 pazienti (Figura 1 B), di cui uno presentava anche evoluzione dilatativo-ipocinetica. Nei due pazienti con cardiomiopatia ipertrofica classica e miocardio non compatto è stata effettuata un'analisi genetica con ricerca di mutazioni per i geni coinvolti in

entrambe le malattie miocardiche. In tutti e due i pazienti sono state evidenziate mutazioni in geni che codificano per le proteine del sarcomero, in particolare nel gene che codifica per le catene pesanti della miosina in un caso e nel gene che codifica per per la miosina legante la proteina C nell'altro.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche dei 307 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica diagnosticata dopo l'età infantile.

	Popolazione con CMPI (n=307)
Genere maschile, no. (%)	198 (65)
Storia familiare di CMPI, no. (%)	74 (24)
Storia familiare di morte improvvisa, no. (%)	57 (19)
Storia familiare di end-stage, no. (%)	15 ± 5
Età alla prima valutazione (anni)	43 (19)
Classe funzionale NYHA III-IV, no. (%)	30 (10)
Ostruzione all'efflusso VS, no. (%)	102 (33)
Spessore massimo del VS, (mm)	20 ± 7
Pazienti con ipertrofia massiva, no (%)	14 (4)
Diametro telediastolico del VS, (mm)	43 ± 8
Diametro dell'atrio sinistro, (mm)	44 ± 9
Frazione di eiezione del VS, (%)	67 ± 17

Legenda: CMPI: cardiomiopatia ipertrofica; NYHA: New York Heart Association; VS: ventricolo sinistro.

Stratificazione del rischio per morte improvvisa: significato prognostico della sincope.

Nell'ambito di uno studio multicentrico internazionale a cui hanno partecipato, oltre al Dipartimento di Cardiologia dell'Università di Bologna Bologna, tre centri Italiani (Ente Ospedaliero Ospedale Galliera di Genova, Università la Sapienza di Roma e Ospedale Rivoli di Torino) e due centri degli Stati Uniti (Tufts-New England Medical Center di Boston e Minneapolis Heart Institute Foundation di Minneapolis), tra il 1983 ed il 2004 sono stati valutati 1511 pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica.

Alla prima valutazione 205 (14%) pazienti presentavano una storia di sincope avvenuta precedentemente al primo controllo clinico. Tali pazienti si caratterizzavano per una più frequente storia familiare di morte improvvisa, una maggior percentuale di pazienti trattati con terapia medica, un maggiore spessore parietale del ventricolo sinistro e un aumentato diametro dell'atrio sinistro rispetto ai pazienti che non avevano presentato episodi sincopali. Di questi 205 pazienti con storia di sincope, 153 (75%) presentavano una sincope non spiegata (118 a riposo o durante attività ordinaria, 35 durante sforzo intenso) e 52 una sincope neuro-mediata.

Dei 1511 pazienti inclusi nello studio, 94 (6%) sono stati impiantati con un defibrillatore-cardiovertitore automatico, incluso 58 pazienti in cui l'impianto è avvenuto durante il periodo di osservazione. Dei 94 pazienti con defibrillatore-cardiovertitore automatico, 20 (21%) presentavano una storia di sincope non spiegata precedente all'impianto del device, incluso due pazienti in cui la sincope costituiva l'unico fattore di rischio presente. Di questi 20 pazienti con sincope non spiegata uno solo ha ricevuto un intervento appropriato del defibrillatore per fibrillazione ventricolare.

Nessuno dei due pazienti che presentavano come unico fattore di rischio la sincope non spiegata ha ricevuto scariche appropriate del defibrillatore.

Durante un periodo di osservazione medio di 5.6 ± 5.2 anni (mediana 4 anni, simile nei due gruppi di pazienti con e senza sincope), 214 (14%) pazienti sono deceduti (74 per morte improvvisa, 54 per scompenso cardiaco, 26 per ictus cerebrali e 60 per cause non cardiache).

Sincope alla prima valutazione e mortalità. Il rischio relativo per morte improvvisa era 1.55 (95% IC 0.8-2.9; P = 0.15) nei 205 pazienti con sincope di qualunque tipo precedente alla prima valutazione, 1.78 (95% CI 0.9-3.5; P = 0.08) nei 153 pazienti con sincope non spiegata, e 0.91 (95% CI 0.00-3.8; P=1) nei 52 con sincope neuro-mediata, rispetto ai 1306 pazienti senza sincope. Nei 63 pazienti con sincope non spiegata ricorrente il rischio relativo per morte improvvisa era 1.26 (95% CI 0.3-4.1; P = 0.52). Le Figure 2 e 3 mostrano le curve di Kaplan-Meier per morte improvvisa nei 3 gruppi di pazienti con sincope di qualunque tipo, sincope non spiegata e senza sincope. A 10 anni il rischio cumulativo di morte improvvisa era 8% nei pazienti con sincope di ogni tipo, 9.7% nei pazienti con sincope non spiegata e 6.5% nei pazienti che non avevano presentato alcun episodio sincopale.

Ad un'analisi multivariata secondo il modello di Cox la sincope non spiegata è risultata avere un rischio relativo per morte improvvisa pari a 1.77 (95% IC 0.9-3.4). Altri fattori indipendentemente associati a morte improvvisa sono risultati l'età alla prima valutazione, la classe funzionale NYHA III-IV, lo spessore massimo parietale e il diametro dell'atrio sinistro. Un'importante interazione è stata documentata tra sincope non spiegata ed età; in particolare la sincope non spiegata è risultata avere un forte effetto sulla morte improvvisa nei pazienti con età inferiore a 18 anni con un hazard ratio pari a 8.1 (95% IC 2.1-31.5; P = 0.003). Nei pazienti

con età compresa tra 18 e 39 anni ed in quelli con età superiore a 40, l'hazard ratio era rispettivamente 0.69 e 0.68.

Sincope durante il periodo di osservazione. Considerando anche gli eventi sincopali occorsi durante il periodo di osservazione, 210 pazienti hanno presentato almeno un episodio di sincope non spiegata precedente o successivo la prima valutazione (148 solo precedente la prima valutazione, 57 sia precedente che successiva e 5 solo successiva alla prima valutazione). All'analisi multivariata la sincope non spiegata (considerata come covariata tempo dipendente) è risultata avere un hazard ratio per morte improvvisa pari a 1.65 (95% IC 0.9-3.0; P = 0.097). Considerando la sincope come episodio sia precedente sia successivo la prima valutazione, nei pazienti con età inferiore a 18 anni è stata evidenziata una forte associazione con la morte improvvisa con un hazard ratio pari a 6.23 (95% IC 1.6-24.1; P = 0.008).

Sincope nei pazienti con età alla diagnosi inferiore a 18 anni. Dei 1511 pazienti appartenenti alla popolazione globale, 147 (10%) avevano meno di 18 anni alla prima valutazione. Durante un periodo di osservazione medio di 6.5 ± 5.7 anni, 15 (10%) sono deceduti improvvisamente ed uno per scompenso cardiaco. Sette di questi 147 pazienti (5%) presentavano una sincope non spiegata precedente la prima valutazione (5 a riposo e 2 durante intenso esercizio fisico). I pazienti con storia di sincope presentavano più frequentemente ostruzione all'efflusso ventricolare, maggiori spessori parietali ed un aumento del diametro dell'atrio sinistro rispetto ai pazienti di simile età ma senza storia di sincope. Dei 7 bambini con sincope non spiegata 3 (43%) sono deceduti durante il periodo di osservazione; tutti presentavano una classe NYHA I e assenza di ostruzione all'efflusso ventricolare. L'incidenza di morte improvvisa nei 7 pazienti pediatrici con sincope non spiegata è risultata pari a 120/1000 anni/persona

(95% IC 24.4 351.4) rispetto a 13/1000 anni/persona (95% IC 6.7 22.6) nei 140 pazienti senza sincope (P = 0.006), con un rischio relativo per morte improvvisa 9 volte più elevato. Il rischio cumulativo per morte improvvisa nei pazienti con meno di 18 anni alla prima valutazione e sincope non spiegata raggiungeva il 60% a 5 anni di periodo di osservazione.

Prevalenza ed incidenza della fisiopatologia Doppler restrittiva, identificazione dei substrati fisiopatologici associati e significato prognostico.

Lo studio ha compreso 239 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica valutati con controlli clinici ed ecocardiografici annuali tra il 1987 (anno in cui la metodica ecocardiografica Doppler si è resa disponibile presso il nostro centro) ed il 2005.

Prevalenza ed incidenza. Alla prima valutazione il pattern mitralico di tipo restrittivo era presente in 14 dei 239 pazienti, determinando una prevalenza pari al 6%. Durante il periodo di osservazione 22 dei 225 pazienti che non presentavano pattern restrittivo lo hanno sviluppato, determinando un'incidenza pari a 12 per 1000 anni-paziente.

Substrati clinici associati alla fisiopatologia Doppler restrittiva. La tabella 2 riporta le caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche dei 36 pazienti che presentavano pattern mitralico restrittivo alla prima osservazione o durante il periodo di osservazione (valutate al momento della comparsa di tale indice funzionale) rispetto ai 203 pazienti senza pattern restrittivo. I pazienti con fisiopatologia Doppler restrittiva presentavano più frequentemente una storia familiare di morte improvvisa, una più elevata frequenza di fibrillazione atriale, un diametro dell'atrio sinistro e del

ventricolo sinistro maggiori ed una frazione di eiezione più ridotta rispetto ai pazienti senza pattern restrittivo.

Tabella 2. Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche dei pazienti con e senza fisiopatologia Doppler restrittiva.

	Popolazione generale (N= 239)	Pazienti con PR (N= 36)	Pazienti senza PR (N= 203)	P
Genere maschile, no. (%)	155 (65)	27 (75)	128 (63)	0.166
Storia familiare di CMPI, no. (%)	56 (32)	11 (30)	45 (22)	0.273
Storia familiare di MI, no. (%)	42 (17)	12 (33)	30 (15)	0.007
Età alla prima valutazione (anni)	44 ± 18	39 ± 15	45 ± 19	0.12
Classe funzionale NYHA III-IV, no. (%)	21 (9)	1 (3)	20 (10)	0.167
Fibrillazione atriale, n (%)	28 (12)	8 (22)	20 (10)	0.033
Terapia medica, n (%)	178 (74)	29 (80)	149 (73)	0.364
Ostruzione all'efflusso del VS, no. (%)	75 (31)	9 (25)	66 (3)	0.371
Spessore massimo del VS, (mm)	20 ± 6	19 ± 6	20 ± 6	0.62
Spessore del setto interventricolare, (mm)	19 ± 6	19 ± 6	20 ± 6	0.64
Spessore della parete posteriore, (mm)	14 ± 3	13 ± 3	14 ± 3	0.16
Diametro telediastolico del VS, (mm)	44 ± 9	47 ± 11	43 ± 8	0.005
Diametro dell'atrio sinistro, (mm)	45 ± 10	51 ± 11	44 ± 9	<0.0001
Frazione di eiezione del VS, (%)	67 ± 16	53 ± 11	69 ± 14	0.007

Legenda: CMPI: cardiomiopatia ipertrofica; MI: morte improvvisa; NYHA: New York Heart Association; PR: pattern restrittivo; VS: ventricolo sinistro.

Implicazioni prognostiche della fisiopatologia Doppler restrittiva. Durante un periodo di osservazione medio di 15 ± 8 anni, 32 pazienti sono deceduti per cause cardiache (15 per morte improvvisa e 7 per scompenso cardiaco) e 17 pazienti sono stati trapiantati. Le figure 4 e 5 rappresentano le curve di sopravvivenza nei pazienti con e senza pattern di riempimento di tipo restrittivo (utilizzato nell'analisi come covariata tempo dipendente) sia per l'end-point morte improvvisa sia per quello combinato morte cardiaca e/o trapianto. L'incidenza annuale di morte improvvisa nei pazienti con pattern restrittivo era pari a 5% rispetto allo 0.4% nei pazienti che non presentavano tale disfunzione diastolica ($P < 0.0001$). L'incidenza annuale di morte cardiaca e/o trapianto era pari a 14% nei pazienti con pattern restrittivo rispetto a 1.5% nella restante popolazione ($P < 0.0001$).

Ad un'analisi multivariata secondo modello di Cox, la presenza di pattern restrittivo alla prima osservazione e l'evoluzione dilatativo-ipocinetica sono risultati fattori indipendentemente associati a morte cardiaca e/o trapianto. La figura 6 mostra le curve di sopravvivenza per l'end-point combinato morte cardiaca e/o trapianto in relazione alla comparsa di solo pattern restrittivo, o solo evoluzione dilatativo-ipocinetica o entrambi. L'incidenza annuale di morte cardiaca e/o trapianto era pari ad 1% nei pazienti che non presentavano né pattern restrittivo né evoluzione dilatativo-ipocinetica, 7% nei pazienti con solo pattern restrittivo, 11% nei pazienti con sola evoluzione dilatativo-ipocinetica, e 32% nei pazienti con pattern restrittivo ed evoluzione dilatativo-ipocinetica insieme. Pertanto, la presenza di fisiopatologia Doppler restrittiva si associava a prognosi infausta sia tra i pazienti con cardiomiopatia ipertrofica classica (log-rank $p < 0.0001$) sia in quelli con evoluzione dilatativo-ipocinetica (log-rank $p < 0.0001$).

Evoluzione verso la forma dilatativo-ipocinetica: prevalenza, incidenza, fattori predittivi e significato prognostico.

Lo studio ha compreso 222 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica seguiti presso l'Istituto di Cardiologia dell'Università di Bologna tra il 1964 ed il 2002.

Prevalenza ed incidenza. La presenza di evoluzione dilatativo-ipocinetica è stata riscontrata alla prima valutazione in 11 su 222 pazienti, determinando una prevalenza pari a 4.9% (un paziente ha sviluppato tale evoluzione in seguito ad un intervento di miotomia/miectomia ed è stato escluso dall'analisi). Durante il periodo di osservazione 12 pazienti hanno sviluppato un'evoluzione dilatativo-ipocinetica, determinando un'incidenza pari a 5.3 per 1000 anni-paziente. La figura 7 rappresenta una curva di incidenza attuariale e mostra come lo sviluppo di evoluzione dilatativo-ipocinetica nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica avvenga con incidenza costante durante l'intero periodo di osservazione.

Fattori predittivi di evoluzione dilatativo-ipocinetica. Per identificare possibili fattori predittivi dello sviluppo di evoluzione dilatativo-ipocinetica, le caratteristiche cliniche e strumentali dei due gruppi di pazienti con e senza fase end-stage sono state confrontate in Tabella 3. I pazienti che presentavano evoluzione dilatativo-ipocinetica sia alla prima osservazione sia durante il periodo di osservazione (N = 23) presentavano spessori parietali maggiori sia per il setto interventricolare sia per la parte posteriore. Questi pazienti erano inoltre più giovani e avevano una più elevata frequenza di familiarità sia per cardiomiopatia ipertrofica sia per morte improvvisa rispetto ai pazienti senza evoluzione dilatativo-ipocinetica.

Tabella 3. Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica classica e con fase end-stage.

	CMPI classica (n=198)	Fase end-stage (n=23)	P
Genere maschile, no. (%)	126 (64%)	17 (74%)	0.5
Storia familiare di CMPI, no. (%)	51 (26%)	14 (61%)	0.002
Storia familiare di MI, no. (%)	37 (19%)	10 (43%)	0.01
Età alla diagnosi (anni)	39 ± 18	28 ± 15	0.03
Età alla prima valutazione (anni)	41 ± 21	32 ± 14	0.04
Età pediatrica (< 18 anni), no. (%)	34 (17%)	9 (39%)	0.02
Classe funzionale NYHA III-IV, no. (%)	19 (9%)	0 (0%)	0.5
Classe funzionale NYHA	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.6	0.8
Sincope, no. (%)	18 (9%)	2 (9%)	0.99
Terapia medica, no. (%)	141 (71%)	17 (74%)	1
Ostruzione all'efflusso VS, no. (%)	67 (30%)	4 (17%)	0.2
Spessore massimo del VS, (mm)	20 ± 6	24 ± 3	0.001
Spessore del setto interventricolare, (mm)	19 ± 6	23 ± 3	0.004
Spessore della parete posteriore, (mm)	13 ± 4	15 ± 3	0.006
Diametro telediastolico del VS, (mm)	41 ± 9	43 ± 4	0.7
Diametro dell'atrio sinistro, (mm)	42 ± 10	45 ± 7	0.1
Frazione di eiezione del VS, (%)	66 ± 8	66 ± 4	1

Legenda: CMPI: cardiomiopatia ipertrofica; MI: morte improvvisa; NYHA: New York Heart Association; VS: ventricolo sinistro.

Prognosi dei pazienti con evoluzione dilatativo-ipocinetica. La figura 8 mostra le curve di sopravvivenza per l'end-point morte cardiovascolare nei pazienti con e senza evoluzione dilatativo-ipocinetica (fattore utilizzato nell'analisi come covariata tempo dipendente). Dei 23 pazienti con end-stage 4 sono deceduti per scompenso e 3 per morte improvvisa determinando nel complesso un'incidenza di morte cardiovascolare significativamente più alta rispetto al resto della popolazione. All'analisi multivariata secondo il modello di Cox lo spessore massimo parietale (HR = 1.07; 95% IC 1.01-1.14; p = 0.03) e il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (HR = 1.08; 95% IC, 1.04-1.11; p = 0.0001) sono risultati fattori predittori indipendenti di morte cardiovascolare.

Nei 12 pazienti che hanno sviluppato evoluzione dilatativo-ipocinetica durante il periodo di osservazione la distanza media di tempo occorso tra diagnosi e prima identificazione di end-stage è stato di 13 ± 8 anni, tra la comparsa di end-stage e sviluppo dei sintomi per scompenso cardiaco di 3 ± 2 anni, tra comparsa dei sintomi e morte o trapianto di 5 ± 3 anni. Cinque dei 12 pazienti che hanno sviluppato un'evoluzione dilatativo-ipocinetica avevano meno di 18 anni alla prima valutazione. In questi pazienti, la distanza media di tempo occorso tra diagnosi e primo riscontro di end-stage è stato di 8 ± 4 anni, tra la comparsa di end-stage e sviluppo dei sintomi per scompenso cardiaco di 1 ± 0.5 anni, tra comparsa dei sintomi e morte o trapianto di 5 ± 4 anni, identificando una progressione più rapida della malattia nei pazienti in età pediatrica.

Substrati fisiopatologici, principali indicazioni e risultati a lungo termine nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

Dei 324 pazienti seguiti presso il Dipartimento di cardiologia dell'Università di Bologna tra il 1987 (anno in cui si è resa disponibile l'opzione terapeutica del trapianto cardiaco) ed il 2005, 17 (5%) hanno ricevuto la diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica ad un'età inferiore ai 12 mesi e vengono considerati separatamente nello studio. Dei restanti 307 pazienti 21 (7%) sono stati inseriti nella lista di attesa per trapianto cardiaco. La tabella 4 riassume le caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche di tutta la popolazione e dei pazienti che sono successivamente entrati in lista per trapianto cardiaco rispetto a quelli che non hanno necessitato di tale opzione chirurgica. I pazienti che nel corso dello studio hanno sviluppato indicazione al trapianto cardiaco avevano un profilo clinico significativamente peggiore al momento della prima valutazione.

In tabella 5 sono riportate le principali caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche di ciascuno dei 17 neonati/lattanti (di cui 11 erano maschi). Otto di essi (47%) avevano una storia familiare di cardiomiopatia ipertrofica, 3 (18%) avevano una storia familiare di morte cardiaca improvvisa; 5 (29%) avevano una ipertrofia ventricolare massiva, 7 un'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Due (12%) neonati (numeri 1 e 2 della tabella 5) hanno sviluppato sintomi severi di scompenso cardiaco in entrambi i casi nell'ambito di ipertrofia massiva e cavità ventricolare sinistra minuscola con funzione sistolica normale; entrambi sono stati inseriti nella lista per trapianto prima dei dodici mesi di vita.

Tabella 4. Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche dei 307 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica diagnosticata dopo l'età infantile.

	Popolazione generale	Pazienti entrati in lista per trapianto	Pazienti non entrati in lista per trapianto	P
	(n=307)	(n=21)	(n=286)	
Genere maschile, no. (%)	198 (65)	13 (62)	185 (65)	0.79
Età alla prima valutazione, (anni)	42 ± 19	37 ± 15	43 ± 19	0.158
Storia familiare di CMPI, no. (%)	77 (25)	9 (43)	68 (24)	0.052
Storia familiare di MI, no. (%)	57 (19)	6 (29)	51 (18)	0.08
Storia familiare di end-stage, no. (%)	15 (5)	5 (24)	10 (3)	<0.0001
Classe funzionale NYHA III-IV, no. (%)	30 (10)	6 (29)	25 (9)	0.004
Ostruzione all'efflusso VS, no. (%)	102 (33)	1 (5)	101 (35)	0.004
Spessore massimo parietale, (mm)	20 ± 7	18 ± 6	20 ± 7	0.1
Pazienti con ipertrofia massiva, no (%)	14 (4)	0	14 (5)	0.299
Diametro telediastolico del VS, (mm)	43 ± 8	51 ± 14	43 ± 8	0.01
Diametro dell'atrio sinistro, (mm)	44 ± 9	47 ± 11	44 ± 9	0.2
Frazione di eiezione del VS, (%)	67 ± 17	40 ± 20	70 ± 12	<0.0001

Legenda: CMPI: cardiomiopatia ipertrofica; MI: morte improvvisa; NYHA: New York Heart Association; VS: ventricolo sinistro.

Tabella 5. Caratteristiche cliniche dei 17 infanti con cardiomiopatia ipertrofica.

Pz. No.	Età prima valutazione	Genere	Familiarità CMPI	Familiarità MI	Classe NYHA	Ostruzione VS	Max SIV (mm)	DTD VS (mm)	AS (mm)	FE VS %
1	Nascita	F	no	no	4	si	20	10	13	80
2	Nascita	M	no	no	3	si	9	10	13	80
3	Nascita	M	si	si	1	no	6	10	15	75
4	Nascita	F	no	no	1	si	8	25	28	79
5	Nascita	F	si	si	1	si	10	19	18	80
6	Nascita	M	si	no	1	no	8	20	24	73
7	Nascita	M	no	no	1	si	15	23	30	75
8	1 mese	M	no	no	1	si	8	15	26	73
9	2 mesi	F	no	no	1	no	7	11	30	77
10	3 mesi	M	no	no	1	no	9	39	26	70
11	3 mesi	F	si	no	1	no	10	21	26	76
12	3 mesi	M	si	no	1	no	11	28	26	75
13	4 mesi	M	no	no	1	si	16	18	18	80
14	4 mesi	M	si	no	1	no	15	25	21	78
15	6 mesi	F	si	no	1	no	9	24	25	80
16	8 mesi	M	si	si	1	no	19	20	19	76
17	10 mesi	M	no	no	1	no	11	27	26	70

Legenda: AS: atrio sinistro; CMPI: cardiomiopatia ipertrofica; DTD: diametro telediastolico; FE: frazione di eiezione; MI: morte improvvisa; NYHA: New York Heart Association; Pz: paziente; SIV: setto interventricolare; VS: ventricolo sinistro.

Substrati fisiopatologici e decorso clinico dei candidati al trapianto cardiaco. La tabella 6 riporta le caratteristiche di ciascuno dei 23 pazienti candidati al trapianto cardiaco.

Evoluzione verso la fase end-stage. L'evoluzione verso la fase dilatativo-ipocinetica o di end-stage caratterizzata da disfunzione sistolica, assottigliamento parietale e dilatazione del ventricolo sinistro, rappresentava il substrato fisiopatologico in 20 dei 21 pazienti (95%) che hanno ricevuto la diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica dopo il primo anno di vita (Figura 9A e 9B). Una storia familiare di cardiomiopatia ipertrofica era presente in 9 casi su 20 (45%) e una storia familiare di morte cardiaca improvvisa in 7 pazienti (35%). Una storia familiare di evoluzione della cardiomiopatia ipertrofica verso l'end stage era presente in 5 (25%) dei candidati (numeri 5, 9, 13, 21 in tabella 6). In 5 casi (25%), la frazione di eiezione del ventricolo sinistro era solo moderatamente ridotta (30-40%), nonostante la presenza di sintomi severi di scompenso cardiaco.

L'intervallo di tempo tra diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica e prima osservazione di evoluzione dilatativo-ipocinetica è stato in media di 10 ± 7 anni. Due candidati sono attualmente ancora in lista di attesa (n. 7 e n.11 in tabella 6), mentre 1 (n.5 in tabella 6) è deceduto a causa di un rapido e severo deterioramento dello scompenso cardiaco (3 mesi dopo l'inserimento in lista di attesa era stato sottoposto ad impianto di un dispositivo per l'assistenza del ventricolo sinistro, ma è deceduto per complicanze trombotiche). I restanti 17 pazienti sono rimasti in lista di attesa per un periodo di 13 ± 9 mesi (range 1-42). In 2 pazienti è stato impiantato un cardiovertitore-defibrillatore automatico (numeri 5 e 19 in tabella 6); non si sono verificate scariche appropriate dei devices nel periodo di attesa.

Tabella 6. Caratteristiche cliniche dei 21 pazienti inclusi nella lista di attesa per trapianto cardiaco.

Pz.	Genere	Età prima valutazione	Età diagnosi	Età inclusione in lista	Età trapianto	Storia familiare CMPI	Storia Familiare MI	Picco VO ²	Max SIV (mm)	DTD VS (mm)	AS (mm)	FE VS (%)	Ecocardiogramma al momento di inclusione nella lista per trapianto	
													CMPI	MI
1	F	Nascita	Prenatale	1.5 mesi	2 mesi	no	no	N.A.	20	10	13	80		
2	M	Nascita	Nascita	2 mesi	7 mesi	no	no	N.A.	11	10	13	82		
3	F	10	10	15	16	no	no	N.A.	17	62	51	14		
4	M	15	13	19	21	no	no	N.A.	16	63	55	27		
5	M	14	5	19	20	no	si	10.9	15	61	62	25		
6	F	17	17	36	38	no	no	N.A.	10	55	40	34		
7	F	18	18	32	32	no	no	19.6	13	53	36	36		
8	M	33	33	59	59	no	no	10.2	16	62	57	27		
9	M	37	35	48	49	si	si	N.A.	11	62	45	47		
10	F	37	27	41	42	si	si	10.3	17	49	46	34		
11	F	38	35	45	47	si	no	Ref	9	75	45	26		
12	M	40	17	40	41	si	si	10.7	16	70	50	28		
13	M	45	40	45	46	si	no	4.9	32	51	52	35		
14	M	44	38	44	45	no	no	16.6	14	81	53	26		

15	M	45	40	47	48	si	si	7.2	11	77	44	28
16	M	46	22	46	47	no	no	N.A.	12	52	63	17
17	M	46	39	46	47	si	no	N.A.	14	52	57	13
18	F	52	41	57	57	no	no	6	24	34	63	88
19	M	59	41	59	60	si	si	15.5	16	73	63	33
20	F	40	33	41	42	no	no	21	15	54	54	26
21	F	42	28	55	59	si	si	12.4	12	62	48	30
22	M	49	30	49	49	no	no	N.A.	10	67	68	20
23	M	61	35	62	62	no	no	N.A.	10	57	59	32

Legenda: AS: atrio sinistro; CMPI: cardiomiopatia ipertrofica; DTD: diametro telediastolico; FE: frazione di eiezione; MI: morte improvvisa; Pz: paziente; SIV: setto interventricolare; VS: ventricolo sinistro

Durante l'intero periodo di osservazione di tutti i pazienti con cardiomiopatia ipertrofica seguiti presso il nostro centro, altri 17 hanno sviluppato un'evoluzione dilatativo-ipocinetica. Di questi 14 non sono entrati in lista per trapianto in quanto non hanno sviluppato sintomi di insufficienza cardiaca, mentre 3 sono deceduti per scompenso cardiaco entro 3 anni dall'avvio del programma trapianti e in un periodo di limitata esperienza per trapianto cardiaco. Pertanto un totale di 37 pazienti (11%), incluso i 20 entrati nella lista trapianto, hanno sviluppato evoluzione dilatativo-ipocinetica. In 33 di questi 37 pazienti è stato possibile ricostruire le fasi temporali dell'insorgenza della fase di end-stage. Le caratteristiche cliniche e strumentali di base dei 20 pazienti entrati in lista trapianto e dei 3 deceduti sono state confrontate con quelle dei restanti 10 pazienti che non hanno sviluppato sintomi di scompenso cardiaco (Tabella 7). Il periodo di osservazione era simile nei 2 gruppi. L'età era l'unica variabile clinica che differiva tra i due gruppi: i pazienti in lista per trapianto erano significativamente più giovani dei pazienti che non hanno presentato sintomi di scompenso cardiaco sia al momento della diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica (29 ± 13 vs 43 ± 18 anni, $P = 0.031$), sia al momento della prima valutazione (31 ± 13 vs 48 ± 19 anni, $P = 0.023$), sia al momento dell'insorgenza dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica (37 ± 14 vs 57 ± 17 anni, $P = 0.004$). Utilizzando come cut-off la mediana dell'età di insorgenza di evoluzione dilatativo-ipocinetica (43 anni), l'incidenza cumulativa per entrata nella lista trapianto o decesso per scompenso cardiaco è risultata più elevata tra i pazienti più giovani, con un trend al limite della significatività ($P = 0.09$, Figura 10).

Tabella 7. Caratteristiche cliniche dei pazienti in fase end-stage entrati in lista trapianto (o deceduti) o rimasti clinicamente stabili durante il periodo di osservazione.

	In lista trapianto o deceduti (N = 23)	Clinicamente stabili (N = 10)	P
Follow-up dall'insorgenza dell'end-stage, (anni)	6.8 ± 5.4	5.2 ± 1.7	0.37
Genere maschile, no. (%)	16 (70)	8 (80)	0.536
Età alla diagnosi (anni)	29 ± 13	43 ± 18	0.031
Età alla prima valutazione (anni)	31 ± 13	48 ± 19	0.023
Età al momento dell'end-stage, (anni)	37 ± 14	57 ± 17	0.004
Tempo intercorso tra diagnosi ed end-stage, (anni)	8 ± 7	13 ± 12	0.231
Storia familiare di CMPI, no. (%)	12 (52)	5 (50)	0.909
Storia familiare di morte improvvisa, no. (%)	9 (39)	2 (20)	0.284
Storia familiare di end-stage, no. (%)	7 (30)	5 (50)	0.283
Ostruzione all'efflusso VS, no. (%)	0 (0)	0 (0)	1
Spessore massimo del VS, (mm)	16 ± 7	19 ± 6	0.283
Spessore della parete posteriore, (mm)	14 ± 4	14 ± 2	0.660
Diametro telediastolico del VS, (mm)	53 ± 12	44 ± 16	0.166
Diametro dell'atrio sinistro, (mm)	49 ± 10	47 ± 13	0.588

Legenda: CMPI: cardiomiopatia ipertrofica; VS: ventricolo sinistro.

Estrema riduzione del volume ventricolare. L'unico adulto candidato al trapianto in assenza di evoluzione verso la fase terminale (numero 18 tabella 6; Figura 11) presentava cavità ventricolari estremamente piccole (volume telediastolico del ventricolo sinistro pari a 44 ml, diametro telediastolico pari a 30 mm) e una marcata ipertrofia (spessore massimo della parete ventricolare sinistra pari a 24 mm); la frazione di eiezione era 88%. L'indicazione al trapianto cardiaco era rappresentata da ricorrenti episodi di fibrillazione atriale parossistica associata ad una improvvisa riduzione della pressione arteriosa con alterazione dello stato di coscienza, seguiti da una condizione di bassa portata cardiaca e shock cardiogeno che si risolveva solo dopo cardioversione (questo paziente è rimasto in lista di attesa per 3 mesi). Inizialmente era stata presa in considerazione la possibilità di una ablazione percutanea della fibrillazione atriale, successivamente tuttavia questa opzione è stata accantonata a causa delle limitate esperienze in quel periodo (2001) e per il rischio di complicanze mortali come ad esempio il ripresentarsi, al di fuori dell'ambiente ospedaliero, di episodi di fibrillazione atriale con conseguente bassa portata cardiaca e shock cardiogeno.

Ipertrofia massiva nei neonati/lattanti. Nei due neonati candidati al trapianto cardiaco, la presenza di malattie metaboliche è stata esclusa in base agli esiti delle analisi del sangue, delle urine e delle biopsie cutanee e muscolari; la familiarità per cardiomiopatia ipertrofica e morte improvvisa era negativa in entrambi i casi.

In uno di essi (numero 1 in Tabella 5 e 6), un'ecocardiografia fetale eseguita di routine documentava una massiva ipertrofia del ventricolo sinistro (Figura 12A) che è stata confermata dall'esame ecocardiografico eseguito alla nascita (spessore massimo della parete ventricolare sinistra pari a 20 mm, non corretto per l'area della superficie corporea; Figura

12B). L'ecocardiografia ha inoltre identificato la presenza di un gradiente > 30 mmHg nel tratto di efflusso di entrambi i ventricoli. L'ECG mostrava ipertrofia bi-ventricolare, con onde Q profonde in sede inferiore e anterolaterale. Lo screening clinico per cardiomiopatia ipertrofica, cui sono stati sottoposti i parenti di primo grado, è risultato negativo. Il trapianto è stato eseguito a due mesi di vita a causa di un severo scompenso cardiaco non responsivo alla terapia farmacologica. Il campione di cuore espantato mostrava un'ipertrofia massiva di entrambi i ventricoli (Figura 12C) e all'esame istologico era presente una disorganizzazione marcata e diffusa dei miociti (Figura 12D). Le mutazioni geniche più comunemente associate a cardiomiopatia ipertrofica sono state indagate e risultate negative.

L'altro neonato (numero 2 in Tabella 5 e 6, Figura 13) presentava un soffio cardiaco fin dalla nascita. L'ecocardiografia mostrava un'ipertrofia massiva di entrambi i ventricoli con uno spessore massimo di 11 mm, non corretto per l'area di superficie corporea. L'ECG mostrava una deviazione assiale destra estrema, ipertrofia del ventricolo destro, e un pattern di pseudonecrosi laterale. Malgrado la terapia farmacologica massimale, il neonato ha sviluppato uno scompenso cardiaco severo in breve tempo (prevalentemente diastolico), edema polmonare, versamento pleurico e pericardico. Pertanto, succesivamente a multiple ospedalizzazioni dovute al scompenso cardiaco severo, a 7 mesi di vita è stato sottoposto a trapianto cardiaco. Il cuore espantato (Figura 13B) mostrava massiva ipertrofia di entrambi i ventricoli con cavità residue minuscole; all'esame istologico era presente una diffusa disorganizzazione delle cellule muscolari cardiache senza alcun segno di malattia da accumulo o infiltrativa.

Outcome dopo trapianto cardiaco. Durante il periodo in cui si è svolto lo studio, 440 pazienti sono stati trapiantati presso il nostro Istituto, di cui 20 (4%) per cardiomiopatia ipertrofica. Durante un periodo di osservazione medio di 7.9 ± 4.9 anni (range 1-17 anni), 3 (15%) dei 20 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica trapiantati sono morti per rigetto acuto, uno a distanza di 2 mesi dal trapianto (decorso post-trapianto caratterizzato da multiple ospedalizzazioni dovute a severo scompenso cardiaco; numero 2 della tabella 6), uno dopo 2 anni (numero 3) e un terzo dopo 11 anni (numero 16). La sopravvivenza generale è risultata del 96% a 1 anno dal trapianto e del 90% sia a 5 che a 7 anni.

Il decorso clinico dei 20 pazienti trapiantati per cardiomiopatia ipertrofica è stato confrontato con quello di 141 pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica trapiantati nello stesso periodo di tempo presso il nostro Istituto ([n=89], 63% maschi). Dal momento che l'età al trapianto era diversa tra i due gruppi di pazienti (43 ± 15 anni per la cardiomiopatia ipertrofica e 50 ± 15 anni per la cardiomiopatia dilatativa, $P= 0.053$), la sopravvivenza post trapianto, stimata con il metodo Kaplan-Meier, è stata riportata con e senza aggiustamento per età in entrambi i gruppi (Figura 14). Anche dopo aggiustamento per età, la sopravvivenza nei due gruppi era molto simile ($P= 0.30$ al log-rank test).

L'incidenza di rigetto è risultata più bassa nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica rispetto a quelli con cardiomiopatia dilatativa (0.9 ± 0.58 vs 1.55 ± 0.67 ; $P=0.0001$). I due gruppi non hanno mostrato significative differenze in relazione alla comparsa di neoplasie maligne ($0/20, 0\%$ vs $5/141, 4\%$; $P=0.86$).

DISCUSSIONE

In un'ampia popolazione di pazienti adulti e pediatrici con cardiomiopatia ipertrofica seguiti per un lungo periodo di tempo presso un centro terziario, abbiamo ricercato varianti anatomiche e fisiopatologiche e valutato nuovi aspetti in termini di stratificazione prognostica.

Ricerca di miocardio non compatto associato alla cardiomiopatia ipertrofica.

Nella nostra popolazione di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica la presenza di miocardio non compatto è stata riscontrata in due pazienti con malattia classica. Tuttavia, per esplorare l'intero spettro delle cardiomiopatie associate alla presenza di miocardio non compatto, abbiamo rivalutato tutti i casi pediatrici e adulti valutati tra il 1994 ed il 2005 con criteri ecocardiografici certi per miocardio non compatto (18). La presenza di miocardio non compatto è stata riscontrata in 67 pazienti (11 bambini). In particolare in cinque pazienti la presenza di miocardio non compatto era associata a normali volumi e funzione sistolica biventricolare, in 65 pazienti a cardiomiopatia dilatativa, in un paziente a cardiomiopatia restrittiva ed in due pazienti appunto, a cardiomiopatia ipertrofica (con spessore del setto basale compatto ≥ 15 mm).

L'associazione tra cardiomiopatia ipertrofica e miocardio non compatto è complessa, considerato che la presenza di miocardio non compatto può inizialmente portare ad una diagnosi errata di cardiomiopatia ipertrofica, specialmente come variante apicale. La presenza di ipertrofia nel contesto del miocardio non compatto è stata precedentemente descritta

(45), tuttavia, l'aumento dello spessore parietale risultava lieve o moderato e spesso considerato secondario ad ipertensione sistemica. In uno studio di caratterizzazione morfologica in bambini con miocardio non compatto (15), una marcata ipertrofia ventricolare compatibile con diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica è stata documentata in due bambini, i quali presentavano precedentemente un fenotipo caratteristico per cardiomiopatia dilatativa. Nei due pazienti valutati nel nostro studio l'ipertrofia era massiva, interessava il setto interventricolare ed era chiaramente primaria, suggerendo una diagnosi inequivocabile di cardiomiopatia ipertrofica.

La collocazione nosologica del miocardio non compatto è attualmente molto dibattuta in letteratura. In particolare non è noto se il miocardio non compatto costituisca una cardiomiopatia distinta, o un sottotipo di cardiomiopatia dilatativa, o un disordine morfogenetico o infine una condizione acquisita (ipoteticamente derivata da un'incompleta ipertrofia, dilatazione ventricolare, difetti metabolici o ipervascolarizzazione compensatoria). Le nostre osservazioni, associate al risultato dell'analisi di genetica molecolare eseguita nei due pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (con rilievo in entrambi i casi di una mutazione delle proteine del sarcomero), rinforzano il concetto che il miocardio non compatto possa essere considerato un tratto morfologico piuttosto che una cardiomiopatia distinta. Uno studio condotto con risonanza magnetica (una metodica più sensibile per diagnosi di miocardio non compatto) suggerisce come la quantità di trabecole endoventricolari in soggetti sani o con cardiopatia abbia probabilmente una distribuzione Gaussiana, rappresentando il miocardio non compatto un inequivocabile estremo della curva (46).

Il significato prognostico in termini di morte improvvisa della sincope, in particolare della sincope non spiegata.

La sincope quale presentazione clinica nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica viene tradizionalmente considerata una delle principali sfide e frequentemente percepita come un'equivalente di morte improvvisa abortita (4, 19, 23, 31-33). L'incertezza del trattamento dei pazienti che hanno presentato uno o più episodi sincopali deriva dalle scarse informazioni in letteratura in termini di prognosi e dalla preoccupazione legata alla consapevolezza di avere a che fare con una malattia che può associarsi a morte improvvisa. Lo studio del significato prognostico della sincope nella cardiomiopatia ipertrofica è sempre risultato complesso per la difficoltà di stabilire il significato di un evento transitorio e associato a molteplici meccanismi in una malattia eterogenea e relativamente frequente e caratterizzata da una bassa incidenza di eventi maggiori. Nel presente studio il significato della sincope è stato studiato in una popolazione di 1500 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. Circa il 15% di tali pazienti presentava una storia di sincope neuro-mediata o non spiegata. La sincope neuro-mediata non è risultata associata a successivi eventi cardiaci improvvisi. Diversamente, quella non spiegata è risultata associata ad un rischio aumentato di morte improvvisa (rischio relativo 1.78) anche se con una significatività al limite ($P=0.08$). Episodi ricorrenti di sincope non spiegata non sono risultati essere associati ad un aumentato rischio di eventi improvvisi (rischio relativo 1.26; $P=0.52$).

Una forte associazione è stata riscontrata tra età e sincope non spiegata in relazione alla morte improvvisa. Sebbene solo una piccola minoranza di bambini ed adolescenti abbia presentato episodi di sincopi non spiegate (5%), un'importante proporzione di questi pazienti è deceduto

in modo improvviso. Pazienti giovani (< 18 anni) con sincopi non spiegate avevano un rischio relativo di eventi improvvisi 9 volte superiore ai pazienti con simile età senza storia di sincope non spiegata, e 5 volte superiore a tutti i pazienti dello studio che non avevano presentato episodi sincopali. Il rischio cumulativo per morte improvvisa nei pazienti giovani con sincope non spiegata raggiungeva il 60% a 5 anni dalla valutazione iniziale.

Nel “consensus” sul trattamento della cardiomiopatia ipertrofica dell’America College of Cardiology e della Società Europea di Cardiologia (31, 32), la sincope viene inclusa tra i fattori di rischio per morte improvvisa fondamentalmente sulla base dell’esperienza clinica, considerata la mancanza di studi rilevanti basati su evidenze scientifiche. I risultati di questo studio legittimano il considerare la sincope non spiegata come un fattore di rischio per morte improvvisa, in particolare nei pazienti < 18 anni.

Il ruolo del cardiovertitore-defibrillatore automatico nel prevenire la morte improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica è ben definito. La difficoltà è rappresentata dall’appropriata selezione dei candidati all’impianto del device e dal fatto che, la particolare natura di questa malattia genetica (relativamente rara e con una bassa incidenza di eventi) rende irrealizzabili studi prospettici e randomizzati. I risultati di questo studio suggeriscono che la sincope non spiegata può costituire una valida giustificazione per l’impianto di cardiovertitore-defibrillatore automatico per prevenzione primaria della morte improvvisa. Mostrano inoltre come un episodio di sincope non spiegata in pazienti giovani meriti una forte considerazione per l’impianto profilattico del defibrillatore. Tuttavia, per la complessità della sincope quale sintomo e per l’eterogeneità della espressione clinica della malattia, può non risultare semplice applicare tale

scelta in alcuni pazienti, in particolare in quelli in cui la sincope rappresenta l'unico fattore di rischio. Estendere l'indicazione dell'impianto del defibrillatore a tutti i pazienti con sincope non spiegata nel tentativo di ridurre al minimo il rischio per morte improvvisa, potrebbe portare all'impianto di defibrillatori in pazienti che non ne beneficerebbero mai e che vengono esposti al rischio di complicanze. Oltre a queste considerazioni deve essere tenuto valutato l'atteggiamento del paziente nei confronti della malattia, incluso il miglioramento della qualità di vita che potrebbe derivare dalla consapevolezza di essere protetto dal rischio di morte improvvisa. Inevitabilmente, tale setting clinico incerto richiede un importante giudizio individuale da parte del medico ed un coinvolgimento attivo del paziente nella decisione finale.

Le analisi derivate da tale lavoro, mostrano come le curve di Kaplan-Meier inizino a divergere chiaramente dopo un lungo periodo di osservazione, indicando che nella maggior parte dei pazienti la sincope si associa ad un aumentato rischio di morte improvvisa a lungo termine e non imminente. Tuttavia, in considerazione della natura retrospettiva dello studio, questa tarda divergenza delle curve non può essere sufficiente a raccomandare l'impianto profilattico del defibrillatore in pazienti con un lontano episodio sincope occorso molti anni prima della valutazione iniziale e che non presentano altri fattori di rischio. D'altra parte, questi dati suggeriscono che tra l'impianto di un defibrillatore e la prima appropriata attivazione del device potrebbe intercorrere un lungo periodo di tempo.

Prevalenza ed incidenza della fisiopatologia Doppler restrittiva, identificazione dei substrati fisiopatologici associati e significato prognostico.

Nessuno studio fino ad ora ha valutato la presenza ed il significato prognostico della fisiopatologia Doppler restrittiva nella cardiomiopatia ipertrofica. Nel nostro lavoro la presenza di pattern mitralico di tipo restrittivo si è rivelata essere poco frequente, ma non rarissima. I substrati fisiopatologici associati a tale parametro funzionale sono risultati essere fondamentalmente due: 1) la fase end-stage della malattia caratterizzata da dilatazione ed ipocinesia del ventricolo sinistro e disfunzione sistolica; 2) un fenotipo caratterizzato da volumi ventricolari ridotti e dilatazione atriale sinistra con frequente presenza di ritmo da fibrillazione atriale, sia parossistica sia cronica.

Per quanto riguarda il significato prognostico, così come altri studi hanno documentato come l'associazione della fisiopatologia Doppler restrittiva con una prognosi infausta sia nella cardiomiopatia restrittiva che in quella dilatativa, questo lavoro per la prima volta documenta come anche nella cardiomiopatia ipertrofica il rilievo di un'importante disfunzione diastolica, caratterizzata dalla presenza di pattern mitralico di tipo restrittivo, si associ ad una maggior mortalità cardiaca o più elevata probabilità di andare incontro a trapianto cardiaco. Interessante in particolare il rilievo di un'associazione tra presenza di fisiopatologia Doppler restrittiva e morte improvvisa.

Inoltre, dai risultati di questo lavoro emerge come la presenza di fisiopatologia Doppler restrittiva si associ ad una prognosi infausta non solo nei pazienti con una funzione sistolica conservata, ma anche in quelli con una frazione di eiezione particolarmente compromessa (pazienti con evoluzione dilatativo-ipocinetica). In particolare la presenza o meno di fisiopatologia Doppler restrittiva configura diversi gradi di severità

prognostica, dove l'associazione tra questa ed evoluzione dilatativo-ipocinetica caratterizza il gruppo di pazienti con prognosi peggiore.

Prevalenza ed incidenza dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica, identificazione di eventuali fattori predittori e significato prognostico.

Come definizione di evoluzione dilatativo-ipocinetica abbiamo utilizzato la presenza simultanea di dilatazione delle cavità del ventricolo sinistro e riduzione della frazione di eiezione, non necessariamente associate ad assottigliamento parietale. Tuttavia nella nostra casistica l'assottigliamento parietale era presente in tutti i pazienti eccetto uno.

In centri che non presentano un programma consolidato di trapianto cardiaco la prevalenza dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica varia tra 5% e 15% (36). Tuttavia questi dati provengono da casistiche in cui non venivano esclusi i pazienti sottoposti a miectomia o alcolizzazione del setto per cui probabilmente riportano un quadro distorto (dal momento che la miectomia può alterare il diametro telediastolico del ventricolo sinistro misurato all'M-mode mentre l'alcolizzazione del setto può indurre un rimodellamento del ventricolo sinistro con aumento dei volumi ventricolari). Dopo esclusione dei pazienti sottoposti a miectomia, la prevalenza di evoluzione dilatativo-ipocinetica nel nostro centro è risultata pari a 4.9%. A nostra conoscenza, questo è il primo studio che valuta l'incidenza dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica in un'ampia popolazione di pazienti bambini e adulti con cardiomiopatia ipertrofica non sottoposti a miectomia o alcolizzazione del setto. L'incidenza totale è risultata pari a 5.3 per 1000 pazienti/anno, con una distribuzione costante durante l'intero periodo di osservazione.

L'incremento della parete posteriore è risultato il tratto morfologico più peculiare nei pazienti con evoluzione dilatativo-ipocinetica prevalente e/o incidente. Il significato patologico di tale peculiarità morfologica rimane oscuro. Un'ipotesi potrebbe essere che questo peculiare fenotipo costituisca un marker di un distinto genotipo (tuttavia questo studio non contemplava uno studio sistematico del genotipo). In alternativa, potrebbe essere possibile che una distribuzione peculiare dell'ipertrofia possa esacerbare fenomeni di ischemia miocardica e conseguentemente portare a disfunzione globale del ventricolo sinistro. Precedentemente è stato riportato come una marcata ipertrofia confinata alla parete posteriore del ventricolo sinistro possa essere associata ad uno sviluppo precoce di sintomi severi quali dispnea, sincope, dolore toracico e cardiopalmo (47). Tuttavia nessuna relazione tra questa peculiare caratteristica morfologica e l'evoluzione dilatativo-ipocinetica è stata precedentemente riportata in letteratura.

Nonostante la più giovane età dei pazienti che hanno sviluppato l'evoluzione dilatativo-ipocinetica durante il periodo di osservazione, l'intervallo di tempo trascorso tra diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica e dilatazione del ventricolo sinistro è risultato piuttosto lungo. Tuttavia, una volta che si osserva la dilatazione, l'evoluzione verso lo scompenso cardiaco e quindi il trapianto o il decesso è piuttosto rapida.

La maggioranza dei nostri pazienti con evoluzione dilatativo-ipocinetica aveva sintomi severi refrattari a terapia medica nonostante una riduzione solo moderata della frazione di eiezione rispetto ai candidati a trapianto cardiaco con cardiomiopatia dilatativa idiopatica. L'insieme di disfunzione sistolica e diastolica simultaneamente potrebbe spiegare questa apparente discrepanza.

La patogenesi dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica è stata largamente discussa in letteratura. Basandosi sull'istologia, importanza è stata data alla malattia dei piccoli vasi, al disarrey del miocardio, o alla sostituzione del miocardio da parte di tessuto fibrotico. Recentemente la risonanza magnetica con gadolinio (48) ha portato conferme in vivo che la sostituzione interstiziale di tessuto fibrotico è il più frequente substrato miocardico di questa evoluzione. Questo studio non è stato progettato per chiarire i meccanismi fisiopatologici dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica, tuttavia, l'analisi dei dati clinici e morfologici può portare ad alcuni indizi riguardo la possibile patogenesi. Le nostre analisi riportano che l'evoluzione dilatativo-ipocinetica era più frequentemente presente nella terza decade di vita e, in circa un terzo dei casi, in età pediatrica. Inoltre, l'età alla diagnosi era significativamente più bassa nei pazienti con evoluzione dilatativo-ipocinetica rispetto al resto della popolazione. Inoltre, in alcune famiglie l'evoluzione dilatativo-ipocinetica era presente in almeno due familiari appartenenti allo stesso nucleo. Queste osservazioni suggeriscono ancora una volta l'ipotesi che vi possa essere un substrato genetico comune. Tuttavia numerose sono le mutazioni riportate essere associate alla cardiomiopatia ipertrofica con evoluzione dilatativo-ipocinetica, per cui appare improbabile attribuire ad un solo gene una propensione per forme evolutive. Recentemente, Seidman e colleghi (49) hanno mostrato come mutazioni nel gene che codifica le catene pesanti della beta-miosina possano causare anche una cardiomiopatia dilatativa. Lo sviluppo di assottigliamento parietale e disfunzione sistolica nella cardiomiopatia ipertrofica sembra rappresentare tuttavia un fenomeno più complesso influenzato anche da geni modificatori e fattori ambientali.

Frequenza con cui si rende necessario il trapianto cardiaco nella cardiomiopatia ipertrofica, principali indicazioni e risultati a lungo termine.

Il trapianto cardiaco rappresenta la sola opzione terapeutica disponibile nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica che sviluppano sintomi refrattari di scompenso cardiaco (4, 31, 32). Tuttavia dati basati sull'evidenza riguardo i profili fisiopatologici dei pazienti che entrano in lista per trapianto così come sull'esito a lungo termine dopo trapianto cardiaco sono limitati in letteratura. Per tali ragioni abbiamo valutato le caratteristiche cliniche dei candidati al trapianto cardiaco e l'esito di tali pazienti dopo il trapianto in un'ampia popolazione di 300 pazienti (infanti, bambini ed adulti) seguiti per un periodo di oltre 20 anni presso un singolo centro di riferimento per cardiomiopatia ipertrofica, dove è presente anche un programma ben consolidato per il trapianto cardiaco.

Circa il 7% dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica è stato incluso nella lista per trapianto cardiaco. La distanza di tempo media intercorsa tra l'entrata nella lista ed il trapianto è stata di 8 mesi. I nostri risultati hanno mostrato che i candidati al trapianto comprendono un popolazione eterogenea di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, con diversi substrati fisiopatologici e diverse età, da quella infantile, all'adolescenziale fino a quella adulta. L'evoluzione verso la forma end-stage rappresenta il profilo fisiopatologico più comune essendo presente in tutti eccetto uno dei pazienti in età non infantile. Il restante paziente non infante presentava cavità biventricolari estremamente ridotte ed episodi ricorrenti di shock cardiogeno conseguenti ad episodi di fibrillazione atriale parossistica. I due infanti candidati a trapianto presentavano un'ipertrofia biventricolare

massiva con cavità virtuali, frazione di eiezione super normale e severa compromissione del riempimento ventricolare.

In tutta la popolazione circa il 12% dei pazienti mostrava evoluzione dilatativo-ipocinetica con dilatazione delle cavità del ventricolo sinistro e disfunzione sistolica. Tale valore elevato potrebbe essere spiegato in parte da “biases” di riferimento e potrebbe non riflettere la vera incidenza di evoluzione dilatativo-ipocinetica nella popolazione generale. Tuttavia, questo gruppo di pazienti relativamente ampio e seguito in un singolo centro ci ha permesso di indagare potenziali differenze nel decorso clinico tra fase end-stage e malattia classica. Un’importante minoranza di questi pazienti con end-stage è rimasta clinicamente stabile per un periodo medio di oltre 5 anni. Quando abbiamo comparato le caratteristiche cliniche al momento dell’identificazione dell’evoluzione dilatativo-ipocinetica tra i pazienti che sono poi stati inclusi nella lista trapianto o deceduti e quelli con un decorso clinico meno sfavorevole, un’importante associazione è emersa tra giovane età e rischio di rapido deterioramento clinico. I pazienti inclusi nella lista trapianto erano significativamente più giovani al momento dell’identificazione della fase end-stage rispetto a quelli rimasti clinicamente stabili. I pazienti più giovani mostravano un rischio cumulativo di sviluppo di sintomi di scompenso cardiaco pari al 40% a 5 anni; pertanto tali pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente e con controlli ravvicinati per decidere quando iniziare un eventuale screening per trapianto cardiaco. Considerare un impianto di defibrillatore automatico come ponte al trapianto nei pazienti giovani con evoluzione dilatativo-ipocinetica potrebbe essere prudente, dal momento che recenti osservazioni suggeriscono che i pazienti con end-stage hanno un elevato rischio di morte improvvisa (4, 31, 32).

Circa il 25% dei pazienti con evoluzione dilatativo-ipocinetica presentava almeno un parente affetto da cardiomiopatia ipertrofica con end-stage, pertanto pazienti con una storia familiare di evoluzione dilatativo-ipocinetica presentano un rischio più elevato di progressione verso tale forma rispetto alla popolazione generale di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica classica. Sebbene uno screening sistematico per evoluzione dilatativo-ipocinetica non sia stato eseguito, queste osservazioni suggeriscono che specifiche mutazioni genetiche potrebbero essere associate ad una più elevata probabilità di sviluppo di tale evoluzione.

Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa di qualunque origine e scompenso cardiaco, diverse sono le opzioni terapeutiche alternative al trapianto cardiaco, quali la resincronizzazione cardiaca, interventi di rimodellamento ventricolare e correzione dell'insufficienza mitralica secondaria a dilatazione dell'anello (50, 51). Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica in fase end-stage potrebbe esserci un razionale per la terapia di resincronizzazione cardiaca, tuttavia a tale riguardo sono disponibili solo informazioni aneddotiche e i risultati non appaiono incoraggianti. Anche l'insufficienza mitralica non sembra avere un ruolo fisiopatologico rilevante nell'evoluzione dilatativo-ipocinetica dal momento che il grado dilatazione ventricolare ed anulare è solo modesto. Pertanto, al momento non esistono altre valide opzioni terapeutiche in alternativa al trapianto cardiaco da offrire ai pazienti con evoluzione dilatativo-ipocinetica.

Tra gli infanti con cardiomiopatia ipertrofica, lo sviluppo di scompenso cardiaco grave refrattario a terapia medica si è verificato in due neonati che presentavano ipertrofia biventricolare massiva. Tale condizione è molto rara e sembra confinata all'età infantile. Un profilo clinico simile a quello dei pazienti riportati in questo studio è stato descritto in due neonati

con mutazione eterozigote nel gene per la miosina legante la proteina C (52). Sfortunatamente, il trapianto cardiaco rappresenta l'unica opzione terapeutica in tali infanti, dal momento che la severa disfunzione diastolica in presenza di cavità virtuali limita gravemente l'efficacia della terapia diuretica, e nessun'altra opzione terapeutica è disponibile. Sebbene l'elevata proporzione di candidati per il trapianto nella popolazione di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica in età infantile (12%) possa essere dovuta a "biases" di riferimento, le nostre osservazioni sono in linea con altre che indicano come la cardiomiopatia ipertrofica in età infantile si associ ad una prognosi più sfavorevole rispetto ad altri gruppi di età (53-55).

Informazioni sull'esito dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica dopo il trapianto sono molto limitate in letteratura. I nostri risultati mostrano che la sopravvivenza dopo trapianto cardiaco è soddisfacente (circa 90% a 7 anni) e simile a quella dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Pertanto, il trapianto cardiaco rappresenta una valida opzione terapeutica in selezionati pazienti con cardiomiopatia ipertrofica e scompenso refrattario e l'inclusione dei pazienti nella lista (possibilmente dopo aver impiantato un defibrillatore) non dovrebbe essere ritardata.

CONCLUSIONI

In questo studio abbiamo valutato varianti anatomiche e fisiopatologiche e novità in termini di stratificazione prognostica nella cardiomiopatia ipertrofica. I principali risultati ottenuti sono:

- 1) Il miocardio non compatto può essere occasionalmente associato alla cardiomiopatia ipertrofica e dati di genetica molecolare supportano l'ipotesi che esso costituisca un tratto morfologico peculiare piuttosto che una distinta cardiomiopatia con diverso collocamento nosografico.
- 2) La sincope non spiegata rappresenta un fattore di rischio per morte improvvisa, soprattutto nei pazienti giovani. La presenza di sincope non spiegata quale presentazione clinica nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica costituisce una giustificazione legittima per impianto di cardiovertitore-defibrillatore automatico per prevenzione primaria della morte improvvisa.
- 3) La fisiopatologia Doppler di tipo restrittivo ha come substrati fisiopatologici l'evoluzione dilatativo-ipocinetica oppure un fenotipo caratterizzato da volumi ventricolari normali e dilatazione atriale sinistra. La sua presenza si associa ad una prognosi peggiore sia in termini di morte cardiaca e/o trapianto sia in termini di morte improvvisa. Inoltre, la presenza di fisiopatologia Doppler restrittiva si associa ad una prognosi severa sia nei pazienti con funzione sistolica conservata sia in quelli con evoluzione dilatativo-

ipocinetica, determinando in quest'ultimo gruppo una prognosi particolarmente infausta.

- 4) L'evoluzione dilatativo-ipocinetica o fase end-stage è rara ma non eccezionale nella cardiomiopatia ipertrofica, in particolare nei pazienti in età pediatrica e con ipertrofia non confinata solo al setto intraventricolare. Il riconoscimento di tale evoluzione dovrebbe incoraggiare ad effettuare controlli ravvicinati e ad individuare per tempo il trattamento dello scompenso cardiaco ed eventualmente l'inserimento dei pazienti in lista per trapianto cardiaco.

- 5) I pazienti con cardiomiopatia ipertrofica possono sviluppare sintomi di scompenso cardiaco refrattari alla terapia medica e diventare candidati per il trapianto cardiaco ad ogni età, dall'infanzia all'età adulta. Nei pazienti non infanti, l'evoluzione dilatativo-ipocinetica costituisce il substrato fisiopatologico più comune e uno stretto monitoraggio clinico è indicato in questi pazienti in quanto la progressione verso lo scompenso intrattabile avviene spesso rapidamente. Negli infanti, l'ipertrofia biventricolare con cavità virtuali e limitato riempimento può portare a scompenso diastolico refrattario, e vede il trapianto cardiaco come unica opzione possibile. La prognosi a lungo termine dei pazienti trapiantati è favorevole e simile a quella dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Pertanto, il trapianto cardiaco sembra essere una valida opzione nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica e scompenso refrattario alla terapia medica.

ICONOGRAFIA

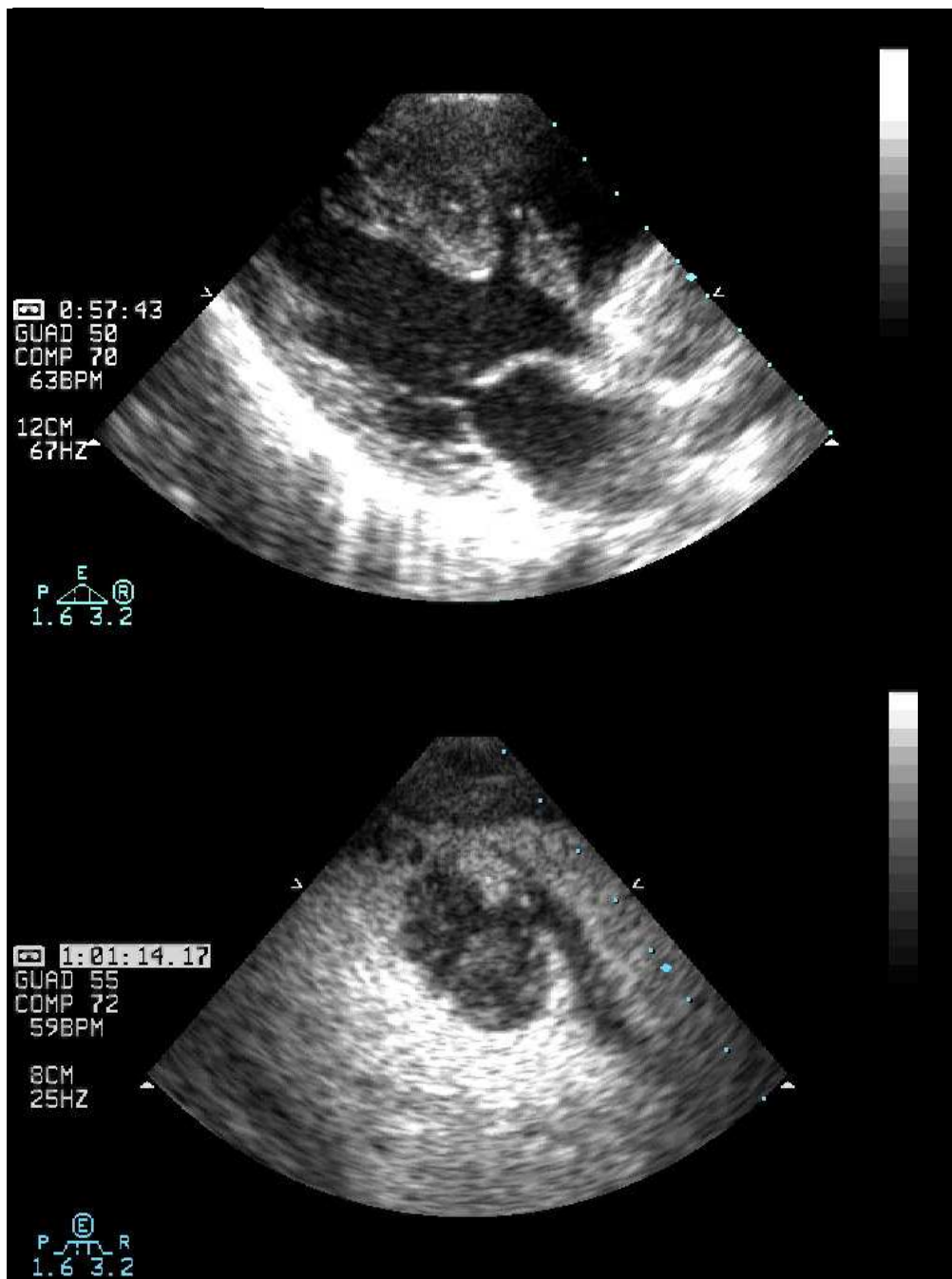


Figura 1 A. Recesso endoventricolare a livello della porzione basale del setto interventricolare.

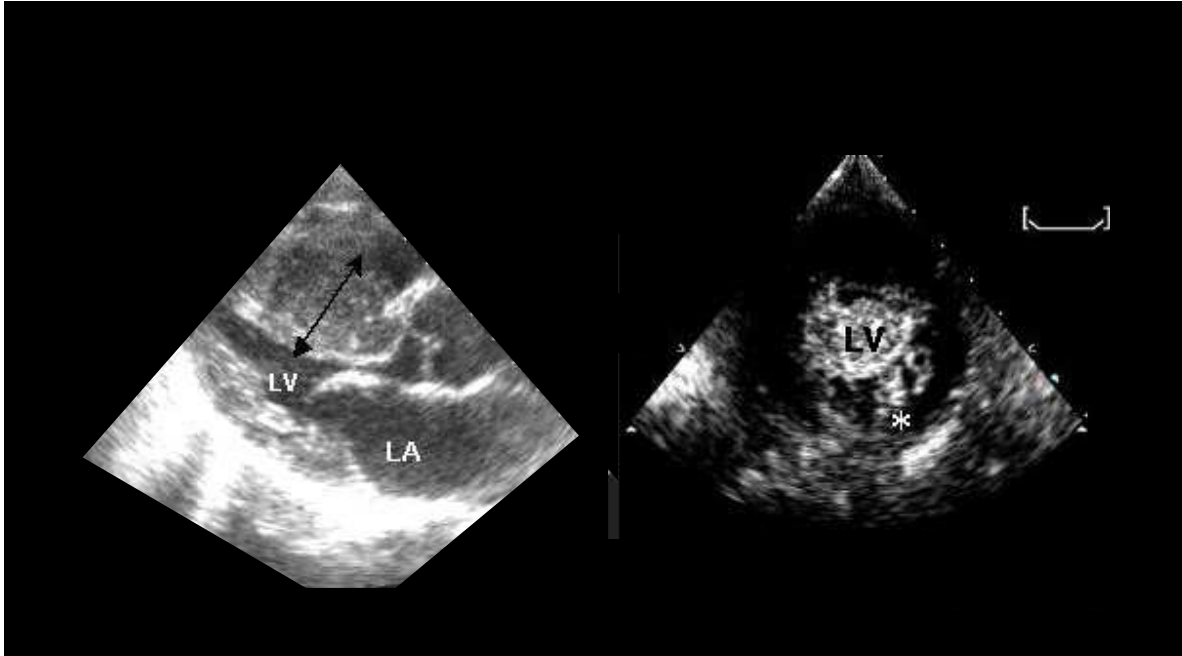
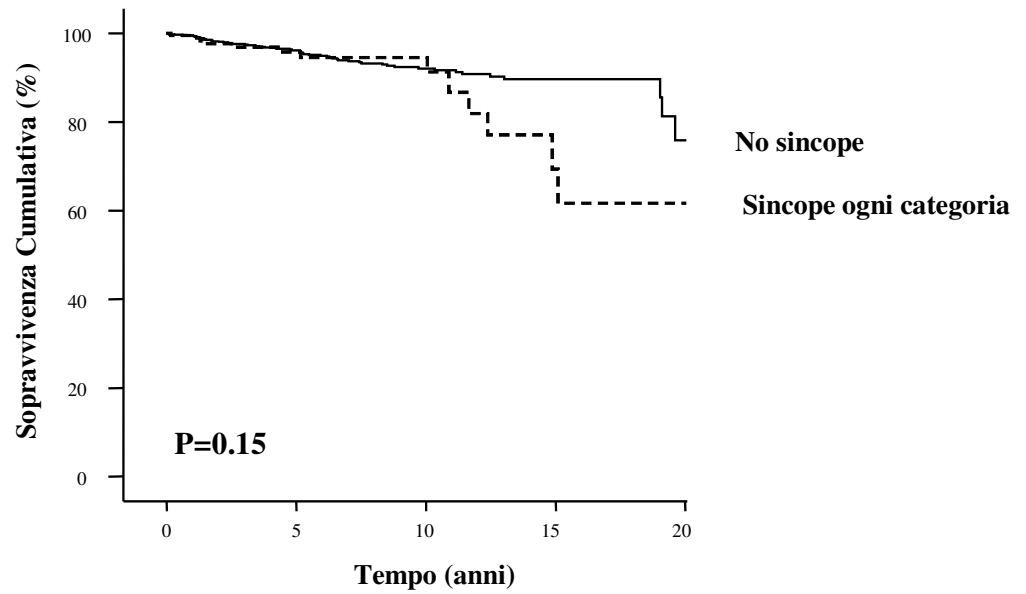
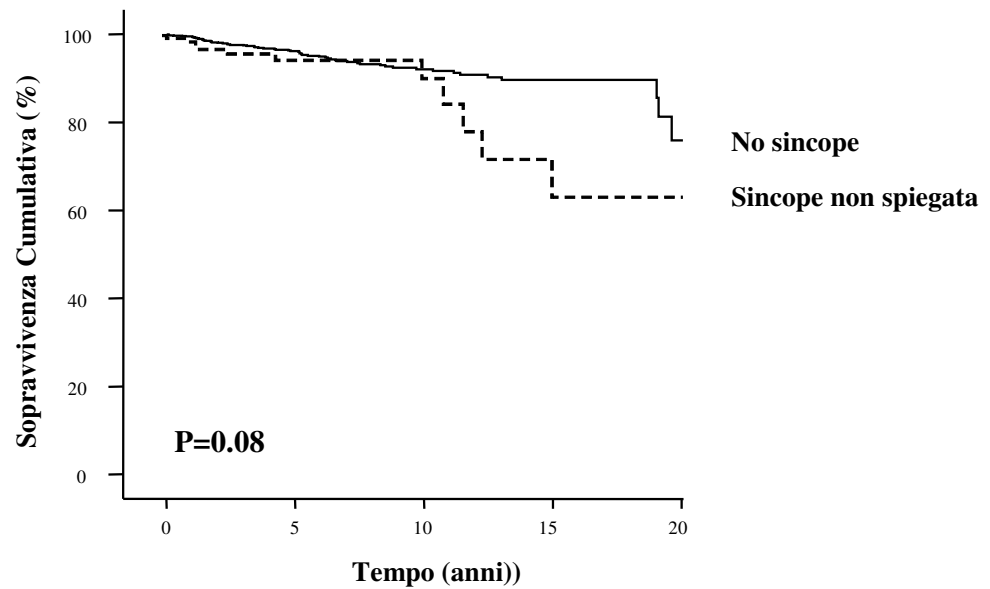


Figura 1B. Cardiomiopatia ipertrofica con spessore massimo a livello del setto interventricolare (porzione compatta) pari a 24 mm (sinistra), associato a presenza di miocardio non compatto a livello della porzione postero-laterale del ventricolo sinistro (destra).



No. a Rischio					
No sincope	1306	573	255	95	14
Sincope ogni categoria	205	79	30	9	2

Figura 2. Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) per morte improvvisa in 1511 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica sulla base di un evento sincopale di qualunque categoria alla prima valutazione.



No. a Rischio					
No sincope	1306	573	255	95	14
Sincope non spiegata	153	60	23	8	2

Figura 3. Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) per morte improvvisa in 1511 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica sulla base di un evento sincopale non spiegato alla prima valutazione.

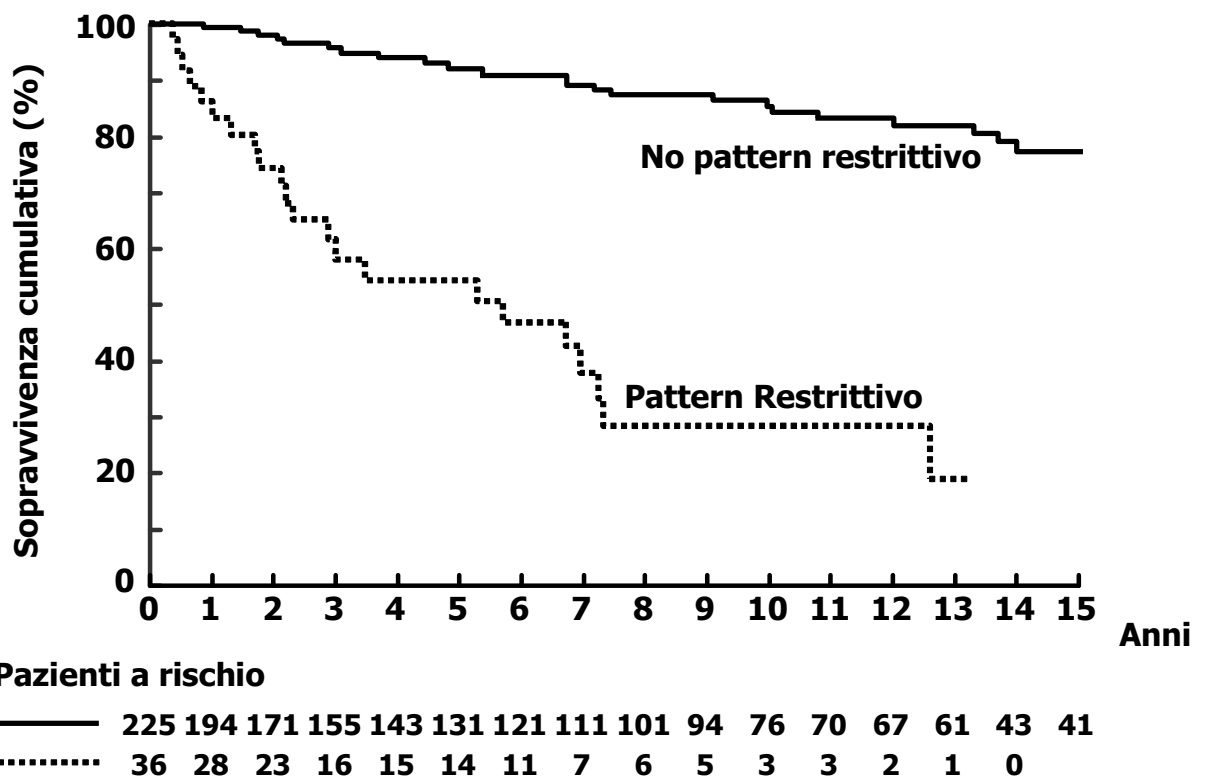


Figura 4. Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) per morte cardiaca e/o trapianto nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica in accordo alla presenza di fisiopatologia Doppler restrittiva.

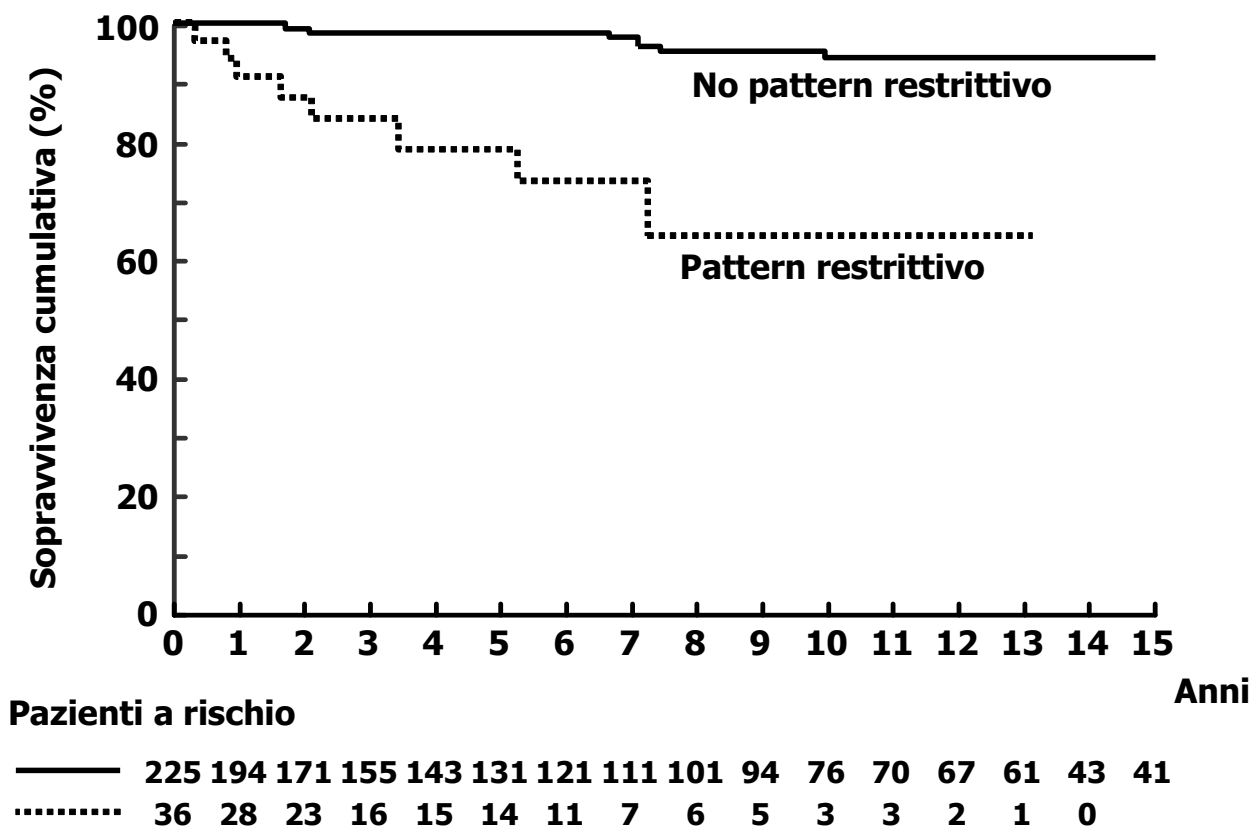
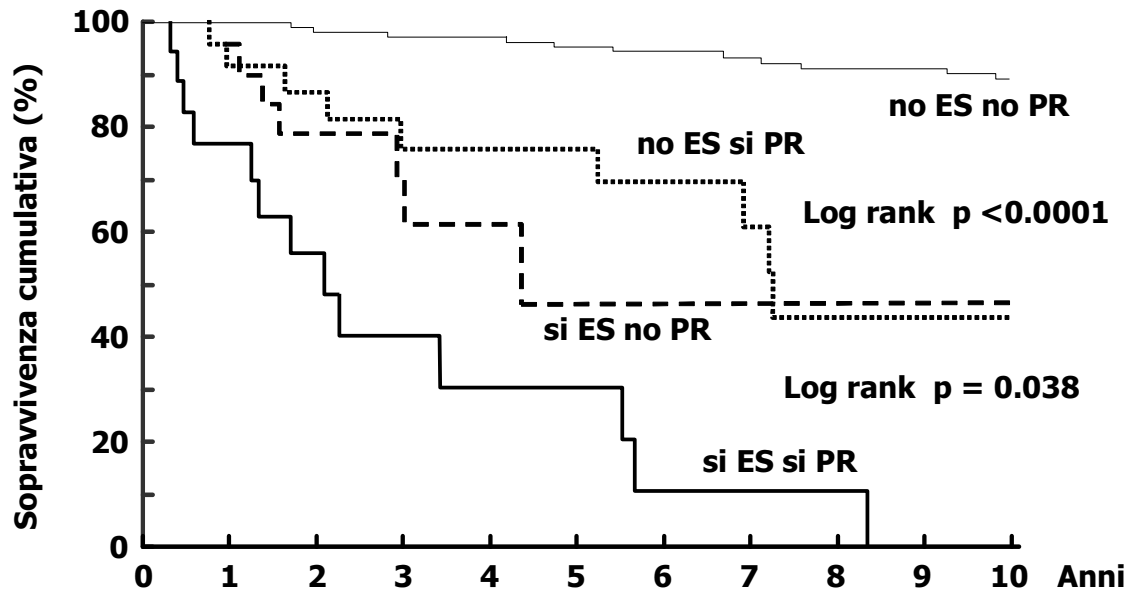


Figura 5. Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) per morte improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica in accordo alla presenza di fisiopatologia Doppler restrittiva.



Pazienti a rischio

—	211	182	164	149	139	129	121	109	100	92	76
.....	23	21	17	13	13	12	9	7	5	4	2
- - -	22	19	12	7	5	2	2	1	1	1	0
—	17	12	6	4	3	3	1	1	1	0	0

Figura 6. Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) per morte cardiaca e/o trapianto nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica in accordo alla presenza di fisiopatologia Doppler restrittiva e di fase end-stage.

Legenda: ES: fase end-stage; PR: pattern restrittivo.

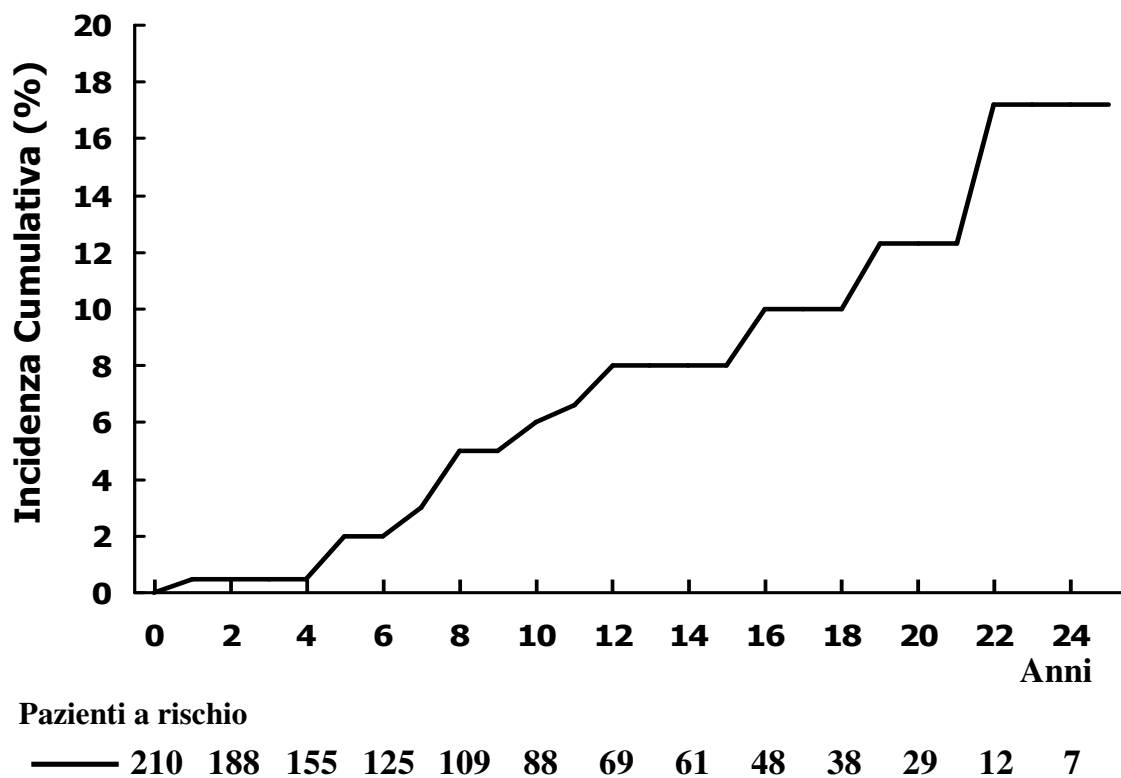


Fig 7. Curva di incidenza cumulativa dell'evoluzione dilatativo-ipocinetica tra i 210 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica classica alla prima valutazione.

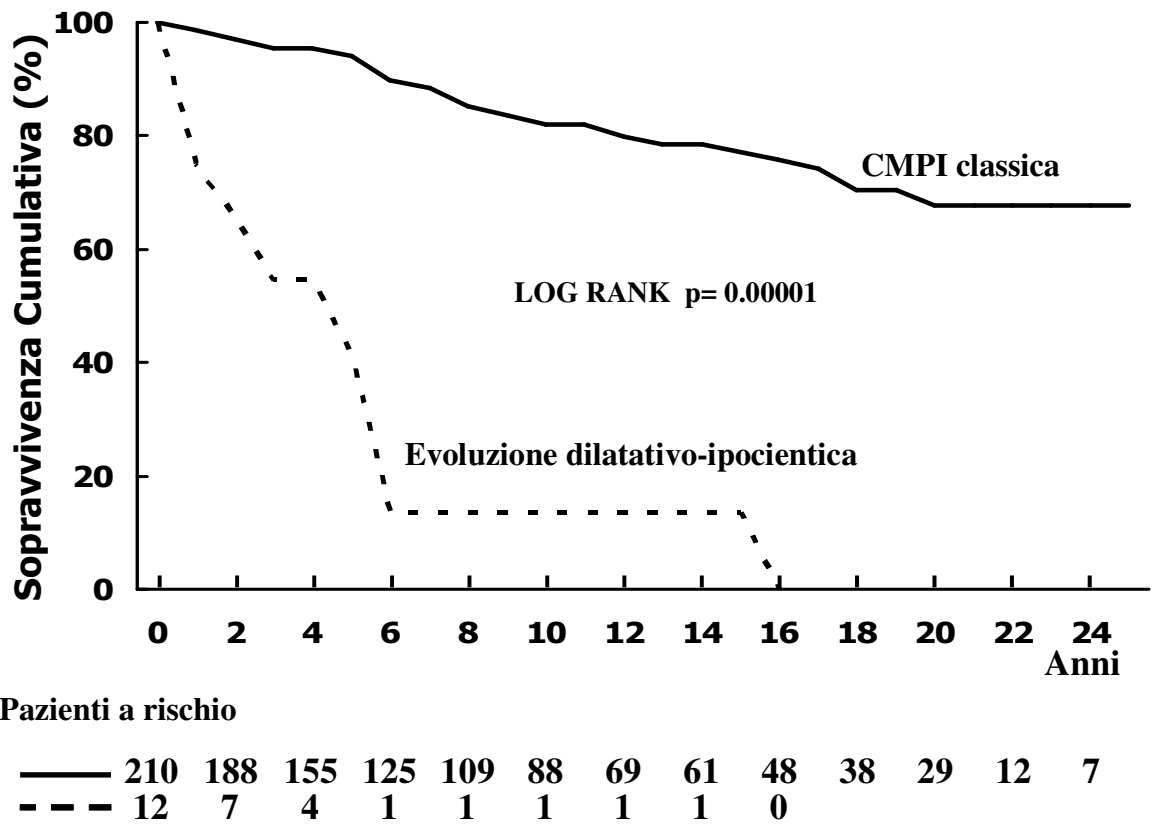


Fig 8. Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) per morte cardiovascolare nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica in accordo alla presenza di evoluzione dilatativo-ipocinetica.

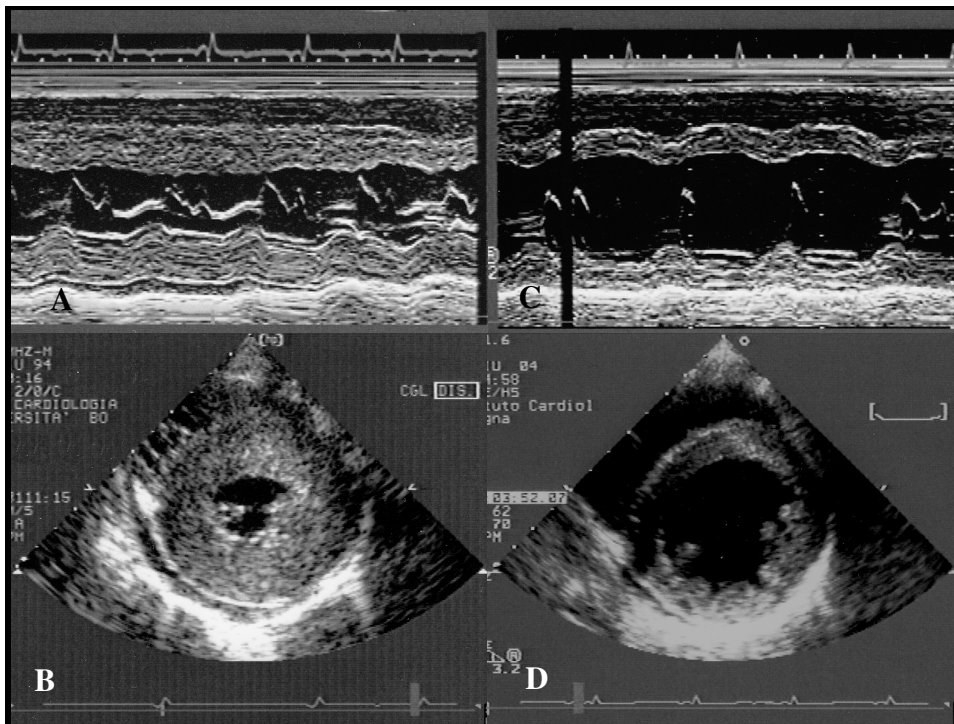


Figura 9 A. Immagini ecocardiografiche in un candidato al trapianto (no 7 in tabella 6) con evoluzione dilatativo-ipocinetica.

In alto ecocardiografia M-mode, in basso ecocardiografia bidimensionale.

Sinistra: l'ecocardiogramma basale (a 16 anni) mostra una cardiomiopatia ipertrofica con ipertrofia massiva del ventricolo sinistro interessante sia il setto interventricolare sia la parete posteriore, associata a riduzione della cavità ventricolare. Destra: sei anni dopo (a 22 anni) la cavità ventricolare sinistra è andata incontro a dilatazione e le pareti ed assottigliamento.

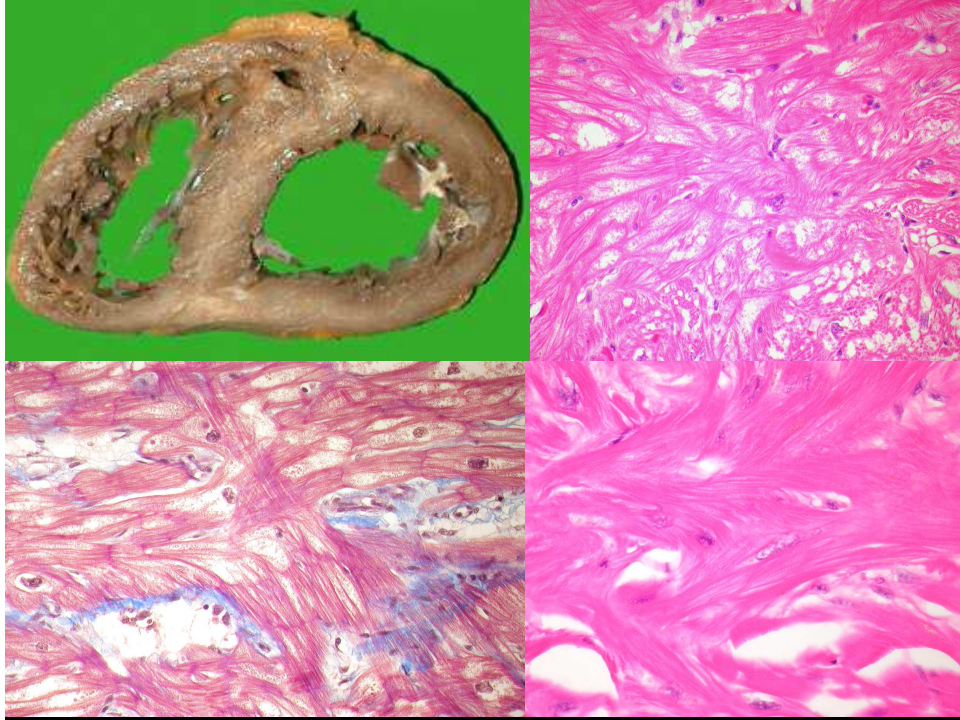


Figura 9 B.

In alto a sinistra: immagine macroscopica del cuore espantato che mostra assottigliamento delle pareti e dilatazione delle cavità ventricolari. Nelle restanti immagini il microscopio ottico mostra diffuso disarrey dei miociti e fibrosi interstiziale.

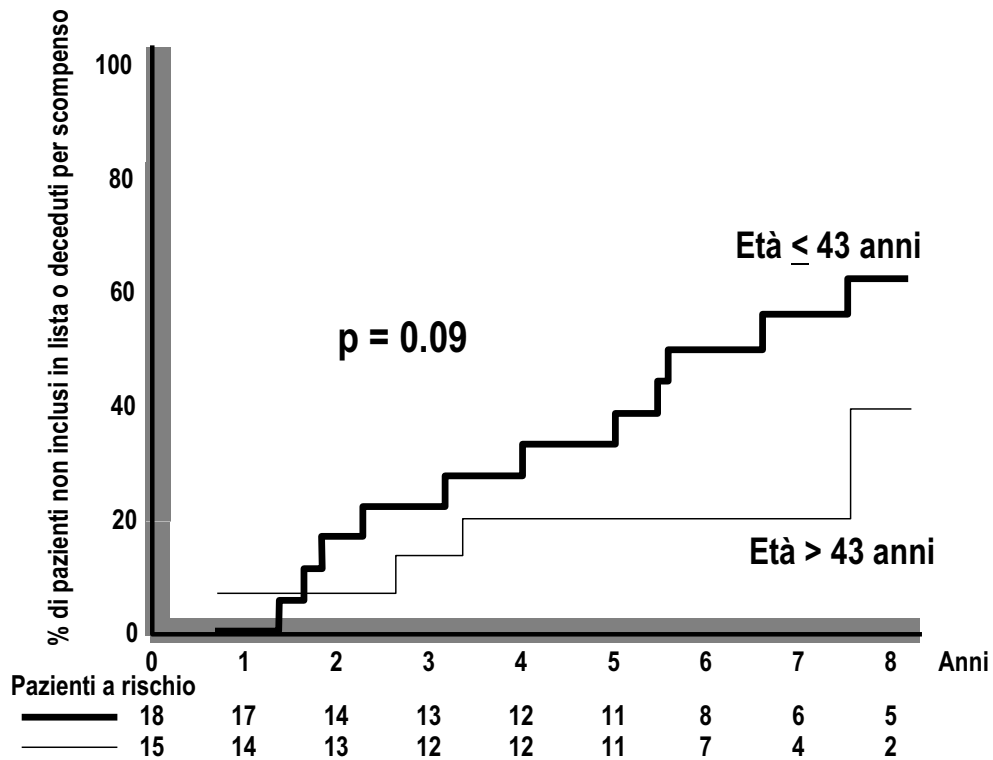


Figura 10. Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) per trapianto o morte per scompenso cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ad evoluzione dilatativo-ipocinetica in accordo all'età di insorgenza della fase evolutiva.

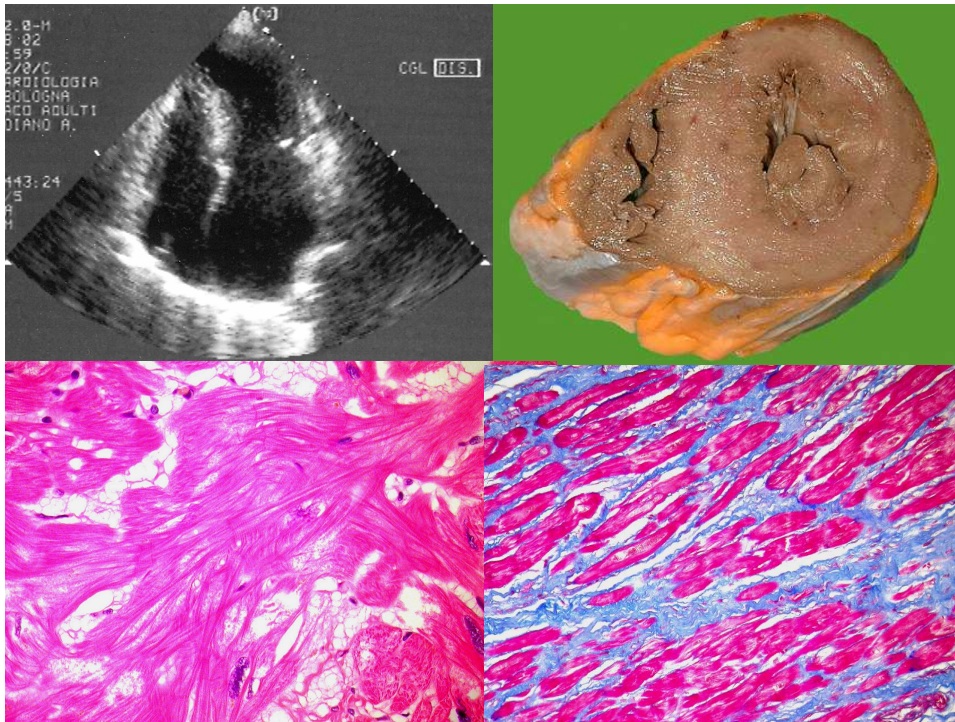


Figura 11. Estrema riduzione del volume ventricolare responsabile di fisiologia restrittiva e ricorrenti episodi di bassa portata cardiaca e shock durante fibrillazione atriale parossistica in una donna di 52 anni. In alto a sinistra immagine ecocardiografica dall'approccio apicale 4 camere; in alto a destra sezione anatomica del cuore espantato; in basso al microscopio ottico evidente disarrey dei miociti e marcata fibrosi interstiziale.