LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI: TRA GENETICA E AMBIENTE

Dr.ssa Roberta Giansante
Dr.ssa Maria Minelli

«La genetica oggi, fra malattia infettiva e malattia cronico degenerativa» -16 Marzo 2024

Prima parte

LE CARDIOMIOPATIE

Seconda Parte

LE VASCULOPATIE

GENETICA DELLE CARDIOMIOPATIE

Dr.ssa Roberta Giansante

Pescara, 16/03/2024

CARDIOMIOPATIA: DEFINIZIONE

UNA CARDIOMIOPATIA È DEFINITA COME:

"Un disturbo del miocardio in cui il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale, in assenza di malattia coronarica, ipertensione, malattia valvolare o cardiopatia congenita sufficiente a causare l'anomalia miocardica osservata". [1]

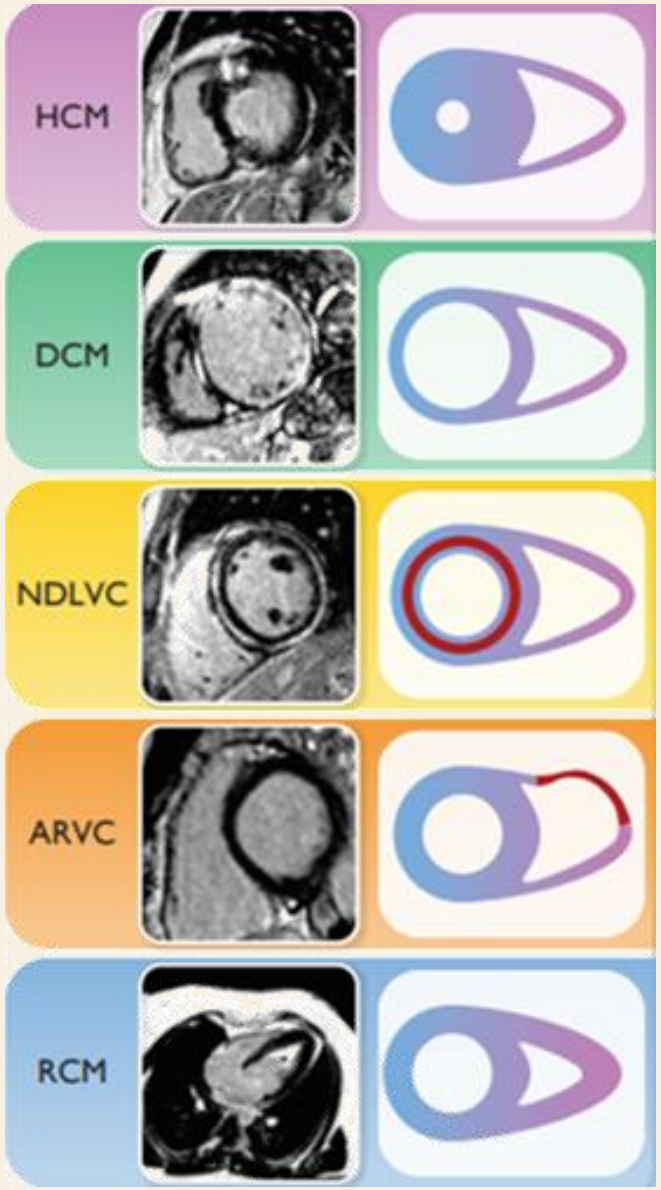
1. ***2023 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of cardiomyopathies***. Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC).

CARDIOMIOPATIA:CLASSIFICAZIONE

I TRATTI MORFOLOGICI E FUNZIONALI UTILIZZATI PER DESCRIVERE I FENOTIPI DELLA CARDIOMIOPATIA SONO:

CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE
Ipertrofia ventricolare: sinistra e/o destra
Dilatazione ventricolare: sinistra e/o destra
Cicatrice ventricolare non-ischemica e sostituzione fibro-adiposa
CARATTERISTICHE FUNZIONALI
Disfunzione ventricolare sistolica (globale, regionale)
Disfunzione ventricolare diastolica

CLASSIFICAZIONE MORFOLOGICA E FUNZIONALE:



CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

CARDIOMIOPATIA VENTRICOLARE SINISTRA NON DILATATIVA

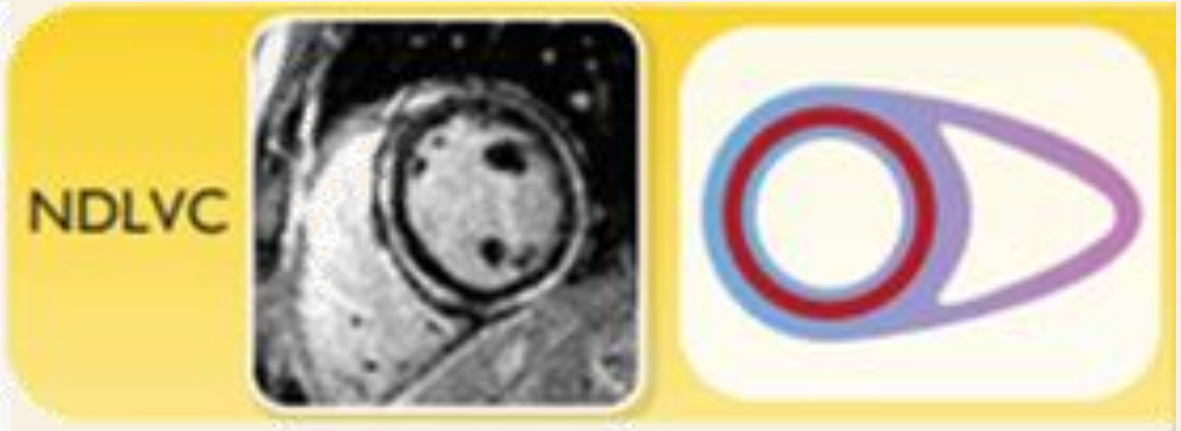
CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA

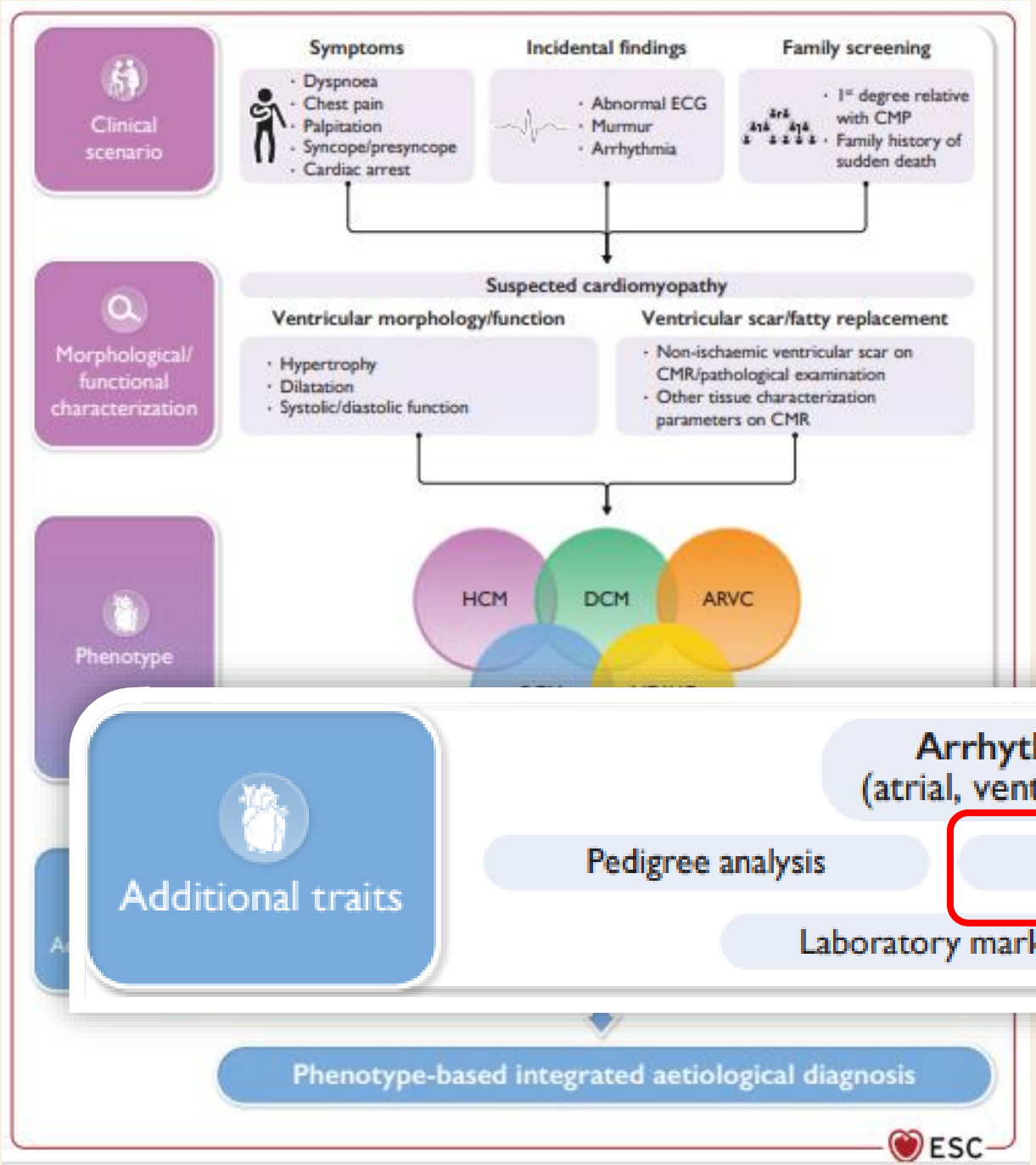
CARDIOMIOPATIA VENTRICOLARE SINISTRA NON DILATATIVA

NUOVO FENOTIPO

Presenza di anomalie della cinesi parietale o cicatrice ventricolare sinistra non ischemica in ASSENZA di dilatazione del Ventricolo Sinistro



WORKFLOW PER LA DIAGNOSI CLINICA DELLE CARDIOMIOPATIE



EPIDEMIOLOGIA DELLE CARDIOMIOPATIE

Cardiomyopathy phenotype	Adults	Children
HCM	Prevalence: 0.2%[26–33]	Childhood incidence: 0.002–0.005%[34–36] Childhood prevalence: 0.029%[36]
DCM	Prevalence: 0.036–0.400%[25,37]	Childhood incidence: 0.003–0.006% Childhood prevalence: 0.026%[36] Infantile incidence: 0.038–0.046%[34–36,38]
NDLVC	To be determined	To be determined
ARVC	Prevalence: 0.078%[39–41]	Very rare in infancy and early childhood; to be determined in older children and adolescents
RCM	Rare	Childhood incidence: 0.0003%[34]

© ESC 2023

FATTORI CHE INFLUENZANO I DATI EPIDEMIOLOGICI:

- L'espressività variabile di una cardiomiopatia nel corso della vita;
- La distribuzione geografica delle varianti **genetiche** nelle diverse popolazioni, etnie, regioni e paesi;
- La complessità dei criteri diagnostici per alcune condizioni, come la ARVC.

GENETICA DELLE CARDIOMIOPATIE

Cardiomyopathy phenotype		AD	AR	X-linked	Matrilineal
HCM	Sarcomeric	X			
	Anderson–Fabry			X	
	Danon			X	
	TTR amyloidosis	X			
	RASopathy	X	(X)		
	Friedreich ataxia		X		
	Mitochondrial				
	Mitochondrial DNA				X
	Nuclear DNA	X	X	X	
DCM	*LMNA*	X			
	RBM20	X			
	Sarcomeric	X			
	Dystrophin			X	
	Emerin			X	
	Barth syndrome			X	
	Mitochondrial				
	Mitochondrial DNA				X
	Nuclear DNA	X	X	X	
NDLVC	*LMNA*	X			
	DES	X	X		
	FLNC	X			
	PLN	X			
	TMEM43	X			
	RBM20	X			
ARVC	*PLN*	X			
	Desmosomal	X	X		
	TMEM43	X			
RCM	Sarcomeric	X			
	DES	X	X		
	FLNC	X			
	BAG3	X			
	RASopathy	X	(X)		

Circa il 40% delle HCM e il 30% delle DCM sono GENETICHE!

Le forme genetiche mostrano diverse modalità di ereditarietà, la più comune è quella

AUTOSOMICA DOMINANTE, ma esistono anche forme AUTOSOMICHE RECESSIVE, X-LINKED e MITOCONDRIALI

LA GENETICA DELLE CARDIOMIOPATIE

ETEROGENEITA' GENETICA:

Diverse varianti in diversi geni possono causare lo stesso fenotipo

PENETRANZA INCOMPLETA CORRELATA ALL'ETÀ

ESPRESSIVITA' VARIABILE

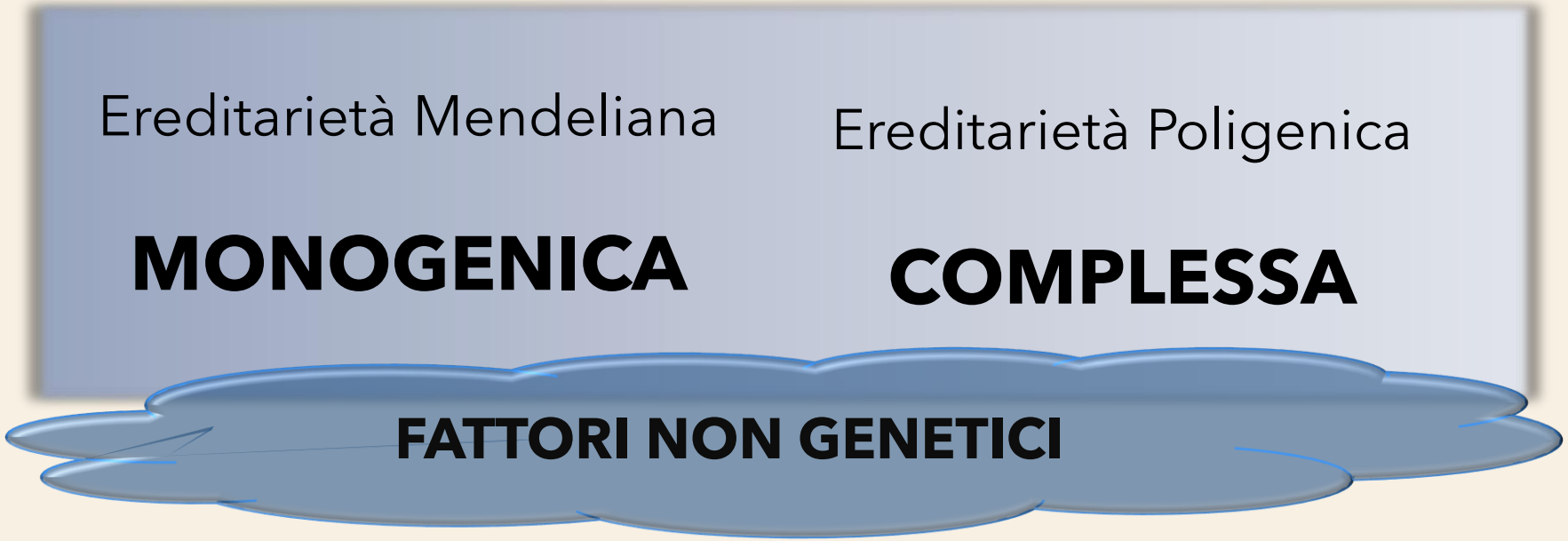
Non tutti i soggetti portatori di una variante manifestano la malattia e, tra quelli che lo fanno, esiste un'ampia variabilità nell'età di esordio e nella gravità della malattia!

Questa variabilità è dovuta anche a:

- Contributo aggiuntivo di natura **non genetica** (clinici, ambientali);
- **Coereditarietà** di altri fattori genetici.

LA GENETICA DELLE CARDIOMIOPATIE

Le cardiomiopatie presentano una **EREDITARIERA' GENETICA COMPLESSA**, con forme mendeliane da un lato e forme altamente poligeniche dall'altro. Le varianti si sovrappongono tra di loro modulando **penetranza** ed **espressività** della malattia

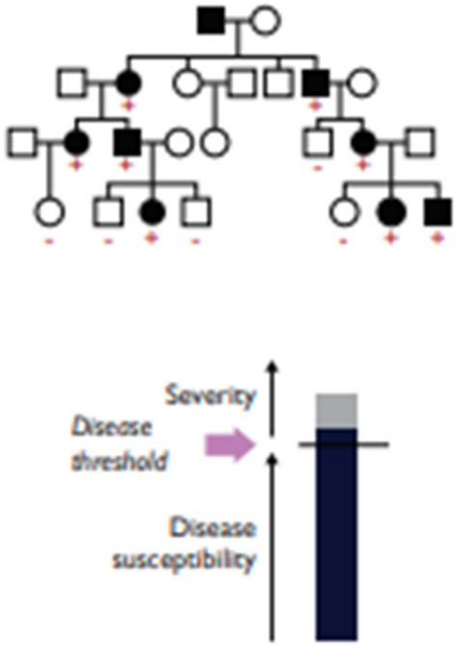


COMORBIDITA' E FATTORI DI RISCHIO

Fumo,
Consumo di alcol
BMI elevato
Sedentarietà
Ipertensione
Diabete mellito di tipo 2
Iperlipidemia
Insufficienza renale
Malattia polmonare cronica ostruttiva
Cardiopatia valvolare
Anemia

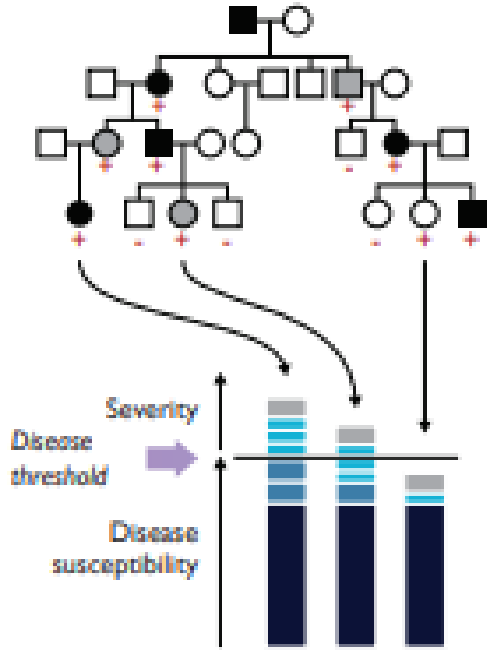
Panel A

Autosomal dominant with complete penetrance



Panel B

Autosomal dominant with incomplete penetrance and variable severity/expressivity

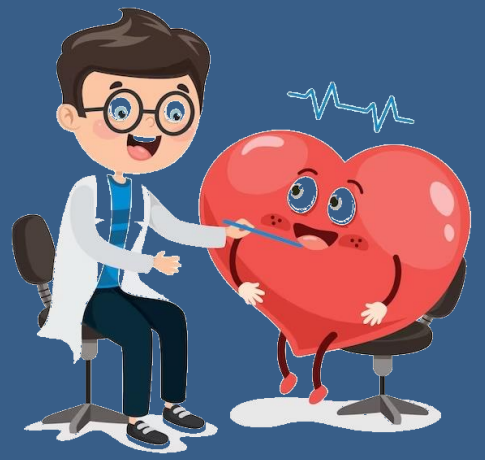


Panel C

Sporadic presentation (negative family history)

Low familial aggregation

IL TEST GENETICO NELLE CARDIOMIOPATIE



- Il test genetico è ormai parte integrante della gestione clinica del paziente affetto
- I test di primo livello si concentra sui geni fortemente associati al fenotipo presentato. Se i test iniziali NON rivelano una causa, ma il sospetto di una causa monogenica rimane elevata, si può effettuare un ulteriore sequenziamento
- Una volta stabilita una causa genetica nel probando, allora gli altri membri della famiglia possono sottoporsi al test

IL TEST GENETICO NELLE CARDIOMIOPATIE

UTILITA' DEL TEST GENETICO NEI PAZIENTI:

DIAGNOSI: la diagnosi è **CLINICA** ma i test genetici possono aiutare nella diagnosi dei casi LIMITE nei quali la clinica non è chiara.

PROGNOSI: la diagnosi genetica può fornire informazioni prognostiche. Ad esempio, la Cardiomiopatia Dilatativa causata delle varianti in LMNA ha un prognosi avversa che richiede una sorveglianza più frequente e l'impianto di un ICD;

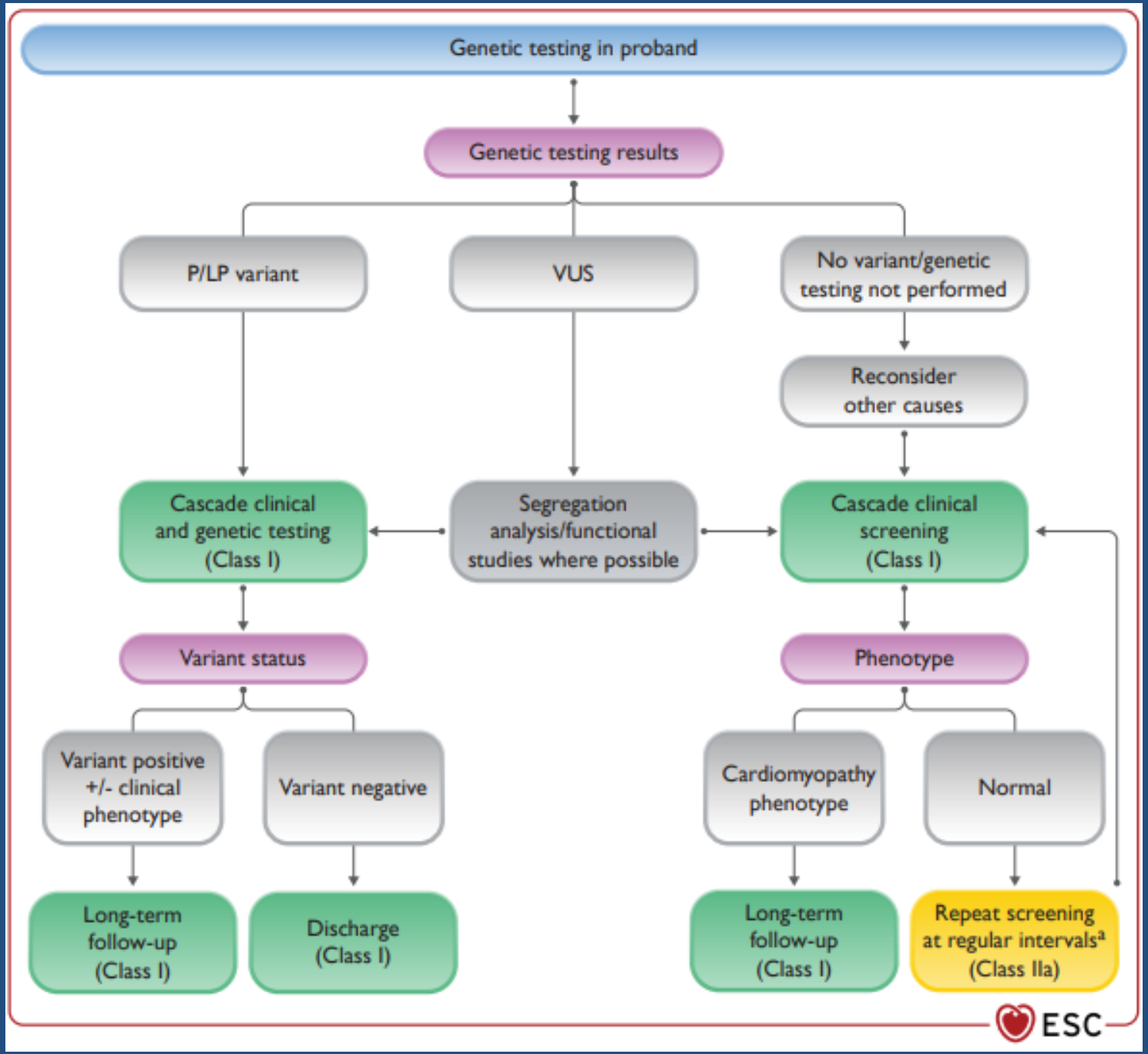
TERAPIA: la diagnosi genetica può guidare la scelta della terapia. Un numero crescente di trattamenti sono in fase di sperimentazione per uno specifico sottotipo molecolare di cardiomiopatia;

IL TEST GENETICO NELLE CARDIOMIOPATIE

UTILITA' DEL TEST GENETICO NEI FAMILIARI:

Le cardiomiopatie presentano una penetranza incompleta e legata all'età, con grande variabilità, per cui è difficile identificare clinicamente quei parenti che sono **NON** a rischio di sviluppare cardiomiopatia.

I test genetici possono eliminare questa incertezza: un individuo che non è portatore della variante genetica può essere rassicurato e dimesso senza una particolare sorveglianza, mentre un individuo portatore di una variante patologica **DEVE** essere seguito da vicino e potenzialmente trattato precocemente.


Genetic testing in proband
Genetic testing results
P/LP variant
VUS
No variant/genetic testing not performed
Reconsider other causes
Cascade clinical and genetic testing (Class I)
Segregation analysis/functional studies where possible
Cascade clinical screening (Class I)
Variant status
Phenotype
Variant positive +/- clinical phenotype
Variant negative
Cardiomyopathy phenotype
Normal
Long-term follow-up (Class I)
Discharge (Class I)
Long-term follow-up (Class I)
Repeat screening at regular intervals[a] (Class IIa)
ESC

LE CARDIOMIOPATIE: UN COMPENDIO DI GENETICA MEDICA

Da forme MONOGENICHE a quelle COMPLESSE fino alle NON-GENETICHE;

Tutti i tipi di ereditarietà: Autosomica Dominante, Recessiva, X-linked, mitocondriale;

Tutte le età di insorgenza: dall'infanzia alla vecchiaia;

Tutti i tipi di presentazione: isolata, sindromica, sistemica e multiorgano.

Prima parte

LE CARDIOMIOPATIE

Seconda parte

LE VASCULOPATIE

GENETICA DELLE VASCULOPATIE

Dr.ssa Maria Minelli

Pescara, 16/03/2024

INTRODUZIONE

PATOLOGIE DEI VASI DI MEDIO/GRANDE CALIBRO

- Colpiscono l'aorta e le sue branche principali, le arterie viscerali maggiori e le loro diramazioni
- Quelle genetiche sono principalmente legate a malattie del tessuto connettivo
- Le manifestazioni cliniche includono aneurismi diffusi, con rischio di rottura e conseguente rischio mortale

PATOLOGIE DEI VASI CEREBRALI DI PICCOLO CALIBRO

- Colpiscono le piccole arterie, le arteriole, le venule ed i capillari
- 15-26% degli ictus ischemici, 1-5% dei casi condizioni MONOGENICHE
- Le manifestazioni cliniche includono ictus ischemico od emorragico, declino cognitivo lentamente progressivo, disabilità motoria
- Markers tipici alla RM (microsanguinamenti, iperintensità della sostanza bianca..)

PERCHÉ È IMPORTANTE LA DIAGNOSI GENETICA?

EVITARE errori diagnostici che possono portare a trattamenti inappropriati o procedure mediche potenzialmente dannose

OFFRIRE:

- specifiche misure preventive
- adeguata consulenza genetica ai familiari a rischio

PROPORRE una valutazione globale specifica (manifestazioni associate)

IMPOSTARE follow-up specifico

CONSENTIRE la partecipazione alla ricerca clinica ed ad eventuali trials clinici specifici (editing genomico..)

QUAL È L'ITER DA SEGUIRE?

COSA VALUTARE IN AMBULATORIO/REPARTO?

- Sintomi e segni sistemici di malattie ereditarie del connettivo
- Altre anomalie arteriose, attuali o pregresse
- Altre manifestazioni neurologiche
- Accurata storia familiare

QUANDO RICHIEDERE UNA CONSULENZA GENETICA?

Ad oggi criteri non ancora univocamente definiti, tuttavia da valutare in presenza di:

- Storia familiare
- Dissecazioni/aneurismi in altri distretti arteriosi
- Esordio giovanile in assenza di chiari fattori di rischio
- Segni/sintomi di malattia ereditaria del connettivo

PATOLOGIE DEI VASI DI MEDIO/

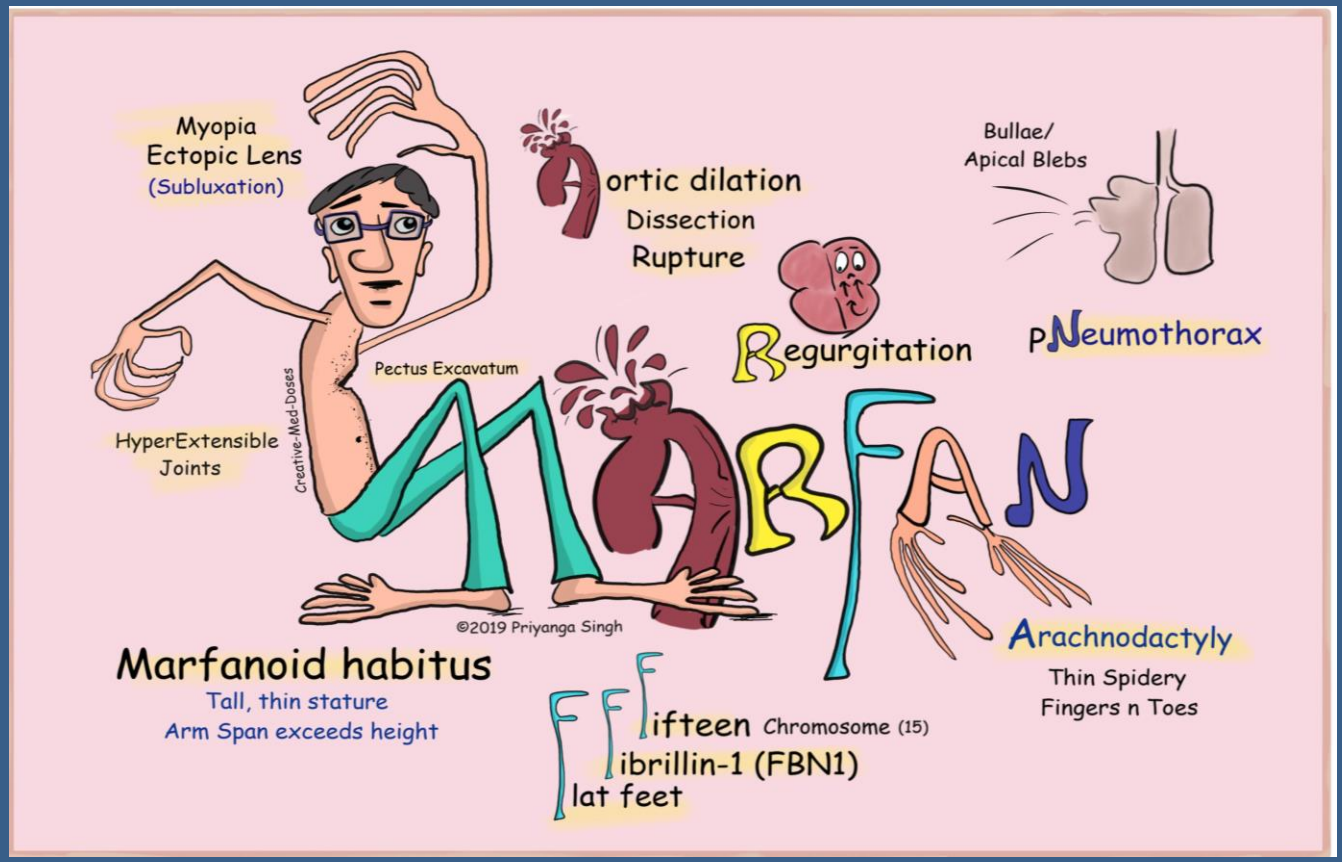
GRANDE CALIBRO

PATOLOGIE DEI VASI CEREBRALI

DI PICCOLO CALIBRO

SINDROME DI MARFAN

- È una **malattia sistemica** del tessuto connettivo con un elevato grado di variabilità clinica ed alta penetranza
- La maggiore **morbilità e mortalità** precoce nella sindrome di Marfan riguarda il sistema cardiovascolare



SINDROME DI MARFAN

La **diagnosi**, secondo i ***criteri di Ghent***, avviene:

In assenza di storia familiare di sindrome di Marfan:

1.con uno Z-score della radice aortica maggiore o uguale a 2,00 ED ectopia lentis

2.con uno Z-score della radice aortica maggiore o uguale a 2,00 E una mutazione del gene FBN1

3.con uno Z-score della radice aortica maggiore o uguale a 2,00 E uno score sistemico di 7 o più punti

4.con ectopia lentis E una mutazione del gene FBN1 in presenza di patologia aortica documentata

In presenza di storia familiare, se presente:

1.Ectopia lentis

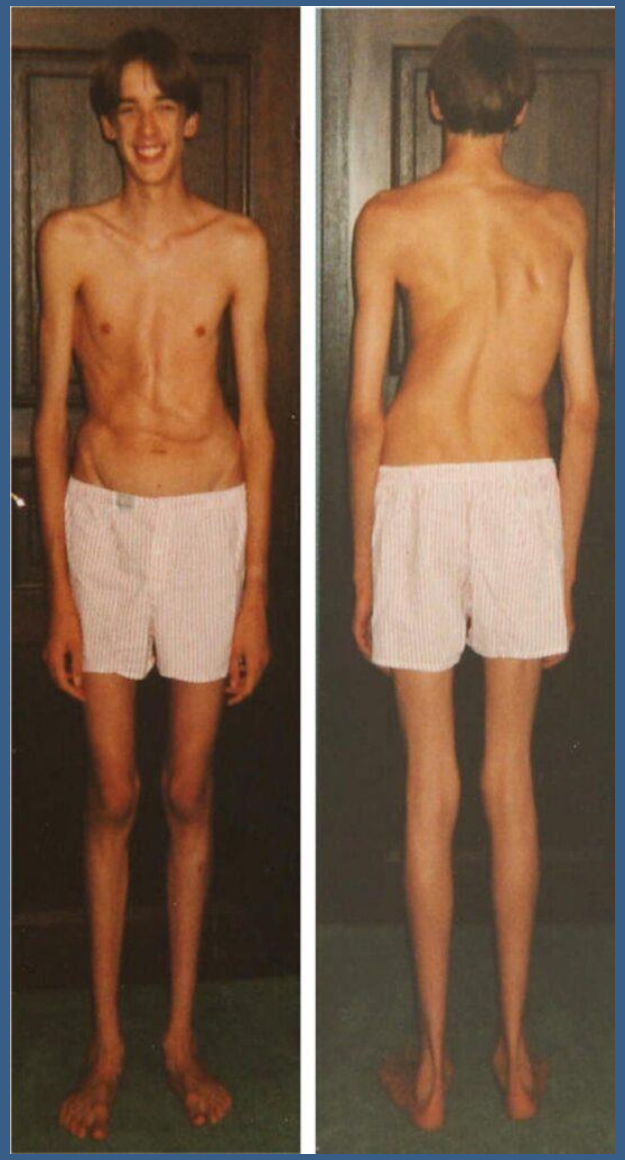
2.Score sistemico di 7 o più punti

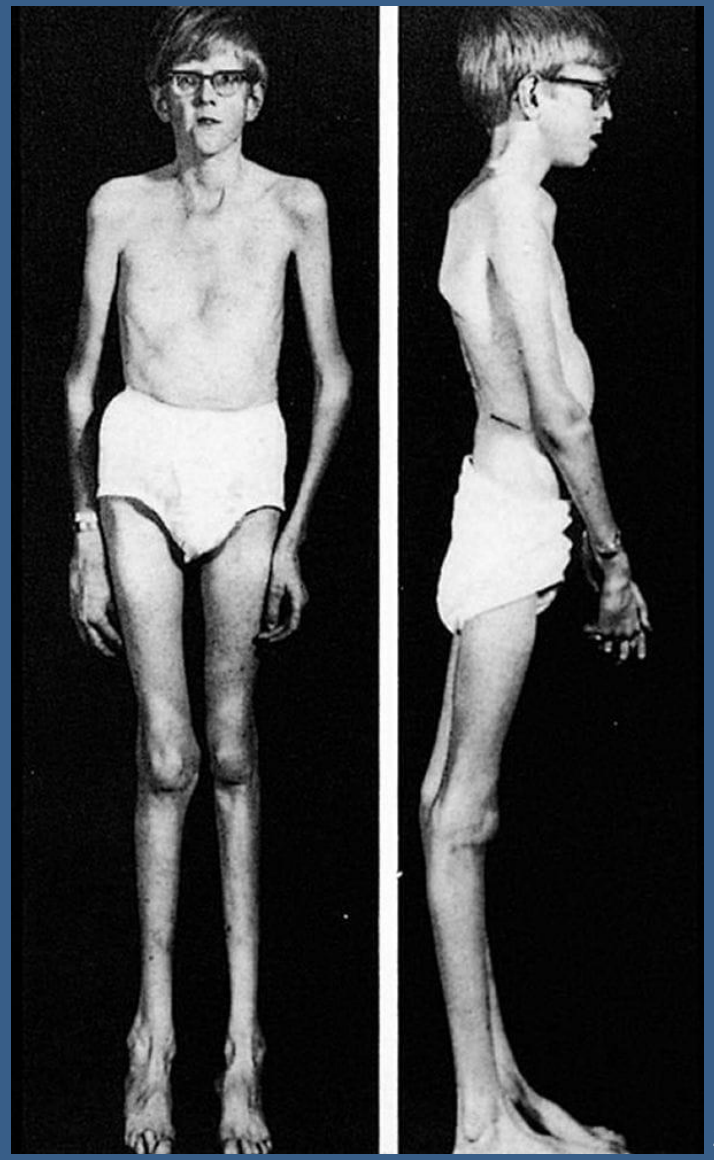
3.Z-score della radice aortica maggiore o uguale a 2,00

SINDROME DI MARFAN

- È ereditata con modalità **autosomica dominante**
- Ogni figlio di un individuo affetto ha una probabilità del **50%** di ereditare la variante e quindi la malattia
- Una volta identificata la variante patogenetica in un membro della famiglia affetto, sono possibili i **test prenatali** per una gravidanza a rischio elevato e la **PGT**
- **Follow up annuale** (misurazione di parametri staturo-ponderale ad ogni visita, visita oculistica, ecocardiogramma)
- **Agenti/circostanze da evitare**: sport di contatto e competitivi, farmaci decongestionanti, antibiotici fluorochinolonici, antipertensivi, triptani
- **Esenzione per malattia rara RN1320**
- Associazione sindrome di Marfan: **https://www.marfan.it/**

SINDROME DI MARFAN





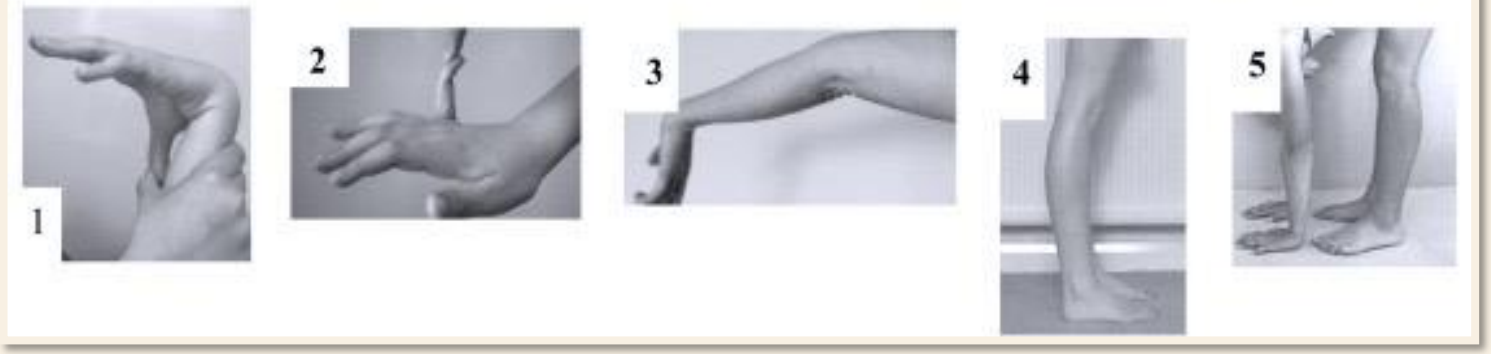
SINDROME DI EHLERS-DANLOS

- È una malattia ereditaria del connettivo caratterizzata da **iperestensibilità** e fragilità cutanea soprattutto in determinate aree, facilità alla formazione di lividi, **cicatrici atrofiche** e **ipermobilità generalizzata delle articolazioni (GJH)**
- **13** sottotipi**, 29** geni
- A volte lieve ipotonia muscolare e affaticamento, ritardo dello sviluppo motorio, **alterazioni scheletriche** (scoliosi, deformità del petto, alluce valgo, piede piatto)
- Le complicanze principali possono comprendere distorsioni e **lussazioni/sublussazioni**
- Aneurismi di grandi vasi e dissecazioni sono stati segnalati in alcuni soggetti affetti, soprattutto in quei casi di tipo vascolare

SINDROME DI EHLERS-DANLOS

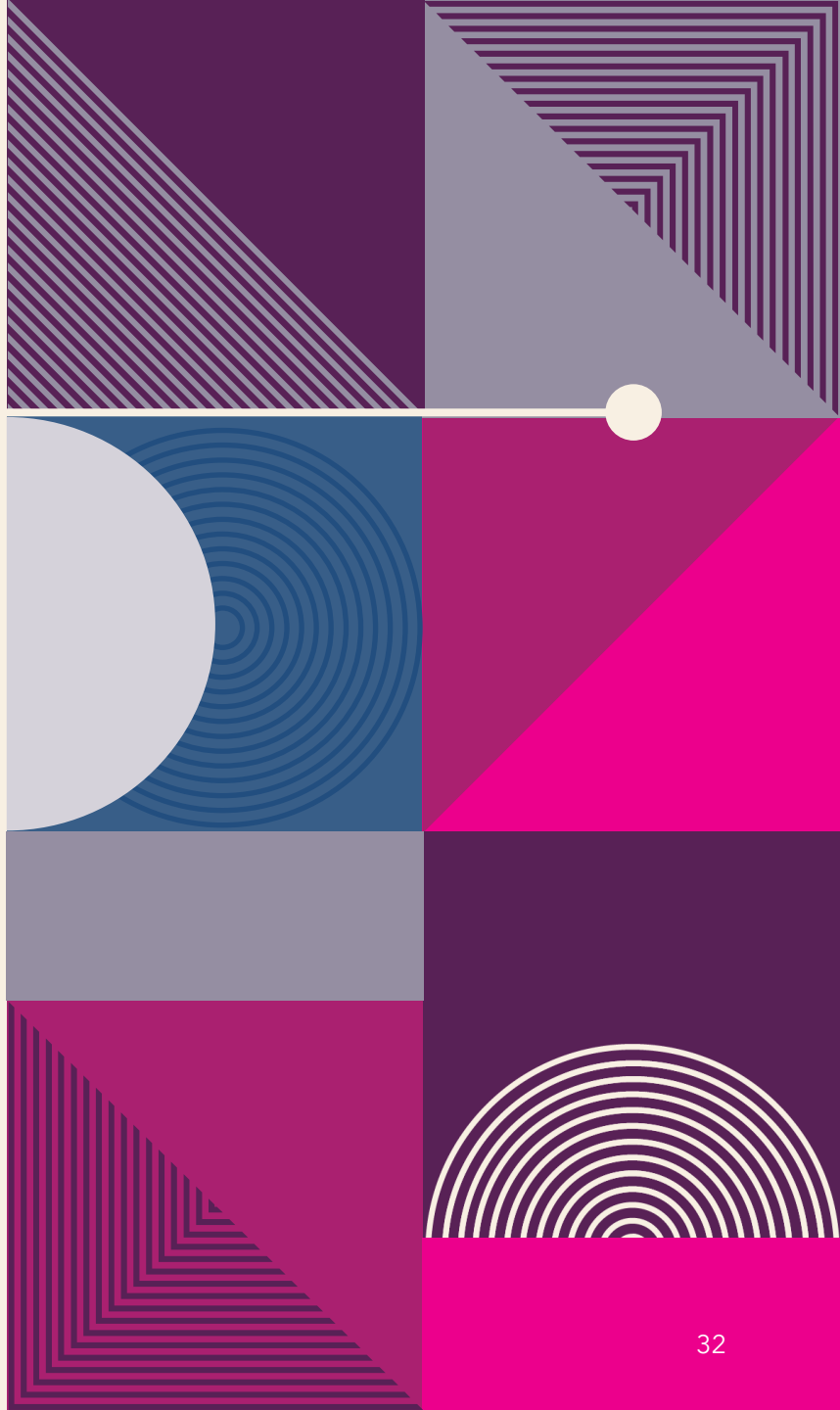
La diagnosi della **forma classica** viene stabilita in un probando con caratteristiche cliniche (***punteggio di Beighton***) **e** una variante patogenetica eterozigote in COL1A1, COL5A1 o COL5A2 ai test genetici molecolari

Beighton score	Left side	Right side
1. Passively touch the forearm with the thumb, while flexing the wrist	1	1
2. Bend the little finger back to ≥ 90°	1	1
3. Hyperextension of the elbows greater than or equal to 10°	1	1
4. Knees hyperextension greater than or equal to 10°	1	1
5. Touching the floor with the palms of the hands when reaching down without bending the knees	1	
Total	/9	

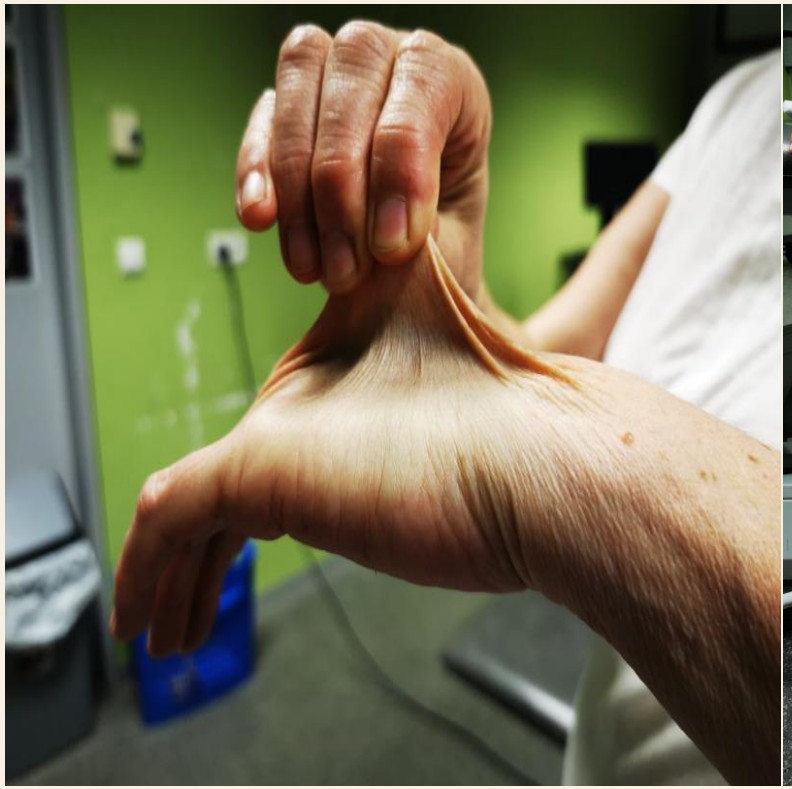


SINDROME DI EHLERS-DANLOS

- **Follow up clinico** costante ed **ecocardiogramma annuale** in presenza di dilatazione aortica e/o prolasso della valvola mitrale
- L'EDS viene ereditata con diverse modalità (AD, AR) in base al gene interessato
- Ricerca della variante patogenetica correlata alla cEDS in un membro della famiglia affetto, sono possibili test genetici prenatali e preimpianto
- **Associazione EDS: https://www.aised.it/**
- **Esenzione per malattia rara RN0330**



SINDROME DI EHLERS-DANLOS



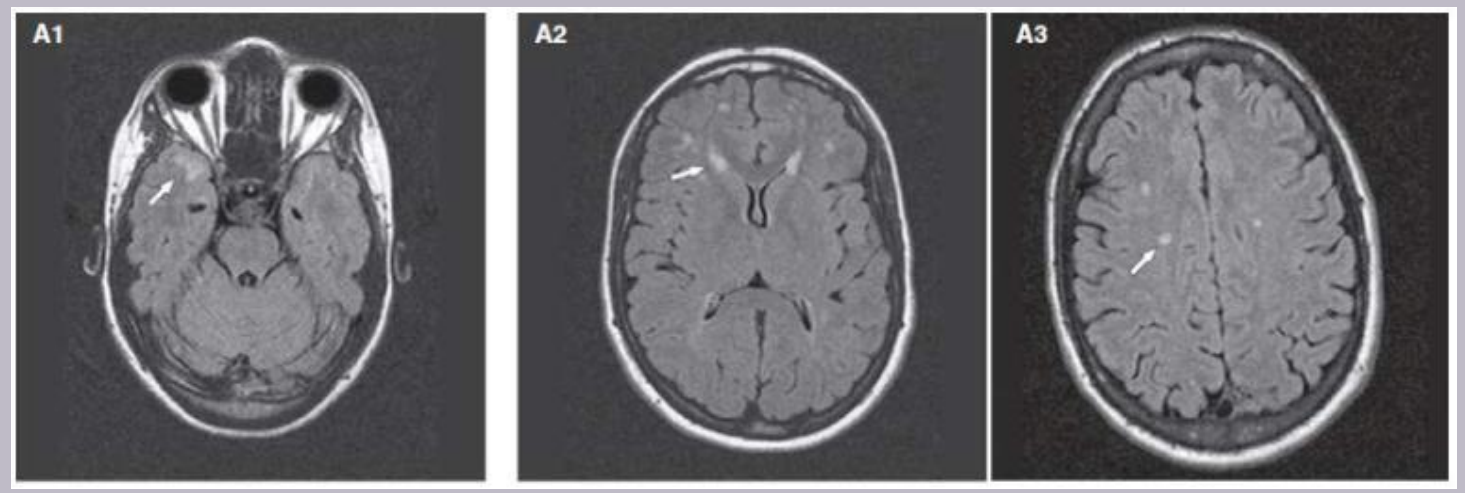
PATOLOGIE DEI VASI DI MEDIO/ GRANDE CALIBRO

PATOLOGIE DEI VASI CEREBRALI DI PICCOLO CALIBRO

CADASIL

(ARTERIOPATIA CEREBRALE AUTOSOMICA DOMINANTE CON INFARTI SOTTOCORTICALI E LEUCOENCEFALOPATIA)

È caratterizzata da esordio in età adulta di **ictus ischemico ricorrente**, declino cognitivo fino alla demenza, storia di emicrania con aura, disturbi dell'umore, apatia, **iperintensità simmetrica e progressiva della sostanza bianca**, che spesso coinvolge i lobi temporali anteriori e le capsule esterne, microsanguinamenti cerebrali e infarti sottocorticali al neuroimaging



CADASIL

(ARTERIOPATIA CEREBRALE AUTOSOMICA DOMINANTE CON INFARTI SOTTOCORTICALI E LEUCOENCEFALOPATIA)

- La diagnosi di CADASIL viene stabilita mediante l'identificazione di una variante patogenetica nel gene **NOTCH3** o tramite rilevamento di risultati caratteristici mediante analisi microscopica ed immunoistochimica di biopsia cutanea

- È ereditata con modalità **autosomica dominante**: tuttavia, la mancanza di un'apparente storia familiare non preclude la diagnosi (spesso confusa con altre diagnosi)

- Possibilità di ricerca mutazione nota con test a cascata e di test prenatali e PGT

CADASIL

(ARTERIOPATIA CEREBRALE AUTOSOMICA DOMINANTE CON INFARTI SOTTOCORTICALI E LEUCOENCEFALOPATIA)

- **Follow up neurologico** di routine e consultazione con un neuropsichiatra in caso di sintomi e con altri specialisti medici (ad esempio, medico della riabilitazione, genetista clinico, fisioterapista e psicologo) se necessario

- **Evitare** anticoagulanti e fumo

- **Controllo dei fattori di rischio** vascolare

- **Esenzione per malattia rara RF0310**

Sindrome di Ehlers – Danlos	ADAMTS2, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, PLOD1, TNXB…
Sindrome delle arterie tortuose	SLC2A10
Rene policistico dell'adulto	PKD1
Sindrome di Loeys-Dietz	TGFBR1, TFGBR2, SMAD3, TGFB2
Osteogenesi imperfetta di tipo 1	COL1A1
Pseudoxanthoma elastico	ABCC6
Sindrome di Marfan	FBN1
Dissezione aortica familiare	MYH11

CONCLUSIONI

- La consulenza genetica per vasculopatie è consigliata **soprattutto** in caso di esordio giovanile (<40 aa) e familiarità per morte improvvisa

- Eseguire il test genetico permette, in caso di positività, una corretta e più mirata presa in carico **multidisciplinare** del soggetto e di tutta la sua famiglia (test prenatali e ricerca della mutazione nota nei collaterali sani)

- A differenza delle cardiomiopatie, per le vasculopatie **il peso della genetica è più determinante** nello sviluppo della sintomatologia e alcuni fattori protettivi posso diventare fattori di rischio (ad es. sport e Sindrome di Marfan)

- **Non sottovalutare nulla** durante la propria attività professionale, il dettaglio fa la differenza!

GRAZIE!

Dr.ssa Roberta Giansante

Dr.ssa Maria Minelli

Genetica Medica Università degli studi G d'Annunzio, Chieti-Pescara

CAST- Center For Andvanced Studies and Technology