

CARDIOMIOPATIE GENETICHE

Patologia ad impronta genetica che interessano primitivamente il muscolo cardiaco

CARDIOMIOPATIE IPERTROFICHE:

- caratterizzata da asimmetrica ipertrofia del setto interventricolare (segmento settale subaortico) con prevalentemente coinvolgimento del ventricolo sx .
- Raro nel ventricolo dx
- trasmissione autosomica dominante ad espressione variabile
- sono stati identificati 9 diversi geni che codificano per proteine del sarcomero e più di 110 mutazioni .
 - ✓ il gene identificato per primo è quello della **catena pesante della B miosina** localizzati sul crom 14q11.2.
 - ✓ Altri geni sono quello che codifica per la **troponina** cardiaca
 - ✓ **per A tropo miosina** e
 - ✓ per la **miosina cardiaca legante proteina C** (mutazione più frequente)
- ci sono condizioni di doppia eterozigosi cioè individui che presentano 2 tipi di mutazioni in 2 geni diversi → fenotipo più grave
- etiologia:
 - ✓ alteraz. crescita embrionale
 - ✓ amartoma
 - ✓ aumento catecolamine
 - ✓ malattie metabolismo
 - ✓ sensibilità del cardiomiocita agli ioni calcio, accumulo di calcio → alteraz mitocondriali → ipertrofia cardiomiocita
- aspetto macroscopico:
 - ✓ aumento peso cuore
 - ✓ diminuzione cavità cardiaca
 - ✓ Aumento spessore delle pareti ventricolari e del setto
- Classificazione
 - I classe 10% SIV ANTERIORE
 - II classe 20% SIV ANT E POST
 - III classe 58% PARETE LIBERA DEL VS
 - IV classe 18% PARETE LATERALE, SIV POST E REGIONE APICALE

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA OSTRUTTIVA

- IL Setto subaortico mostra come una placca di ispessimento fibroso dell'endocardio
- A livello microscopico c'è un sovvertimento della normale disposizione parallela delle fibre (miocardial disarray)
- Miociti sostituiti da tessuto fibroso
- Disfunzione diastolica ventricolo sx dovuto a 3 fattori:

- ✓ Diminuita cavità
- ✓ Aumento stroma connettivale e quindi rigidità pareti
- ✓ Dismetabolismo per alterato rapporto fibrocell/capillari
- **Clinicamente** si distingue:
 - ✓ Ostruzione a riposo:
 - ✓ Ostruzione latente, provocata da stress fisico o farmacologico, con aumento contrattilità
vs, ostruzione → riduzione efflusso nell'aorta e nelle coronarie
→ MORTE IMPROVVISA O SINCOPE
SE PROVOCATA DA SFORZO →
dispnea, lipotimia, astenia, angina
In ortostatismo → PRESINCOPE
In qualsiasi momento → CARDIOPALMO
A riposo → ortopnea, dispnea notturna ed edema periferico
- **EO:**
 - ITTO DELLA PUNTA PALPABILE
 - SOFFIO SISTOLICO EIEETTIVO AL PUNTO DI ERB
 - SOFFIO OLOSISTOLICO IRRADIATO ALL'ASCELLA
 - -SDOPPIAMENTO PARADOSSO DEL II TONO
- **DIAGNOSI:**
ECG
 - ✓ Q in d3 a VI
 - ✓ Alta R in V1, V2, V3 (ipertrofia settale)
 - ✓ Segni di ipertrofia ventricolare sx di IV grado
 - ✓ Onda T gigante invertita da ipertrofia apicale da v4 a V6
 - ✓ Blocco di branca dx

Inciso:

Ipertrofia all'Ecg esistono 4 gradi e si diagnosticano:

- ECG DINAMICO Holter
- Rx torace non indispensabile, spesso non evidenza alteraz
- Eco cardiografica
Sia nella monodimensionale che nella bidimensionale
- Studio doppler del flusso mitralico
- Emodinamica: in caso di severo rigurgito mitralico per conoscere la P intracavitaria e pianificare la terapia
- Escludere arteriosclerosi coronariche
- RM nucleare
- **Prognosi:** , può evolvere verso la dilatativa quindi variabile.
Inciso → Cause di morte improvvisa:
 - ✓ *tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari*

- ✓ *bradi aritmie*
- ✓ *disfunzione diastolica*
- ✓ *ipotensione indotta da sforzo fisico*

Fattori prognostici:

- ✓ Età giovanile
 - ✓ Familiarità per mi
 - ✓ Forme ostruttive
 - ✓ ECG con tachiaritmie entro 24 h
 - ✓ Sincope e/o lipotimie
 - ✓ Scompenso cardiaco
 - ✓ Fibrillazione atriale
 - ✓ Insorgenza età pediatrica
 - ✓ Gene mutato (mutazione 453,403 prognosi infausta)
- **Terapia:** B bloccanti ,Ca antagonisti,farmaci per attenuare la disfunzione diastolica,trapianto

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

E' caratterizzata da una ridotta funzione sistolica del ventricolo sx o di entrambi associata a dilatazione delle camere

Macroscopicamente:

cuore ingrossato,aspetto globoso a livello degli anelli valvolari c'è dilatazione ,peso superiore del 50-100% il normale,c'è rallentamento del flusso sanguigno con formazione di trombi che causano ostruzione a valle della loro sede

Microscopicamente

- Ispessimento fibrotico endocardico normalmente focale e dopo fibrosi diffusa
Infiltrati linfomonocitari
Presenza di tessuto interstiziale ispessito per la presenza di fibrosi
Miociti con caratteristici nuclei ipertrofici
- Fisiopatologia:
corrisponde ad un insufficienza cardiaca

diminuzione contrattilità miocardio

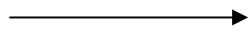
dilatazione ventricoli



aumento stress di parete



aum volume telesi



diminui gittata sistolica



aumento volume tele sistolico



per la legge di starling

- meccanismi neurormonali:
aumento catecolamine
sono cardiotossiche quindi danno miociti, e SRA determina iperplasia, questo causa diminuzione contrattilità
- **clinica** : sintomi 'esordio legati ad una diminuzione della contrattilità del vs:
facile stancabilità
dispnea da sforzo
astenia generalizzata
- il 75-85% dei pz è in classe NYha III-IV
- **EO** :
congestione venosa
rattori, edemi periferici (zona sacrale e pz a letto)
ritto apicale ampio
toni cardiaci parafonici
frequenti soffi da insufficienza mitralica e tricuspidaica

- **DIAGNOSI:**

ECG:

- Scarsa progressione onda R nelle precordiali
- QS nelle precordiali
- Alterazione diffusa della ripolarizzazione
- BBS
- Tachiaritmia

ECOCARDIOGRAMMA: è l'esame più utile, consente di valutare

- Dimensioni cavità
- Frazione d'eiezione
- Insufficienza valvolare
- P ventricolari
- Funzione diastolica

ECOCARDIOGRAFIA:

- FRAZIONE di eiezione vs < 40%
- Dimensione vs > 2,7 cm/m²

RX TORACE

- Rapporto cardiotoracico > 0'55, più alto è più è negativa la prognosi

STUDIO EMODINAMICO: pz con sospetto di coronaropatia o ai candidati per trapianto di cuore

VENTRICOLOGRAFIA

SCINTIGRAFIA

ENDOMIOCARDIOBIOPSIA

- **TERAPIA:**

in base ai vari stadi:

- I stadio . ACE INIBITORI + → FOSINOPRIL
- II stadio: DIURETICI + B BLOCCANTI + DIGOSSINA

➤ Iii,IV,V stadio si da anche lo spirinolattone

• **Fattori prognostici sfavorevoli :**

- classe NHYA IV
- BBs
- Durata prolungata sintomi
- Presenza terzo tono cardiaco
- Fibrillazione atriale
- Ectopia ventricolare
- Aum P ventricolare ,P atrio dx
- Aum resist periferica
- Rid consumo O2
- Insuff mitralica
- Anomalie cinetica

• Mortalità 64% a un anno dalla diagnosi

• **Aspetti genetici:** ora c'è un 50% di casi familiari

- Più di 10 i geni candidati
- Sono proteine del sarcomero,trans membrana,del citoscheletro,nucleari.
- Esiste una eterogeneità genetica

CARDIOMIOPATIE ARITMOGENE

- ✓ ELEVATA FREQUENZA DI ARITMIE ventricolari che possono portare anche a morte improvvisa del pz.Di solito nn si associano ad alterazioni strutturali del miocardio
- ✓ La maggior parte di tali aritmie si manifestano in corso di patologia ischemia,ma possono essere anche ereditarie spt nei giovani
- ✓ Con l'aumentare dell'età il rischio di morte per patologie genetiche aumenta

ARRESTO CARDIACO

Si verifica in soggetti che presentano una patologia cardiaca,si è cercato di troovare parametri invasivi e non elettrocardiografici ma si sono dimostrati inaccurati.

Due grossi studi di popolazione han dimostrato che :

- il rischio di MCI aumenta di 2,69 volte solo se c'è storia di familiarità
- il rischio di MIC aumenta di 1.3 se c'è storia di MIC in uno dei genitori

le CARDIOMIOPATIE ARITMOGENE SI DIVIDONO IN 2 GRUPPI:

- 1. DISORDINI ELETTRICI PRIMITIVI O CANALOPATIE**
- 2. CARDIOMIOPATIE ARITMOGENE SECONDARIE**

- fibrillazione ventricolare idiopatica caratterizzata dalla presenza di blocco di branca sx ed elevazione del tratto St nelle precordiali di dx
- patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante
- assenza di cardiomiopatia strutturale → cuore sano
- rischio di Mi in giovani M tra 30-40 anni ,nel sonno o a riposo.
- Può nn essere evidente al tracciato per questo si fanno test di provocazione: con flecainide 2mg/pro kg ev ,dopo 10 min avremo segni tipici della sindrome sempre nelle precordiali dx
- Correlata a mutazione del SCN5A che codifica per il canale del Na
- Sono mutazioni missenso(per la mutazione di una singola base il codone di un aa viene convertito nel codone di un altro aa,possono essere causative → malattia o polimorfiche → non da malattia).A volte sono anche non senso

S.DI LEV-LENEGRE'

- Malattia degenerativa del sistema di conduzione cardiaco associata ad alto rischio di MI
- Il difetto di conduzione per manifestarsi potrebbe richiedere la presenza di mutazioni del canale più alterazioni strutturali che si verificano nell'invecchiamento .questo spiega che:Le manifestazioni più gravi sono in età avanzata perché pare che ci debba essere anche una alterazione strutturale dovuta all'invecchiamento oltre alla mutazione del canale
- L'eterogeneità allelica può determinare un fenotipo diverso o sovrapposto(misto) SNC5A mutato può determinare sia la S.di Brugada che il difetto di conduzione

SINDROME DEL QT, può essere:

1. LUNGO
2. CORTO

QT LUNGO : caratterizzata da alterazione elettrica che riguarda il processo di ripolarizzazione (più lungo della norma)

- Trasmessa con meccanismo autosomico dominante
- Mutazione di 5 diversi geni che codificano per proteine del trasporto degli ioni Na e K
- La forma con alterazione del trasporto del Na è la LQT3
- Più è lungo il QT più è precoce la morte del paziente
- Una caratteristica da considerare è la presenza di una gobbetta sulla branca ascendente dell'onda T(onda matched)
- Questi pazienti per la lunghezza del QT possono andare incontro a torsione di punta(inversione dei complessi) con possibile MI per innesco di tachicardia ventricolare ,fino alla fibrillazione ventricolare e morte. E' molto pericoloso,tanto che si impiante il defibrillatore preventivo

Alterazione canale del K

- S. DEL QT LUNGO(QT1-2-5-6-7) da perdita di funzione
- S. DI LEU-LENEGRE
- S. DEL QT CORTO da guadagno di funzione

S. DEL QT LUNGO(QT1-2-5-6-7)

I Geni coinvolti sono presenti su crom differenti

KCNQ1 e KCNE1 sono 2 geni responsabili della sindrome di Jervelle-lange.Nielsen

(una variante di LQT)

S.DI ROMANO-WARD

- Si trasmette con modalità A.Dominante
- Ha penetranza incompleta(non tutti i soggetti che possiedono il gene mutato manifestano la malattia)
- Sospetto diagnostico:
 - ✓ perdita di coscienza o arresto cardiaco
 - ✓ e/o familiarità di MI
- ECG(gold standard)
 - ✓ Nel 60-70% QT allungato
 - ✓ 12% circa QT normale a riposo
 - ✓ Nel restante 20% QT normale o appena aumentato
- Terapia:
 - ✓ B bloccanti

Il gene coinvolto influenza la prognosi:

- ✓ LQT3 → farmaci Na bloccanti
- ✓ LQT2 → dosi suppletive di K per attivare il canale

Nei casi refrattari → impianto defibrillatore

Farmaci sconsigliati:

- ✓ Antibiotici,antimicotici,antidepressivi,neurolettici,gastrocinetici.antiemetici
 - ✓ Anestetici,attenzione ai volatili
 - ✓ Evitare adrenalina in odontoiatria
- Non possono praticare sport agonisti come solo se seguiti attività fisica moderato e regime controllato

S.DI JERVELL-LANGE-NIELSEN

Trasmessa autosomica recessiva da entrambi i genitori portatori

Sordità neurosensoriale associata

SINDROME DEL QT CORTO

Associata a :

- fibrillazione atriale
- sincope
- MI
- Nel corso di stimolazione elettrica programmata i periodi refrattari atriale e ventricolare sono accorciati con il rischio di indurre una tachiaritmia ventricolare.
- La morte improvvisa (MI) può verificarsi in qualsiasi età anche neonatale(morte in culla)
- QT> 300-329 ms
- Onde T alte e appuntite
- Autosomica dominante

SQT S1:KCNH2 O HERG

SQT S2:KCNQ1

SQT S3KCNF

- Mutazioni che causano guadagno di funzione
- Accorciamento del periodo refrattario effettivo più aumento della dispersione della ripolarizzazione favoriscono il rientro dello stimolo e l'innescò di tachiaritmie fatali
- **Terapia:**
non ancora nota la migliore
- ✓ nei pz sintomatici →impianto defibrillatore
- ✓ nei bambini adolescenti in aggiunta → Quinidina è in grado di allungare il QT e quindi di normalizzare i periodi refrattari effettivi di atrio e ventricolo in pz con SQT1

Alterazione canale del Ca

- S. DI TIMOTHY
- Predisposizione all'ipertermia maligna
- Mutazione gene calsequestrina cardiaca
- Tachicardia ventricolare polimorfica catecolaminergica(può sfociare in fibrillazione ventricolare)

S. DI TIMOTHY

- Elevata mortalita'
- Associata ad alterazione di altri organi e sistemi
- Anomalie fenotipiche
- ✓ Aumento QT

- ✓ Aritmie fatali
- ✓ Sindattilia muco cutanea mani e piedi
- ✓ Cardiopatia congenita
- ✓ Autismo-ritardo linguaggio
- ✓ Alterazione risp immunitaria
- ✓ Alteraz metabolismo glucidico
- ✓ Calvi e facies lunaris
- ✓ Volto schiacciato in avanti
- ✓ Onde T alternanti
- ✓ Possibile tachicardia ventricolare polimorfa
- trasmissione autosomica dominante o recessiva
- i genitori possono essere portatori di mosaicismo(difetto genetico solo in alcune cellule senza manifestare malattia o con alcuni segni
- difetti sul gene CAV1-2 nel crom 12 che altera le correnti al Ca
- terapia:
- B bloccanti ,in studio farmaci che bloccano l'ingresso di Ca
Di scelta: impianto di defibrillazione
Import è la correzione di anomalie associate

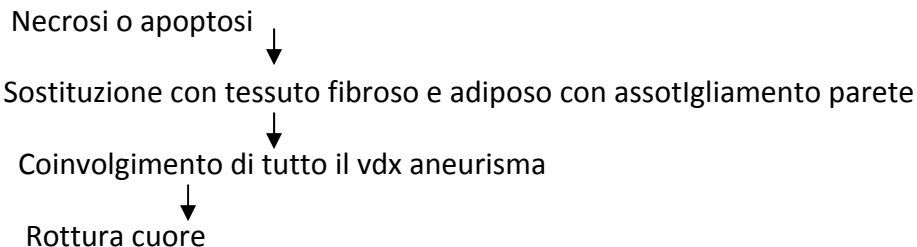
CFVT

- Alterazione della regolazione del flusso di Ca all'interno delle camere cardiache
- Aumenta la vulnerabilità del cuore alle aritmie,spt quando aumentano le catecolamine,in tal caso durante sforzo o stress si possono avere:
 - Aritmie
 - perdita di coscienza
 - MI
- Nota anche come "tachicardia ventricolare bidirezionale"
- 2 geni responsabili di tale aritmie
 - ✓ RYR2: sul cromosoma 1 codifica per la rianodina →predisposizione all'ipertermia maligna →autosomica dominante
 - ✓ CASQ2:sul cromosoma 2 codifica per la calsequestrina →autosomica recessiva
- Diagnosi:
- Test da sforzo ed Holter,nei pz che hanno presentato uno svenimento .spt in condizioni di stress fisico o emotivo o cn storia familiare di MI in età giovanile
- I pz presentano aritmie di vario grado,la sintomatologia è direttam proporzionale all'età
- Terapia:B bloccanti in tutti i pz con aritmie ventricolari o con familiarità con CPVT con eventi sincopali
- Non possono fare attività sportiva a livello agonistico,anche l'attività ludico ricreativa deve essere limitata

CARDIOMIOPATIE GENETICHE

Displasia aritmogena del vdx

- Causa: degenerazione miocardica vdx



- 6 geni sono responsabili, uno di questi è lo stesso della CPVT
- Diagnosi:
 - il primo segno può essere:

astenia + battito irregolare
- maggiore causa di morte, in Italia maggiore incidenza al nord, in genere giovani <25 aa e atleti competitivi
- diagnosi: difficile, spesso tardiva
 - anamnesi
 - clinica
 - ECG (T invertita)
 - ECO (parete vdx sottile, aspetto aneurismatico)
 - RMN se eco non è dirimente

esiste una variante A. recessiva, dovuta al gene 17q21 che codifica per la PLACO, è denominata NAXOS (più frequente sull'isola greca). Si associa a capelli lanosi, cheratosi palmo mani e pianta piedi

RUOLO GENETICA:

- IDENTIFICAZIONE DIFETTI GENETICI IN SOGGETTI CLINICAMENTE AFFETTI PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E PER UNA TERAPIA GENE-SPECIFICA
- IDENTIFICAZIONE SOGGETTI PORTATORI SILENTI DI DIFETTI GENETICI POTENZIALMENTE A RISCHIO I SVILUPPARE ARITMIE
- DIAGNOSI PRENATALE