

Medicina Genetica

WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

Programma

Testi consigliati

Valutazione

Finalità

V e VI settimana:

Medicina Interna

Emocromatosi

Trombofilie ereditarie

Cardiomiopatie

Malattia cistica

Carcinoma colon-retto

Carcinoma gastrico

Cellule staminali

Valutazione

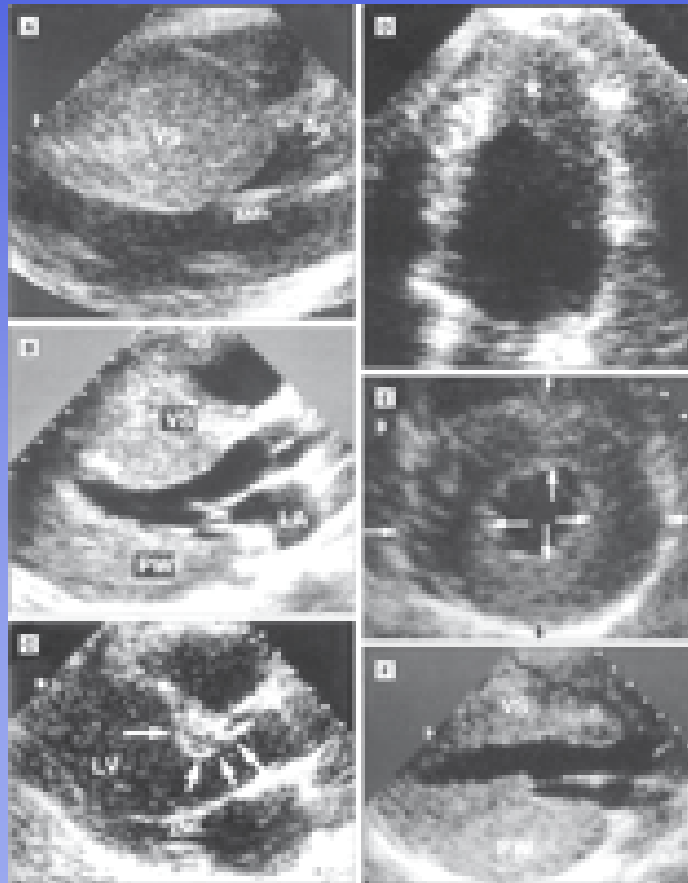
Prova scritta: domande a risposte multiple sia di medicina genetica che di medicina interna

(Esercizi sul calcolo del rischio, ricostruzione di aplotipi, etc).

Quando: Una prova a Dicembre ed una l'ultima settimana di Gennaio

Prova orale: due appelli in Febbraio

CARDIOMIOPATIE IPERTROFICHE



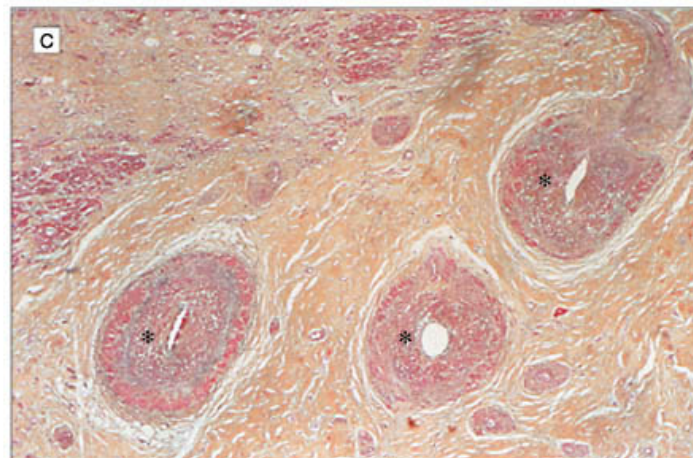
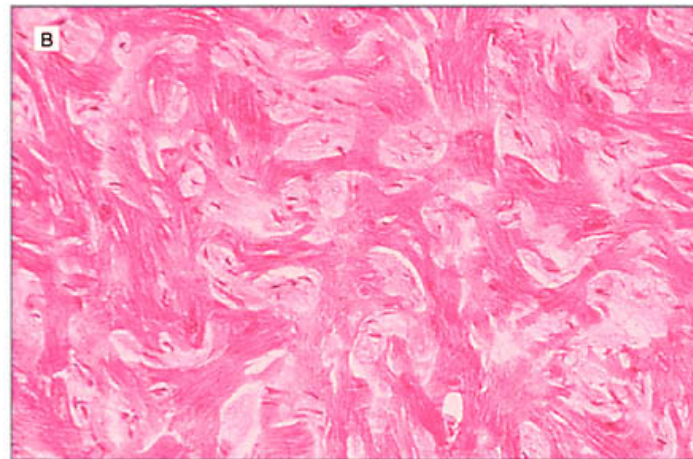
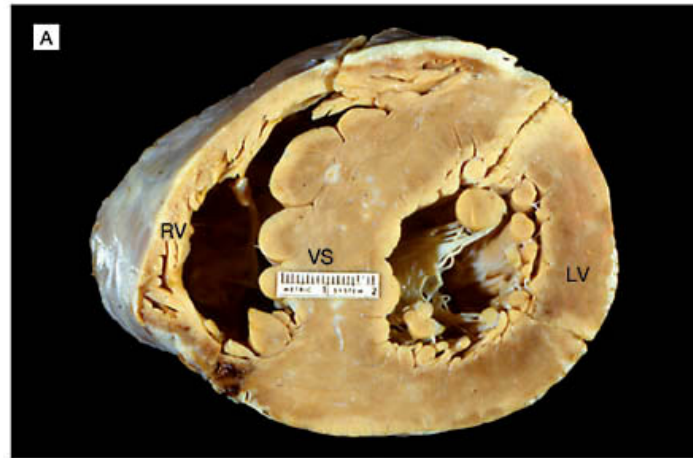
La cardiomiopatia ipertrofica è un disordine ereditario del muscolo cardiaco che interessa le proteine del sarcomero.

Diagnosi:

- ipertrofia del ventricolo sinistro
- piccola cavità ventricolare sinistra
- aumento della frazione di eiezione (ridotto volume telesistolico).

Alterazioni patologiche:

- ipertrofia e disorganizzazione dei miociti
- aumento del collagene intestiziale
- ispessimento della media delle arterie coronarie intramurali



L'ipertrofia del ventricolo sinistro si realizza in assenza di ostacoli all'efflusso (ipertensione arteriosa, stenosi aortica).

❖ La preservazione del citoscheletro miocardico favorisce lo sviluppo di ipertrofia concentrica senza dilatazione della camera ventricolare. L'ipertrofia ventricolare è spesso eterogenea, con prevalente localizzazione al setto e spesso asimmetrica

❖ Ostacolo dinamico all'efflusso dal ventricolo sinistro per restringimento dell'area sottoaortica per apposizione del lembo anteriore della mitrale contro il setto ipertrofico. (SAM-systolic anterior motion)



STORIA NATURALE E EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza di 1:500

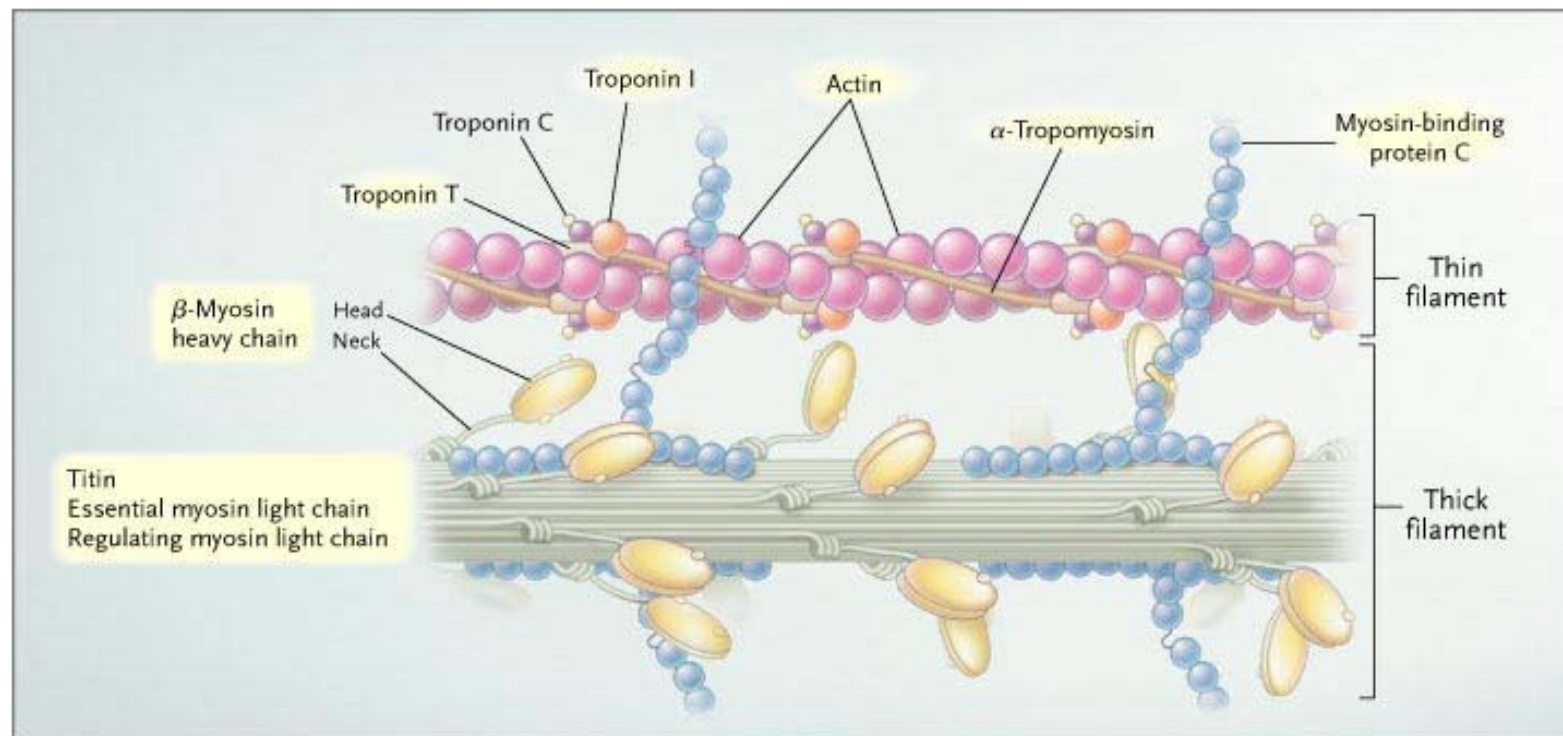
- 1:100 dei pazienti ambulatoriali
- Esordio clinico durante l'adolescenza
- Molti pazienti restano clinicamente asintomatici
- 10-20% sviluppano una cardiomiopatia dilatativa
- L'esordio clinico nell'anziano è associato ad una mutazione della myosin binding protein C (MyBPC)
- È la più frequente causa cardiaca di morte improvvisa.
- Nei portatori di defibrillatore la defibrillazione viene attivata maggiormente fra 11-20 aa e >55

GENETICA 1

- Viene trasmessa con una modalità autosomica dominante
- Le mutazioni interessano geni che codificano le proteine dell'apparato contrattile
- Marcata eterogeneità intragenica con oltre 150 mutazioni descritte la maggior parte di tipo missense
- Le mutazioni possono comparire de novo
- Marcata eterogeneità dell'espressione fenotipica anche all'interno della stessa famiglia
- POSSIBILE RUOLO DEI VARI FATTORI DI CRESCITA

GENETICA 2

- β -myosina heavy chain (40%) cromosoma 14)
- Cardiac troponin 1 (15%) cromosoma 1
- Myosin-binding protein C (20%) cromosoma 11
- Cardiac troponin I
- Regulatory and essential myosin light chain
- Titin
- α -tropomyosin (5%)
- α -actin
- α -myosin heavy chain



PATOGENESI

Riduzione della contrattilità dei miociti $\Rightarrow$ stress cellulare

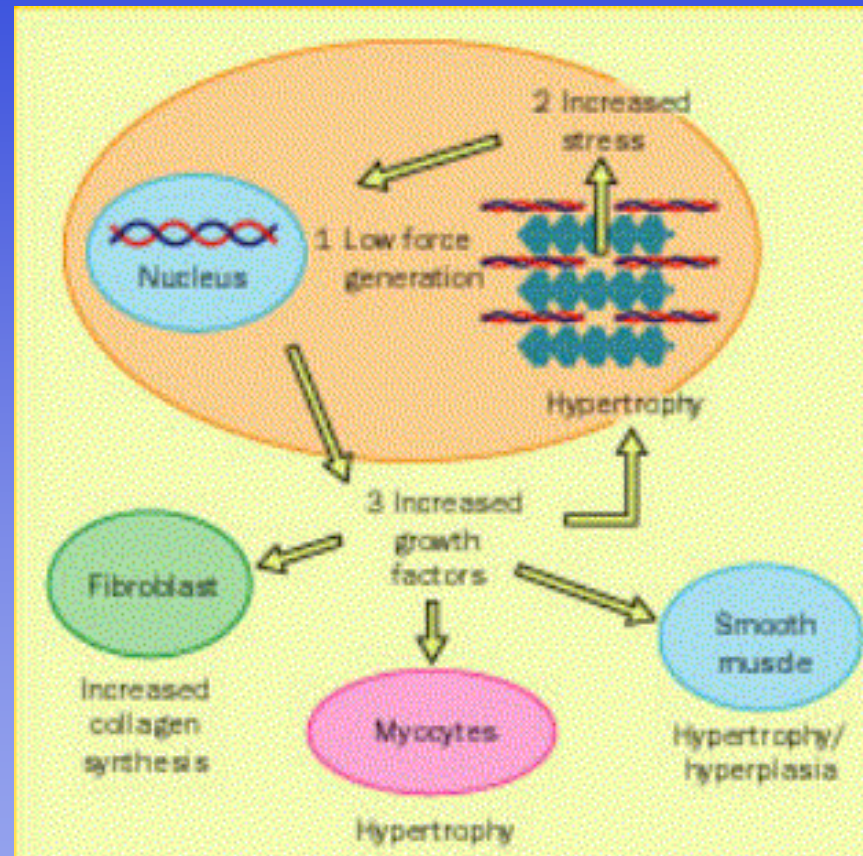
↑↑ Dei fattori trofici e mitotici conseguenti allo stress

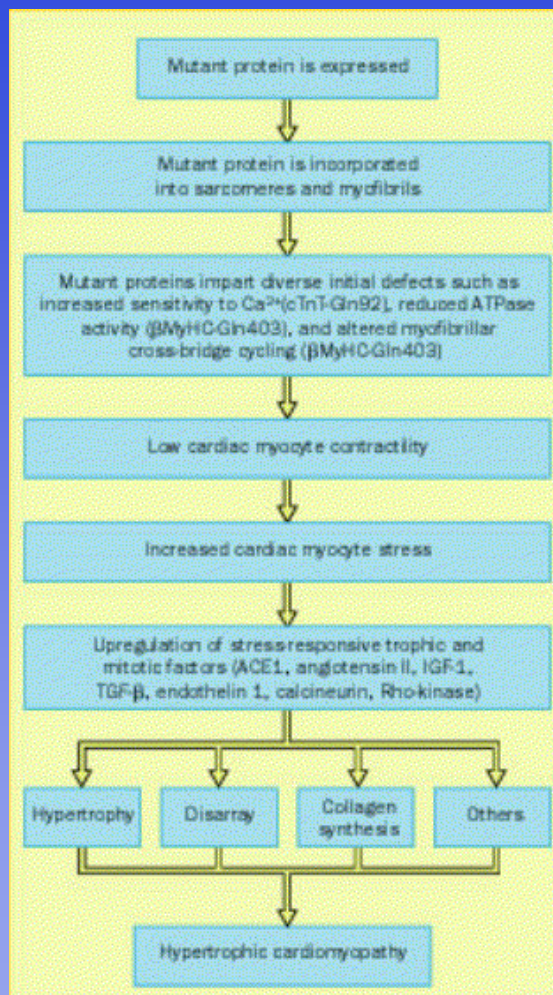
Insulin -like growth factor -1 (IGF-1)

Transforming growth factor β 1-(TGF- β 1

Angiotensin II

La disfunzione diastolica è una diretta conseguenza dell'ipertrofia miocardica e della fibrosi





CLASSIFICAZIONE EMODINAMICA

- OSTRUZIONE
 - subaortica (latente-provocabile, labile-variabile, persistente)
 - medioventricolare
- Senza OSTRUZIONE
 - funzione sistolica normale (o ↑↑)
 - funzione sistolica compromessa (end stage)

Stenosi subaortica e associato rigurgito mitralico
spostamento sistolico anteriore del lembo
anteriore o posteriore della mitrale

Meccanismi che generano il gradiente pressorio
dinamico

- Aumento della contrattilità ventricolare (esercizio, amine simpaticomimetiche, digitalici)
- Diminuzione del volume ventricolare (preload) (Varsalva, stazione eretta improvvisa, vasodilatatori, tachicardia)
- Diminuzione dell'impedenza e della pressione aortica (afterload)

MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Mortalità annua 1%
- Pazienti con >75 aa sono circa il 25%
- Ostruzione all'efflusso è presente nel 40% dei pazienti con età avanzata (buona tolleranza per lungo periodo).
- Aritmie: FA (+frequente 20-25%) $\Rightarrow$ stroke embolico. Spesso causa di scompenso cardiaco.
- Morte improvvisa: FA parossistica, tachicardia sinusale, ischemia miocardica, tachicardia ventricolare monomorfa protratta, blocco AV, conduzione AV rapida attraverso via accessoria alterazioni dell'omeostasi del Ca^{++} , disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, ostruzione all'efflusso. Si realizza spesso nei giovani e negli atleti.

SINTOMATOLOGIA

Molti pazienti rimangono asintomatici o paucisintomatici

Scompenso cardiaco: dispnea, dispnea da sforzo, dispnea parossistica, astenia sono sintomi frequenti e presenti anche in associazione ad una contrattilità $\uparrow\uparrow$ del VS.

Sincope o lipotimie

La progressione dell'insufficienza si realizza nel 15-20% dei pazienti. La causa dell'insufficienza è la disfunzione diastolica legata ad una ridotta distensibilità del VS che impedisce il riempimento atriale, aumenta la pressione telediastolica e si riduce la gittata e si accumula liquidi nei polmoni.

Dolore toracico: suggestivo di ischemia si associa spesso a dispnea da sforzo

ESAME FISICO

- Pulsazione giugulare in ispirazione (interessamento ventricolo destro)
- IV tono palpabile (ridotta distensibilità dl ventricolo)
- Soffio sistolico a diamante al mesocardio irradiato alla base e all'ascella (concomitante rigurgito mitralico)
- Polso bifido
- Doppio itto palpabile + III tono palpabile (galoppo atriale)
- Sdoppiamento paradosso del II tono (ostruzione severa o BBS)

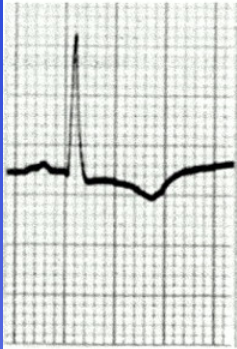
DIAGNOSI 1

- Anamnesi familiare positiva
- Comparsa di sintomi clinici (dispnea, angina, sincope durante attività fisica)
- L'intensità dei sintomi è molto varia così come la severità dell'ostruzione (che è funzione del preload, afterload e della contrattilità)
- Lo scompenso congestizio si associa a severa ostruzione, severa compromissione della funzione sistolica o diastolica, FA

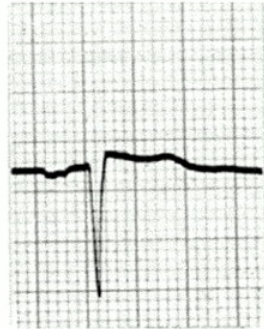
DIAGNOSI 2

- ECG: quadro di ipertrofia ventricolare sinistra con sovraccarico. Onde Q anormali sono espressione di ipertrofia del setto. Onde T negative V3-V5. ECG può essere alterato con Eco normale.
- Rx torace: Ipertrofia ventricolare destra o sinistra, aorta piccola
- Ecocardiogramma: ispessimento parete del ventricolo sinistro (>13mm fino a 30 mm). Diagnosi differenziale con il cuore dell'atleta.
- RMN supplisce all'eco nelle ipertrofie segmentarie
- ECG dinamico per monitorare aritmie atriali o ventricolari
- Angiografia nucleare per funzione sistolica e diastolica
- Positron emission tomography per studiare ischemia o infarto

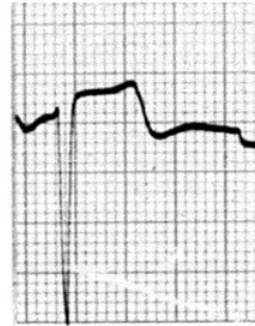
1



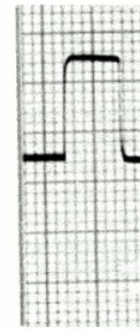
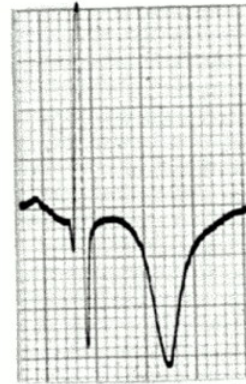
AVR



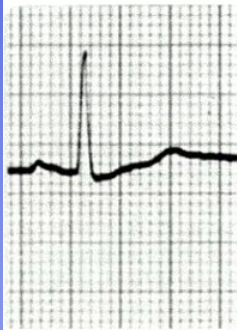
V1



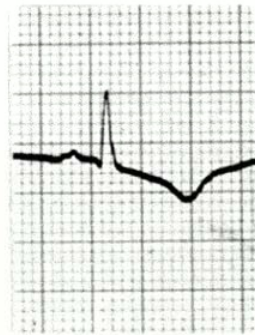
V4



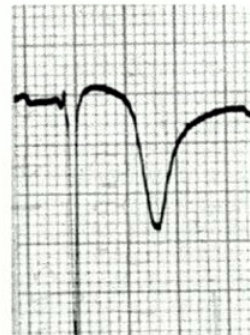
2



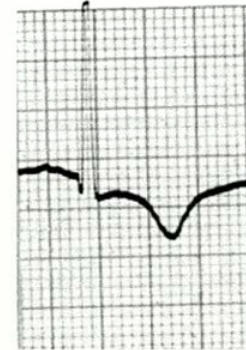
AVL



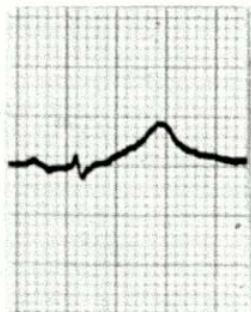
V2



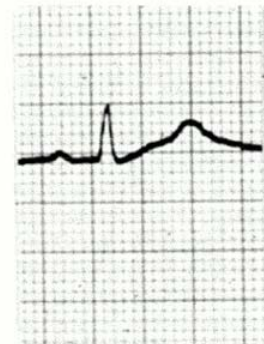
V5



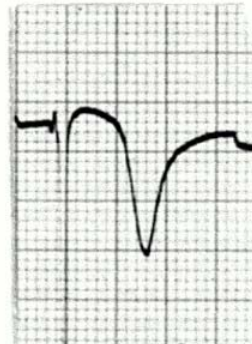
3



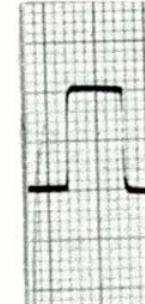
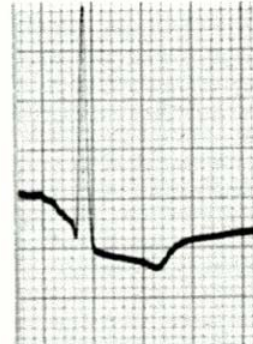
AVF

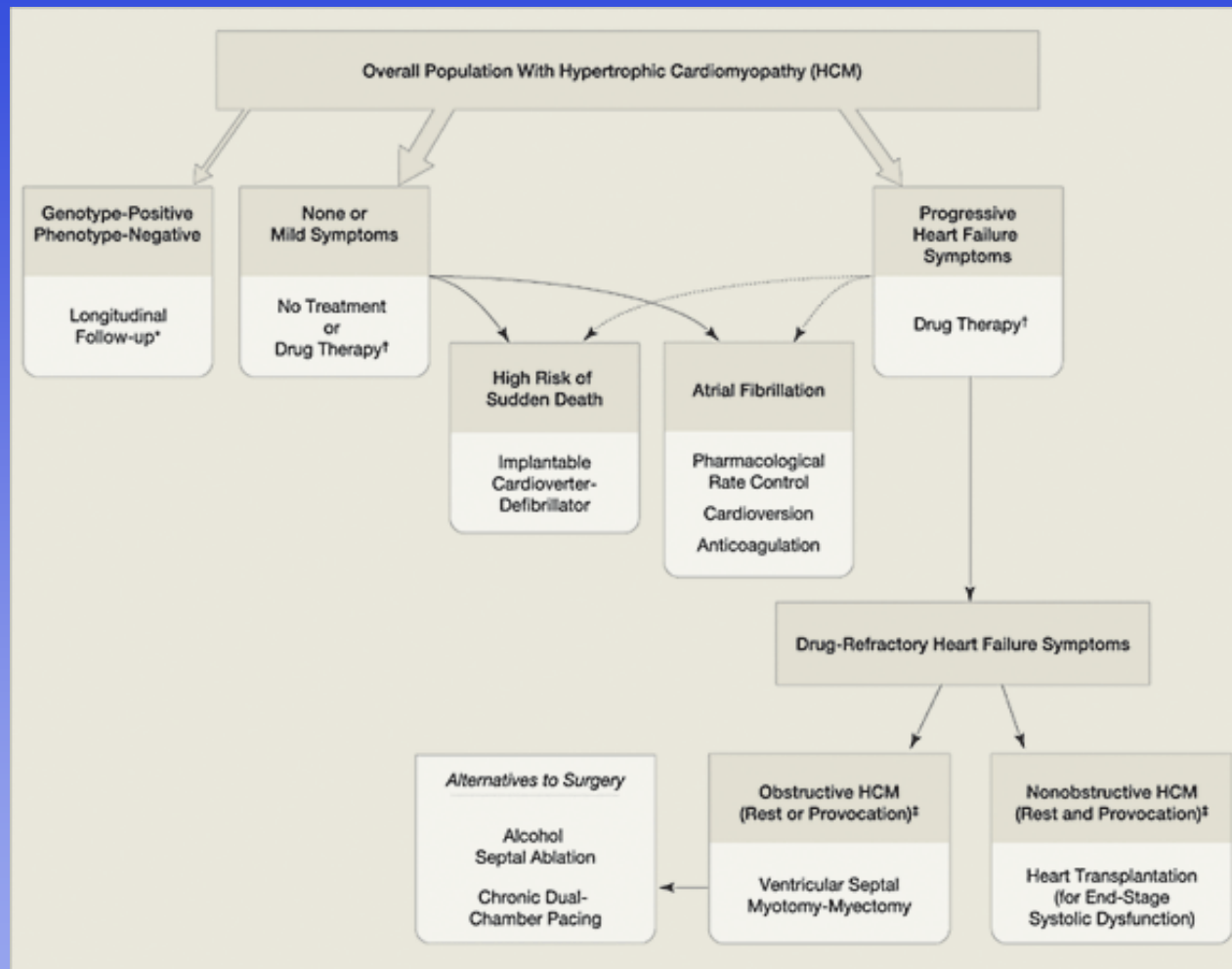


V3



V6





TRATTAMENTO

β -bloccanti o verapamile (se c'è ostruzione meglio la disopiramide)

Diuretici, vasodilatatori e digitale nei pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica

Impianto di defibrillatore nei soggetti ad alto rischio di morte improvvisa

Circa il 5% è candidato ad intervento di miomectomia (refrattari alla terapia farmacologica).

Alcolizzazione del setto

Trapianto per i pazienti con una malattia non ostruttiva e refrattari alla terapia

RISCHIO DI MORTE IMPROVVISA

- Storia familiare di morte improvvisa
- pregresso arresto cardiaco o tachicardia ventricolare spontanea sostenuta
- sincope o lipotimia (legata all'attività fisica, non neurocardiogenica)
- multipli/ripetitivi e prolungati episodio di tachicardia ventricolare all'Holter
- calo pressorio come risposta all'esercizio fisico (in particolare per soggetti <50 aa)
- Spessore della parete ventricolare >30mm
- Soggetti con ipertrofia lieve e mutazione della T troponina

PROGNOSI FAVOREVOLE

(mortalità<1%)

- Non storia familiare di morte improvvisa
- non sintomi o lievi di scompenso congestizio
- non anamnesi di sincope
- non episodi di tachicardia ventricolare
- non marcato gradiente (50mmHg)
- non atriomegalia (diametro<45mm)
- non calo pressorio all'esercizio

BIBLIOGRAFIA

- Cardiovascular disease
NEJM 2003, 349:60-72
- Pathogenesis of diverse clinical pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy
Lancet 2000, 355:58-60
- Hypertrophic cardiomyopathy
JAMA 2002, 287:1308-1320
- The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy
Heart 2001, 86:709-714
- Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathy
Physiol Rev 2002, 82:945-980