

## GENETICA DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DX

Cosa deve sapere il clinico...

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è causata da anomalie delle cellule cardiache che si connettono l'un l'altra attraverso contatti cellula-cellula, conosciuti come dischi intercalari; l'anomalia in genere riguarda una porzione del disco intercalare chiamata desmosoma. Generalmente, questa anomalia determina la distruzione della funzionalità e struttura di specifiche proteine desmosomiali, con conseguente movimento divergente di questi contatti cellula-cellula. Nella ARVC le cellule muscolari colpite sono principalmente quelle del ventricolo destro, sebbene il ventricolo sinistro possa essere coinvolto successivamente nel corso della malattia o occasionalmente essere un sito precoce o predominante di localizzazione della patologia. La ARVC è ereditata con carattere autosomico dominante, il che significa che il rischio di un membro della famiglia di ereditare un gene anomalo è del 50% per tutti i discendenti del paziente affetto, indipendentemente dal sesso. Solo dal 30% al 50% dei pazienti con ARVC hanno una diagnosi genetica certa di malattia, cioè sono portatori di uno dei geni associati sicuramente a questa patologia (Tabella 1). Gli altri pazienti affetti da cardiopatia

**Table 1**

### Desmosomal Genetic Mutations and Distribution of Desmosomal Genetic Abnormalities in 2 Large Series of Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

Desmosomal Genetic Mutations	Series A (4)	Series B (5)
Total number of patients	198	175
Patients with positive desmosomal genetic abnormalities	52 (26.7%)	102 (58%)
Distribution of Desmosomal Genetic Abnormalities	(n = 52)*	(n = 102)†
Plakophilin-2	73.0%	78.4%
Desmoglein-2	9.6%	13.5%
Desmoscollin-2	5.8%	3.6%
Desmoplakin	7.7%	2.7%
Junctional plakoglobin	3.8%	0.9%

\*Of patients with plakophilin-2 genetic variants, 25 of 38 (65.7%) were found to have a second plakophilin-2 abnormality or a second abnormal desmosomal gene. †12 of 102 patients (11.8%) with genetic variants had 2 or more abnormal desmosomal genes.

aritmogena del ventricolo destro, nel cui genoma non è stata identificata la mutazione genica responsabile della cardiomiopatia aritmogena, probabilmente potrebbero avere anomalie genetiche non ancora note e, pertanto, non identificabili. Queste alterazioni

geniche potrebbero essere ereditate dai genitori o essere il frutto di una nuova mutazione. Il 20-30% dei pazienti con ARVC hanno una anamnesi familiare positiva per malattia diagnosticata o per morte cardiaca improvvisa. Nel momento in cui una persona ha una mutazione genica, sia essa ereditata o una nuova mutazione, c'è una probabilità del 50% che questa possa essere trasmessa alla progenie. I desmosomi sono presenti non solo nel muscolo cardiaco, ma anche nei follicoli della pelle e dei capelli. Se entrambi i genitori hanno la stessa anomalia genetica desmosomiale, allora i bambini erediteranno tutti il difetto desmosomiale che può coinvolgere sia la pelle che il cuore. Una di queste patologie è nota come malattia di Naxos ed è dovuta alle mutazioni nei geni che codificano per la placoglobina e la desmoplakina, proteine espresse dalle cellule di adesione. Le persone affette dalla malattia di Naxos hanno sia un ispessimento cutaneo nei palmi delle mani e nella pianta dei piedi, sia le caratteristiche della cardiopatia aritmogena del ventricolo destro. Un'altra variante di questa patologia è stata riportata dall'Ecuador e si chiama Sindrome di Carvajal: questa si differenzia dalla precedente, poichè il coinvolgimento cardiaco è principalmente localizzato nel ventricolo sinistro. Una persona che ha una mutazione del gene per la ARVC eredita il rischio di sviluppare la malattia, ma non necessariamente ha le manifestazioni cliniche della stessa. L'espressione fenotipica della malattia è condizionata da una serie di altri fattori quali: la presenza di un ulteriore gene anomalo o la presenza di due anomalie all'interno della stessa classe di geni come quello della plakofillina-2, l'esposizione a determinati virus, lo stile di vita atletico, etc. etc e molti altri non ancora conosciuti.

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è causata da anomalie delle cellule cardiache che si connettono l'un l'altra attraverso contatti cellula-cellula, conosciuti come dischi intercalari; l'anomalia in genere riguarda una porzione del disco intercalare chiamata desmosoma. Generalmente, questa anomalia determina la distruzione della funzionalità e struttura di specifiche proteine desmosomiali, con conseguente movimento divergente di questi contatti cellula-cellula. Nella ARVC le cellule muscolari colpite sono principalmente quelle del ventricolo destro, sebbene il ventricolo sinistro possa essere coinvolto successivamente nel corso della malattia o occasionalmente essere un sito precoce o predominante di localizzazione della patologia. La ARVC è ereditata con carattere autosomico dominante, il che significa che il rischio di un membro della famiglia di ereditare un gene anomalo è del 50% per tutti i discendenti del paziente affetto, indipendentemente dal sesso. Solo dal 30% al 50% dei pazienti con ARVC hanno una diagnosi genetica certa di malattia, cioè sono portatori di uno dei geni associati sicuramente a questa patologia (Tabella 1). Gli altri pazienti affetti da cardiopatia aritmogena del ventricolo destro, nel cui genoma non è stata identificata la mutazione genica responsabile della cardiomiopatia aritmogena, probabilmente potrebbero avere anomalie genetiche non ancora note e, pertanto, non identificabili. Queste alterazioni geniche potrebbero essere ereditate dai genitori o essere il frutto di una nuova mutazione. Il 20-30% dei pazienti con ARVC hanno una anamnesi familiare positiva per malattia diagnosticata o per morte cardiaca improvvisa. Nel momento in cui una persona ha una mutazione genica, sia essa ereditata o una nuova mutazione, c'è una probabilità del 50% che questa possa essere trasmessa alla progenie. I desmosomi sono presenti non solo nel muscolo cardiaco, ma anche nei follicoli della pelle e dei capelli. Se entrambi i genitori hanno la stessa anomalia genetica desmosomiale, allora i bambini erediteranno tutti il difetto desmosomiale che può coinvolgere sia la pelle che il cuore. Una di queste patologie è nota come malattia di Naxos ed è dovuta alle mutazioni nei geni che codificano per la placoglobina e la desmoplakina, proteine espresse dalle cellule di adesione. Le persone affette dalla malattia di Naxos hanno sia un ispessimento cutaneo nei palmi delle mani e nella pianta dei piedi, sia le caratteristiche della cardiopatia aritmogena del ventricolo destro. Un'altra variante di questa patologia è stata riportata dall'Ecuador e si chiama Sindrome di Carvajal: questa si differenzia dalla precedente, poichè il coinvolgimento

cardiaco è principalmente localizzato nel ventricolo sinistro. Una persona che ha una mutazione del gene per la ARVC eredita il rischio di sviluppare la malattia, ma non necessariamente ha le manifestazioni cliniche della stessa. L'espressione fenotipica della malattia è condizionata da una serie di altri fattori quali: la presenza di un ulteriore gene anomalo o la presenza di due anomalie all'interno della stessa classe di geni come quello della plakofilina-2, l'esposizione a determinati virus, lo stile di vita atletico, etc. etc e molti altri non ancora conosciuti.

### Test genetico

Il test genetico può essere utile per determinare se una persona con sospetto clinico di ARVC, ha veramente la malattia. È anche utile per individuare i parenti di soggetti affetti che non hanno segni o sintomi di ARVC, ma hanno l'anomalia genetica. Il test che identifica la specifica mutazione è raccomandato, inoltre, a tutti i parenti di primo grado di un paziente (probando) con diagnosi genetica di ARVC. Allorquando in un parente del paziente affetto si indentifica lo stesso difetto genetico del probando, costui è a rischio di sviluppare la malattia e pertanto deve essere valutato nel tempo per verificare l'eventuale comparsa delle manifestazioni clinica della malattia. Se una mutazione del gene è presente nel probando e non nei membri della famiglia, è improbabile che i parenti possano sviluppare la malattia sulla base di tale anomalia genetica. Tuttavia, il probando può avere un secondo difetto del gene non identificato che potrebbe confondere questa ipotesi. Infatti, meno della metà delle anomalie genetiche coinvolte nella ARVC sono attualmente conosciute. Pertanto, per quanto detto fino ad ora, solo quando i parenti hanno lo stesso difetto genetico del probando, devono essere sottoposti a screening cardiologici periodici, pur in assenza di evidenza clinica della malattia. La valutazione cardiologica dovrebbe iniziare intorno a 10 - 12 anni di età, in quanto la malattia raramente si esprime prima di allora. I tests consigliati includono: elettrocardiogramma, ecocardiogramma, possibilmente una RMN cardiaca ed un Holter-ECG. Si consiglia di effettuare la valutazione ogni 2 anni nei pazienti di età compresa tra 10 e 20 anni e ogni 5 anni per coloro che hanno superato i 20 anni di età. Lo screening può essere interrotto nei pazienti con età compresa tra i 50 ed i 60 anni, in quanto superata questa età la malattia in genere non si manifesta. Ci sono diverse osservazioni che complicano l'interpretazione dei test genetici per ARVC. In generale, i geni della cardiopatia aritmogena del ventricolo destro causano mutazioni nelle proteine desmosomiali coinvolte nei contatti cellula-cellula. Il gene più comunemente riscontrato e ritenuto causa dell'espressione fenotipica della ARVC è chiamato plakofilina-2. Tuttavia, questa anomalia genetica per causare segni o sintomi di ARVC può richiedere una seconda mutazione nello stesso o in un altro gene desmosomiale. L'interpretazione di un "gene anormale" per ARVC deve anche prendere in considerazione la probabilità che il gene che viene identificato come anomalo è effettivamente causale. Il laboratorio di genetica in genere fornisce informazioni relative alla specificità della presunta anomalia genetica ma, a causa della complessa genetica della ARVC, anche questi referti possono essere difficili da interpretare. Per tale motivo la consulenza genetica è importante per contribuire a chiarire i risultati di un test genetico, sia esso positivo o negativo. Un ulteriore problema per l'interpretazione dei risultati dei test è che ben il 48% delle persone che hanno chiaramente la malattia può avere almeno 2 differenti mutazioni genetiche. In generale, le persone che presentano due mutazioni geniche di solito hanno segni e sintomi di ARVC più gravi. Raramente, altre malattie come la sarcoidosi possono imitare i segni e sintomi della ARVC. Pertanto, l'identificazione di geni positivi per ARVC potrebbe essere utile per escludere la probabilità che la persona abbia altre malattie cardiache. Attualmente, vi sono 5 geni desmosomiali anormali che sono stati identificati e sono oggetto di analisi di routine dei tests genetici. Un test genetico per ARVC può costare fino a 5.400 dollari negli Stati Uniti. Questi tests, a causa dell'alto costo, negli Stati Uniti vengono consigliati solo per confermare la causa di una morte

improvvisa, soprattutto quando l'autopsia di un cadavere di giovane età pone il sospetto, ma non la certezza, di ARVC. Il test viene effettuato su campione di sangue; qualora questo risulti positivo, viene consigliato fortemente lo screening di tutti i familiari. In questi casi, dovrebbero essere eseguiti anche i tests genetici atti a identificare altre possibili cause di morte improvvisa da malattie ereditarie, come la sindrome del QT lungo.

#### La diagnosi prenatale

La decisione delle persone affette da ARVC di concepire un bambino è difficile e deve essere valutata caso per caso. Altre opzioni da considerare sono l'adozione, l'inseminazione artificiale utilizzando ovociti maturi donati o spermatozoi, e la diagnosi genetica pre-impianto. Un'altra opzione percorribile è l'uso della fecondazione in vitro con la possibilità di testare per la mutazione genetica gli embrioni concepiti, prima che questi vengano impiantati nella madre. Questa procedura è però limitata a malattie gravi e incurabili. Alcune coppie possono richiedere la diagnosi prenatale attraverso amniocentesi all'inizio della gravidanza per determinare lo stato genetico del feto e considerare l'interruzione della gravidanza se la mutazione del gene è presente, sollevando, inevitabilmente, numerose questioni etiche e legali.

#### Consulenza genetica

La consulenza genetica è raccomandata a tutti i pazienti che presentano malattie cardiache geneticamente trasmesse. Un consulente genetico è un professionista sanitario che è specializzato in medicina genetica e consulenza. Essi assistono i pazienti e i medici nella valutazione ed interpretazione del risultato dei tests genetici. Le sedute di consulenza genetica di solito consistono in un riesame della diagnosi del paziente, attraverso una dettagliata storia familiare, la discussione dei risultati dei test, la rassegna dei problemi a cui il soggetto potrebbe eventualmente andare incontro e la discussione dei risultati con i membri della famiglia, coi i quali si deve inoltre, programmare l'eventuale screening esteso ai parenti del probando.

#### Conclusioni

Allo stato attuale, l'interpretazione dei test genetici per ARVC non è una scienza esatta ed è più complessa rispetto ad altre malattie cardiache geneticamente trasmesse. L'utilità dei test genetici per ARVC nella pratica clinica può essere quella di:

aiutarci a capire la causa di questa malattia  
identificare i membri della famiglia che sono a rischio di sviluppare la patologia  
fornire informazioni cruciali per pianificazione familiare di una eventuale prole  
dare pur limitate informazioni prognostiche.

Le varianti del DNA di significato indeterminato possono provocare incertezza ed essere fonte di gravi errori nella pratica clinica. I test genetici per ARVC hanno un grande beneficio potenziale, ma devono essere utilizzati con cautela e con il supporto di esperti consulenti genetici per l'interpretazione dei risultati.

#### Indicazioni Terapeutiche

Secondo quanto riportato dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia sul trattamento della Sincope, pubblicate nel 2009, circa un terzo dei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, provenienti dai centri di riferimento terziari, manifesta un episodio sincopale. In assenza di possibili diagnosi alternative, la giovane età, una severa disfunzione ventricolare destra, il coinvolgimento del ventricolo sinistro, una tachicardia ventricolare (TV) polimorfa, la presenza di potenziali tardivi, onde epsilon e storia familiare di morte improvvisa costituiscono un'indicazione all'impianto di defibrillatore impiantabile (ICD), che viene consigliato, nei pazienti ad alto rischio in classe

IIA, livello di evidenza C. Le linee guida, inoltre, consigliano di valutare l'eventuale impianto di un loop recorder impiantabile nei pazienti considerati a rischio non elevato. In uno studio multicentrico condotto su 132 pazienti allo scopo di valutare l'impatto dell'ICD nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa, i pazienti con sincope inspiegata hanno ricevuto una percentuale di shock appropriati di circa il 15%/anno, analogamente a quanto riscontrato nei pazienti con arresto cardiaco o TV accompagnata da compromissione emodinamica.