

## **CARDIOMIOPATIE A FENOTIPO IPERTROFICO: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E NUOVE TERAPIE”**

**Aldostefano Porcari**

-National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, University College London, Royal Free Hospital, London, United Kingdom

-Centro per la Diagnosi ed il Trattamento delle Cardiomiopatie, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Università di Trieste, Trieste, Italia

-European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Diseases of the Heart-ERN GUARD-Heart, Trieste, Italia

Le cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico sono un gruppo di patologie caratterizzate da alcuni elementi comuni come ad esempio l'incremento degli spessori ventricolari, l'alterazione della funzione diastolica, la dilatazione delle camere atriali, con funzione sistolica generalmente conservata. Questi elementi appartengono al grande capitolo dello scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata tra cui troviamo la cardiopatia ipertrofica sarcomerica. Accanto ad essa è possibile individuare numerose altre forme che si presentano con caratteristiche ecocardiografiche simili, ma che sono causate da processi fisiopatologici differenti, le così dette “fenocopie”.

Gli studi di anatomia patologica hanno identificato diversi substrati tissutali che possono talora anche coesistere e concorrere alla espressività più o meno aggressiva della malattia. Tra i processi principali osservabili in cuori ipertrofici possiamo identificare l'ipertrofia ventricolare con disarray dei cardiomiociti, la presenza di fibrosi tissutale, la riduzione della perfusione a livello capillare con ischemia microvascolare, la presenza di ostruzioni intra-ventricolari o al flusso con produzione di gradiente pressorio, alterazioni nella energetica cellulare, e presenza di deposito e infiltrazione (come nel caso della amiloidosi cardiaca). Tra le tappe irrinunciabili del processo di stratificazione del rischio nei pazienti con cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico vi è la diagnosi eziologica di malattia, la quale fornisce informazioni fondamentali sulla storia naturale del paziente e sulle strategie terapeutiche disponibili per modificarla.

Ad esempio, nel caso della cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica, il rischio principale a cui pensa il Cardiologo è quello della morte aritmica improvvisa. Tuttavia, questo rischio è andato progressivamente riducendosi nel corso del tempo in seguito agli avanzamenti tecnologici e al miglioramento delle capacità diagnostiche, passando da un rischio annuo del 3-6% nelle corti storiche, ad uno del 1.5-2% nelle corti più recenti prima dell'introduzione di interventi specifici, ad un rischio annualizzato di 0.5% nell'epoca contemporanea della settomiectomia, del defibrillatore impiantabile e del trapianto cardiaco. Alcuni recenti studi di popolazione hanno dimostrato come il problema della morte improvvisa sia più rilevante nelle prime decadi di vita, mentre a partire dai sessant'anni le curve attuariali di rischio dei pazienti si approssimano a quelle della popolazione generale. Questo fenomeno è legato ad un effetto di "rischio competitivo" associato all'invecchiamento, ovvero alla maggiore probabilità di morire in conseguenza di altre malattie rispetto alla cardiomiopatia ipertrofica nell'età più avanzata. L'American Heart Association (AHA) e la European Society of Cardiology (ESC) hanno proposto degli approcci differenti per stimare questo rischio e personalizzare la decisione di impiantare un defibrillatore automatico per la prevenzione primaria della morte aritmica improvvisa. La scuola americana ha adottato un approccio per criteri di alto rischio in cui l'impianto del defibrillatore è considerato ragionevole (Classe IIa) in presenza di almeno un criterio tra: storia familiare di morte cardiaca improvvisa, spessori ventricolari estremi, sincope non spiegata, aneurisma apicale e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro <50%. Al contrario, la scuola europea ha adottato un approccio multi-parametrico che consente la stima del rischio nel singolo paziente, attraverso un calcolatore che attribuisce a ciascuno dei parametri un coefficiente e una quota di rischio. Questo permette di definire tre scenari a diverso rischio di morte aritmica:

- Rischio basso (inferiore al 4% a 5 anni), in cui non vi è indicazione ad impianto di defibrillatore;
- Rischio intermedio (tra 4% e <6% a 5 anni), in cui valutare l'impianto del defibrillatore;
- Rischio elevato (pari o superiore a 6% a 5 anni), in cui l'impianto di defibrillatore è raccomandato.

Questo calcolatore è molto accurato nella definizione del basso rischio e nella definizione dell'alto rischio, mentre esiste un'area grigia del rischio intermedio che richiede un'ulteriore valutazione per supportare decisioni cliniche. Tra i parametri considerati dal calcolatore non rientrano alcuni fattori divenuti importanti nel rischio di morte aritmico come ad esempio la percentuale di fibrosi valutata con risonanza magnetica (ancora limitata nell'uso clinico

dall'eterogeneità nella valutazione del *late gadolinium enhancement* tra diversi laboratori), la presenza di aneurismi apicali (spesso presente nelle forme con gradiente medio ventricolare) e l'importanza del genotipo e della presenza delle doppie mutazioni. Proprio questi elementi possono pertanto essere utilizzati all'interno del campo grigio del rischio intermedio per decidere se il profilo di rischio del nostro paziente è "intermedio alto" o "intermedio basso", con ciò che ne consegue in termini di decisioni all'impianto di defibrillatore.

Dobbiamo però ricordare che esistono alcuni limiti all'applicazione del calcolatore della scuola europea per la stima del rischio di morte improvvisa. Non è possibile utilizzarlo in presenza di un'età inferiore a 16 anni, nelle fenocopie di cardiomiopatia ipertrofica (es. Anderson-Fabry, amiloidosi), in pazienti che sono atleti d'élite, ed in pazienti già sottoposti a intervento di settomictomia e/o ablazione alcolica del setto. È possibile, inoltre, fare alcune considerazioni in merito alla struttura del calcolatore di rischio. Questo prevede l'impiego di parametri continui (es. età o spessore ventricolare massimo) e di parametri categorici (es. sincope sì o sincope no). Mentre il rischio conferito dal parametro continuo è stimato in modo più omogeneo, poiché per ogni unità nella variazione del parametro il rischio aumenta proporzionalmente al coefficiente cui è associato (es. maggiore spessore ventricolare si associa a maggior rischio), il rischio conferito dai parametri categorici ha un effetto *tutto o nulla*, lasciando un'area di soggettività nella stima del rischio. Ad esempio, un episodio sincopale riferito da un paziente ad una visita di controllo, con tutti i limiti e le informazioni poco accurate che questo nella pratica clinica può comportare, potrebbe essere considerato da alcuni medici come un episodio spiegato da fattori concomitanti, da altri invece come una sincope non spiegata (che concorrerebbe in modo significativo ad incrementare il rischio calcolato per il paziente). Infine, esistono dei pazienti che presentano delle caratteristiche "estreme" come ad esempio un'età superiore agli ottant'anni, un gradiente del tratto di efflusso sinistro pari o superiore a 155 mmHg, uno spessore ventricolare massimo superiore a 35 mm e un diametro antero-posteriore dell'atrio sinistro superiore a 67 mm. Analizzando le popolazioni incluse negli studi derivativi dello score di rischio europeo, queste caratteristiche erano presenti in una percentuale attorno al 5% dei pazienti. Pertanto, l'accuratezza del calcolatore europeo per la stima del rischio è fortemente limitata quando applicato a pazienti con una o più di queste caratteristiche "estreme".

Alcuni studi hanno confrontato l'approccio della scuola americana con quello della scuola europea dimostrando come la scuola americana ha adottato dei criteri con elevata sensibilità per l'impianto (basta un fattore di rischio per essere considerati candidabili all'impianto di

defibrillatore), mentre la scuola europea ha adottato criteri con elevata specificità (sono necessari diversi fattori per raggiungere un rischio sufficiente a considerare il paziente per l'impianto di defibrillatore). Il risultato netto è che, a parità di numero di pazienti valutati, l'applicazione dei criteri americani comporta l'impianto di un numero di defibrillatori decisamente più elevato rispetto all'applicazione dei criteri europei. Questo comporta anche una riflessione più generale sul tema dell'impianto di un device cardiaco che potrebbe non intervenire mai in maniera appropriata e non salvare mai una vita, ma che potrebbe invece determinare in fase peri-procedurale o nel tempo il danneggiamento dei lembi della valvola tricuspide con sviluppo o peggioramento di una insufficienza valvolare pre-esistente, l'incremento del rischio di infezioni di tasca e di endocardite, il verificarsi di alcuni problemi strutturali (es. dislocazione o rottura dell'elettrocattetero) e l'erogazione di terapie inappropriate.

In anni recentissimi, la principale rivoluzione terapeutica nel campo della cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica è legata al mavacamten, un inibitore allosterico della miosina in grado di ridurre la contrattilità del miocardio. Guardata da un punto di vista energetico, la cardiopatia ipertrofica è un modello di elevato dispendio energetico che si traduce in una funzione sistolica superiore alla norma. Questa elevata efficienza richiede di pagare nel lungo termine il prezzo dello sviluppo della fibrosi tissutale, della riduzione della contrattilità e dello scompenso cardiaco con evoluzione dilatativo-ipocinetica. L'impiego di farmaci in grado di ridurre la contrattilità cardiaca è da sempre stato il pilastro della terapia della cardiomiopatia ipertrofica, in particolare con gradiente ostruttivo. L'uso di mavacamten per il trattamento proprio della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva è stato recentemente esplorato nel trial EXPLORER-HCM che ha arruolato 251 pazienti con un gradiente ventricolare di almeno 50 mmHg, con scompenso cardiaco sintomatico in classe NYHA II e III. I pazienti sono stati randomizzati con schema 1:1 a placebo o mavacamten (iniziato alla dose di 5 mg e poi progressivamente titolato) per 30 settimane. L'endpoint primario era di tipo funzionale, esplorato con il test da sforzo con consumo di ossigeno: incremento VO<sub>2</sub> di picco di almeno 1.5 mL/kg/min & miglioramento di almeno 1 classe NYHA, oppure, incremento VO<sub>2</sub> di picco di almeno 3.0 mL/kg/min in assenza di peggioramento della classe NYHA. La terapia si è dimostrata ragionevolmente sicura e ben tollerata con tassi di interruzione del trattamento inferiori al 3%. Circa il 70 - 80% dei pazienti ha migliorato il proprio stato funzionale di una classe NYHA. Il trattamento con mavacamten ha migliorato i parametri funzionali esplorati dall'endpoint primario e prodotto alcuni risultati desiderati e particolarmente interessanti. Ad esempio, nel braccio di trattamento si è osservata una riduzione del gradiente ventricolare pari a 30-35 mmHg a partire da quattro settimane

dall'inizio della terapia. Questo effetto così importante sul gradiente si è verificato a fronte di una riduzione davvero modesta della frazione d'eiezione calcolata all'ecocardiogramma. Sulla scorta dei risultati di questo studio il mavacamten è stato inserito all'interno di linee guida per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva in classe IIa. Attualmente sono in corso altri studi clinici che indagano l'impiego della molecola nel contesto della forma non ostruttiva. Sebbene non siano disponibili dati sulla efficacia di questa terapia su endpoint hard, le evidenze attualmente disponibili rendono mavacamten una terapia molto promettente e suggeriscono la necessità di studi clinici dedicati per esplorarne ulteriormente l'efficacia rispetto a mortalità globale, mortalità cardiovascolare, morte cardiaca aritmica improvvisa e sviluppo di scompenso cardiaco.

In conclusione, il panorama della stratificazione del rischio nelle cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico è cambiato significativamente nel tempo e, accanto al rischio della morte aritmica improvvisa, il Cardiologo deve confrontarsi oggi con la sfida della gestione dello scompenso cardiaco, dell'ottimizzazione della terapia farmacologica ed elettrica, del trattamento delle sindromi aritmiche e delle valvulopatie, e con la lunga aspettativa di vita dei pazienti. Siamo nell'epoca della medicina di precisione e dello sviluppo di farmaci in grado di agire a livello molecolare, sul meccanismo fisiopatologico di malattia, come osservato nel caso di mavacamten e con i farmaci per il trattamento dell'amiloidosi cardiaca da transtiretina (tafamidis, acoramidis, vutrisiran). È una stagione nuova, tutta da scoprire.