

Cardiomiopatie

Epidemiologia e diagnosi

Le CMP possono essere ereditate (genetiche/familiari) e/o acquisite. Possono anche essere esacerbate da modificatori della malattia. Sono un gruppo eterogeneo di malattie e sono le principali cause di insufficienza cardiaca. CMD ha una prevalenza stimata da 1 su 250 a 1 su 500 della popolazione generale, l'CMDI varia da 1 su 500 a 1 su 5000 e si stima che CMA sia presente in circa 1 su 1000 a 1 su 5000 persone.

Le cause dirette delle CMP includono varianti geniche patogene (mutazioni), tossine, autoimmunità, malattie da accumulo, infezioni e tachiaritmie. I modificatori della malattia, condizioni che possono aggravare o innescare una CMP, includono fattori epigenetici e modificatori acquisiti, come la gravidanza e la maggior parte delle comorbidità CV. È importante considerare questa interazione chiave tra cause genetiche e acquisite durante l'iter diagnostico. L'identificazione di una causa acquisita di CMP non esclude una variante genetica sottostante, mentre quest'ultima può richiedere un'ulteriore causa acquisita e/o un modificatore di malattia per manifestarsi clinicamente. Le cause e i modificatori della malattia più comuni sono riportati nella *Tabella 1*.

Tabella 1 Possibili cause e modificatori di malattia delle cardiomiopatie più frequenti

	Causa	Modificatore malattia	di Fenotipo
Mutazioni genetiche			
LMNA	X		CMD
TTN	X	X	CMD, (HCM)
RBM20	X		CMD
MYH7	X		CMD, HCM
MYPC	X		CMD, HCM
TNNT	X		CMD, HCM
PLN	X		CMD, HCM, CMA
DSP	X	X	CMA, CMD, miocardite
SCN5a	X	X	CMA, (DCM)
Tropomiosina-1	X		CMD
Emocromatosi (gene HFE, C282Y)	X		HCM, CMD

	Causa	Modificatore malattia	di Fenotipo
Galattosidasi-A (malattia di Fabry)	X		CMI
Disturbi neuromuscolari			
Distrofia muscolare di Duchenne, Distrofia muscolare di Becker, Distrofia miotonica	X		CMD
Disturbi sindromici			
Mutazioni mitocondriali legate all' X	X		CMD
Malattie acquisite			
Infezione (virus)	X	X	Miocardite, CMD
Malattie immuno-mediate (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite)	X	X	Miocardite, CMD
Tossico (alcool, anfetamine, cocaina)	X	X	CMD, miocardite
Farmaci (antracicline, trastuzumab, inibitori del checkpoint immunitario)	X	X	CMD, miocardite
Sovraccarico (emocromoatosi)	X	X	CMI, CMD
Peripartum (gravidanza)	X	X	CMD
Comorbidità con possibili interazioni con le mutazioni geniche e un effetto sul fenotipo e sull'esito			
Tachiaritmie	X	X	CMD
Diabete mellito	X	X	CMD, CMI
Ipertensione	X	X	CMD, CMI
Ipo e ipertiroidismo		X	CMD, CMI, miocardite

CMA = cardiomiopatia aritmogena; CMD = cardiomiopatia dilatativa; DSP = desmoplachina; CMI = cardiomiopatia ipertrofica; LMNA = laminato A/C; MYH7 (gene) = catena pesante 7 della miosina; MYPC = proteina C legante la miosina; PLN = fosfolambano; RBM20 = motivo di legame dell'acido ribonucleico 20; SCN5a = unità alfa del canale del sodio 5; TTN = titolo; TNNT = troponina-T.

Gli elementi chiave del workup diagnostico per tutti i pazienti con SC e CMP sono riportati nella *Tabella 2*. Gli aspetti specifici della diagnosi e del trattamento sono riassunti nelle *Tabelle 3 e 4*.

Storia clinica, test di laboratorio e imaging sono le indagini di prima linea. L'ecocardiografia è fondamentale per la diagnosi e il monitoraggio di CMI, CMD e CMA. L'imaging RMC fornisce informazioni morfologiche e prognostiche più dettagliate e dovrebbe essere eseguito al basale.

La prevalenza delle mutazioni geniche può variare a seconda del fenotipo morfologico o della causa sottostante acquisita. Le mutazioni geniche si verificano fino al 40% della CMD, 60% della CMI e fino al 15% in CMP indotte da chemioterapia, alcoliche o peripartum. La prevalenza di mutazioni genetiche è superiore al 10% anche nella CMD non familiare. Trovare una variante genetica in un paziente con CMP consente un migliore inquadramento prognostico e della progressione della malattia, può contribuire alle indicazioni per l'impianto di dispositivi di supporto e facilitare la consulenza genetica per le famiglie.

La biopsia endomiocardica (BEM) con quantificazione immunoistochimica delle cellule infiammatorie rimane l'indagine Gold standard per l'identificazione dell'infiammazione cardiaca. Può confermare la diagnosi di malattia autoimmune nei pazienti con CMD e sospetta miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, vasculite e sarcoidosi. Può anche essere utile per la diagnosi di malattie da accumulo, inclusa l'amiloidosi e la malattia di Fabry (se l'imaging o i test genetici non forniscono una diagnosi definitiva). La BEM potrebbe essere presa in considerazione anche nella CMI se non è possibile identificare le cause genetiche o acquisite. I rischi e i benefici della BEM dovrebbero essere valutati e questa procedura dovrebbe essere riservata a situazioni specifiche in cui i suoi risultati possono influenzare il trattamento.

Tabella 2 Valutazione diagnostica iniziale in pazienti con sospetta cardiomiopatia

Anamnesi Comprese domande dettagliate su qualsiasi malattia sistemica, agenti tossici (chemioterapia, alcol, droghe) e storia familiare di malattie cardiache o neuromuscolari o morte cardiaca improvvisa nei familiari in giovane età (<50 anni).
Esami di laboratorio Inclusi enzimi cardiaci e muscolari, funzionalità epatica e renale, emoglobina, conta dei globuli bianchi (inclusa conta differenziale dei globuli bianchi per rilevare l'eosinofilia), peptidi natriuretici, test di funzionalità tiroidea, stato del ferro e marcatori di malattie autoimmuni sistemiche (PCR ad alta sensibilità, anticorpi antinucleari, recettore IL-2 solubile).
ECG standard a 12 derivazioni ed ecocardiografia

Al fine di rilevare le aritmie e valutare la struttura e la funzione cardiaca e le anomalie concomitanti
Angiografia coronarica invasiva o CTCA Per escludere una CAD significativa nei pazienti con disfunzione cardiaca.
Imaging RMC La RMC, con sequenze T1, T2 e LGE consente una valutazione del miocardio ischemico (p. es., perfusione, vitalità, cicatrice), infiammazione o infiltrazione (p. es., deposizione con ferro, amiloide, ecc.). Inoltre, la RMC viene utilizzata per valutare ulteriormente la sospetta disfunzione valvolare (p. es., stenosi, rigurgito), il pericardio, i sospetti tumori cardiaci e l'anatomia dell'arteria coronaria.
La consulenza genetica e i test genetici Devono essere eseguiti in base all'età, alla storia familiare e al fenotipo cardiaco.
Monitoraggio ECG ambulatoriale di 24 o 48 ore Per rilevare aritmie atriali e ventricolari.

CAD = malattia coronarica; RMC = risonanza magnetica cardiaca; CTCA = angiografia coronarica con tomografia computerizzata; ECG = elettrocardiogramma; PCR = proteina C-reattiva ; IL-2 = interleuchina-2; LGE = enhancement del gadolinio tardivo.

Trattamento

L'attuale trattamento farmacologico dell'insufficienza cardiaca nei pazienti con CMD, CMI o CMA non differisce dalla gestione generale dell'insufficienza cardiaca, ad eccezione di aspetti peculiari riportati nelle *Tabelle 3 e 4*. Uno studio pilota randomizzato, TRED-HF, ha valutato la possibilità di sospendere il trattamento medico in quei pazienti con CMD non ischemico che avevano avuto un recupero parziale o completo della LVEF (>40%). Tuttavia, nel 44% dei pazienti è stata osservata una recidiva di CMD entro 6 mesi ed è stato riscontrato un rapido rimodellamento del ventricolo sinistro con alterazioni tissutali e funzionali precoci, anche tra i pazienti che non hanno avuto recidive.

In uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (EXPLORER-HCM), il trattamento con Mavacamten ha migliorato la capacità di esercizio, l'ostruzione LVOT, la

classe funzionale NYHA e lo stato di salute nei pazienti con CMI ostruttiva. Ciò offre la possibilità di un trattamento specifico della malattia per le CMP ereditarie.

L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione per i pazienti con CMD, CMI o CMA.

La forza dell'indicazione varia in base ai fattori di rischio clinico per morte cardiaca improvvisa, con priorità più alta ai pazienti con LGE significativo alla RMC, età più giovane o con uno specifico fenotipo familiare/genetico (*Tabelle 3 e 4*). I modelli di rischio per la previsione dei benefici dell'ICD sono stati applicati ai pazienti arruolati in DANISH e possono aiutare per l'indicazione all'impianto dell'ICD in CMD.

Tabella 3 Cardiomiopatia dilatativa (CMD) o cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa (DSVS) : aspetti specifici della diagnosi e del trattamento

Criteri diagnostici e definizioni

- CMD: dilatazione ventricolare sinistra e disfunzione sistolica in assenza di condizioni di carico anormali note o CAD significativa.
- DSVS: disfunzione sistolica globale del VS o biventricolare (FEVS <45%) senza dilatazione in assenza di condizioni di carico anormali note o CAD significativa.
- CMD e DSVS possono essere considerati "familiari" se due o più parenti di primo o secondo grado hanno CMD o DSVS, o un parente di primo grado ha CMD dimostrato dall'autopsia e morte improvvisa a meno di 50 anni di età.

Consulenza e test genetici

Indicazione:

- Tutti i pazienti con diagnosi di CMD o DSVS e tutti i parenti adulti di primo grado di questi pazienti e una mutazione che causa la malattia nota, indipendentemente dal loro fenotipo, al fine di identificare gli individui geneticamente affetti in una fase preclinica.
- I parenti adulti di primo grado dovrebbero ripetere la valutazione ogni 5 anni o meno se di età <50 anni o se vengono riscontrate anomalie non diagnostiche.
- La valutazione clinica, l'ECG, l'ecocardiografia ed eventualmente la RMC, devono essere eseguiti nei parenti di primo grado dei pazienti.
- I risultati possono identificare i pazienti con CMD o DSVS a più alto rischio di aritmia e/o meritevoli di altri trattamenti specifici. L'identificazione precoce dei parenti asintomatici può portare a un trattamento precoce e alla prevenzione della progressione verso l'insufficienza cardiaca e un'adeguata consulenza genetica.

Set minimo di geni:

- TTN, LMNA, MHC, TNNT, troponina-C, MYPC, RBM20, PLN, unità canale alfa del sodio, BAG3, muscolo cardiaco actina alfa, nexilina, tropomiosina-1, vinculina.
- L'uso di un sequenziamento aggiuntivo per l'analisi di un pannello di geni molto ampio può essere preso in considerazione quando esiste una chiara storia familiare o un fenotipo strutturale, preferibilmente combinato con la segregazione familiare.

Risonanza Magnetica Cardiaca

la RMC fornisce un'accuratezza diagnostica e una stratificazione prognostica aggiuntiva rispetto alla TTE, che può avere un impatto diretto sull'indicazione dell'impianto di defibrillatore cardioverter impiantabile. L'utilità della RMC LGE risulta accurata nelle prime fasi asintomatiche (stadio di ipertrofia dei miociti e della fibrosi sostitutiva con coinvolgimento variabile del sistema di conduzione) e aumentata con lo stadio clinico della malattia.

Biopsia endomiocardica

Indicazione.

- Nei fenotipi sospetti che richiedono trattamenti specifici (es. miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, sarcoidosi, vasculite, LES, altre condizioni infiammatorie autoimmuni sistemiche o malattie da accumulo).

Numero di campioni

- Un minimo di 5 ma possibilmente almeno 7 campioni: 3 per patologia, 2 per infezione (DNA, PCR) e 2 per virus a RNA/replicazione virale.

Eziologia

- Ricerca di virus cardiotrofici comuni (Parvovirus B19, HHV4, HHV6, Enterovirus, Adenovirus e Coxsackie) mediante PCRrt quantitativa quando si sospetta un'eziologia virale. Dovrebbe essere valutato l'mRNA virale per la replicazione virale attiva.
- Ulteriore valutazione se indicata: CMV, HIV, *Borrelia Burgdorferi* (malattia di Lyme), *Coxiella burnetii* (febbre Q), *Trypanosoma cruzi* (malattia di Chagas) e SARS-CoV-2.

Immunoistochimica

- Quantificazione dei linfociti di colorazione CD3, CD4, CD8 o CD45 e dei macrofagi CD68 per mm² ; anti-HLA-DR.

Istologia

- Colorazione con ematossilina eosina, valutazione della fibrosi con Trichrome e Picrosirius Red di Masson, rilevamento di fibrille amiloidi con Congo Red.

Opzioni terapeutiche

Trattamento HF per HFrEF

Mutazione LMNA, RBM20, PLN e FLN

Maggior rischio di morte cardiaca improvvisa: deve essere presa in considerazione l'indicazione precoce per la prevenzione primaria mediante impianto di ICD.

Mutazione TTN

Associato a più elevato tasso di rimodellamento del ventricolo sinistro (fino al 70%) e rischio più elevato di tachiaritmie atriali e ventricolari.

Malattia di Lyme (*Borrelia*)

Trattamento con doxiciclina.

Malattia di Chagas (*Trypanosoma cruzi*)

Trattamento specifico secondo le attuali raccomandazioni.

Autoimmune/infiammatorio

Considerare la terapia immunosoppressiva nella miocardite a cellule giganti, nella miocardite eosinofila, nella sarcoidosi, nella vasculite e in pazienti altamente selezionati con aumentata infiammazione cardiaca di origine sconosciuta sulla base di una consulenza multidisciplinare (cardiologia e immunologia).

BAG3 = atonogene 3 associato a Bcl2; CAD = malattia coronarica; RMC = risonanza magnetica cardiaca; CMV = citomegalovirus; CMD = cardiomiopatia dilatativa; DNA = acido desossiribonucleico; ECG = elettrocardiogramma; FLN = filamina; SC = insufficienza cardiaca; HFrEF = insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta; HHV = virus dell'herpes umano; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; HLA-DR = isotipo antigene leucocitario umano-DR; HNDC = cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa; ICD = defibrillatore cardioverter impiantabile; LMNA = laminato A/C; VS = ventricolare sinistro; LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; MHC = catena pesante della miosina; MYPC = proteina C legante la miosina; mRNA = acido ribonucleico messaggero; NSVT = tachicardia ventricolare non sostenuta; PCR = reazione a catena della polimerasi; PLN = fosfolambano; RBM20 = motivo di legame dell'acido ribonucleico 20; RNA = acido ribonucleico; rtPCR = reazione a catena della polimerasi della trascrittasi inversa; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2; LES = lupus eritematoso sistemico; TNNT = troponina-T; TTN = titolo

Tabella 4 Cardiomiopatia ipertrofica (CMI): aspetti specifici della diagnosi e del trattamento

<p>Definizione</p> <ul style="list-style-type: none">• Spessore della parete >14 mm in uno o più segmenti del miocardio ventricolare sinistro non sufficientemente spiegato da condizioni di carico anormali.• LVOTO ≥ 30 mmHg a riposo o esercizio, ipertrofia asimmetrica o aumento dell' LGE in un pattern irregolare della parete mediana nel segmento più ipertrofico, suggeriscono ulteriormente la presenza di CMI.• Può essere considerato familiare quando vengono rilevati due o più parenti di primo o secondo grado con CMI o un parente di primo grado con CMI accertata dall'autopsia e morte improvvisa a <50 anni di età.
<p>Diagnosi differenziale</p> <ul style="list-style-type: none">• Potrebbe essere difficile con ipertrofia fisiologica indotta da un'intensa preparazione atletica, ipertensione grave o stenosi aortica e con ipertrofia settale isolata. Considerare una CMI se il grado di ipertrofia ventricolare sinistra è sproporzionato rispetto al trigger acquisito.• Considerare l'amiloidosi come causa quando viene rilevato un aumento dello spessore del setto interatriale, della valvola AV e/o della parete libera del ventricolo sinistro.
<p>Risonanza Magnetica Cardiaca</p> <p>L'ispessimento asimmetrico del setto interventricolare e altri modelli di ipertrofia ventricolare sinistra nella CMI possono essere facilmente rilevati dalla RMC. Questa può essere di particolare importanza nella valutazione delle varianti di CMI talvolta non rilevate da TTE, inclusa l'ipertrofia della parete apicale e laterale. È anche possibile visualizzare il movimento sistolico anteriore della valvola mitrale e la turbolenza nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro creata dall'ostruzione dinamica nella cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.</p> <p>Inoltre, le tecniche LGE possono essere utilizzate per identificare l'enhancement del setto, in particolare alle giunzioni del setto interventricolare e della parete libera del ventricolo destro. L'entità dell'enhancement è stata associata alla dilatazione ventricolare progressiva e alla morte improvvisa; la presenza dello stesso ha dimostrato di predire un aumento del rischio anche nei pazienti a basso rischio di morte improvvisa per i consueti fattori di rischio.</p>

Consulenza e test genetici

Indicazione

- Deve essere offerto a tutti i pazienti con diagnosi di CMI per identificare una possibile causa genetica sottostante e a tutti i parenti adulti di primo grado di pazienti con CMI e una mutazione già nota come causa di malattia, indipendentemente dal loro fenotipo, al fine di identificare gli individui geneticamente affetti in fase preclinica.
- La valutazione clinica, l'ECG e l'ecocardiografia, devono essere eseguiti nei parenti di primo grado che hanno la stessa mutazione che causa la malattia definita del paziente studiato.
- Quando non viene identificata alcuna mutazione genetica o non vengono eseguiti test genetici, la valutazione clinica con ECG ed ecocardiografia deve essere presa in considerazione nei parenti adulti di primo grado e ripetuta ogni 2-5 anni o meno se sono presenti anomalie non diagnostiche.

Set minimo di geni (mutazione del gene sarcomerico fino al 60% dei casi):

- TTN, LMNA, MHC, TNNT, Troponina-C, MYPC, RMB20, PLN, unità alfa del canale del sodio, BAG3, Actina Alphas del muscolo cardiaco, Nexilin, Tropomiosina-1, Vinculin.
- Il sequenziamento per lo studio di un pannello di geni molto ampio può essere preso in considerazione se esiste una chiara storia familiare o un fenotipo strutturale, preferibilmente combinato con la segregazione familiare.

Condizioni specifiche.

- Debolezza muscolare: considerare le mutazioni mitocondriali legate all' X, i disturbi da accumulo di glicogeno, le mutazioni FHLLI, l'atassia di Friedreich.
- Condizioni sindromiche (deficit cognitivo, deficit visivo, ptosi palpebrale): considerare le mutazioni mitocondriali legate all'X, la sindrome di Noonan, la malattia di Danon.
- Macchie Café au lait (lentiggini): considera la sindrome di Leopard/Noonan

Biopsia endomiocardica

Indicazione.

Può essere preso in considerazione quando la valutazione clinica di base suggerisce un'inflammatione cardiaca o una malattia da accumulo che non può essere diagnosticata con altri mezzi

Opzioni terapeutiche

Con LVOTO

- Evitare l'ipovolemia, i dilatatori arteriosi e venosi (nitrati e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5) e la digossina.
- Utilizzare beta-bloccanti non vasodilatatori, verapamil se i beta-bloccanti non sono tollerati o sono inefficaci.
- I diuretici dell'ansa a basso dosaggio o i diuretici tiazidici devono essere usati con cautela per migliorare la dispnea associata a LVOTO, evitando l'ipovolemia.
- Il trattamento invasivo (terapia di riduzione del setto mediante ablazione alcolica o miomectomia), in centri specializzati, può essere preso in considerazione in quei pazienti con LVOT a riposo o massima provocata ≥ 50 mmHg e/o che rimangono sintomatici (classe NYHA III o IV, sincope) nonostante l'OMT.

Sintomatico senza LVOTO

- Uso prudente di diuretici dell'ansa o tiazidici a basso dosaggio per evitare l'ipovolemia.
- Verapamil/diltiazem se LVEF $> 50\%$ e se i beta-bloccanti non sono tollerati o risultati inefficaci.

Indicazione all'ICD

- Basato su modelli di rischio di morte cardiaca improvvisa.
- Considerare l'impianto di ICD se:
 - - Storia familiare di morte cardiaca improvvisa in uno o più parenti di primo grado di età inferiore ai 40 anni o morte cardiaca improvvisa in un parente di primo grado con CMI confermata a qualsiasi età;
 - - TVNS;
 - - Sincope inspiegabile.

Malattia di Fabry

Terapia enzimatica sostitutiva (carenza di alfa-galattosidasi A).

Amiloidosi

Vedere trattamento specifico descritto in seguito

AV = atrio-ventricolare; BAG3 = atanogene 3 associato a Bcl2; ECG = elettrocardiogramma; CMI = cardiomiopatia ipertrofica; ICD = defibrillatore cardioverter impiantabile; LGE = enhancement tardivo del gadolinio; LMNA = laminato A/C; VS = ventricolare sinistro; EFVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVOT = tratto di efflusso del ventricolo sinistro; LVOTO = ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro; MHC = catena pesante della miosina; MYPC = proteina C legante la miosina; NSVT = tachicardia ventricolare non sostenuta; NYHA = New York Heart Association; OMT = terapia medica ottimale; PLN = fosfolambano; RMB20 = motivo di legame dell'acido ribonucleico 20; RV = ventricolare destro; TNNT = troponina-T; TTN = titolo.

Tabella 5 Cardiomiopatia aritmogena (CMA): diagnosi e del trattamento

Definizione

- Malattia del muscolo cardiaco ereditario caratterizzata da una progressiva sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare destro che può fungere da substrato per aritmie ventricolari, sincope inspiegabile e/o morte cardiaca improvvisa.
- Il coinvolgimento del ventricolo sinistro e la disfunzione sistolica si verificano in più del 30% dei pazienti con CMA, pertanto il suo fenotipo può sovrapporsi al CMD.

Diagnosi

Basata sulla valutazione di una combinazione di fattori genetici (nella maggior parte dei casi mutazioni desmosomiali autosomiche dominanti), documentazione delle aritmie ventricolari e criteri di imaging (ecocardiografia e risonanza magnetica) della displasia del ventricolo destro con sostituzione fibroadiposa confermata o meno dalla BEM. Specifiche anomalie all'ECG possono essere presenti o assenti.

Consulenza/test genetici

Indicazione

- Deve essere offerta a tutti i pazienti con una sospetta CMA a tutti i parenti adulti di primo grado di pazienti con CMA e una mutazione identificata, indipendentemente dal loro fenotipo, al fine di identificare gli individui geneticamente affetti in una fase preclinica.
- Lo screening genetico familiare può essere indicato anche ai fini della stratificazione del rischio aritmico.
- La valutazione clinica, l'ECG, l'ecocardiografia e possibilmente la RMC devono essere eseguiti nei parenti di primo grado che hanno la stessa mutazione che causa la malattia del paziente studiato.
- Quando non viene identificata alcuna mutazione genetica definita o non vengono eseguiti test genetici, la valutazione clinica con ECG ed ecocardiografia deve essere presa in considerazione nei parenti adulti di primo grado e ripetuta ogni 2-5 anni o meno se sono presenti anomalie non diagnostiche.

Insieme minimo di geni:

- Desmosomiale, per lo più con interessamento VD isolato: placoglobina, DSP, PKP2, DSG2 e DSC2
- Con frequente coinvolgimento del ventricolo sinistro/DCM: DSP, FLNC, SCN5A, TMEM43, FLN, LDB3, desmin, α -actinina, BAG3, NKX2-5, RBM20, SCN5A, KCNQ1, KCNH2, TRPM4 o varianti PLN in particolare.
- Se lieve ipertrofia ventricolare sinistra: considerare le varianti TNNT.
- Anomalie cutanee, ipercheratosi palmare e plantare: considerare rare mutazioni recessive che portano alla sindrome di Carvajal e alla malattia di Naxos. Placoglobina (JUP).
- Con presentazione alla RMC di miocardite su CMA: considerare le varianti del gene *DSP*.

Risonanza Magnetica Cardiaca

La RMC consente l'identificazione della dilatazione e della disfunzione ventricolare globale e regionale, del tessuto adiposo miocardico, dell'enhancement tardivo del gadolinio e dell'assottigliamento focale della parete. È importante notare che né l'assottigliamento della parete né il tessuto adiposo miocardico sono inclusi nei criteri diagnostici per la CMA del VD e non dovrebbero essere presi in considerazione per la diagnosi. Le anomalie alla RMC sono rare in assenza di manifestazioni ECG, ecocardiografiche e/o aritmiche di CMA, sebbene il possibile ruolo dell'enhancement tardivo come marker isolato e dell'espressione precoce della malattia richieda una valutazione aggiuntiva.

Il criterio principale della RMC richiede un'anomalia regionale del movimento della parete del VD e un aumento del volume telediastolico del VD (≥ 110 mL/m² negli uomini; ≥ 100 mL/m² nelle donne) o una FEVD ≤ 40 percento.

Il criterio minore alla RMC richiede un'anomalia regionale del movimento della parete del VD e gradi più lievi di aumento del volume telediastolico del VS (≥ 100 mL/m² negli uomini; ≥ 90 mL/m² nelle donne) o FEVD $\leq 45\%$.

In generale, i dati supportano l'opinione che le anomalie dell'ECG e l'aritmia siano solitamente le prime manifestazioni di CMA. La RMC può anche essere sensibile nell'identificare i cambiamenti precoci che portano alla diagnosi.

Il coinvolgimento del ventricolo sinistro è più comune di quanto si pensasse in precedenza. L'identificazione alla RMC ha fornito prove della frequenza e dell'estensione della malattia al VS.

I pazienti con una RMC normale hanno un basso rischio di eventi aritmici cardiaci. Le misurazioni dello sforzo miocardico mediante RMC correlano bene con la cicatrice (rilevata dall'LGE o dal mapping elettroanatomico durante gli studi di elettrofisiologia invasiva) e possono essere utili per identificare i pazienti a rischio di TV con substrato aritmogeno per l'ablazione.

Biopsia endomiocardica

Dovrebbe essere riservata a casi altamente selezionati dopo che tutti gli studi non invasivi sono stati valutati. I reperti caratteristici sono la sostituzione fibro-adiposa con o senza fibrosi di tipo sostitutivo alle biopsie del setto ventricolare. La BEM ha una bassa sensibilità per la diagnosi di CMA nei casi di distribuzione focale

Opzioni terapeutiche

- Trattamento SC per HFrEF
- Gli sport agonistici dovrebbero essere evitati, limitare l'attività fisica alle attività del tempo libero.
- Nei pazienti con aritmie ventricolari: i beta-bloccanti devono essere titolati alla dose massima tollerata come terapia di prima linea. L'amiodarone può essere considerato in aggiunta ai beta-bloccanti o se i beta-bloccanti sono controindicati o non tollerati; L'impianto di ICD è indicato se la storia di morte cardiaca improvvisa interrotta o di tachicardia ventricolare sostenuta e/o emodinamicamente scarsamente tollerata.
- Nei pazienti senza aritmie ventricolari: l'ICD può essere preso in considerazione anche nei pazienti con mutazioni del gene LMNA o FLNC e FEVS <45%.

CMA = cardiomiopatia aritmogena; BAG3 = atanogene 3 associato a Bcl2; RMC = risonanza magnetica cardiaca; CMD = cardiomiopatia dilatativa; DSC2 = desmocollina 2; DSG2 = desmogleina 2; DSP = desmoplachina; ECG = elettrocardiogramma; BEM = biopsia endomiocardica; FLN = filamina; FLNC = filamina C; SC = insufficienza cardiaca; HFrEF = insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta; ICD = defibrillatore cardioverter impiantabile; JUP = placoglobina di giunzione; KCNH2 = membro della sottofamiglia H del canale voltaggio-dipendente del potassio 2; KCNQ1 = membro della sottofamiglia Q del canale voltaggio-dipendente del potassio 1; LDB3 = associazione di dominio LIM 3; LMNA = laminato A/C; VS = ventricolare sinistro; LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; RM = risonanza magnetica; NKX2-5 = correlato al fattore di trascrizione NK2, locus 5; PLN = fosfolambano; PKP2 = placofilina 2; RMB20 = motivo di legame dell'acido ribonucleico 20; RV = ventricolare destro; SCN5A = subunità alfa 5 del canale del sodio; TMEM43 = proteina transmembrana 43; TNNT = troponina-T; TRPM4 = membro della sottofamiglia M del canale cationico potenziale recettore transitorio 4.

Non compattazione ventricolare sinistra

La Non Compattazione del Ventricolo Sinistro (NCVS) è una CMP congenita molto rara caratterizzata da trabecolazioni endomiocardiche che aumentano di numero e di rilievo. Nella maggior parte dei casi, anche quando la condizione è causata da mutazioni nel gene MYH7 o MYBPC3, la NCVS viene ereditata con modalità autosomica dominante. Esiste una chiara sovrapposizione nelle famiglie con fenotipi CMD e CMI. Individui con caratteristiche di NCVS si trovano comunemente in famiglie in cui altri parenti affetti hanno un tipico quadro di CMI o CMD. Pertanto, NCVS non viene trattata come un'entità di malattia separata, ma come una rara presentazione separata di una suscettibilità genetica a CMI o CMD.

Malattia atriale

Definizione

La malattia atriale, chiamata anche insufficienza atriale o miopatia, può essere definita come un complesso di cambiamenti strutturali, elettrofisiologici e funzionali subclinici che colpiscono gli atri con il potenziale di produrre conseguenze cliniche. È stata avanzata l'ipotesi che la malattia

atriale metta in relazione la fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca, in particolare la HFpEF, con la FA, poiché spesso coesistono, sono strettamente correlate e condividono fattori di rischio comuni.

Diagnosi

Le dimensioni e le funzioni atriali possono essere valutate mediante imaging multimodale, inclusa l'ecocardiografia bi e tridimensionale, la deformazione del miocardio, la tomografia computerizzata (TC) e la RMC. I biomarcatori cardiaci, comprese le troponine cardiache e i peptidi natriuretici (PN) ad alta sensibilità, possono valutare gli aspetti fisiopatologici della malattia atriale. L'aumento dei livelli di PN nella FA potrebbe essere indicatore di una malattia atriale sottostante. Tuttavia, manca ancora una caratterizzazione completa della malattia atriale che combini caratteristiche cliniche, di imaging, biochimiche e molecolari.

Gestione

La malattia atriale è un obiettivo terapeutico emergente nella prevenzione della fibrillazione atriale, del tromboembolismo sistemico e forse dell'insufficienza renale cronica. Poiché la malattia atriale sembra derivare dall'intersezione di fattori di rischio condivisi e comorbidità predisponenti sia alla FA che all'insufficienza cardiaca, diabete mellito, ipertensione, obesità, fumo e inattività fisica possono essere di fondamentale importanza per il suo sviluppo. Un'efficace gestione dell'insufficienza cardiaca e della fibrillazione atriale, così come il trattamento del rigurgito mitralico, possono anche essere importanti per contrastare la progressione della malattia atriale.

Miocardite

Epidemiologia e diagnosi

L'incidenza della miocardite acuta è stimata in 1,5 milioni di casi all'anno a livello globale. Il contributo della miocardite come causa di SC varia in base all'età e alla regione da circa lo 0,5% al 4,0%. L'infiammazione cronica, comprovata all' BEM, può essere riscontrata nel 9-30% dei pazienti adulti con CMD. Le potenziali eziologie più frequenti che scatenano la miocardite acuta in Europa sono riportate nella *Tabella 6*

Tabella 6 **Eziologie da considerare scatenanti la miocardite acuta**

Infettive

Virale : Parvovirus B19, Virus dell' Herpes umano 6, Virus di Epstein-Barr, Enterovirus, (Coxsackievirus, Adenovirus), CMV, HIV, SARS-CoV-2

Altri : Borrelia, Coxiella burnetii (febbre Q)

Malattie sistemiche

Sarcoidosi, miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, LES, vasculite ANCA-positiva, artrite reumatoide, qualsiasi altra malattia autoimmune

Tossiche

Farmaci : Inibitori del check point immunitario, antracicline, clozapina, farmaci adrenergici, 5-fluorouracile

Altri agenti : Alcool, anfetamine, cocaina

ANCA = anticorpo citoplasmatico antineutrofilo; CMV = citomegalovirus; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2; LES = lupus eritematoso sistemico.

La presentazione clinica della miocardite acuta può variare da sintomi lievi a shock cardiogeno. Il lavoro per la diagnosi di miocardite acuta nei pazienti con SC è riportato nella Tabella 7. I criteri specifici per le biopsie e la RMC sono riportati nelle Tabelle 8 e 9.

Presentazione variabile: Le manifestazioni cliniche della miocardite sono molto variabili e vanno dalla malattia subclinica all'affaticamento, dolore toracico, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, aritmie e morte improvvisa. Non esiste uno studio epidemiologico basato sulla popolazione che abbia definito i sintomi di presentazione di miocardite acuta o subacuta/cronica; ciò è dovuto in parte all'assenza di un test diagnostico non invasivo sicuro e sensibile che possa confermare la diagnosi.

La variabilità nella presentazione riflette la variabilità nella gravità della malattia istologica, nell'eziologia e nello stadio della malattia alla presentazione. L'infiammazione miocardica può essere focale o diffusa e interessare una o tutte le camere cardiache. Una miocardite grave e diffusa può causare cardiomiopatia dilatativa acuta. Le caratteristiche istologiche della miocardite cronica sono generalmente più sottili e includono l'espressione alterata dell'antigene leucocitario umano e della molecola di adesione e infiltrati di cellule infiammatorie che sono evidenti solo su immunocolorazioni cellula-specifiche (CD3 per i linfociti T e CD68 per i macrofagi).

Presentazione clinica miocardite

Eccessivo affaticamento o intolleranza all'esercizio
Dolore al petto
Tachicardia sinusale inspiegabile

S3, S4 o somma al galoppo
Elettrocardiogramma anormale
Ecocardiogramma anormale
Nuova cardiomegalia alla radiografia del torace
Aritmia atriale o ventricolare
Blocco cardiaco parziale o completo, blocco di branca di nuova insorgenza
Insufficienza cardiaca di nuova insorgenza o in peggioramento
Pericardite acuta
Shock cardiogenico
Morte cardiaca improvvisa
Distress respiratorio/tachipnea
Epatomegalia

Tabella 7 Workup diagnostico nella sospetta miocardite acuta

Definizione di sospetta miocardite acuta

Presentazione clinica + ≥ 1 test diagnostico obbligatorio positivo (preferibilmente RMC) in assenza di arteria coronarica significativa, cardiopatia valvolare o congenita o altre cause.

	Sensibilità	Specificità
Presentazione clinica		
Dolore toracico acuto/di nuova insorgenza, dispnea, segni di SC sinistro e/o destro e/o aritmie inspiegabili o morte improvvisa interrotta.	Basso	Basso
Esami diagnostici obbligatori		
ECG	Nuove e dinamiche anomalie ST-T, inclusi sopraslivellamento del segmento ST pseudo-infartuale, aritmie atriali o ventricolari, blocchi AV, anomalie del QRS.	Alto
		Basso

Test di laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Troponine elevate con cambiamenti dinamici coerenti con necrosi miocardica. • Test standard che includono la conta dei globuli bianchi per escludere l'eosinofilia. 	Intermedio	Basso
Ecocardiografia	Nuove anomalie strutturali o funzionali, anomalie della motilità della parete regionale o disfunzione ventricolare globale senza dilatazione ventricolare o con dilatazione generalmente lieve, aumento dello spessore della parete dovuto a edema miocardico, versamento pericardico, trombi intracardiaci, non spiegati da altre condizioni (p. es., CAD, SCA o cardiopatia valvolare).	Alto	Basso
CMR	Rilevamento, quantificazione e localizzazione di edemi, infiammazioni e fibrosi mediante mapping T1 e T2, valutazione del volume extracellulare e LGE (vedi <i>Tabella 8</i>).	Alto	Intermedio
Ulteriori test diagnostici			
Angiografia coronarica CTCA	Esclude CAD o SCA significative nella o miocardite clinicamente sospetta.	Alto	Alto
Biopsia endomiocardica	Per la diagnosi e l'indicazione a un trattamento specifico (vedi <i>Tabella 9</i>).	Intermedio	Alto
PET cardiaco	Può essere utile in pazienti che non possono essere sottoposti a RMC o con sospetta malattia autoimmune sistemica o sarcoidosi cardiaca.	Basso	Basso
Test di laboratorio aggiuntivo	Enzimi muscolari scheletrici, funzionalità epatica e renale, peptidi natriuretici, test di funzionalità tiroidea, stato del ferro, marker di malattia autoimmune sistemica.	Basso	Basso
	CRP elevata nell'80-90% dei pazienti.	Intermedio	Basso

	<ul style="list-style-type: none"> • Test PCR di comuni virus cardiotropi. Può rilevare un'infezione sistemica ma non dimostra un'infezione cardiaca e non può sostituire l'analisi del genoma virale su campioni BEM. • Gli anticorpi IgG circolanti contro i virus cardiotropici sono comuni in assenza di miocardite virale. Utilità diagnostica molto limitata.^{917, 918} • Test specifico per SARS-CoV-2, Borrelia, HIV o CMV se sospetto clinico. 	Basso
--	---	-------

SCA = sindrome coronarica acuta; AV = atrio-ventricolare; CAD = malattia coronarica; RMC = risonanza magnetica cardiaca; CMV = citomegalovirus; CTCA = angiografia coronarica con tomografia computerizzata; ECG = elettrocardiogramma; BEM = biopsia endomiocardica; SC = insufficienza cardiaca; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; IgG = immunoglobulina G; LGE = Enhancement tardivo del gadolinio; PCR = reazione a catena della polimerasi; PET = tomografia a emissione di positroni; QRS = onde Q, R e S (combinazione di tre delle deviazioni grafiche); SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2; ST = segmento ST dell'elettrocardiogramma; ST-T = segmento ST e onda T dell'elettrocardiogramma.

Tabella 8 Risonanza magnetica cardiaca in pazienti con sospetta miocardite

<p>Indicazione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicata al basale, in tutti i pazienti con storia clinica + ECG, troponina elevata o anomalie ecocardiografiche e CAD significativa esclusa o improbabile. • Consigliata al follow-up in pazienti con disfunzione persistente all'ecocardiografia, aritmie o anomalie dell'ECG.
<p>Principali risultati</p> <ul style="list-style-type: none"> • Al basale: sequenze pesate in T1 (infiammazione, lesione) e pesate in T2 (edema), volume extracellulare e LGE entro 2 settimane dall'esordio dei sintomi. Al follow up: LGE per valutare il grado di cicatrizzazione, T1 e T2 per identificare l'infiammazione persistente
<p>Significato diagnostico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Almeno un criterio basato sul T2 (aumento globale o regionale del tempo di rilassamento T2 miocardico o aumento dell'intensità del segnale nelle immagini pesate in T2), con almeno un criterio basato sul T1 (aumento del T1 miocardico, volume extracellulare o LGE) nella fase acuta. • Un solo marcatore (cioè basato su T2 o basato su T1) può ancora supportare una diagnosi di infiammazione miocardica acuta in uno scenario clinico appropriato, anche se con minore specificità nella fase acuta. • Una scansione T1/T2 negativa non esclude un processo infiammatorio ancora in corso nella fase cronica.

CAD = malattia coronarica; ECG = elettrocardiogramma; LGE = Enhancement tardivo del gadolinio

Occorrono almeno 3 mesi prima che i segni di edema RMC (secondario all'infiammazione nella fase acuta/basale) scompaiano. A 6 mesi, i segni di edema T1 o T2 dovrebbero essere scomparsi se l'infiammazione fosse completamente assente. Tuttavia, l'assenza di edema T1 o T2 non esclude un'infiammazione cronica di basso grado.

Tabella 9 Biopsia endomiocardica (BEM) in pazienti con sospetta miocardite

<p>Indicazione</p> <ul style="list-style-type: none"> Disfunzione cardiaca grave progressiva o persistente e/o aritmie ventricolari pericolose per la vita e/o blocco AV di secondo grado Mobitz di tipo 2 o superiore con mancanza di risposta attesa a breve termine (<1-2 settimane) al trattamento medico abituale. Lo scopo è identificare l'eziologia e indicare trattamenti specifici (es. miocardite a cellule giganti, miocardite eosinofila, sarcoidosi cardiaca, malattie infiammatorie sistemiche).
<p>Numero e siti dei campioni</p> <ul style="list-style-type: none"> Un minimo di 5 ma possibilmente almeno 7 campioni, 3 per patologia, 2 per infezioni (DNA, PCR) e 2 per virus a RNA/replicazione virale. Ventricolo sinistro e/o destro. Può essere preso in considerazione il campionamento guidato RMC o PET.
<p>Eziologia</p> <ul style="list-style-type: none"> Analisi quantitativa del genoma virale PCR per virus cardiotrofici comuni (Parvovirus B19, HHV4, HHV6, Enterovirus, Adenovirus e Cocksackievirus) mediante PCRrt. L'mRNA virale per la replicazione virale attiva può essere valutato sebbene abbia una bassa sensibilità. Su indicazione, cercare CMV, HIV, <i>Borrelia</i>, <i>Coxiella burnetii</i> (febbre Q) e SARS-CoV-2
<p>Diagnosi di infiammazione</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunoistochimica con colorazione per anticorpi anti-CD3-, CD4-, CD8- o CD45 per linfociti e anticorpi anti-CD68 per macrofagi e anticorpi anti-HLA-DR.
<p>Implicazioni terapeutiche</p> <ul style="list-style-type: none"> La terapia immunosoppressiva può essere indicata sulla base dei risultati dell'EMB come nella miocardite a cellule giganti o nella miocardite eosinofila e, eventualmente, anche nella sarcoidosi, vasculite o pazienti selezionati con aumentata infiammazione cardiaca di origine sconosciuta sulla base di una consulenza multidisciplinare. Antibiotici: <i>Borrelia</i> (malattia di Lyme). Terapia antivirale: HIV, CMV, HHV6 in attesa di carica e replicazione virale (mRNA).

RMC = risonanza magnetica cardiaca; CMV = citomegalovirus; DNA = acido desossiribonucleico; BEM = biopsia endomiocardica; HHV = virus dell'herpes umano; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; HLA-DR = isotipo antigene leucocitario umano-DR; mRNA = acido ribonucleico messaggero; PCR = reazione a catena della polimerasi; PET = tomografia a emissione di positroni; RNA = acido ribonucleico; PCRrt = reazione a catena della polimerasi della trascrittasi inversa; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2.

Risonanza magnetica cardiovascolare:

L'imaging tramite RMC consente il rilevamento di varie caratteristiche della miocardite, inclusa l'evidenza di iperemia ed edema infiammatorio, il LGE è indicativo di necrosi miocitaria e presenza di cicatrici, cambiamenti nella dimensione e nella geometria ventricolare, parete regionale e globale anomalie del movimento (compresa la quantificazione della EFVS) e identificazione del versamento pericardico associato. I risultati della RMC possono suggerire una diagnosi di miocardite, sebbene la sensibilità sia variabile e dipendente dal tempo e i risultati della RMC non siano specifici.

Criteri Lake Louise :Un documento di consenso di esperti ha proposto i seguenti criteri di Lake Louise aggiornati per la diagnosi di miocardite tramite RMC per i pazienti con miocardite clinicamente sospetta. I criteri aggiornati di Lake Louise sono stati sviluppati per incorporare il mapping su T1 e T2 e per migliorare la specificità rispetto ai criteri che richiedono solo un marker basato su T1 o T2 per la miocardite.

●**Criteri principali** - I risultati della RMC sono ritenuti suggestivi di miocardite se sono presenti sia i criteri di imaging basati su T2 che quelli basati su T1:

●**Imaging basato su T2** con uno o più dei seguenti segni di edema miocardico (con valori di T2 confrontati con valori normali pubblicati o stabiliti localmente):

- Regionale (un'area di almeno 10 pixel contigui) alta intensità del segnale T2 (SI)
- Rapporto SI T2 globale $\geq 2,0$ nelle immagini RMC pesate in T2 (T2W).
- Aumento regionale o globale del tempo di rilasciamento T2 miocardico

●**Imaging basato su T1** con uno o entrambi i seguenti risultati:

- Aumento regionale o globale del tempo di rilassamento T1 miocardico nativo o del volume extracellulare (VEC). Quando si esegue anche l'imaging con Enhancement tardivo del gadolinio (LGE), la regione del T1 elevato dovrebbe estendersi oltre l'area dell'LGE.
- Aree con SI elevato in un modello di distribuzione non ischemico nelle immagini LGE (cioè, che tipicamente coinvolgono il subepicardio o la parete mediana con un coinvolgimento raro del subendocardio; i risultati sono spesso multifocali). Il pattern LGE per la miocardite generalmente differisce da quello osservato con la cardiomiopatia ischemica (che tipicamente coinvolge l'endocardio con estensione variabile nel medio miocardio e nell'epicardio).

Le immagini LGE vengono in genere ottenute circa 10 minuti dopo l'iniezione di contrasto di gadolinio per via endovenosa utilizzando sequenze di impulsi T1-pesati con gadolinio migliorati per il recupero dell'inversione.

Se il sospetto clinico di miocardite è elevato, nessuno o solo uno dei criteri di cui sopra è presente e lo studio RMC iniziale è stato eseguito subito dopo l'insorgenza dei sintomi, lo studio RMC deve essere ripetuto una o due settimane dopo lo studio RMC iniziale.

●**Criteri di supporto** - I criteri di Lake Louise aggiornati includono anche "criteri di supporto" che non sono sufficienti per supportare una diagnosi di miocardite ma sono comunemente identificati nei pazienti con miocardite:

- Reperti pericardici:

- Versamento pericardico nelle immagini cine CMR.
- Elevata intensità del segnale del pericardio coerente con l'infiammazione pericardica con LGE o con la mappatura T1 o T2.

- Anomalia del movimento della parete ventricolare sinistra nelle immagini RMC cinematografiche – Evidenza della funzione sistolica ventricolare sinistra focale e/o globale nelle immagini RMC cinematografiche.

Confronto dei metodi : Tra i singoli marcatori RMC per la miocardite, le meta-analisi hanno scoperto che la mappatura T1 nativa offre la massima accuratezza diagnostica mediana, ma vi è una grande eterogeneità nelle prestazioni diagnostiche tra gli studi per ciascun marcatore RMC e per varie combinazioni di marcatori. Una meta-analisi ha identificato i seguenti valori mediani stimati dell'area sotto la curva e gli intervalli totali:

- Marcatori individuali: mapping T1 89 (71-99), LGE 83 (53-96), mapping T2 80 (73-86), imaging T2W 73 (58-100), volume extracellulare 74 (59-82) e gadolinio precoce valorizzazione (EGE) 73 (62-93).

- Combinazioni: criteri Original Lake Louise (2 su 3; imaging T2W, EGE e LGE) 84 (57-90, sulla base di 8 studi), T2W più LGE 76 (71-89, 3 studi), mappatura T2 più LGE 90 (83-97, 2 studi), mappatura T2W più T1 84 (73-95, 2 studi) e mappatura T1 più LGE 96 (82-97, 5 studi).

L'evidenza disponibile suggerisce che il mapping T1 ha la più alta accuratezza diagnostica tra i marcatori RMC clinicamente disponibili. Tuttavia, manca un consenso sulla soglia ottimale T1 per la diagnosi di miocardite poiché i valori assoluti di T1 dipendono dalla sequenza RMC e dall'algoritmo per il calcolo di T1. Pertanto, la mappatura T1 viene generalmente utilizzata con valori di riferimento specifici del sito confrontati con i valori pubblicati. Inoltre, la mappatura T1

rileva alterazioni associate sia alla miocardite acuta che a quella cronica, quindi non è specifica per la miocardite acuta .

Biopsia endomiocardica

Indicazioni per la BEM: Una volta escluse altre cause di insufficienza cardiaca (come cardiopatia ischemica, lesioni valvolari critiche e cardiomiopatie restrittive e ipertrofiche), la necessità di una BEM dovrebbe essere basata sulla probabilità che i risultati cambino la gestione terapeutica. Ciò dipenderà dall'andamento temporale, dalla gravità e dalle caratteristiche della presentazione come affrontato nella dichiarazione scientifica 2007 dell'American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/European Society of Cardiology (AHA/ACCF/ESC) sulla BEM.

La BEM è indicata nelle seguenti impostazioni:

- Per i pazienti con insufficienza cardiaca fulminante inspiegabile (insufficienza cardiaca di nuova insorgenza di durata inferiore a due settimane associata a compromissione emodinamica)
- SC di nuova insorgenza inspiegabile della durata da due settimane a tre mesi associato a ventricolo sinistro dilatato e nuove aritmie ventricolari, blocco AV di secondo grado Mobitz di tipo II, blocco AV di terzo grado o mancata risposta alle cure abituali entro una o due settimane.

La BEM è suggerita nelle seguenti impostazioni (quando un'altra valutazione non è conclusiva):

- SC di durata >3 mesi associato a VS dilatato e nuove aritmie ventricolari, blocco AV di secondo o terzo grado o mancata risposta alle cure abituali entro una o due settimane
- SC con CMD associata a sospetta reazione allergica e/o eosinofilia.
- Altri contesti clinici specifici quando un'altra valutazione non è conclusiva e la diagnosi può avere un impatto sul trattamento o sulla prognosi, come discusso separatamente.

La maggior parte dei pazienti che si presentano con insufficienza cardiaca subacuta o cronica in cui viene posta una diagnosi di CMD idiopatica deve essere prima trattata con una terapia appropriata per l'insufficienza cardiaca.

La maggior parte di questi pazienti risponderà alla sola terapia medica e non richiederà BEM.

L'analisi della BEM è utile anche per identificare la forma eziopatogenetica della miocardite, come discusso di seguito. Ulteriori informazioni ottenute da altri test di laboratorio (compresi i test sierici appropriati per le malattie autoimmuni, l'elettroforesi delle proteine sieriche e gli aspirati di grasso per l'amiloidosi e i livelli di ferritina per l'emocromatosi) guidano anche la decisione di procedere alla BEM.

Criteri diagnostici della BEM per la miocardite

Per i pazienti con un'indicazione per la BEM, viene stabilita una diagnosi definitiva di miocardite basandosi su criteri istologici (criteri di Dallas) e immunoistochimici. Nei pazienti con miocardite accertata, i genomi virali possono essere rilevati o meno mediante tecniche molecolari (principalmente reazione a catena della polimerasi [PCR]). La definizione di miocardite dell'OMS/ISFC include criteri istologici (Dallas) nonché criteri immunologici e immunoistochimici. Questo approccio è stato approvato in successive affermazioni scientifiche.

Istologia: L'esame istologico della BEM nella miocardite rivela infiltrati cellulari, che di solito sono istiocitici e mononucleati con o senza danno miocitario associato. Forme istologiche specifiche di miocardite includono la miocardite eosinofila, granulomatosa e a cellule giganti. Gli infiltrati sono di varia gravità e sono spesso associati a necrosi miocitaria e disorganizzazione del citoscheletro miocardico. Con la miocardite subacuta e cronica, la fibrosi interstiziale può sostituire i miociti e può essere osservata anche l'ipertrofia delle miofibre. I criteri per la diagnosi istologica della miocardite includono i criteri di Dallas che si basano su colorazioni istologiche standard e molti altri che utilizzano criteri immunoistologici.

La diagnosi istopatologica di una causa specifica di miocardite è occasionalmente possibile in pazienti con Toxoplasmosi, malattia di Chagas, cardite di Lyme, miocardite da CMV e trichinellosi. L'esame al microscopio elettronico è occasionalmente utile per escludere la tossicità delle antracicline, ma altre forme di disfunzione miocardica correlata alle antracicline hanno reperti del tutto non specifici nel miocardio.

Criteri di Dallas: I criteri di Dallas sono stati sviluppati da un gruppo di patologi cardiaci come standard di lavoro per lo studio statunitense sul trattamento della miocardite; questi criteri sono ora utilizzati dalla maggior parte dei ricercatori per definire la malattia:

- La miocardite attiva è definita come "un infiltrato infiammatorio del miocardio con necrosi e/o degenerazione dei miociti adiacenti non tipico del danno ischemico associato alla malattia coronarica". Gli infiltrati sono generalmente mononucleati, ma possono essere neutrofili o, occasionalmente, eosinofili.
- "Miocardite borderline" è il termine utilizzato quando l'infiltrato infiammatorio è troppo sparso o il danno miocitario non è dimostrato.

Vi sono, tuttavia, preoccupazioni circa l'accuratezza diagnostica dei criteri di Dallas per la diagnosi di miocardite. In un rapporto di 38 casi, utilizzando l'autopsia come gold standard, la sensibilità e la specificità dell'EMB erano rispettivamente del 60 e dell'80% circa. È stata notata una sensibilità inferiore del 35% quando viene utilizzato un gold standard clinico e funzionale

La bassa sensibilità dei criteri di Dallas è probabilmente in parte dovuta alla natura focale e transitoria degli infiltrati infiammatori. Nello studio autoptico di cui sopra su 38 casi, la biopsia del ventricolo sinistro era positiva nel 63% dei pazienti e la biopsia del ventricolo sinistro era positiva nel 55% dei pazienti, ma solo dal 17 al 20% dei singoli campioni biotici erano positivi.

In un rapporto di confronto tra RMC e istologia, il sito più comune di coinvolgimento focale era la superficie epicardica della parete libera del ventricolo sinistro, mentre la maggior parte delle BEM sono ottenute da una porzione ventricolare del ventricolo ventricolare. La miocardite attiva è stata trovata in 19 su 21 pazienti con BEM diretta dall'imaging RMC ed era rara nelle regioni non identificate dall'imaging RMC. Tuttavia, l'applicabilità clinica di questo metodo è incerta dato il rischio di biopsia della parete libera del ventricolo sinistro.

Un altro problema con i criteri di Dallas è che anche patologi esperti spesso non sono d'accordo sull'interpretazione del materiale biotico miocardico. Ad esempio, nel Myocarditis Treatment Trial, la diagnosi è stata confermata dal gruppo di esperti solo nel 64% dei casi.

Un'ulteriore limitazione dei criteri di Dallas è che il genoma virale può essere presente nel miocardio senza cambiamenti istologici sufficienti per soddisfare i criteri di Dallas, come discusso di seguito.

PCR e immunoistochimica: Il rilevamento del genoma virale mediante PCR può essere utilizzato per identificare specifici patogeni virali, sebbene il valore clinico del rilevamento del genoma virale rimanga incerto, soprattutto in assenza di criteri istologici per la miocardite. Siamo d'accordo con la dichiarazione di posizione dell'ESC del 2013, che ha definito "criteri immunoistochimici" per la miocardite per includere un infiltrato infiammatorio anomalo definito come ≥ 14 leucociti/mm², inclusi fino a 4 monociti/mm² con la presenza di linfociti T CD3-positivi ≥ 7 cellule/mm². È stata segnalata la sensibilità di criteri immunoistochimici alternativi.

Serie di casi degli anni '90 suggerivano che i genomi enterovirali nel miocardio dei pazienti con SC fossero un biomarcatore di esiti peggiori. Uno studio osservazionale ha valutato 41 pazienti con insufficienza cardiaca progressiva per sei mesi che non rispondevano alla terapia standard che presentavano miocardite linfocitica attiva alla biopsia. Tutti e 41 sono stati trattati con prednisone e azatioprina per sei mesi e 21 hanno avuto un miglioramento della EF alla fine del trattamento. Dei 20 pazienti che non hanno risposto alla terapia immunosoppressiva, 17 avevano genomi virali (di cui sei con enterovirus) rilevati mediante PCR. Dei 21 pazienti che hanno risposto al trattamento, solo tre avevano un test PCR positivo (tutti per il virus dell'epatite C).

Questi risultati sono coerenti con quelli di un altro studio in cui la persistenza del genoma virale mediante PCR era associata a una progressiva disfunzione ventricolare sinistra, mentre la clearance del genoma virale era associata a una migliore funzione ventricolare sinistra.

Tuttavia, il genoma virale è spesso presente nel miocardio senza cambiamenti istologici sufficienti per soddisfare i criteri di Dallas. Ad esempio, agenti patogeni virali, inclusi HHV6 e Parvovirus B19, sono stati rilevati nel 67% di 245 adulti con CMD senza risposta immunitaria cellulare associata.

Una serie di casi di 181 adulti con miocardite virale clinicamente sospetta ha rilevato che né il rilevamento di genomi virali né i criteri di Dallas erano predittivi del tempo alla morte o del trapianto di cuore. I risultati sono stati predetti dall'evidenza immunoistologica di infiltrati infiammatori e dalla classe funzionale avanzata della New York Heart Association (NYHA) all'ingresso e inversamente correlata alla fornitura della terapia con beta-bloccanti. Un'interpretazione di questi dati è che alcuni virus sono patogeni nella cardiomiopatia dilatativa acuta e cronica, ma alcune infezioni virali potrebbero non essere correlate alla patogenesi della cardiomiopatia, specialmente in assenza dei criteri istologici di Dallas per la miocardite.

14.5.2 Trattamento

L'ospedalizzazione di almeno 48 h può essere utile per i pazienti con miocardite acuta e insufficienza cardiaca, specialmente quando le troponine sono elevate e quando all'esordio sono presenti disfunzione cardiaca e/o aritmie.

Nonostante la mancanza di prove nel contesto specifico della miocardite acuta, il trattamento dell'HFrEF è raccomandato in presenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. L'immunosoppressione è indicata solo in casi selezionati di miocardite acuta (*Tabella 10*). Una volta che gli enzimi cardiaci si riducono, le aritmie sono assenti e la disfunzione sistolica cardiaca si è stabilizzata, la terapia standard per l'insufficienza cardiaca deve essere continuata per almeno 6 mesi.

Tabella 10 Trattamento e follow-up della miocardite acuta

La terapia per l'insufficienza cardiaca deve essere iniziata se è presente una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e deve essere continuata per almeno 6 mesi dopo il completo recupero funzionale (FE >50%).

L'immunosoppressione per almeno 6-12 mesi è necessaria nella miocardite acuta con evidenza clinica o BEM di malattie autoimmuni, tra cui miocardite a cellule giganti, vasculite o sarcoidosi.
--

L'immunosoppressione non è consigliata di routine nella miocardite acuta senza evidenza clinica o basata su BEM di malattia autoimmune. La somministrazione empirica iniziale di corticosteroidi EV può essere presa in considerazione nei casi di elevato sospetto di miocardite immuno-mediata, specialmente se complicata da SC acuto, aritmie maligne e/o blocco atrioventricolare di alto grado.
Le attività sportive intense dovrebbero essere evitate fintanto che sono presenti sintomi, enzimi cardiaci elevati o anomalie dell'ECG/imaging e durano per almeno 6 mesi dal completo recupero.
È necessario un follow-up annuale per almeno 4 anni, con un ECG e un'ecocardiografia, poiché la miocardite acuta può portare a DCM fino al 20% dei casi.

AV = atrio-ventricolare; CMD = cardiomiopatia dilatativa; ECG = elettrocardiogramma; FE=frazione di eiezione; BEM = biopsia endomiocardica; SC = insufficienza cardiaca; iv = endovenoso; VS = ventricolare sinistro.

L'immunosoppressione è stata presa in considerazione per il trattamento di pazienti con infiammazione cardiaca cronica alla BEM e nessuna evidenza di infezione virale attiva. Questo è stato associato a un miglioramento della funzione cardiaca in piccoli studi e con risultati migliori in uno studio osservazionale retrospettivo. Sono necessari studi prospettici con farmaci immunosoppressori/immunomodulatori vecchi o più recenti. È in corso uno studio controllato con placebo per testare gli effetti dell'immunoassorbimento con immunoglobuline ev sulla funzione del ventricolo sinistro e sono in corso di sperimentazione altre opzioni di trattamento.

Amiloidosi

Epidemiologia e diagnosi

CA o cardiomiopatia amiloide è ancora una causa sottodiagnosticata di insufficienza cardiaca. Le due forme più prevalenti di CA sono l'immunoglobulina a catena leggera (AL) e l'amiloidosi da transtiretina (ATTR). ATTR include il tipo selvaggio (>90% dei casi) e il tipo ereditario o variante (<10% dei casi). Si stima che dal 6% al 16% di tutti i pazienti con FE ridotto del VS o HFpEF inspiegabili al ricovero o con stenosi aortica grave sottoposti a sostituzione della valvola aortica, di età superiore a 65 anni, possano avere wtTTR-CA.

La diagnosi e il trattamento della CA sono stati recentemente rivisti. Età \geq 65 anni e SC insieme a uno spessore della parete del ventricolo sinistro \geq 12 mm all'ecocardiografia sono i criteri principali per il sospetto di CA. I criteri per il sospetto di CA e per confermare la diagnosi sono riportati nella *Tabella 10*. L'imaging cardiaco, la BEM o la biopsia extracardiaca sono necessari per la diagnosi di AL-CA in pazienti con test ematologici anormali. La scintigrafia ^{99m}Tc -PYP o DPD o HMDP marcata con tecnezio con imaging planare e SPECT ha una specificità e un valore predittivo

positivo per TTR-CA fino al 100%. Al contrario, la RMN ha una sensibilità e una specificità rispettivamente dell'85% e del 92%. La forma ereditaria dovrebbe essere esclusa dai test genetici. La BEM è il gold standard per la diagnosi di TTR-CA con quasi il 100% di sensibilità e specificità se i campioni vengono raccolti da ≥ 4 siti e testati per i depositi di amiloide mediante colorazione con rosso Congo. Tuttavia, non è necessaria una biopsia con una positività di grado 2–3 della scintigrafia con SPECT.

Tabella 11 "Red flags" per le forme più comuni di amiloidosi cardiaca

Tipo	Red flags	TTR	AL
Extracardiaco	Polineuropatia	X	X
	Disautonomia	X	X
	Lividi sulla pelle		X
	Macroglossia		X
	Sordità	X	
	Sindrome del tunnel carpale bilaterale	X	
	Tendine del bicipite rotto	X	
	Stenosi spinale lombare	X	
	Depositi vitrei	X	
	Storia familiare	X	
	Insufficienza renale		X
	Proteinuria		X
Cardiaco	Ipotensione clinica o normotensiva se precedentemente ipertesa	X	X
	ECG Schema ECG pseudo-infartuale Tensione QRS bassa/diminuita al grado di spessore LV Malattia della conduzione AV	XXX	XXX

Tipo	Red flags	TTR	AL
	Laboratorio NT-proBNP sproporzionatamente elevato al grado di HF Livelli elevati di troponina persistenti	XX	XX
	Ecocardiografia Scintillanti granulazioni del miocardio Aumento dello spessore della parete del ventricolo destro Aumento dello spessore della valvola AV Versamento pericardico Deformazione longitudinale ridotta con pattern di sparing apicale	XXXXX	XXXXX
	RMC LGE subendocardico Valori T1 nativi elevati Aumento del volume extracellulare Cinetica anormale del gadolinio	X X X X	X X X X

AL = immunoglobulina a catena leggera; AV = atrio-ventricolare; CA = amiloidosi cardiaca; RMC = risonanza magnetica cardiaca; ECG = elettrocardiogramma; SC = insufficienza cardiaca; LGE = enhancement tardivo del gadolinio; VS = ventricolare sinistro; NT-proBNP = peptide natriuretico di tipo pro-B N-terminale; QRS = onde Q, R e S (combinazione di tre delle deviazioni grafiche); TTR = transtiretina.

Terapia dell'amiloidosi e dello scompenso cardiaco

Il mantenimento dell'euvolemia è fondamentale per la gestione, ma è impegnativo a causa della capacità ventricolare notevolmente ridotta. Se sono presenti sintomi di insufficienza cardiaca, può essere somministrato un diuretico dell'ansa, possibilmente con un antagonista dei recettori dei mineralcorticoidi, ma l'ipotensione ortostatica può causare intolleranza. I beta-bloccanti, la digitale, l'ACE-I, gli ARB o l'ARNI potrebbero non essere ben tollerati a causa dell'ipotensione e il loro ruolo nel trattamento della CA è instabile. La loro sospensione deve essere spesso considerata per ipotensione e/o bradicardia. I bloccanti del canale del Calcio dovrebbero essere evitati in quanto possono causare grave ipotensione e affaticamento o formare complessi con l'amiloide.

L'infiltrazione amiloide della parete atriale porta a miopatia atriale e dissociazione elettromeccanica con alto rischio embolico. I pazienti con CA e anamnesi di FA devono ricevere anticoagulanti. Non

ci sono ancora prove a sostegno dell'anticoagulazione per i pazienti in SR. L'amiodarone è l'agente antiaritmico preferito.

La terapia dell'AL-CA si basa sul trattamento del problema ematologico sottostante con chemioterapia o trapianto autologo di cellule staminali.

La stabilizzazione del TTR e la riduzione della sua produzione sono alla base del trattamento TTR-CA. Il trapianto di fegato e/o cardiaco può essere preso in considerazione solo nella malattia allo stadio terminale del TTR-CA familiare. Tafamidis ha ridotto la mortalità per tutte le cause e le ospedalizzazioni CV in pazienti con CA ereditaria e wtTTR provata da biopsia cardiaca, principalmente in quei pazienti con classe NYHA I e II al basale. Il miglioramento funzionale si è verificato entro 6 mesi, mentre la diminuzione della mortalità ha richiesto quasi 2 anni per verificarsi. Il patisiran per via endovenosa, una piccola molecola interferente con l'RNA, o inotersen sottocutaneo, oligonucleotide antisense contro TTR, può essere preso in considerazione in quei pazienti con hTTR-polineuropatia combinata e CA. L'uso off-label del diflunisal può essere considerato in wtTTR-CA in combinazione con un inibitore della pompa protonica.

la RMC è un test chiave nella diagnosi dell'amiloidosi cardiaca e viene generalmente eseguita con il mezzo di contrasto. La RMC fornisce una valutazione dettagliata della struttura cardiaca (compresa l'identificazione e la quantificazione dell'LVH) e della funzione, nonché informazioni univoche sulle caratteristiche del tessuto miocardico. La RMC può rilevare l'amiloidosi cardiaca precoce prima dello sviluppo di insufficienza cardiaca sinistra. Tuttavia, la RMC non è in grado di distinguere l'AL cardiaca dall'amiloidosi ATTR.

L'amiloidosi cardiaca ha un aspetto altamente caratteristico all'imaging di RMC con valutazione dell'enhancement tardivo del gadolinio (LGE): inizialmente può essere presente un LGE subendocardico diffuso, mentre successivamente nel corso della malattia è presente un pattern LGE miocardico transmurale. I tre pattern LGE progressivi identificati nell'amiloidosi cardiaca (nessuno, subendocardico e transmurale) sono correlati al grado di infiltrazione miocardica. In una revisione sistematica di studi che hanno confrontato il LGE con biopsia endomiocardica e/o ecocardiografia e altre caratteristiche cliniche, la sensibilità aggregata dell'LGE per l'amiloidosi cardiaca era dell'85% (IC 95% 77-91%) e la specificità aggregata era del 92% (95% CI 83-97 %). I limiti dell'LGE includono la mancanza di risultati quantitativi (che limita la capacità di tenere traccia dei cambiamenti nel tempo) e l'applicabilità limitata poiché i mezzi di contrasto a base di gadolinio sono relativamente controindicati nei pazienti con una grave riduzione della funzione renale (che è relativamente comune nei pazienti con amiloidosi AL).

Il mapping T1 può superare alcuni dei limiti del LGE, ma sono necessari intervalli di riferimento specifici per il centro per la diagnosi precoce della malattia. Il mapping T1 fornisce misure

quantitative del tempo di rilassamento T1 miocardico (precontrasto [nativo] o postcontrasto). Il T1 miocardico nativo aumenta con l'infiltrazione dell'amiloide cardiaca e si correla con i marker di disfunzione sistolica e diastolica. L'aumento del T1 nativo miocardico è un segno precoce di malattia con un'elevata accuratezza diagnostica per l'amiloidosi cardiaca quando la probabilità pre-test è alta. In uno studio su 868 pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca (222 con amiloidosi cardiaca AL, 214 pazienti con amiloidosi cardiaca ATTR e 427 senza coinvolgimento cardiaco), il mapping T1 ha diagnosticato un'amiloidosi cardiaca con una sensibilità dell'85% e una specificità dell'87%. Il mapping T1 può essere particolarmente utile nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa, nei quali il mezzo di contrasto a base di gadolinio è controindicato.

Tuttavia, il T1 nativo è un segnale miocardico composito proveniente sia dall'interstizio che dai miociti, che non distingue tra i processi sottostanti (fibrosi, edema, amiloide, volume dei miociti) e mentre l'aumento del T1 è contrassegnato da una malattia avanzata, gli aumenti più bassi nella malattia precoce possono essere identificati con precisione solo facendo riferimento all'intervallo normale specifico del centro.

La misurazione della frazione del volume extracellulare (VEC) utilizzando un mezzo di contrasto a base di gadolinio per via endovenosa è una metodica alternativa per l'identificazione e la valutazione dell'amiloidosi cardiaca che aiuta a quantificare la quantità di amiloide cardiaca. L'aumento dell'ECV può essere rilevato precocemente prima dello sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra, LGE o aumento dei biomarcatori sierici. L'aumento del VEC è correlato ai marcatori dell'attività della malattia, tra cui la funzione cardiaca, i biomarcatori sierici, le prestazioni funzionali del paziente e la prognosi. Il mapping T2 nativo è un'altra tecnica che può essere utile; gli aumenti di T2 dimostrano che l'edema fa parte dell'amiloidosi cardiaca (in particolare AL) ed è legato alla prognosi.

Cardiomiopatia da sovraccarico di ferro

Il sovraccarico di ferro deriva o da un aumento dell'assorbimento intestinale di ferro determinato geneticamente nel contesto dell'emocromatosi ereditaria (sovraccarico di ferro primario) o da trasfusioni multiple di sangue necessarie per la gestione di condizioni ematologiche come la beta-talassemia (sovraccarico di ferro secondario). Nel sovraccarico di ferro, la capacità di legame del ferro della transferrina è satura e il ferro non legato alla transferrina entra nei cardiomiociti attraverso i canali del calcio di tipo L, causando danno miocardico ossidativo. Ulteriori complicazioni indotte dal ferro, come malattie del fegato e anomalie endocrine, contribuiscono ulteriormente al deterioramento cardiaco. Il risultato finale è lo sviluppo della cardiomiopatia da

sovraccarico di ferro (IOCM), che può avere un fenotipo restrittivo o dilatativo, il primo potenzialmente evolvendosi nel secondo con l'avanzare della malattia. La deposizione miocardica di ferro può essere accuratamente stimata con la tecnica di RMC T2* (*leggasi "T2 star"*); I valori di T2* sono correlati con la funzione sistolica ventricolare sinistra e destra e predicono lo sviluppo di SC o aritmie indotte dal ferro. La prevenzione della IOCM è ottenuta con successo con chelanti del ferro, inclusi deferoxamina, deferiprone e deferasirox, mentre la IOCM consolidata può essere completamente invertita mediante una terapia di chelazione del ferro intensificata e combinata.

Esiste una letteratura in crescita sul ruolo della RMC nei pazienti con sospetto sovraccarico di ferro. In presenza di sovraccarico miocardico di ferro, la T2* miocardica è ridotta a causa di disomogeneità che aumentano con la deposizione di ferro. In uno studio su 106 pazienti con talassemia e trasfusioni multiple di sangue, è stata rilevata una correlazione inversa significativa tra T2* epatica e concentrazione di ferro nel fegato mediante biopsia. L'aumento del contenuto di ferro miocardico valutato dalla T2* miocardica era correlato alla diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, ma non vi era alcuna correlazione tra la T2* miocardica e la ferritina sierica o il contenuto di ferro epatico, che potrebbe essere correlato a differenze temporali nell'assorbimento e nel rilascio di ferro tra questi due organi.

Una differenza nel carico e scarico di ferro tra fegato e cuore è stata osservata anche in un rapporto che riguardava 66 pazienti (fascia di età: da 3 a 82 anni) con anemie trasfusione-dipendenti e talassemia intermedia. C'era una scarsa correlazione tra ferro epatico e miocardico come valutato dalla risonanza magnetica T2* e un sottogruppo di pazienti è stato identificato con un aumento del ferro miocardico senza un grado corrispondente di emosiderosi epatica. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro era insensibile per rilevare un aumento del ferro miocardico.

La riproducibilità intercentrica della tecnica T2* è stata convalidata in un piccolo studio multicentrico. La RMC consente anche la valutazione della risposta al trattamento del sovraccarico di ferro. Una meta-analisi degli studi disponibili su pazienti con talassemia trasfusione-dipendente ha concluso che i chelanti del ferro hanno ridotto significativamente il contenuto di ferro nel miocardio di circa il 24% (IC 95% 17-30%).

Non vi era alcuna differenza significativa tra la quantità di ferro ridotta dalla deferoxamina e dal deferiprone. La FE del VS non è stata significativamente modificata dalla chelazione, sebbene questa meta-analisi abbia indicato che esisteva un bias di pubblicazione per la FE del VS, ma non per il ferro miocardico.

Il valore prognostico del T2* cardiaco è stato valutato in uno studio su 652 pazienti affetti da talassemia major seguiti in 21 centri del Regno Unito che sono stati sottoposti a 1442 esami di

RMC in un singolo centro. Ad un anno di follow-up si sono verificati 80 episodi di insufficienza cardiaca e 98 episodi di aritmia. Sono state notate le seguenti associazioni con il T2*:

- Valore di T2* cardiaco <10 ms era associato a insufficienza cardiaca con un rischio relativo di 160 (IC 95%, da 39 a 653). L'insufficienza cardiaca si è verificata nel 47% dei pazienti con T2* cardiaco <6 ms con un rischio relativo di 270 (IC 95%, da 64 a 1129). Il T2* cardiaco era <10 ms nel 98% delle scansioni nei pazienti che hanno sviluppato insufficienza cardiaca.
- Valore di T2* cardiaco <20 ms era associato ad aritmia con un rischio relativo di 4,6 (IC 95%, da 2,7 a 8). L'aritmia si è verificata nel 14% dei pazienti con un T2* cardiaco <6 ms. Il T2* cardiaco era <20 ms nell'83% delle scansioni di pazienti che hanno sviluppato aritmie.
- Il T2* cardiaco era un predittore di insufficienza cardiaca o aritmia sostanzialmente migliore rispetto al T2* epatico o alla ferritina sierica.

La disponibilità del software automatizzato di T2* RMC può facilitare la diffusione di questa tecnica per il monitoraggio della siderosi miocardica.