

# Approfondimenti

numero 1

ANMCO Regionale Toscana

## Gestione della cardiomiopatia ipertrofica



A cura di:

Dr. Nicolò Ghionzoli

Referente ANMCO Scuola di Specializzazione Cardiologia

Università degli Studi di Siena



Adattato da:

*“Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Dearani JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid MV. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022 Feb 1;79(4):390-414”*

### Abstract

*La cardiomiopatia ipertrofica, una patologia primitiva del miocardio relativamente comune e a distribuzione globale, si è trasformata negli ultimi anni in una condizione clinica dalle ampie possibilità di cura, con numerose strategie terapeutiche personalizzabili in base al fenotipo clinico.*

*I pazienti con HCM che hanno sviluppato complicanze correlate alla patologia beneficiano infatti di: (1) una efficace stratificazione del rischio aritmico per selezionare pazienti in cui è indicato l'impianto di defibrillatore in prevenzione primaria; (2) una valutazione per miectomia chirurgica/percutanea mediante alcolizzazione in coloro che hanno sviluppato uno scompenso cardiaco correlato all'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro; (3) profilassi anticoagulante che previene l'embolismo sistemico da fibrillazione atriale e tecniche ablativo che riducono la frequenza degli episodi parossistici; (4) percorso trapiantologico per forme end-stage non ostruttive.*

*Queste strategie terapeutiche hanno permesso di ridurre la morbilità e la mortalità correlata alla HCM del 5% su base annua. Le terapie farmacologiche con farmaci inotropi negativi migliorano la qualità della vita nel breve termine per alcuni pazienti, ma generalmente non modificano il decorso clinico sul lungo termine in modo significativo. Va inoltre sottolineato che non tutti i pazienti con HCM manifesta hanno un decorso maligno, in quanto una considerevole parte di questi pazienti (soprattutto senza ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro) hanno un*

*andamento stabile o addirittura benigno senza necessità di rilevanti interventi terapeutici. In questo state-of-the-art, esperti del settore hanno analizzato tutti i dati disponibili e hanno fornito raccomandazioni pratiche sulla gestione clinica.*

## **Introduzione**

La cardiomiopatia ipertrofica è oggi riconosciuta come una malattia comune e trattabile, non necessariamente evolutiva, che può presentare bassi tassi di mortalità e compatibile con una aspettativa di vita normale o comunque estesa.

E' una patologia primitiva del miocardio a trasmissione ereditaria, piuttosto comune come distribuzione seppur con un complesso quadro genetico causativo e con una variegata espressione fenotipica e presentazione clinica. Ha carattere ubiquitario, interessa entrambi i sessi ed è attualmente diagnosticata virtualmente in ogni fascia di età e con frequenza sempre maggiore. La prevalenza attuale è di 1:500 nella popolazione generale, ma sale fino a 1:200 se consideriamo cluster familiari e forme subcliniche, per cui negli Stati Uniti si stima che ci potrebbero essere oltre 750.000 casi di HCM. Di questi, solo 100.000 sono clinicamente riconosciuti, sottolineando come sia una condizione spesso misconosciuta e sottodiagnosticata.

Se prima veniva considerata una patologia maligna con decorso severo e scarso margine terapeutico, nell'arco degli ultimi 20 anni è stata rivalutata alla luce sia del riscontro di numerosi casi a decorso benigno, sia dello sviluppo di terapie efficaci per le principali complicanze della patologia, che hanno determinato un miglioramento delle prospettive di vita.

Le attuali terapie e procedure, ritagliate sul singolo paziente, hanno significativamente ridotto la mortalità di oltre 10 volte, partendo dal 6% annuo fino all'attuale 0,5% annuo; nello specifico, la mortalità per HCM è limitata a quei pochi casi a fenotipo non-ostruttivo con evoluzione dilatativa che sviluppano forme rapidamente evolutive di scompenso cardiaco.

Lo scopo di questa review è stato quello di mettere in luce i progressi fatti nell'ambito di questa patologia, di cui vi è ancora scarsa percezione nell'ambito sanitario.

## **Prevenzione della morte improvvisa**

La prevenzione di questi eventi fatali è oggi possibile grazie all'elaborazione di sofisticati algoritmi di stratificazione del rischio, che consentono di selezionare i pazienti a maggior rischio e procedere con l'impianto di defibrillatore (ICD).

## Background

Sebbene poco comune (incidenza dello 0,9% annuo e prevalenza 3 volte meno frequente di insufficienza cardiaca progressiva e della comparsa di fibrillazione atriale), la morte improvvisa rappresenta sicuramente l'evento più catastrofico soprattutto nel paziente giovane affetto da HCM. L'introduzione di ICD e la dimostrazione della loro efficacia in questa condizione clinica

hanno consentito una progressiva riduzione della mortalità, soprattutto nel fenotipo ad alto rischio per morte improvvisa/eventi aritmici.

### Stratificazione del rischio

Gli studi sulla stratificazione del rischio sono stati condotti in diverse parti del mondo seguendo la strategia della AHA/ACC, ovvero identificando almeno 1 fattore di rischio convenzionale considerato rilevante nell'ambito del profilo clinico del paziente e ritenuto sufficiente a giustificare l'impianto di ICD. Le linee guida e più in generale la letteratura sulla HCM hanno negli anni raccomandato la ricerca di determinati fattori di rischio per morte improvvisa (2003 American College of Cardiology [ACC]/European Society of Cardiology [ESC], 2011 e 2020 ACC/American Heart Association [AHA], 2017 AHA/ACC/Heart Rhythm Society, 2019 ACC/AHA algoritmo intensificato): 1) recente evento sincopale non altrimenti spiegabile, con o senza ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro; 2) storia familiare di morte improvvisa HCM-correlata in parenti di primo grado affetti; 3) aneurisma apicale ventricolare sinistro con parete assottigliata e acinesia/discinesia, con evidenza di cicatrice; 4) episodi ripetitivi e/o prolungati di tachicardia ventricolare non sostenuta al monitoraggio ambulatoriale; 5) estese aree di fibrosi evidenziate da impregnazione tardiva di gadolinio (LGE) in risonanza magnetica; 6) ipertrofia ventricolare sinistra massiva (spessore  $\geq 30$  mm), anche se singoli pattern di distribuzione dell'ipertrofia non predicono da soli l'evento. Nessun singolo fattore di rischio è applicabile a tutti i pazienti a rischio di morte improvvisa.

Non infrequentemente, quando ci troviamo a stratificare il rischio sul singolo paziente possiamo trovarci in zone grigie che ci impediscono di delineare chiaramente l'indicazione o meno all'impianto; in queste circostanze, la decisione può dipendere da fattori che sbilanciano la decisione, come la presenza di estesa di LGE, una coesistente cardiopatia ischemica, una precedente procedura di alcolizzazione settale o la presenza di un elevato gradiente all'efflusso ventricolare già in condizioni di riposo. Anche l'età influenza il potere predittivo della stratificazione, soprattutto nei pazienti giovani e adulti <60 anni; negli adulti >60 anni, l'impianto di ICD è scoraggiato (mortalità per morte improvvisa dello 0,2% annuo) o selezionato per ogni singolo caso.

### Decisione per impianto di defibrillatore e terapie erogate

Si è notato che in pazienti portatori di ICD, l'intervento del dispositivo su tachiaritmie maligne avviene a una frequenza del 3-4% annuo in chi aveva un'indicazione in prevenzione primaria e a una frequenza del 10% annuo in chi aveva un'indicazione in prevenzione secondaria; in un terzo dei pazienti si concentravano eventi multipli. A differenza della cardiopatia ischemica, gli interventi di ICD non si associano a una maggior morbi-mortalità (in particolare scompenso cardiaco, ripetute ospedalizzazioni, morte improvvisa e psicopatologia).

Il timing dell'impianto è spesso molto difficile da capire, in quanto il substrato elettrofisiologico sottostante è unico per ciascun paziente; in circa un terzo dei pazienti impiantati, infatti, la prima erogazione appropriata di terapia avviene a oltre 10 anni dall'impianto.

In una coorte di oltre 2000 pazienti affetti da HCM seguiti per più di 17 anni è stata usata la stratificazione per fattori di rischio (presente nelle linee guida ACC/AHA 2020) per prendere decisioni circa l'impianto di ICD. Con una sensibilità del 95%, questa strategia ha consentito di identificare un'ampia coorte di pazienti che hanno successivamente tratto beneficio dall'impianto di ICD tramite l'interruzione di tachiaritmie ventricolari, in una proporzione 50 volte maggiore rispetto alla piccola quota di soggetti morti improvvisamente senza ICD (di cui, da sottolineare, il 40% aveva ricevuto indicazione ma ha rifiutato l'impianto). Il numero di impianti di ICD necessari per terminare tachicardia/fibrillazione ventricolari in un paziente era di 6:1, analogo a quello derivato da trial randomizzati di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra da cardiopatia ischemica.

La decisione di impiantare un ICD può essere difficile, soprattutto quando le evidenze a disposizione non sono sufficienti per stratificare opportunamente il rischio. La decisione definitiva può arrivare da una valutazione clinica complessiva, così come da una esaustiva interazione medico-paziente, soppesando rischi e benefici. Questo percorso non può che passare anche dall'opinione del paziente circa il rischio di morte improvvisa, compreso il suo background culturale. Il rischio di morte improvvisa nell'HCM non cambia in base a sesso ed etnia, anche se l'impianto è meno frequente nei minorenni.

Per la prevenzione primaria, i device a singolo catetere sono preferiti per ridurre le complicanze a lungo termine, che sono più frequenti tra i giovani e tra cui si annovera l'erogazione di shock inappropriati (indotti soprattutto da tachiaritmie sopraventricolari). La frequenza di questa complicanza si è notevolmente ridotta (attualmente 1% annuo) grazie a una adeguata programmazione dei device dopo il 2012, sulla base di soglie più elevate e

intervalli di riconoscimento più lunghi secondo le raccomandazioni internazionali. Circa il 10% dei pazienti tuttavia sviluppa altre complicanze, tra cui dislocazione e fratture di catetere, infezioni della tasca o endoplastiti, e complicanze derivanti dall'estrazione di cateteri (1% annuo).

Complessivamente, nonostante le potenziali complicanze esiste un netto beneficio nell'impianto di ICD in prevenzione primaria. La presenza di queste complicanze nella popolazione giovanile con HCM ad alto rischio ha dato però la spinta allo sviluppo di dispositivi sottocutanei, che si sono dimostrati affidabili in un piccolo gruppo di pazienti con HCM a fenotipo eterogeneo di malattia. Le limitazioni includono: assenza di funzione di pacing (che potrebbe rendere i dispositivi transvenosi più consigliabili in alcuni sottogruppi, come in quelli con aneurismi apicali del ventricolo sinistro) e shock inappropriati (non infrequenti) causati dall'oversensing di onde T.

#### ICD nella popolazione pediatrica

La stratificazione del rischio in questa fascia di età è gravata dalla mancanza di consenso sui fattori di rischio e dal fatto che le segnalazioni derivano da piccoli gruppi eterogenei di pazienti che potrebbero aver incluso anche altre cause di ipertrofia ventricolare sinistra. L'approccio con l'identificazione di  $\geq 1$  fattore di rischio proposto dall'AHA/ACC è risultata molto efficace per la selezione di giovani pazienti valutati per prevenzione primaria. Come per gli adulti affetti, l'erogazione appropriata di terapie si verifica con un tasso di 3.5-5% annuo, con uno studio che riporta un'elevatissima sensibilità e nessun evento di morte improvvisa nella popolazione con impianto di ICD. In questa fascia d'età, i fattori di rischio principali per morte improvvisa erano: sincope non altrimenti spiegata, storia familiare di morte improvvisa correlata all'HCM, massiva ipertrofia ventricolare sinistra e tachicardia ventricolare non sostenuta. Va sottolineato che lo score di rischio della Società Europea di Cardiologia (ESC) non è utilizzabile al di sotto dei 16 anni per identificare pazienti ad alto rischio, anche se la morte improvvisa non è infrequente in questa fascia di età.

Per la scarsità di dati prognostici in pazienti pediatrici in rapido accrescimento si deve prestare attenzione ad utilizzare lo z-score invece dei valori utilizzati per l'adulto, perché potrebbe portare a un eccessivo impianto di device in giovani altresì a basso rischio, in quanto l'erogazione propria di terapia avviene in questa fascia di età quasi solo quando gli spessori sono  $\geq 30$  mm.

### Score di rischio della Società Europea di Cardiologia

La ESC ha realizzato uno score online per valutare l'impianto di ICD nei pazienti affetti da HCM, derivato da una regressione logistica multivariata che utilizzava come endpoint la morte improvvisa e che comprendeva 7 variabili cliniche continue o binarie (di cui solo 4 sono associate alla morte improvvisa in letteratura).

Mediante l'analisi di concordanza, questo score cerca di distinguere pazienti ad alto e basso rischio sulla base della possibilità di andare incontro a morte improvvisa nei successivi 5 anni. Ha però bassa sensibilità per predire l'evento, sia negli adulti che nei bambini, lasciando potenzialmente numerosi pazienti non protetti. Inoltre, non è stato valutato prospetticamente su una popolazione esterna indipendente di pazienti con HCM. È stato applicato in maniera retrospettiva su adulti e bambini con outcome clinico noto (negli Stati Uniti d'America, in Canada, Cina e Korea) con bassa sensibilità, fallendo nell'identificare molti pazienti che vanno incontro a eventi aritmici.

Le limitazioni di questo score derivano dalla difficoltà ad applicare un modello matematico rigido su pazienti affetti da una condizione patologica fortemente eterogenea, che comporta una restrizione nell'applicazione del giudizio clinico da parte del medico e che non consente di integrarvi le nuove acquisizioni scientifiche. In particolare, questo score non include dati di risonanza magnetica, che da soli predicono il 20% delle scariche appropriate. Inoltre, non consente di stimare quantitativamente il rischio, data l'imprecisione nelle stime annuali di mortalità.

Possiamo comunque sottolineare che lo score presenta una buona specificità, potendo potenzialmente ridurre in modo modesto il numero di impianti in pazienti a basso rischio, al costo come già enunciato di una bassa sensibilità nell'identificazione di pazienti ad alto rischio candidabili a impianto di ICD. Non è inoltre combinabile nello stesso paziente con la strategia del fattore di rischio individuale per prendere una decisione più accurata.

### Guida alla gestione clinica

1. Tutti i pazienti con precedente arresto cardiaco o tachicardia ventricolare sostenuta dovrebbero essere sottoposti a impianto di ICD in prevenzione secondaria.
2. La stratificazione non-invasiva della morte improvvisa è raccomandata alla valutazione iniziale e ogni 1-3 anni (o quando vi è un significativo cambiamento nel profilo clinico del paziente) per valutare la candidabilità all'impianto di ICD in prevenzione primaria,

composta di: storia familiare/personale, ecocardiogramma, risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto, ECG a 12 derivazioni, Holter ECG.

3. L'identificazione di candidati a impianto di ICD in prevenzione primaria si basa sul riscontro di  $\geq 1$  fattore di rischio ritenuto rilevante nel profilo clinico del singolo paziente.
4. Fattori di rischio più recenti basati sulla risonanza magnetica cardiaca sono parte di un algoritmo avanzato di stratificazione del rischio: aneurisma apicale ventricolare sinistro con cicatrice, LGE quando esteso e/o associato a disfunzione sistolica.
5. L'impianto di ICD in prevenzione primaria è scoraggiato in pazienti clinicamente stabili  $\geq 60$  anni di età, dato il basso tasso di eventi in questa fascia di popolazione, ma potrebbe essere considerato sul singolo caso (ad esempio se presenza di aneurisma apicale).
6. L'utilizzo di ICD sottocutanei può essere raccomandato, soprattutto per pazienti più giovani, a discrezione dell'elettrofisiologo del centro e in accordo coi desideri del paziente, quando si ritiene che le funzioni anti-tachicardiche e anti-bradicardiche si attiverrebbero raramente.
7. Test elettrofisiologici con stimolazione ventricolare programmata non sono predittivi di morte improvvisa e non sono parte della stratificazione standard del paziente con HCM.
8. Score di rischio matematici (come quello proposto dalla ESC) non sono raccomandati come il solo criterio per la selezione di pazienti meritevoli di ICD in prevenzione primaria, in quanto questa strategia ha una bassa sensibilità.

### **HCM ostruttiva e reversibilità dello scompenso cardiaco**

I sintomi dello scompenso cardiaco, generalmente causati dall'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro, possono essere progressivi ma reversibili grazie all'applicazione della miectomia settale (o dell'ablazione alcolica percutanea [ASA] in pazienti selezionati).

L'ostruzione dinamica all'efflusso (gradiente medio  $\geq 30$  mmHg) associato all'insufficienza mitralica si verifica a riposo o durante manovre provocative nel 70% dei pazienti ambulatoriali dei centri di riferimento. I gradienti subaortici (e le elevate pressioni intracavitari del ventricolo sinistro) sono un forte fattore prognostico per lo sviluppo di scompenso cardiaco, e sono il meccanismo responsabile nel 90% dei pazienti con HCM che sviluppano una severa limitazione funzionale (classe funzionale New York Heart Association [NYHA] III/IV).

I sintomi principali di questo fenomeno sono principalmente l'astenia e la dispnea da sforzo, con o senza dolore toracico (talora a carattere anginoso), e sincope/presincope. Sono



meno comuni l'ortopnea, la dispnea parossistica notturna, la ritenzione idrica con edema polmonare o periferico e la disfunzione renale. Nella maggior parte dei pazienti, l'ostacolo all'efflusso è dato dal movimento anteriore sistolico mitralico quando sussiste un contatto prolungato col setto interventricolare, anche se talora può essere dovuta alla sola contrazione delle pareti ventricolari con *kissing*, (specialmente se vi è inserzione anomala del papillare direttamente sul lembo mitralico anteriore senza corde tendinee interposte).

Essendo la HCM una condizione a progressione non uniforme, i sintomi di scompenso cardiaco possono presentarsi o farsi più severi in qualsiasi età, anche se perlopiù si verificano in pazienti di mezza età per prolungata ostruzione ventricolare sinistra con annesse elevate pressioni di riempimento; nelle donne questa progressione avviene più tardivamente. I sintomi sono tipicamente variabili e sensibili alle condizioni di carico e contrattilità ventricolari, potendo cambiare in intensità in giorni diversi e a volte nell'ambito della stessa giornata; possono inoltre essere scatenati dai pasti e dal consumo di alcol. L'implicazione funzionale è spesso valutabile sulla base dell'anamnesi, anche se in alcuni casi può essere necessario il test ergometrico o il test ergospirometrico.

Alcune comorbidità come l'obesità possono accentuare l'ostruzione all'efflusso, lo scompenso cardiaco e dare una risposta clinica non soddisfacente alle terapie. Nelle donne e nei minori, il riconoscimento dei sintomi correlati allo scompenso cardiaco può essere ritardato o sottostimato, così come la chirurgia è spesso consigliata più tardivamente e meno indicata. Raramente, nella storia naturale della patologia può verificarsi un quadro transitorio di takotsubo, con sintomi da scompenso acuto.

### Strategie farmacologiche per i pazienti con ostruzione all'efflusso ventricolare

#### *Farmaci già in utilizzo*

Nei pazienti con fenotipo ostruttivo, lo scopo accertato della terapia farmacologica è quello (palliativo) di ridurre i sintomi dello scompenso cardiaco, mentre tuttora vi è scarsa evidenza che questi farmaci agiscano come modificatori di malattia sul lungo termine o che riducano gli eventi di morte improvvisa. I farmaci inotropi negativi a dosaggio standard (beta-bloccanti, verapamil, disopiramide) rappresentano la terapia medica tradizionale di questa condizione e possono essere titolati sulla base del quadro di scompenso cardiaco. I beta-bloccanti rappresentano i farmaci di prima scelta quando compare il sintomo, anche se talora vengono somministrati nella popolazione pediatrica asintomatica in via profilattica per migliorare il riempimento ventricolare sinistro (vi sono scarse evidenze in merito). Si deve prestare

attenzione alla somministrazione di verapamil a pazienti con elevati gradienti a riposo e con quadri di scompenso cardiaco avanzato.

Questi farmaci nel breve termine possono controllare i sintomi, ma sia beta-bloccanti che verapamil danno una riduzione non sufficiente del gradiente a riposo, anche se i primi possono ridurre il gradiente durante esercizio e possono essere d'aiuto nelle forme non ostruttive nel ridurre la frequenza cardiaca (aumentando il tempo di riempimento diastolico). La disopiramide è tra i tre l'agente con maggior effetto inotropo negativo, usata da oltre 40 anni per ridurre il gradiente e i sintomi senza un significativo incremento del burden aritmico, e come un'opzione per ritardare la miectomia elettiva (o l'ASA).

### *Farmaci recenti*

L'armamentario terapeutico della HCM sta evolvendo negli ultimi anni e a breve potrebbe includere anche il mavacamten, una piccola molecola che agisce come modulatore allosterico della miosina cardiaca, riducendo la contrattilità miocardica e quindi il gradiente ventricolare sinistro all'efflusso. Non risulta ancora approvato dalla U.S. Food and Drug Administration con l'indicazione per la HCM, e in un piccolo trial clinico randomizzato di breve durata (EXPLORER-HCM) solo il 37% ha raggiunto l'endpoint composito di miglioramento della capacità funzionale misurata in termini di classe NYHA e incremento del consumo di ossigeno di picco, con beneficio incompleto sui sintomi e sul gradiente nella metà dei pazienti. Da notare inoltre che il rischio di eventi avversi e di disfunzione sistolica indotta associata a rimodellamento ventricolare sinistro o scompenso cardiaco conclamato ha raggiunto il 10%.

Visioni futuristiche della patologia si sono concentrate sulle tecniche di modificazione del genoma in embrioni umani con l'obiettivo di correggere il gene mutato.

### *Endocardite batterica*

Nel 2007/2017, le linee guida AHA/ACC per la prevenzione dell'endocardite batterica hanno escluso i pazienti con HCM dalle raccomandazioni per la profilassi antibiotica prima delle procedure odontoiatriche. La mancanza di consenso tra gli esperti di HCM lascia quindi ancora margine alla valutazione del singolo clinico, in particolare per i pazienti con forma ostruttiva.

### Guida alla gestione clinica

1. L'entità dei sintomi dello scompenso cardiaco e le limitazioni alle attività quotidiane possono essere solitamente desunte dall'anamnesi clinica, anche se il test

ergospirometrico può essere d'aiuto nei casi in cui la genesi del sintomo risulta più dubbia.

2. La terapia farmacologica dovrebbe essere iniziata per controllare i sintomi dello scompenso cardiaco causato dall'ostruzione all'efflusso, utilizzando beeta-bloccanti come prima scelta, verapamil o disopiramide.
3. La combinazione tra beta-bloccanti e verapamil è solitamente scoraggiata per l'elevato rischio di bradicardia e di ipotensione.
4. La disopiramide, un potente agente inotropo negativo, può ridurre il gradiente all'efflusso a riposo (e i sintomi), rappresentando un'importante opzione terapeutica.
5. La somministrazione preventiva di beta-bloccanti a pazienti asintomatici è generalmente non raccomandata per la scarsa evidenza di beneficio.
6. Tra i farmaci da evitare per il rischio di effetti avversi sui sintomi e sul gradiente all'efflusso: vasodilatatori, nitroglicerina, amlodipina, nifedipina, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/bloccanti del recettore dell'angiotensina,  $\beta$ -agonisti (es dobutamina e dopamina), farmaci impiegati nel disturbo da deficit di attenzione e iperattività.
7. È importante consigliare ai pazienti con ostruzione all'efflusso di mantenere un'adeguata idratazione, una buona forma fisica ed evitare eccessivo introito di caffeina e alcol.

## Chirurgia

### *Strategie operative*

La miectomia settale trans-aortica è l'opzione terapeutica preferita per la maggior parte dei pazienti con sintomi refrattari alla terapia medica (NYHA III/IV) dovuti all'ostruzione meccanica all'efflusso ventricolare sinistro con gradiente di picco  $\geq 50$  mmHg, a riposo e/o con manovre provocative. In ogni caso, la limitazione dovuta ai sintomi che porta alla chirurgia ha una bassa soglia nella popolazione pediatrica.

La miectomia comporta una immediata e spesso permanente abolizione dell'ostruzione ventricolare all'efflusso, con normalizzazione delle pressioni di riempimento e preservazione della funzione sistolica; potrebbe inoltre determinare un rimodellamento inverso atriale sinistro e una modesta regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, con possibile riduzione del rischio di morte improvvisa e di fibrillazione atriale. Nei pazienti con ostruzione a riposo

(>30 mmHg), la progressione da una classe NYHA I/II a una classe III si verifica con un tasso del 7% annuo.

La miectomia riduce l'ostruzione all'efflusso aumentandone la superficie e redistribuendo il flusso dal lembo anteriore mitralico, eliminando quindi la base fisica dell'effetto Venturi e quindi l'insufficienza mitralica. La procedura classica secondo Morrow (introdotta negli anni '60) consistente nella resezione del muscolo dal setto anteriore basale è stata perfezionata fino a un'escissione settale estesa che coinvolge anche il setto medio-ventricolare fino ai muscoli papillari e la parete postero-laterale.

In associazione con la miectomia, alcuni chirurghi eseguono anche un rimodellamento o una riparazione dell'apparato valvolare mitralico e delle strutture sottovalvolari per ridurre al meglio il gradiente e l'insufficienza mitralica, estendendo questo approccio anche ai pazienti con modesta ipertrofia settale. Questo tipo di rimodellamento può includere: 1) la creazione di pliche o l'utilizzo di patch pericardico per rendere più rigido e accorciare un eventuale lembo anteriore mitralico molto allungato, o una resezione del tessuto valvolare; 2) la mobilizzazione o il riposizionamento dell'apparato mitralico al di fuori del tratto di efflusso, tagliando corde tendinee di secondo ordine; 3) rimozione di connessioni muscolari o fibrose tra i muscoli papillari e il setto o la parete libera, al di là della normale base di impianto del muscolo.

Alcune anomalie intrinseche della valvola mitralica come la degenerazione mixomatosa con prolasso e/o rottura di corde e le calcificazioni dell'annulus o dei foglietti sono spesso passibili di correzione chirurgica, anche se la sostituzione valvolare è necessaria in pazienti con steno-insufficienza o in pazienti con scarsa ipertrofia settale. Il blocco atrioventricolare totale che richiede l'impianto di pacemaker definitivo si verifica nell'1-5% dei pazienti sottoposti a miectomia; in questi pazienti può essere indicato l'impianto di ICD dopo una valutazione globale del rischio.

### *Risultati*

La miectomia è una procedura che è migliorata nel corso degli ultimi 50 anni con un tasso di mortalità peri-operatoria calato dal 6-8% all'attuale 0,5%, rappresenta uno degli interventi di cardiocirurgia open più sicuro con un alto tasso di beneficio nei centri ad alto volume. Nei centri con minor esperienza in realtà la mortalità peri-operatoria può superare il 6% con risultati nel tempo meno efficaci per un'insufficiente resezione muscolare.

Vi è un'attuale crescente necessità di chirurghi esperti per rendere questa opzione più accessibile ai pazienti. Inoltre, nonostante il volume di interventi sia un importante fattore di

impatto prognostico, non è ancora stata determinata la minima quantità di interventi necessari per rendere un centro esperto e sicuro.

La miectomia chirurgica migliora i sintomi di scompenso cardiaco e migliora la qualità di vita di  $\geq 1$  classe NYHA nell'oltre il 90% dei pazienti, con il ripristino della normale attività nel 75% dei casi in tutte le fasce d'età, indipendentemente dalla durata dello scompenso cardiaco prima dell'intervento. Lo stato clinico post-operatorio è valutato sulla base dell'interrogazione del paziente, ma può essere supportata da dati oggettivi come il miglioramento del consumo di ossigeno di picco di circa 3-7 mL/kg/min. Inoltre, alla miectomia è attribuito anche un possibile beneficio sulla mortalità a lungo termine e sulla morte improvvisa (a 1, 5 e 10 anni: 98%, 96% e 83% di sopravvivenza da mortalità per tutte le cause; 99%, 98% e 95% da mortalità HCM-correlata).

I dati di sopravvivenza dopo la miectomia sono sovrapponibili tra uomini e donne. I pazienti che non rispondono alla miectomia con sintomi ricorrenti o persistenti dopo una miectomia emodinamicamente valida sono rari (circa il 5% nei centri esperti) e sono più frequentemente attribuibili alle comorbidità (es. obesità), all'ipertrofia ventricolare sinistra massiva o alla disfunzione diastolica. Non vi è alcuna evidenza chiara per una connessione causale tra la miectomia e l'evoluzione verso la disfunzione sistolica o un'insufficienza cardiaca end-stage. Alcuni chirurghi hanno efficacemente combinato la miectomia settale con la procedura di Maze, riducendo sia i sintomi scompenso-correlati che gli episodi di fibrillazione atriale.

#### *Altri sottogruppi*

La chirurgia è risultata efficace per un ampio gruppo di gradi di ipertrofia settale, compresa l'ipertrofia massiva. In un piccolo sottogruppo a ipertrofia modesta ( $\leq 15$  mm), i sintomi correlati dall'ostruzione dinamica possono essere eliminati mediante una miectomia superficiale associata a un rimodellamento dell'apparato valvolare mitralico, spesso senza sostituire la valvola. Una miectomia demolitiva per via apicale è stata praticata da alcuni chirurghi esperti in casi a fenotipo non ostruttivo con cavità ventricolare distale molto piccola, per migliorare il riempimento ventricolare mediante l'aumento del volume endocavitario.

La sostituzione valvolare mitralica, praticata principalmente in centri non esperti, è generalmente sconsigliata come trattamento sintomatico iniziale. I pazienti con gradiente medio-ventricolare dovuti all'inserzione anomala di muscoli papillari beneficiano da un'estesa miectomia e mobilizzazione del muscolo. Nonostante l'entusiasmo iniziale per il pacing

bicamerale, questa strategia è stata oggi abbandonata. Un'esperienza preliminare con la MitraClip in alternativa alla miectomia settale ha dato ad oggi risultati inconsistenti.

#### *Guida alla gestione chirurgica*

1. Pazienti con sintomi di scompenso cardiaco refrattari alla terapia (NYHA III/IV) e con gradiente all'efflusso  $\geq 50$  mmHg a riposo o durante manovre provocative dovrebbero essere valutati per miectomia chirurgica come trattamento preferenziale.
2. In pazienti incapaci di svolgere esercizio fisico, è consigliato utilizzare manovre non-fisiche per evocare il gradiente (es. manovra di Valsalva o infusione di farmaci simpatico-mimetici).
3. La miectomia settale è praticata efficacemente e in modo sicuro in centri ad alto volume da chirurghi specialisti di questa operazione e con familiarità con diversi fenotipi morfologici di ipertrofia, associati ad anomalie dell'apparato valvolare mitralico.
4. La miectomia non dovrebbe essere praticata in centri non dedicati da chirurghi con scarsa esperienza nella miectomia.
5. In centri specializzati, la miectomia potrebbe essere consigliata anche in pazienti selezionati a fenotipo ostruttivo con sintomi meno severi (NYHA II).
6. L'ecocardiogramma trans-esofageo fornisce una guida anatomica fondamentale e in tempo reale in sala operatoria, per valutare l'entità della resezione muscolare e la necessità della correzione mitralica.
7. La sostituzione valvolare mitralica non dovrebbe essere considerata in prima linea nei pazienti con HCM ostruttiva, a meno di insufficienza mitralica severa causata da anomalie intrinseche alla valvola stessa che non sono passibili di riparazione.
8. Dopo una miectomia efficace, i pazienti devono continuare a essere monitorati in regime ambulatoriale.

#### Ablazione settale alcolica (ASA)

L'ASA percutanea è diventata l'alternativa più frequente alla miectomia per ridurre il gradiente all'efflusso e i sintomi da scompenso cardiaco associati all'HCM. Dovrebbe anch'essa essere eseguita in un team dedicato in centri ad alto volume di operatori esperti nella procedura e familiari con diversi fenotipi di ipertrofia.

L'alcolizzazione ha il vantaggio di una degenza breve e di un rapido recupero, con mortalità periprocedurale e rischio di complicanze simile a quelli della miectomia chirurgica.

Rispetto a quest'ultima, è associata a: 1) riduzione più lenta e meno uniforme del gradiente (apprezzabile a oltre 3 mesi dalla procedura, mentre nella miectomia la riduzione è immediata); 2) un più alto tasso di blocco atrioventricolare totale che necessita di impianto di pacemaker definitivo (10-15% a differenza del 3% che segue la miectomia); 3) risultati poco soddisfacenti in casi di ipertrofia estrema o lieve o associata ad anomalie dell'apparato valvolare mitralico; 4) pericolo persistente di tachiaritmie ventricolari per la formazione di cicatrici legate alla procedura in pazienti suscettibili.

Una volta accertati dell'anatomia coronarica vantaggiosa e dell'assenza di anomalie strutturali dell'apparato valvolare mitralico, l'ASA è appropriata per pazienti di età avanzata e/o gravati da importanti comorbidità che aumentino significativamente il rischio perioperatorio, o per pazienti che rifiutano la via chirurgica. L'ASA non dovrebbe essere considerata in bambini e giovani adulti, o in pazienti con altre anomalie cardiache che richiedono correzione chirurgica (es sostituzione o riparazione valvolare) o una resezione di membrana subaortica.

#### *Guida alla gestione dell'ablazione alcolica*

1. I pazienti con ostruzione all'efflusso candidati alla correzione dovrebbero essere informati riguardo alle possibilità terapeutiche (chirurgia o ASA) e il bilancio vantaggi e svantaggi di ciascuna.
2. L'ASA è la prima alternativa alla miectomia in pazienti con sintomi severi che non sono candidati ideali alla chirurgia, una volta appurato che l'anatomia coronarica sia idonea, che non ci siano importanti anomalie dell'apparato valvolare mitralico e che l'ipertrofia settale sia di proporzioni intermedie.
3. L'ASA non dovrebbe essere eseguita in bambini, adolescenti e giovani adulti.
4. L'ASA dovrebbe essere eseguita da operatori con ampia esperienza nell'ambito.
5. L'impianto preventivo di ICD potrebbe essere considerato caso per caso dopo l'ASA se vi è evidenza di tachiaritmie ventricolari a origine dalla cicatrice post-procedurale o per la presenza di fattori di rischio pre-esistenti per la morte improvvisa.
6. L'ecocardiografia con contrasto è necessaria in via peri-procedurale per eseguire l'ASA per determinare se l'anatomica coronarica è idonea.
7. Il pacing bicamerale con intervallo atrio-ventricolare breve non è raccomandato come trattamento iniziale per ridurre l'ostruzione e i sintomi di scompenso, ma potrebbe

essere considerata in pazienti anziani selezionati che non sono candidati ottimali né per la miectomia né per l'ASA.

8. L'impianto preventivo di ICD non è eseguito di routine in pazienti che si sottopongono a miectomia o ASA, a meno che non siano considerati indipendentemente ad alto rischio di morte improvvisa.

### **HCM non ostruttiva**

Il fenotipo non ostruttivo è comune e di solito ben tollerato, ma una piccola parte di pazienti evolve a una forma di insufficienza cardiaca avanzata che richiede valutazione trapiantologica.

#### Background

La maggior parte dei pazienti con fenotipo non ostruttivo (gradiente assente o lieve sia a riposo che dopo manovre provocative) sono asintomatici o paucisintomatici (NYHA I/II), e generalmente hanno bassa probabilità di evoluzione a insufficienza cardiaca avanzata o di sviluppare altre conseguenze di rilievo senza la necessità di interventi terapeutici maggiori. Nella maggior parte di questi pazienti, la dispnea da sforzo deriva principalmente dalla disfunzione diastolica, generalmente controllabile mediante farmaci (beta-bloccanti o verapamil), anche se non ci sono evidenze certe o derivanti da trial clinici randomizzati.

I pazienti a fenotipo non ostruttivo hanno un rischio di sviluppare scompenso cardiaco 2-4 volte minore dei pazienti a fenotipo ostruttivo, con una minoranza (5-10%) che sviluppa sintomi disabilitanti (NYHA III/IV) refrattari alla terapia farmacologica con elevate pressioni di riempimento ventricolari sinistre e riduzione dei livelli di consumo d'ossigeno. Questo sottogruppo include alcuni pazienti riferiti a percorso trapiantologico come strategia definitiva per raggiungere una idonea qualità di vita.

#### Insufficienza cardiaca avanzata

Questo fenotipo è definito dalla presenza di sintomi fortemente limitanti e refrattari (NYHA III/IV) con spesso una disfunzione sistolica progressiva (frazione di eiezione ventricolare sinistra <50%) associata a un rimodellamento negativo, con dilatazione delle camere cardiache e/o assottigliamento parietale per fibrosi sostitutiva, coinvolgente fino al 30% del miocardio ventricolare sinistro. I pazienti con valori di frazione di eiezione borderline (50%, fino anche al 60%) e LGE ma senza ancora rimodellamento o sintomi limitanti sono considerati a rischio per



questo tipo di evoluzione. Alcune famiglie con HCM hanno parenti con forme di insufficienza cardiaca end-stage e altri con eventi di morte improvvisa.

La progressione a NYHA III/IV può anche verificarsi nel quadro di una funzione sistolica conservata (>50%) in oltre il 50% dei pazienti con scompenso avanzato refrattario, probabilmente per lo sviluppo di una disfunzione diastolica con quadro restrittivo (anche senza un rimodellamento significativo o lo sviluppo di fibrosi). Questi pazienti hanno un fenotipo del tutto simile a quelli con scompenso cardiaco a funzione conservata non correlato a HCM.

Quando l'insufficienza cardiaca end-stage si associa a disfunzione sistolica, la gestione del paziente si basa sui cardini farmacologici dei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. In ogni caso, mentre questi farmaci spesso riducono i sintomi e inducono un rimodellamento inverso nei pazienti disfunzionanti non-HCM, non abbiamo altrettante evidenze nel campo dell'HCM. La resincronizzazione cardiaca, riducendo i sintomi e migliorando i valori di frazione di eiezione, può posticipare la necessità di trapianto cardiaco.

Nonostante questa evoluzione sia rara in una popolazione di HCM (2-3%), l'insufficienza cardiaca end-stage rappresenta la complicanza più temibile, in quanto responsabile della maggior parte (2/3) delle morti correlate all'HCM. Attualmente né l'outcome né la progressione sono uniformi, in quanto con le terapie attuali la mortalità si è ridotta di 4 volte (85% di sopravvivenza a 10 anni, con o senza trapianto cardiaco). Tuttavia, non si è ancora riusciti a frenare la progressione dello scompenso cardiaco secondario all'HCM verso una classe NYHA avanzata, con elevata possibilità di avviamento a percorso trapiantologico di questi pazienti. La comparsa di questo fenotipo può però essere anticipata da un punto di vista diagnostico aggiungendo alla frazione di eiezione anche lo strain longitudinale globale.

### Trapianto cardiaco

È considerato quando, nel contesto di un'insufficienza cardiaca end-stage da HCM non ostruttiva, le condizioni di vita sono diventate inaccettabili e non ci sono ulteriori opzioni terapeutiche. Nonostante il trapianto allunghi la vita e ripristini una soddisfacente qualità della vita, i pazienti affetti da HCM sono spesso svantaggiati nei sistemi a lista per trapianto. In particolare, l'utilizzo arbitrario del consumo di ossigeno di picco  $\leq 14$  mL/kg/min (o <50% del predetto per età) al test cardiopolmonare come criterio maggiore per candidabilità potrebbe ingiustamente escludere alcuni pazienti con patologia disabilitante. Nei dati del registro UNOS, la sopravvivenza dopo trapianto cardiaco per i pazienti affetti da HCM è di 85%, 75% e 61% a 1, 5 e 10 anni rispettivamente, superiore ai pazienti trapiantati per altre cardiomiopatie end-

stage (probabilmente per età di presentazione inferiore e minori comorbidità). Alcuni centri singoli hanno riportato sopravvivenza a 5 anni di oltre il 90%.

### Guida alla gestione clinica

1. I pazienti sintomatici senza ostruzione a riposo vanno sottoposti a ecocardiogramma da stress per identificare gradienti che si presentano solo durante esercizio, che potrebbero beneficiare di un intervento di riduzione settale.
2. I pazienti con HCM a fenotipo non ostruttivo vanno trattati con terapia medica (beta-bloccanti o verapamil) alla comparsa dei sintomi di scompenso, e monitorati in modo stretto con anamnesi approfondita e imaging, basandosi soprattutto su un cambio nei sintomi o nell'assetto morfo-funzionale del ventricolo sinistro.
3. Pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra <50% dovrebbero essere valutati per candidabilità a trapianto cardiaco, anche se non con sintomi severi, data la possibilità di rapido deterioramento clinico.
4. Il valore di consumo di ossigeno di picco  $\leq 14$  mL/kg/min (o <50% del predetto per età) al test cardiopolmonare non dovrebbe rappresentare il solo criterio per candidabilità a trapianto del paziente con HCM.
5. I pazienti con HCM a fenotipo end-stage dovrebbero essere sottoposti a impianto di ICD come ponte al trapianto cardiaco.
6. È ragionevole valutare la possibilità di una terapia di resincronizzazione cardiaca in pazienti end-stage con ritardo di conduzione intraventricolare (QRS >120 ms) per migliorare sintomi e frazione di eiezione, e per posticipare potenzialmente la necessità di trapianto.
7. È raccomandabile sempre valutare la presenza o lo sviluppo di ipertensione polmonare, soprattutto in pazienti con fenotipo non ostruttivo e scompenso cardiaco progressivo che possono rappresentare potenziali candidati a trapianto.

### **Fibrillazione atriale**

La fibrillazione atriale (FA) ha una bassa mortalità nel contesto della HCM, anche se gli episodi parossistici possono compromettere la qualità della vita. Il suo controllo si può raggiungere coi farmaci, l'ablazione trans-catetere e l'approccio chirurgico di Maze. La morte da cardioembolismo può essere prevenuta mediante terapia anticoagulante, iniziata dopo il primo episodio di FA.

### Epidemiologia

L'FA rappresenta l'aritmia sostenuta più comune nei pazienti con HCM, oltre che una componente importante del quadro clinico e della storia naturale. Episodi parossistici sintomatici si verificano nel 20% dei pazienti valutati nei centri di riferimento, 6 volte più comune che nei pazienti non-HCM di stessa età; il primo episodio si verifica in media all'età di 57 anni, raramente sotto i 30 anni. Gli episodi parossistici possono evolvere a quadri di FA permanente in molti pazienti, per i quali la terapia si basa solo sul controllo della frequenza. La comparsa di FA può essere temuta e anticipata basandosi sull'ingrandimento e l'eventuale disfunzione dell'atrio sinistro, che rappresentano un substrato predisponente; una cardiomiopatia atriale primitiva come determinante dell'FA non è stata esclusa.

### Gestione terapeutica

Frequenti episodi parossistici possono peggiorare la qualità della vita e possono richiedere interventi anche in acuto come una cardioversione elettrica. Gli episodi di FA possono essere soppressi nel tempo con farmaci antiaritmici (es amiodarone, disopiramide, sotalolo e dofetilide) e/o con ablazione transcatetere, utilizzata quando gli episodi parossistici non sono controllati e interferiscono con la qualità della vita. Attualmente, la procedura è associata a una scomparsa a breve termine (1 anno) dell'aritmia in circa il 50% dei pazienti, e in una proporzione minore in un follow-up più lungo. L'intervento di Cox-Maze IV, quando realizzato da chirurghi con elevata esperienza (con la miectomia) determina una scomparsa dell'FA nell'85% dei casi a 1 anno, del 69% a 3 anni e del 64% a 5 anni. Pazienti con FA asintomatica o paucisintomatica sono gestiti perlopiù con controllo della frequenza cardiaca.

### Nuovi principi nella fibrillazione atriale

La maggior parte della letteratura precedente sulla HCM caratterizza l'FA come una complicanza temibile che faceva da spia a un aumento della morbi-mortalità, soprattutto quando associata a un'ostruzione all'efflusso per la perdita di contributo atriale al riempimento ventricolare sinistro. Questi dati però sono frutto di un'epoca in cui la terapia anticoagulante era sotto-utilizzata e l'unico farmaco antiaritmico era l'amiodarone, e prima dell'introduzione delle procedure percutanee e chirurgiche e degli anticoagulanti orali diretti. Negli studi dell'era moderna, l'FA non risulta più un fattore indipendente di morbidità o di eventi aritmici letali, mentre risulta associata a una bassa mortalità HCM-correlata (0,7% annuo).

La terapia anticoagulante nei pazienti con HCM viene impostata a condizioni decisamente più stringenti che rispetto alla popolazione non-HCM; il suo inizio è infatti giustificato di solito subito dopo il primo episodio clinicamente manifesto. La somministrazione degli antagonisti della vitamina K e dei più recenti anticoagulanti orali diretti ha decisamente ridotto gli eventi di embolismo sistemico e la mortalità per ictus (oggi <1% annuo). Il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ampiamente utilizzato per la popolazione non-HCM, non è affidabile nel contesto di questa cardiomiopatia. Numerosi studi hanno cercato di identificare i fattori di progressione verso la comparsa di FA, basandosi soprattutto sulle dimensioni dell'atrio sinistro, includendo anche uno score.

Visto che gli episodi di FA asintomatica fortuitamente diagnosticati sono comuni (nel 25% dei pazienti con device impiantati), i dati di prevalenza e incidenza di FA nei pazienti con HCM sono probabilmente sottostimati. In realtà le implicazioni cliniche di brevi episodi asintomatici di FA sono poco conosciute, anche se sono predittive di FA sintomatica in futuro. I dati in HCM sono insufficienti per giustificare una anticoagulazione profilattica nei casi di brevi episodi subclinici, e le decisioni sono basate sul singolo caso quando gli episodi sono ripetitivi o prolungati.

### Guida alla gestione clinica

1. La presenza di almeno un episodio sintomatico di FA è sufficiente per raccomandare la terapia anticoagulante con farmaci ad azione diretta o dicumarolici; gli antiaggreganti da soli non forniscono una adeguata protezione nei confronti dello stroke cardio-embolico.
2. Il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc non è utile nei pazienti con HCM.
3. È ragionevole somministrare farmaci anti-aritmici (es sotalolo, disopiramide, dofetilide, amiodarone) come terapia di prima linea in pazienti con episodi parossistici di FA.
4. Quando il paziente e il cardiologo ritengono che la ricorrenza degli episodi di FA impatti eccessivamente nella qualità di vita del paziente, l'ablazione trans-catetere è un'opzione da offrire dopo aver considerato il controllo farmacologico del ritmo.
5. Nei pazienti con storia di episodi di FA che si sottopongono a miectomia chirurgica per ridurre l'ostruzione sintomatica, l'intervento concomitante di Cox-Maze IV biatriale riduce le ricorrenze di FA.
6. L'anticoagulazione profilattica per l'FA asintomatica viene decisa caso per caso dopo aver considerato il profilo clinico del paziente e la durata dell'aritmia.

7. La strategia di controllo della frequenza cardiaca è appropriata per la maggior parte dei pazienti asintomatici con FA, usando beta-bloccanti o calcio-antagonisti.
8. Raramente, episodi parossistici di FA possono causare uno scompenso cardiaco acuto che richiede gestione in emergenza per ripristinare il ritmo sinusale e/o evitare la progressione a shock cardiogeno.

### **Conclusioni e prospettive future**

Dopo oltre mezzo secolo, la letteratura della HCM è significativamente cambiata. I miglioramenti in ambito diagnostico-terapeutico hanno consentito di passare progressivamente a un approccio personalizzato, ritagliato sul singolo paziente.

Se quindi prima era considerata un'entità uniforme e inesorabilmente progressiva con una prognosi sfavorevole, attualmente è una patologia ampiamente trattabile con una bassa morbi-mortalità, col potenziale di una elevata o addirittura normale aspettativa di vita.

L'elaborazione di strategie interventistiche oltre alla presenza di opzioni terapeutiche farmacologiche ha consentito di modificare l'evoluzione naturale della patologia, riducendo la mortalità di oltre 10 volte dal 6% annuo allo 0,5% annuo (con sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi del 95%) e migliorando la qualità di vita.

Inoltre, algoritmi predittivi anticipano: 1) la futura progressione a una classe NYHA avanzata (III/IV) causata da gradienti all'efflusso, a riposo o durante manovre provocative; 2) eventi di morte improvvisa su base aritmica; 3) la comparsa di FA. Visto nell'insieme, si perde il quadro errato che si aveva in passato di una patologia uniforme e progressiva.

I progressi fatti si sono ottenuti grazie a: 1) l'imaging contemporaneo di alto livello, soprattutto risonanza magnetica; 2) miectomia settale; 3) ASA come alternativa alla chirurgia; 4) terapia farmacologica di prevenzione degli stroke su base cardio-embolica, così come lo sviluppo dell'ablazione trans-catetere per ridurre le recidive; 5) prevenzione della morte improvvisa basandosi su un algoritmo avanzato per la stratificazione dei pazienti e la conseguente valutazione per impianto di ICD in prevenzione primaria.

In pazienti valutati in centri di riferimento la morte per HCM è diventata molto rara, e perlopiù confinata al fenotipo non ostruttivo con insufficienza cardiaca avanzata o per comorbidità. Paradossalmente, alcuni centri europei hanno ancora tassi di mortalità più elevati, probabilmente per l'utilizzo ancora del vecchio approccio terapeutico alla patologia o per l'utilizzo di registri che comprendono anche i pazienti inseriti prima delle innovazioni terapeutiche.

La HCM è una condizione cronica con multiple opzioni terapeutiche, ma rimangono ancora alcune questioni non risolte, tra cui la terapia medica efficace per le forme di insufficienza cardiaca progressiva a fenotipo non ostruttivo (sia con frazione di eiezione conservata che ridotta) o per le forme di FA refrattaria. Dal 2010, 8 trial clinici hanno fallito nel dimostrare un beneficio di specifiche terapie nel migliorare il quadro sintomatologico dei pazienti HCM con evoluzione a scompenso cardiaco, soprattutto nel fenotipo non ostruttivo (losartan, diltiazem, valsartan, atorvastatina, trimetazidina, antiossidanti, ranolazina).

Un inibitore della miosina con effetto inotropo negativo (mavacamten) non ha dimostrato efficacia clinica nei pazienti a fenotipo non ostruttivo per quanto riguarda i valori di consumo di ossigeno di picco e miglioramento della classe NYHA in uno studio di fase 2. In un trial di fase 3 di breve durata, l'EXPLORER-HCM, mavacamten ha dimostrato di poter migliorare i sintomi di scompenso in alcuni pazienti con HCM ostruttiva anche se la riduzione del gradiente era minore rispetto a miectomia/ASA. Non vi è evidenza attuale che i nuovi inibitori della miosina possano modificare il decorso naturale della patologia, e iniziano già a presentarsi alcuni dubbi sul rapporto costo-beneficio della terapia.

I pazienti affetti da HCM non beneficiano allo stesso modo dei miglioramenti diagnostico-terapeutici, con diseguaglianze basate soprattutto su sesso, etnia, cultura e paese di residenza. Ad esempio, la diagnosi di HCM nelle donne è più spesso tardiva in quanto la patologia risulta misconosciuta, così come gli afro-americani ricevono in misura minore indicazione alla miectomia o all'impianto di ICD. Quindi, nonostante le opzioni terapeutiche attuali abbiano prolungato la sopravvivenza e migliorato la qualità di vita, l'accessibilità alle stesse risulta non uniforme.

### **Abbreviazioni**

*ACC, American College of Cardiology [ACC]*

*AHA, American Heart Association*

*ASA, ablazione settale alcolica*

*ESC, European Society of Cardiology*

*FA, fibrillazione atriale*

*HCM, hypertrophic cardiomyopathy*

*ICD, implantable cardiac defibrillator*

*LGE, impregnazione tardiva di gadolinio*

*NYHA, New York Heart Association*