

# Management e qualità Area Genetica ANMCO. L'anamnesi familiare nella cardiologia moderna: le cardiomiopatie - Parte II

Alessandra Repetto, Angela Pisani, Eloisa Arbustini\*

Dipartimento di Cardiologia, \*Area Trapiantologica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

## Key words:

Associated phenotypes;  
Familial cardiomyopathy;  
Family history.

The family history plays an important role in the cardiomyopathy setting. Cardiomyopathies are defined as familial when at least two members of the family are proven as affected. Given that the definition of familial cardiomyopathy has to be evidence-based, the familial forms have to be identified and documented. Detailed family pedigrees are obtained by interviewing patients and relatives and examining all clinical and pathological reports. Then, the clinical non-invasive screening of relatives is proposed, and performed in all informed and consenting relatives. All patients diagnosed with cardiomyopathy are potentially affected by familial forms, until relatives are proven to be unaffected. A few exceptions could be for syndromic disorders for which the phenotypes provide certainty elements/signs analogous to those observed in the proband.

Key points for family history interpretation are the phenotype at onset, the time of onset, the presence/absence of coronary risk factors (such as diabetes and hypertension) and concomitant diseases. Special attention has to be paid to neuromuscular disorders that represent a wide heterogeneous issue in which cardiac involvement (cardiomyopathy, arrhythmias and conduction defects) could be the first manifestation of the disease.

Based on rigorous investigation, the information derived for each family will provide useful data for present and future management of the family members, and for future research in the field of cardiomyopathies.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (5): 498-509)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 22 marzo  
2001; accettato il 30  
marzo 2001.

## Per la corrispondenza:

Dr.ssa Eloisa Arbustini  
Sezione di Anatomia  
Patologica  
Università degli Studi  
IRCCS Policlinico  
San Matteo  
Via Forlanini, 14  
27100 Pavia  
E-mail:  
e.arbustini@smatteo.pv.it

## Introduzione

Stabilito ormai con certezza che le cardiomiopatie possono essere malattie geneticamente trasmesse oppure sporadiche e che la definizione di cardiomiopatia familiare si basa sulla diagnosi accertata di malattia in almeno due membri della stessa famiglia<sup>1-3</sup>, i criteri con cui l'anamnesi relativa alla storia familiare deve essere condotta meritano un'attenzione dedicata sia all'esplorazione dell'ipotesi della familiarità che all'identificazione di elementi clinici potenzialmente utili per una diagnosi eziologica.

La diagnosi di una forma familiare di cardiomiopatia deve essere specificamente ricercata: sono sporadiche tutte le cardiomiopatie per le quali si accerti l'assenza di familiarità.

La familiarità è una condizione diagnosticata sull'esame dei familiari e sulle storie familiari documentate. La definizione di cardiomiopatia sporadica o familiare si riferisce sempre al momento della valutazione e può subire modifiche nel corso

del follow-up. Quindi al tempo X, rispettati i criteri di definizione ed i percorsi clinici di accertamento della familiarità, si stabilisce che la malattia è clinicamente familiare.

Diversa può essere, già oggi o diventarlo in futuro, la definizione di cardiomiopatia familiare quando il gene-malattia sia noto e il difetto genico causalmente associato a malattia venga identificato. Nel caso di una famiglia piccola con padre, madre e tre figli, con il padre per esempio affetto, portatore di un difetto genico e due figli sani portatori del difetto ma non del fenotipo, l'identificazione dello stesso difetto del probando in membri non affetti della stessa famiglia può creare una definizione genetica di malattia familiare ed il contesto clinico obbligato diventa quello della ricerca di segni precoci, di per sé non sufficienti per una diagnosi basata su criteri stabiliti nell'era premolecolare, ma utili come marcatori da monitorizzare nel tempo quando si preveda che il fenotipo possa presentarsi più tardivamente<sup>3</sup>.

## L'anamnesi familiare come contributore al chiarimento della diagnosi di cardiomiopatia familiare

La prima domanda del cardiologo al paziente sarà relativa alla presenza di eventuale malattia in uno dei genitori, nei fratelli e nelle sorelle. Il paziente prenderà come riferimento clinico il proprio fenotipo: se soffre di scompenso, con dispnea, astenia, edemi, si chiederà automaticamente se i sintomi da lui sofferti somiglino a quelli sofferti da uno dei genitori; si chiederà cioè se la stanchezza o le "gambe gonfie" o la "fatica di respiro" riferite da un parente affetto fosse simile alla sua. Se soffre di aritmie, il suo ricordo si focalizzerà su eventuali episodi di irregolarità del battito riferito da un parente; se soffre di sintomatologia "dolorosa", penserà al dolore al petto di cui ha sentito lamentare; se soffre di episodi sincopali, si chiederà se le perdite di coscienza di cui soffriva il parente X erano della stessa origine delle sue. Il racconto che ne deriverà può già contenere un bias potenziale che deve essere previsto dal cardiologo. Potrebbe cioè emergere una "falsa familiarità". Se i genitori sono deceduti e sono disponibili diagnosi di certezza sulla causa del decesso, questo non deve escludere automaticamente da parte del cardiologo l'anamnesi familiare cardiologica. Per un paziente, la dispnea sofferta da un parente per esempio può essere facile da ricordare. Più difficile potrebbe essere la distinzione tra scompenso in cardiomiopatia valvolare, o ischemica, o ipertensiva o diabetica. Ricordando la premessa fatta nella prima parte di questa rassegna, relativa alla contestualizzazione del periodo in cui un genitore può essere stato valutato sul piano clinico, oppure la/le sede/i in cui tale valutazione è avvenuta, va considerato come l'incidenza delle diverse patologie con possibile evoluzione clinica verso lo scompenso cronico, dal dopoguerra ad oggi, sia notevolmente variata (si pensi alla valvulopatia reumatica per esempio) e come l'attenzione prestata alla familiarità sia variata nel tempo. A questo si aggiunga il prolungamento progressivo della vita media nel nostro paese, per dare uno spazio idoneo sia alla cardiopatia ipertensiva che a quella ischemica.

Cercare solo dati cardiologici mirati è un errore in generale, ma in particolare lo è per le cardiomiopatie. Quindi quanto di ciò che è noto va indagato sistematicamente<sup>4?</sup>

### Il percorso di indagine familiare

Si dovrà indagare su:

- malattie neuromuscolari nei membri della famiglia. L'indagine anamnestica va estesa capillarmente a genitori, fratelli e sorelle, cugini e cugine, nipoti: la maggior parte delle malattie neuromuscolari può presentare interessamento cardiaco; una minoranza di esse esordisce e si sviluppa fenotipicamente come cardiomiopatia

isolata<sup>5-9</sup>. Nel 1993 presso il nostro ospedale è stato sottoposto a trapianto cardiaco per cardiomiopatia dilatativa idiopatica un paziente che successivamente sviluppò incremento di creatinfosfochinasi serica e solo dopo aver escluso un ruolo dei farmaci immunosoppressori ed ipolipemizzanti si indagò ulteriormente l'anamnesi familiare del paziente: un cugino risultò affetto da miopatia e "legato" alla sedia a rotelle. Identificammo poi un difetto del gene della distrofina<sup>10</sup>. Una tabella "lunga" ma pratica può aiutare il cardiologo a ricordare in quali disordini il fenotipo cardiaco potrebbe clinicamente anticipare o dominare su quello muscolare (Tab. I);

- sordità neurosensoriali. Perché il cardiologo deve preoccuparsi di questo problema nella famiglia? Perché esistono cardiomiopatie causate da mutazioni del DNA mitocondriale<sup>11,12</sup> che, per l'eterogeneità genetica associata a queste mutazioni, possono tradursi in fenotipi totalmente diversi in membri della stessa famiglia; perché ancora esistono sordità associate a patologie aritmogene a rischio di morte improvvisa (sindrome di Jervell-Lange-Nielsen, forma autosomica recessiva caratterizzata da sordità e sindrome del QT lungo)<sup>13</sup>;

- diabete e insulino-resistenza. Il cardiologo sa che esistono difetti di uno stesso gene che possono dare sia sindrome da insulino-resistenza che cardiomiopatie e miopatie distrofiche<sup>14</sup>, così come esistono difetti del DNA mitocondriale che si associano sia a diabete che a cardiomiopatie, magari in membri diversi della stessa famiglia<sup>15</sup>;

- epatopatie, sia infettive che degenerative. È noto che esiste una patologia vasculitica cardiaca in pazienti affetti da epatite infettiva (C in particolare)<sup>16</sup>; esistono poi malattie epatiche degenerative in pazienti con difetti mitocondriali. Ancora, uno dei primi segni di emocromatosi sul piano clinico può essere un ritardo della conduzione atrioventricolare, ben più precoce della comparsa di epatopatia<sup>17</sup>. Anche i difetti di carnitina-acilcarnitina-translocasi possono manifestarsi con epatopatia ancor prima che con cardiomiopatia<sup>18</sup>;

- ptosi palpebrali. Esistono segni fenotipici caratteristici (per esempio proprio la ptosi palpebrale) in pazienti con difetti mitocondriali che si esprimono a livello cardiaco con blocco atrioventricolare e cardiomiopatie<sup>11</sup>;

- malattie "particolari" come le lipodistrofie nelle loro diverse varianti. Esistono sia lipodistrofie mitocondriali che lipodistrofie autosomiche dominanti associate a difetti di geni allelici per cardiomiopatie<sup>14,19</sup>;

- alterazioni metaboliche varie. Dalle dislipidemie, ipoglicemie, iperuricemie, epatopatie fino all'epatocarcinoma, adenomi, ecc.: questi possono essere marker di malattie metaboliche (per esempio glicogenosi) con cardiomiopatia<sup>20-22</sup>;

- neutropenia con facilità alle infezioni. Un segno anche precoce della sindrome di Barth, associato a livelli urinari aumentati di 3-metilglutaconato, cardiomiopatia dilatativa e miopatia periferica in età pediatrica, può essere proprio la neutropenia<sup>23</sup>;

**Tabella I.** Prima il neurologo, poi eventualmente il cardiologo (raramente prima il cardiologo?). Malattie neuromuscolari e coinvolgimento cardiaco. Questa tabella rappresenta un quadro aperto arricchibile dall'esperienza del cardiologo: chiunque abbia osservato casi di cardiomiopatia associata a miopatia, potrebbe aggiungere osservazioni personali e contribuire al miglioramento delle conoscenze.

Malattia neuromuscolare	Età	Coinvolgimento cardiaco		Cuore come prima manifestazione	Trasmissione	Attenzione!!!
		Cardiomiopatia	Disturbi del ritmo			
<i>Distrofie muscolari</i>						
<i>Distrofie miotoniche</i>						
DMD	I	+	+	+	(no BAV)	↑↑↑ sCPK
DMB		++	+	+	(no BAV)	↑↑↑ sCPK
E-DMD		+/- Dilatativa	+	+/-	(BAV)	↑ sCPK
Distrofia miotonica		+/-	+	+/-	(FA, FIA)	
Forma classica	Adol-A					
Forma congenita	N					
DM fascio-scapolo-omeroale	I	-	-	-		↑/↑↑ sCPK
DM oculo-faringea	A	-	-	-		↑ sCPK
Miopatie distali						
Malattia di Welander	A	-	-	-		N/↑ sCPK
Miopatia ad esordio tardivo con insorgenza negli arti inferiori	A	-	-	-		N/↑ sCPK
Miopatia ad esordio precoce con insorgenza nel compartimento posteriore	A	-	-	-		↑↑↑ sCPK
Miopatia ad esordio precoce con insorgenza nel compartimento anteriore	A	-	-	-		↑↑↑ sCPK
MD ad esordio precoce	A	-	+	-		N/↑ sCPK
MD con deposito di desmina	A	Dilatativa	-	-		
MD ad esordio tardivo con corpi sarcoplasmatici e filamenti intermedi	A	Dilatativa	-	-		
MD ad esordio infantile	I	-	-	-		N sCPK
Miopatia vacuolare limitata ai quadricipiti	A	-	-	-		
DM dei cingoli (14 forme)	I-Adol-A	+/-	+/-	-		↑↑↑ sCPK
LGMD 1B		Dilatativa	+	-		
DMC						
DMC classica	N	-	-	-		↑/↑↑ sCPK
DMC di Fukujama	N	-	-	-		↑↑↑ sCPK
Muscle-eye-brain disease	N	-	-	-		↑↑↑ sCPK
Sindrome di Walker-Warburg e DMC	N	-	-	-		↑↑ sCPK
<i>Alterata eccitabilità della membrana cellulare muscolare</i>						
<i>Miotonie non distrofiche</i>						
Miotonia congenita dominante (tipo Thomsen)	I	-	-	-		N/↑ sCPK; canale cloro
Miotonia congenita recessiva (tipo Becker)	I	-	-	-		N sCPK; canale cloro
<i>Paralisi periodica</i>						
Iperkaliemica	I	-	-	-		↑↑↑ sCPK/↑↑ K; canale sodio
Ipokaliemica	A	-	-	-		N sCPK/↓↓ K; canale calcio
Normokaliemica	I	-	-	-		↑↑↑ sCPK; canale sodio
Paramiotonia congenita	N	-	-	-		↑↑↑ sCPK; canale sodio
<i>Miopatie congenite</i>						
Miopatia central core	N	+/-	-	-		N/↑ sCPK
Miopatia nemalinica	N-Adol	+	-	-		N/↑ sCPK
Miopatia centronucleare	I	-	-	-		N sCPK

(segue Tab. I)

(continua Tab. D)

Malattia neuromuscolare	Età	Coinvolgimento cardiaco		Cuore come prima manifestazione	Trasmissione	Attenzione!!!
		Cardiomiopatia	Disturbi del ritmo			
Miopia miotubulare congenita legata al sesso	N	-	-	-	X-linked	N sCPK
Multicore disease	I	Dilatativa	-	-	AR	N sCPK
Disproporzione congenita delle fibre	I	-	-	-	AD/AR	N/↑ sCPK
Miopia con fingerprint body	I	-	-	-	Indet	N/↑ sCPK
Miopia con reducing bodies	N-I	-	-	-	Indet	N/↑ sCPK
Miopia sarcotubulare	I	-	-	-	Indet	N/↑ sCPK
Miopia con aggregati tubulari	I-A	+/-	-	-	AD/AR	N/↑ sCPK
Miopia familiare con probabile lisi delle miofibrille nelle fibre tipo I	I	-	-	-	Indet	N sCPK
Miopia con fibre trilaminari	I	-	-	-	-	↑↑↑ sCPK
Cap disease	I	-	-	-	-	N sCPK
Miopia con zebra body	N	-	-	-	-	N/↑ sCPK
Miopia con corpi citoplasmatici o sferoidi	A	-	-	-	AD	↑/↑↑ sCPK
Miopia da accumulo di desmina	I-A	Restrittiva	+	+	AD	↑↑ sCPK
<i>Miopatie infiammatorie</i>						
Polimiositi-dermatomiositi						
Dermatomiositi del bambino	I	-	-	-	-	-
Polimiosite+dermatomiosite dell'adulto	A	Dilatativa	+	-	-	N sCPK
Polimiosite+dermatomiosite associate a neoplasie maligne	A	+	+	-	-	-
Miosite-sclerodermia	A	+	+/-	-	-	N/↑ sCPK
Sindrome di Sjögren	A	-	-	-	-	-
Lupus eritematoso sistemico e miosite	A	+	+	+	-	-
Artrite reumatoide e miosite	A	+	+	-	-	-
Sindrome antisintetasi	I-A	+	+	-	-	-
Mixed connective tissue disease	I-A	+	+	+	-	-
Miosite da corpi inclusi	A	+	-	-	-	N/↑ sCPK
IBM sporadica	A	-	-	-	AD	N/↑ sCPK
IBM familiare	A	-	-	-	-	-
Miositi virali acute						
Miosite da virus influenzale nei bambini	I	-	-	-	-	-
Miosite da virus influenzale negli adulti	A	Miocardite	+	-	-	↑↑↑ sCPK
Mialgia epidemica benigna del collo		-	-	-	-	-
Miosite acuta da Coxsackievirus	I-A	Miocardite	+	+/-	-	↑↑ sCPK
Sindrome di Reye	I-A	-	-	-	-	N/↑ sCPK
Infezione cronica enterovirale in severa ipogammaglobulinemia	I-A	-	-	-	-	↑↑ sCPK
Malattie muscolari correlate a retrovirus						
Miopatie associate ad HIV		-	-	-	-	↑↑↑ sCPK
Miopatie associate ad altri retrovirus		-	-	-	-	↑↑ sCPK
Human T-cell lymphotropic virus type I		-	-	-	-	↑↑ sCPK
Human foamy retrovirus		-	-	-	-	↑↑ sCPK
Simian retrovirus type I		-	-	-	-	↑↑ sCPK
Simian immunodeficiency virus		-	-	-	-	↑↑ sCPK
Miopia associata con terapia con AZT		-	-	-	-	↑↑ sCPK

(segue Tab. D)

(continua Tab. D)

Malattia neuromuscolare	Età	Coinvolgimento cardiaco		Cuore come prima manifestazione	Trasmissione	Attenzione!!!
		Cardiomiopatia	Disturbi del ritmo			
Miositi parassitarie						
Infezioni da protozoi						
Toxoplasmosi		Miocardite	+	+/-		↑↑↑ sCPK
Sarcocisti		Miocardite	+	+/-		
Tripanosomiasi africana		Miocardite	+	+/-		
Tripanosomiasi americana		Miocardite	+	+/-		
Microsporidiosi		Miocardite	+	+/-		
Malaria		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Infezioni da cestodi		-	-	-		
Cisticercosi causata da <i>Taenia solium</i>		-	-	-		
Idatidosi		-	-	-		
Coenurosi		-	-	-		
Sparganosi		-	-	-		
Infezioni da nematodi						
Trichinosi	I	Miocardite	+	+/-		↑↑↑ sCPK
Larva migrans viscerale		-	-	-		
Larva migrans cutanea		-	-	-		
Dracunculiasi		-	-	-		
Polimiositi eosinofili		+	+	-		↑↑↑ sCPK
Fasciti diffuse con eosinofilia		-	-	-		
Sindrome eosinofilia-mialgia		+	+	+		N/↑ sCPK
Sindromi da toxic oil		+	+	+/-		N sCPK
Miosite proliferativa focale		-	-	-		↑↑ sCPK
Miosite focale		-	-	-		
Miosite nodulare localizzata		-	-	-		
Miosite ossificante localizzata		-	-	-		
Miosite ossificante progressiva	I	-	-	-	AD	
Sarcoïdo-miopia		-	-	-		
Vasculiti						
Poliarterite nodosa	A	+	-	-		
Granulomatosi allergica		+	-	-		
Granulomatosi di Wegener	A	+	-	-		
Vasculite da ipersensibilità		+/-	-	-		
Arterite gigantocellulare	A	+	-	-		
Febbre reumatica		+	-	-		
Polimialgia reumatica	A	-	-	-		
Piomiosite	I	-	-	-		
Miosite orbitale idiopatica	A	-	-	-		
Sindrome da pseudotromboflebite		-	-	-		
Graft-versus-host disease		-	-	-		N/↑ sCPK
Cellulite associata a mionecrosi		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Infezioni disseminate		-	-	-		
Miosite da <i>Candida</i>		-	-	-		

(segue Tab. D)

(continua Tab. I)

Malattia neuromuscolare	Età	Coinvolgimento cardiaco		Cuore come prima manifestazione	Trasmissione	Attenzione!!!
		Cardiomiopatia	Disturbi del ritmo			
Malattia neuromuscolare						
Miosite da Cunnighamella bertholletiae		-	-	-		
Miosite da Cryptococcus neoformans		-	-	-		
Miosite da Mycobacterium avium intracellulare		-	-	-		
Miositi in corso di infezioni sistemiche		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Malattia dei legionari		-	-	-		
Tubercolosi		-	-	-		
Lebbra		-	-	-		
Malattia di Whipple		-	-	-		
Leptosirosi		-	-	-		↑↑ sCPK
Malattia di Lyme		+	+	-		
Sifilide		-	-	-		
<i>Miopatie dismetaboliche</i>						
Deficit dell'enzima maltasi acida (malattia di Pompe)	I-A	Iperτροφica	WPW	-	AR	↑ sCPK
Glicogenosi non lisosomiali						
Deficit di fosforilasi-b-kinasi	I	+	-	-	AR	↑/↑ sCPK
Deficit di fosforilasi	I-A	-	-	-	AR	↑/↑ sCPK
Deficit Debranch	A	Iperτροφica	+	-	AR	↑ sCPK
Deficit di fosfofruttochinasi	I-A	-	-	-	AR	↑/↑ sCPK
Deficit di fosfoglicerato chinasi	A	-	-	-	X-linked	N/↑ sCPK
Deficit di fosfoglicerato mutasi	A	-	-	-	AR	↑ sCPK
Deficit di lattato deidrogenasi	A	-	-	-	AR	↑ sCPK
Deficit di enzima di Branching	I	Dilatativa	+	-	AR	N sCPK
Glicogenosi cerebrale	I	+/-	-	-		
Cardiomiopatia, ritardo mentale e miopatia autofagica vacuolare	A	Iperτροφica	+	+	X-linked	N sCPK
Deficit di CPT	A	-	-	-	Indet	
NB: forma infantile multiorgano	N-I	Dilatativa	+	+		
Disordini del metabolismo lipidico						
Difetto primario sistemico di carnitina	A	Dilatata/Iperτροφ	+	+	Indet	↑↑↑ sCPK
Difetti degli enzimi della β-ossidazione	I	Dilatativa	+	+	Indet	
Deficit di coenzima Q	A	-	-	-		
Malattie mitocondriali						
Difetti del complesso I						
Deficit del complesso I: forma infantile fatale	N	Dilatata/Iperτροφ	+	+/-		
Encefalomiopatia necrotizzante subacuta di Leigh	N	-	+	-		
Polidistrofia infantile progressiva di Alpers	N-I	-	-	-		
Miopatia con debolezza dei cingoli ed intolleranza all'esercizio	I-A	+	-	-		
Progressiva oftalmoplegia esterna con/senza debolezza dei cingoli		-	-	-		
Encefalomiopatia progressiva	I-A	Iperτροφica	+	+		
Difetti del complesso II						
Miopatia severa infantile con acidosi lattica, deficit di carnitina, e fibre ragged red	Adol	-	-	-		
Sindrome di Kearns-Sayre	A	-	-	+		

(segue Tab. I)

(continua Tab. D)

Malattia neuromuscolare	Età	Coinvolgimento cardiaco		Cuore come prima manifestazione	Trasmissione	Attenzione!!!
		Cardiomiopatia	Disturbi del ritmo			
Encefalomiopatia progressiva	I	-	-	-		
Difetti del complesso III	N	-	-	-		
Malattia multisistemica infantile fatale	I-A	-	-	-		
Miopia con debolezza ed intolleranza all'esercizio		-	-	-		
Oftalmoplegia progressiva esterna	I	-	-	-		
Encefalomiopatia progressiva		-	-	-		
Cardiomiopatia istiocitoidale		Dilatativa	+	+		
Deficit di coenzima Q <sub>10</sub>	Adol	-	-	-		
Difetti del complesso IV		-	-	-		
Miopia infantile fatale	N	+	+	+		
Miopia infantile benigna	N	-	-	-		
Miopia con debolezza dei cingoli ed intolleranza all'esercizio	A	-	-	-		
Sindrome di Leigh	I	Ipertrofica	+	+		
Sindrome di Alpers		-	-	-		
Encefalomiopatia progressiva	I-A	-	-	-		
Oftalmoplegia esterna progressiva		-	-	-		
MERRF	I-A	+	+	+		
Difetti del complesso V	A	-	-	-		
Malattia di Luft		-	-	-		
Larga delezione eteroplasmica del mtDNA	I-Adol	-	-	-		
PEO con/senza debolezza dei cingoli		-	+	+		
PEO con/senza retinopatia e/o sordità		-	+	+		
KSS		-	+	+		
KSS con/senza stroke		-	+	+		
Sindrome di Pearson's bone marrow/pancreas		-	+	+		
Sindrome di Leigh	I	Ipertrofica	+	+		
Diabete mellito e sordità a trasmissione materna		-	-	-		
Encefalomiopatia senza PEO		-	-	-		
Migraine con stroke		-	-	-		
Large delezioni multiple pleioplasmiche		-	-	-		
PEO autosomica dominante		-	-	-		AD
PEO con episodi di apnea		-	-	-		
PEO, encefalomiopatia, coma chetoacidotico		-	-	-		
Ptosi, atrofia ottica, neuropatia		-	-	-		
Mioglobinuria ricorrente		-	-	-		
Cardiomiopatia idiopatica		+	+	+		
Duplicazioni tandem		-	-	-		
KSS		-	-	-		
PEO, encefalomiopatia, tubulopatia		-	-	-		
Mutazioni transizionali dei geni del mtDNA		-	-	-		
MELAS	I-A	+	+	+		MT
MERRF		+	+	+		MT
Miopia e cardiomiopatia a trasmissione materna	A	Dilatativa	WPW	+		MT

(segue Tab. D)

(continua Tab. D)

Malattia neuromuscolare	Età	Coinvolgimento cardiaco		Cuore come prima manifestazione	Trasmissione	Attenzione!!!
		Cardiomiopatia	Disturbi del ritmo			
Mutazioni transizionali dei geni delle proteine codificanti mitocondriali						
LHON	A	-	-	-	MT	
NARP	A	-	-	-	MT	
Ipertermia maligna		-	-	-	AD	Scatenata da anestetici canale calcio; eterogeneità genetica
Miopatie endocrine						
Disordini muscolari con disfunzione surrenale						
Eccesso di glucocorticoidi		-	-	-		N sCPK
Eccesso di ACTH		-	-	-		N sCPK
Insufficienza corticosurrenale		-	-	-		N sCPK
Disordini muscolari con malattie tiroidee						
Ipertiroidismo		+	+	+/-		N sCPK
Ipotiroidismo		+	-	+/-		↑↑↑ sCPK
Disordini muscolari con disfunzione ipofisaria						
Acromegalia		-	-	-		↑ sCPK
Ipopituitarismo		-	-	-		
Disordini muscolari del metabolismo di calcio e vitamina D						
Iperparatiroidismo primario e secondario		-	-	-		N sCPK
Osteomalacia		-	-	-		
Tetania		-	-	-		
Farmaci, sostanze tossiche, difetti nutrizionali						
Miopatia necrotizzante		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Miopatia corticosteroidica		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Miopatia ipokaliemica (lassativi, diuretici tiazidici, mineralcorticoidi, litio, toluene)		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Miopatia da amphiphilic cationic drug		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Cloroquina		-	-	-		
Amiodarone		+	+	+/-		
Intossicazione da emetina		-	+	-		
Miopatia antimicrotubulare (colchicina, vincristina)		-	-	-		
Miopatie infiammatorie indotte da agenti tossici						
D-penicillamina		+	+	+/-		
Procainamide		-	+	-		
Levodopa		-	+	-		
Cimetidina		-	+	-		
Leuprolide acetato		-	+	-		
Propylthiouracile		-	-	-		
Sindrome da toxic oil		-	-	-		
Sindrome eosinofilia-mialgia		+	+	+/-		N sCPK
Miopatie mitocondriali indotte da farmaci o agenti tossici (zidovudine, miopatia da Germanium)		+	+	+		N/↑ sCPK
Agenti mitotossici		-	-	-		N/↑ sCPK
Ciclosporina		-	-	-		

(segue Tab. D)



(continua Tab. D)

Malattia neuromuscolare	Età	Coinvolgimento cardiaco		Cuore come prima manifestazione	Trasmissione	Attenzione!!!
		Cardiomiopatia	Disturbi del ritmo			
Labetalolo		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Doxurubicina		-	-	-		
Rifampicina		+	-	-		N sCPK
Albuterol/isoetharine		-	-	-		
Danazolo		-	-	-		
Metolazone/bumetanide		-	-	-		
5-azacytidine		-	-	-		
Acido naldixico		-	-	-		
Ketoconazolo		-	-	-		
Miopatie in abuso di droghe		-	-	-		
Cocaina		-	-	-		
Amfetamine		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Eroina		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Fenciclidina		-	-	-		
Abuso di sostanze volatili		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Miopatie indotte dal metanolo		-	-	-		
Miopatia acuta necrotizzante (mionecrosi alcolica o rabdomiolisi)		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Miopatia acuta ipokaliemica in abuso di alcool		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Miopatia cronica alcolica		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Cardiomiopatia alcolica		-	-	-		
Miopatia indotta da iniezioni intramuscolari		+	+	+		↑↑↑ sCPK
Miopatia causata da deficit nutrizionali		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Malnutrizione proteine-calorie		-	-	-		
Deficit di vitamina E		-	-	-		↑↑↑ sCPK
Deficit di vitamina E e selenio		-	-	-		N sCPK
Deficit di vitamina D		+	-	-		
<b>Disturbi di trasmissione neuromuscolare</b>						
Miastenia gravis acquisita autoimmune		-	-	-		
Sindrome congenita miastenica (SCM)		-	-	-		
Tipo I: AR SCM						
Ia Miastenia familiare infantile	N-I	-	-	-	AR	
Ib Sindrome miastenica Limb-Girdle	Adol	-	-	-	AR	
Ic Deficit di acetilcolinesterasi	I	-	-	-	AR	
Id Deficit di recettori colinergici	I	-	-	-	AR	
Ie CMS benigna con dismorfismo facciale	I	-	-	-	AR	
Tipo II: AD SCM						
Sindrome Ila Slow-channel	Variabile	-	-	-	AD	
Tipo III: SCM non familiare	I	-	-	-		

A = età adulta; ACTH = ormone adrenocorticotropo; AD = trasmissione autosomica dominante; Adol = età adolescenziale; AR = trasmissione autosomica recessiva; AZT = azidotimidina; BAV = blocco atrioventricolare; CPT = camitina-palmitoil-transferasi; Dilatat = cardiomiopatia dilatativa; DM = distrofia muscolare; DMB = distrofia muscolare di Becker; DMC = distrofia muscolare congenita; DMD = distrofia muscolare di Duchenne; E-DMD = distrofia muscolare di Emery-Dreifuss; FA = fibrillazione atriale; FIA = flutter atriale; I = età infantile; IBM = inclusion body myositis; Indet = trasmissione indeterminata; Iperetrof = cardiomiopatia ipertrofica; KSS = sindrome di Kearns-Sayre; LGMD = distrofia muscolare di Limb-Girdle; LHON = neuropatia ottica ereditaria di Leber; MD = miopatia distale; MELAS = miopatia mitocondriale, encefalopatia, acidosi lattica, e stroke; MERRF = mioclonic epilepsy with ragged red fibers; MT = trasmissione mitocondriale; N = normale; NARP = neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa; PEO = oftalmoplegia esterna progressiva; PP = paralisi periodica; SCM = sindrome congenita miastenica; sCPK = creatinfosfochinasi sierica; WPW = sindrome di Wolff-Parkinson-White. ↑ incremento (lieve-moderato-marcatto); ↓ riduzione (lieve-moderata-marcatto); + presenza; - assenza.

- pacemaker in familiari. Al di là del blocco atrioventricolare familiare isolato, esistono numerose cardiomiopatie associate a blocco atrioventricolare: dalla sindrome di Emery-Dreifuss, alle cardiomiopatie da accumulo di desmina nel loro tipico quadro restrittivo<sup>5,24-26</sup>;
- patologie cutanee. Per esempio, la cheratosi cheratoplastare può essere associata a displasia aritmogena del ventricolo destro<sup>27</sup>. Sono inoltre segnalati casi in cui sono associate cardiomiopatia dilatativa, arterite di Takayasu e artrite psoriasica<sup>28</sup>;
- malattie autoimmuni. La maggior parte delle malattie autoimmuni può entrare nel capitolo delle malattie associate a cardiomiopatia, o a miocardite, dall'artrite reumatoide alla sclerodermia, ecc.<sup>29-31</sup>. Si ricorda peraltro come il blocco atrioventricolare congenito possa frequentemente essere presente in neonati di madri affette da lupus eritematoso sistemico o altre malattie autoimmuni<sup>32</sup>;
- malattie infettive o infiammatorie, magari occorse in contemporanea o ravvicinata sequenza temporale in due membri della famiglia. Non è mai stata prestata sufficiente attenzione alla possibilità che in una famiglia il ricorrere di una patologia infettiva/influenzale in più membri possa essere alla base di una cardiomiopatia post-miocarditica, per esempio in due fratelli<sup>33</sup>. Oggi si tende ad assegnare immediatamente ad un gene "difettoso" questa responsabilità, ma potrebbe anche trattarsi di un ceppo virale particolarmente aggressivo, su un terreno predisposto, non solo obbligatoriamente per un assetto immunogenetico particolare, ma forse per fattori diversi (stress, debilitazione, ecc.). Nell'ambito delle scienze infettivologiche, la clusterizzazione familiare è una conoscenza nota. Perché quindi escludere *a priori* che possa esistere una clusterizzazione per quelle malattie infettive-infiammatorie acquisite in membri della stessa famiglia che vivano nello stesso ambiente o condividano le stesse abitudini?
- area geografica in cui il paziente vive. Esistono carenze di elementi fondamentali per la funzione cardiaca che si trovano per esempio nelle riserve idriche della zona. Se fino a pochi anni or sono, le nostre conoscenze si limitavano al deficit di selenio nell'area di Keshan<sup>34</sup>, oggi sappiamo che in paesi europei dell'est sono stati riscontrati problemi analoghi<sup>35</sup>.

Nulla quindi può essere ritenuto non pertinente quando si voglia affrontare una corretta anamnesi familiare in pazienti con diagnosi accertata di cardiomiopatia.

Il tipo di cardiomiopatia, ipertrofica, dilatativa, restrittiva, aritmogena, può essere di aiuto nell'orientamento dell'indagine anamnesticca, ma in una prima fase valutativa è bene raccogliere tutte le informazioni possibili. Se poi qualche segno somatico peculiare, anche non noto come associato, nell'ambito di un contesto sindromico, a cardiomiopatia, ricorresse in più membri della stessa famiglia, questo dovrà essere ricercato selettivamente: "secondo lei, che ha ben presente l'aspetto di sua madre e/o sua zia, malate, ecc.,

c'è somiglianza fisica tra voi? Avete qualche segno in comune?" ecc.

Quanto sopra elencato può apparire eccessivamente indaginoso e laborioso da investigare in termini di dato anamnesticco, specie nella pratica quotidiana. Può altresì essere difficile per il paziente cogliere le motivazioni di un'indagine così estesa. È importante tranquillizzarlo, spiegando come ogni informazione possa dare un suo piccolo contributo, così come potrebbe rivelarsi anche poco utile. Se però fosse realmente importante, il coglierla sarebbe essenziale sia per la diagnosi nel paziente stesso che nei suoi familiari. Sarà quindi un questionario guidato, da consegnare al paziente prima della visita e al momento del ricovero, che fornirà un percorso semplice sul quale il paziente potrà riflettere sulla storia della sua famiglia e presentare al cardiologo una scheda già compilata, da rianalizzare insieme solo sui punti critici.

### Limitarsi ai parenti di primo grado o estendere l'indagine?

Nella prima fase conoscitiva del paziente, l'approccio più semplice è quello di focalizzare l'attenzione sui genitori, nonni, fratelli, sorelle e figli. Spesso il paziente non è disposto ad andare oltre (zii/e e cugini materni e paterni, o addirittura relativi ai nonni). Va ricordato come tra le modalità della trasmissione delle cardiomiopatie quella autosomica dominante sia la più frequente; più raramente si registrano forme veramente autosomiche recessive e forme legate a difetti di geni che mappano sul cromosoma X<sup>36</sup> o del DNA mitocondriale.

Di grande aiuto possono essere tre domande: consanguineità tra genitori; area geografica di nascita dei genitori (stessa zona, stesso paese); sede dell'area di origine – bisogna ricordare come vi siano nel nostro paese aree geografiche con basso indice di immigrazione con prevalenze etniche precise (si pensi all'etnia celtica e all'emocromatosi HFE associata)<sup>37</sup>.

Se quanto sopra elencato entrerà lentamente nel nostro bagaglio di conoscenze ad applicazione immediata (com'è per il cardiologo la lettura di un elettrocardiogramma) l'arricchimento culturale è garantito per il cardiologo stesso così com'è certo che ne deriveranno informazioni utili in prospettiva. Leggendo tra 3 anni un lavoro su un nuovo gene-malattia in pazienti con cardiomiopatia dilatativa associata al segno X, il cardiologo ricorderà o troverà nel suo database un caso analogo, in cui quel segno era stato già da lui osservato. Alla prima descrizione del nuovo fenotipo il cardiologo potrà aggiungere la sua personale osservazione ed arricchirà l'ambito delle nostre conoscenze, grazie ad una *forma mentis* ormai entrata nella sua proprietà culturale.

Nella migliore delle ipotesi potrebbe per primo contribuire anche alla scoperta di un nuovo gene-malattia.

## Riassunto

L'anamnesi familiare riveste un ruolo di estrema importanza nell'ambito clinico delle cardiomiopatie. È ormai dimostrato come le cardiomiopatie possano essere malattie geneticamente trasmesse oppure possano presentarsi come disordini sporadici: la definizione di cardiomiopatia familiare si basa sulla diagnosi accertata di malattia in almeno due membri della stessa famiglia. La forma familiare deve essere specificamente ricercata e dimostrata attraverso la costruzione di un albero genealogico sufficientemente informativo e attendibile (verifica di tutta la documentazione clinica disponibile sia del paziente index che dei membri della sua famiglia) e, in un tempo successivo, attraverso lo screening clinico non invasivo dei familiari per la diagnosi di malattia asintomatica e per la ricerca di segni precoci-preclinici di malattia. Una forma non familiare può essere definita tale fino a quando non ne è stato dimostrato il contrario.

Particolare attenzione deve essere posta al fenotipo clinico della malattia, nonché al periodo temporale in cui è esordito, alla presenza o assenza di fattori di rischio coronarico (per esempio diabete ed ipertensione) e/o patologie concomitanti. Tra queste, le malattie neuromuscolari rappresentano un gruppo di disordini estremamente eterogenei, la cui ricerca va tuttavia intrapresa, anche se difficoltosa, per la possibilità di coinvolgimento cardiaco che fenotipicamente può comparire in pazienti a fenotipo muscolare conclamato oppure essere la prima manifestazione clinica del disordine.

Da questa modalità di procedere ne deriverà, da un lato, un arricchimento culturale per il cardiologo, e dall'altro, la raccolta di informazioni magari di non pratico utilizzo nel breve termine, ma potenzialmente utili in prospettiva.

*Parole chiave:* Anamnesi familiare; Cardiomiopatie familiari; Fenotipi associati.

## Bibliografia

1. Gavazzi A, Repetto A, Scelsi L, et al. Evidence-based diagnosis of familial non-X-linked dilated cardiomyopathy. Prevalence, inheritance and characteristics. *Eur Heart J* 2001; 22: 73-81.
2. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 181-90.
3. Baig KM, Goldman JH, Caforio ALP, et al. Familial dilated cardiomyopathy: abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 195-201.
4. Arbustini E, Morbini P, Pilotto A, Gavazzi A, Tavazzi L. Familial dilated cardiomyopathy: from clinical presentation to molecular genetics. *Eur Heart J* 2000; 21: 1825-32.
5. Emery AE. Emery-Dreifuss muscular dystrophy - a 40 year retrospective. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 228-32.
6. Morris GE, Manilal S. Heart to heart: from nuclear proteins to Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1847-51.
7. Wallace DC. Mitochondrial defects in cardiomyopathy and neuromuscular disease. *Am Heart J* 2000; 139: S70-S85.
8. Nagano A, Arahata K. Nuclear envelope proteins and associated diseases. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 533-9.
9. Kissel JT, Mendell JR. Muscular dystrophy: historical overview and classification in the genetic era. *Semin Neurol* 1999; 19: 5-7.
10. Arbustini E, Diegoli M, Morbini P, et al. Prevalence and characteristics of dystrophin defects in adult male patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1760-8.
11. Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, et al. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998; 21: 421-38.
12. Schonberger J, Levy H, Grunig E, et al. Dilated cardiomyopathy and sensorineural hearing loss: a heritable syndrome that maps to 6q23-24. *Circulation* 2000; 101: 1812-8.
13. Schwartz PJ. The long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 1997; 22: 297-351.
14. Genschel J, Schmidt HHJ. Mutations in the LMNA gene encoding lamin A/C. *Hum Mutat* 2000; 16: 451-9.
15. Rotig A, Bonnefont JP, Munnich A. Mitochondrial diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1996; 22: 291-8.
16. Matsumori A. Hepatitis C virus and cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 249-54.
17. Felitti VJ, Beutler E. New development in hereditary hemochromatosis. *Am J Med Sci* 1999; 318: 257-68.
18. Scholte HR, Rodrigues Pereira R, de Jonge PC, et al. Primary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 351-7.
19. Hegele RA. Familial partial lipodystrophy: a monogenic form of the insulin resistance syndrome. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 539-44.
20. Richardson P, McKenna WJ, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
21. Winter SC, Buist NR. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *Am Heart J* 2000; 139: S63-S69.
22. Bonnet D, de Lonlay P, Gautier I, et al. Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1998; 19: 790-3.
23. Johnston J, Kelley RI, Feigenbaum A, et al. Mutation characterization and genotype-phenotype correlation in Barth syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1053-8.
24. Towbin JA. Cardiac arrhythmias: the genetic connection. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 601-2.
25. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as cause of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1715-24.
26. Tesson F, Sylvius N, Pilotto A, et al. Epidemiology of desmin and cardiac actin gene mutations in a European population of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 1872-6.
27. Thiene G, Basso C, Calabrese F, Angelini A, Valente M. Pathology and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 210-5.
28. Fukuhara K, Urano Y, Akaike M, Ahsan K, Arase S. Psoriatic arthritis associated with dilated cardiomyopathy and Takayasu's arteritis. *Br J Dermatol* 1999; 138: 329-33.
29. Hussain S, Isenberg DA. Autoimmune rheumatic diseases and the heart. *Hosp Med* 1999; 60: 95-9.
30. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 275-84.

31. Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1994; 344: 773-7.
32. Lawrence S, Luy L, Laxer R, Krafchik B, Silverman E. The health of mothers of children with cutaneous neonatal lupus erythematosus differs from that of mothers of children with congenital heart block. *Am J Med* 2000; 108: 705-9.
33. Pozzi R, Arbustini E, Gavazzi A, et al. Modificazioni progressive delle sottopopolazioni linfocitarie e del quadro clinico in due fratelli affetti da cardiomiopatia dilatativa familiare. *G Ital Cardiol* 1998; 19: 161-5.
34. Li Y, Peng T, Yang Y, Niu C, Archard LC, Zhang H. High prevalence of enteroviral genomic sequences in myocardium from cases of endemic cardiomyopathy (Keshan disease) in China. *Heart* 2000; 83: 696-701.
35. Huttunen JK. Selenium and cardiovascular diseases - an update. *Biomed Environ Sci* 1997; 10: 220-6.
36. Towbin JA, Bowles NE. Genetic abnormalities responsible for dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 475-80.
37. Gochee PA, Powell LW. What's new in hemochromatosis. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 98-104.