

Possibili implicanze genetiche nella risposta alla terapia di resincronizzazione biventricolare in un paziente affetto da scompenso cardiaco



Caso clinico

Natalia Pezzali¹, Marco Metra¹, Livio Dei Cas¹

Abstract

This report presents a case of a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction who underwent cardiac resynchronisation therapy (CRT). During the follow-up a progressive increase in left ventricular ejection fraction was observed, as well as clinical improvement. No cardiovascular events occurred during the follow-up, except for appropriate Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) bursts for fast ventricular tachycardia. Genotyping for adrenoceptor gene polymorphisms detected that the patient was Glu27Glu homozygous carrier. There's a large interindividual variability in response to CRT. Despite attempts to identify factors having an impact on this therapy, only QRS duration is accepted according to guidelines. Beta-adrenoceptors polymorphisms, modulating sympathetic drive in heart failure and left ventricular remodelling, may have a role in identifying patients with a better response to CRT, in order to target and individualise the patients' treatment.

Keywords: heart failure, cardiac resynchronisation therapy, genetic polymorphisms
Possible genetic implications in the response to cardiac resynchronisation therapy in a patient affected by heart failure
CMI 2011; 5(2): 61-68

¹ Cardiologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Applicata, Università e Spedali Civili di Brescia

INTRODUZIONE

La disfunzione sistolica ventricolare sinistra è caratterizzata da rimodellamento ventricolare, causato dal sovraccarico di volume o di pressione, dal deficit delle proprietà contrattili dei miociti conseguente a coronarosclerosi determinante stenosi significative o a infarto del miocardio, ad anomalie geneticamente determinate delle proteine contrattili del sarcomero ad agenti cardiotossici. Il "rimodellamento ventricolare sinistro" descrive un processo dinamico caratterizzato da progressiva dilatazione ventricolare sinistra, deterioramento della funzione contrattile del ventricolo e distorsione della forma della cavità ventricolare sinistra e della geometria dell'apparato sottovalvolare mitralico con conseguente insufficienza mitralica. Il processo di rimodellamento ventricolare sinistro è lo stadio finale comune di tutte le possibili

cause di scompenso cardiaco ed è correlato a prognosi infausta. Fattori neuroumorali e fattori trofici locali modulano un equi-

Perché descriviamo questo caso

Il caso clinico permette di analizzare i possibili fattori determinanti la risposta alla terapia di resincronizzazione biventricolare in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Apre nuove ipotesi circa i meccanismi molecolari e genetici potenzialmente in grado di influenzare il rimodellamento inverso ventricolare sinistro. Permette di indagare la variabilità nella risposta alla CRT. Offre un possibile futuro scenario di individuazione terapeutica geneticamente determinata

Corresponding author
Dott.ssa Natalia Pezzali
c/o Cardiologia, Spedali Civili di Brescia
Piazzale Spedali Civili 1
25123 Brescia
npezzali@hotmail.com

librio dinamico tra forze che determinano una dilatazione ventricolare sinistra e forze determinanti un pattern di tipo restrittivo, correlato al collagene presente nella matrice extracellulare. Tali forze rappresentano un potenziale target terapeutico per attenuare la progressione del rimodellamento verso lo scompenso cardiaco [1].

Il concetto di "rimodellamento inverso" è stato coniato per caratterizzare un meccanismo per il quale il rimodellamento non soltanto viene arrestato, ma presenta, almeno in parte, una regressione.

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), accanto alla terapia farmacologica, è ormai considerata una terapia per una popolazione selezionata di soggetti affetti da scompenso cardiaco, in base alle indicazioni poste dalle linee guida [2]. L'obiettivo della CRT nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con dissincronia ventricolare sinistra è l'ottimizzazione della conduzione atrio-ventricolare e del riempimento ventricolare sinistro, la coordinazione della contrazione ventricolare destra e sinistra minimizzando il ritardo meccanico inter- e intraventricolare e il miglioramento della coordinazione interventricolare.

È ormai dimostrato come tale terapia determini un miglioramento della sopravvivenza, della capacità funzionale e della qualità di vita.

Alcuni recenti studi hanno poi valutato l'impatto di tale terapia sul rimodellamen-

to ventricolare sinistro. La CRT determina una riduzione delle dimensioni ventricolari sinistre, misurate come volume telediastolico e telesistolico o come volumi ventricolari sinistri rispetto a pazienti di controllo dopo un mese [3-5].

Nello studio CARE-HF le differenze di volume rimanevano significative anche a 18 mesi [3].

Lo studio MIRACLE ha poi dimostrato il miglioramento dei parametri ecocardiografici dopo CRT in modo controllato, dimostrando una significativa riduzione dei volumi telediastolici e telesistolici a 3 e a 6 mesi nel gruppo trattato con CRT rispetto al gruppo di controllo. Tale riduzione ha determinato un parallelo decremento dello stress parietale, che stimola una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e una migliorata funzione contrattile [6]. La progressiva riduzione nel tempo della massa ventricolare sinistra e dei volumi associata alla CRT è caratterizzata da un vantaggio meccanico delle alterazioni della struttura ventricolare sinistra, soprattutto tramite la riduzione delle dimensioni dell'anulus mitralico e il ritorno alla normalità dell'apparato sottovalvolare mitralico. Nello studio MIRACLE è stata osservata una riduzione dell'entità dell'insufficienza mitralica a 3, 6 e 12 mesi. Anche il ripristino della coordinazione temporale dell'attivazione meccanica delle inserzioni dei muscoli papillari è un meccanismo implicato nella riduzione del

Definizioni di base di genetica

Codice genetico. Il codice genetico è la corrispondenza tra triplette di sequenze geniche e aminoacidi da esse codificate nel processo di espressione proteica. È universale, in quanto seguito dalla maggior parte degli esseri viventi, degenerato perché a ogni tripletta (64 in tutto) può corrispondere più di un aminoacido (20 in tutto)

Allele. È la variante della sequenza di un gene. Gli alleli dei due cromosomi omologhi si dicono omozigoti se sono uguali, eterozigoti se diversi fra loro

Wild-type. L'allele wild-type è quello giudicato più frequente nella popolazione

Esoni. Regione codificante del DNA, che viene trascritta nell'RNA messaggero maturo. In un gene gli esoni sono inframezzati da introni

Introne. Regione non codificante del DNA, che viene trascritta nell'RNA messaggero immaturo e poi tagliata tramite il processo di splicing per generare l'RNA messaggero maturo

Promotore. È la regione del DNA situata a monte del gene alla quale si lega l'RNA-polimerasi per la trascrizione

5' UTR. È la regione del DNA a monte rispetto alla sequenza codificante che viene trascritta nell'RNA messaggero, ma non tradotta in sequenza proteica. Vi si legano elementi regolatori dell'espressione genica

3' UTR. È la regione del DNA a valle rispetto alla sequenza codificante che viene trascritta nell'RNA messaggero ma non tradotta. Vi si legano elementi regolatori dell'espressione genica

grado di insufficienza mitralica, poiché permette un aumento dell'area di coaptazione dei lembi valvolari [7]. Sempre nello studio MIRACLE, parallelamente alla riduzione dei volumi e diametri ventricolari sinistri, alla regressione dell'ipertrofia miocardica e a una riduzione dell'entità dell'insufficienza mitralica, si è osservato un incremento della frazione di eiezione rispetto al basale, rilievo riscontrato anche in altri trial, come il CARE-HF [3]. Il rimodellamento inverso è mantenuto nel tempo dopo la CRT, come dimostrato dallo studio MUSTIC [4]. È stata dimostrata la necessità di una CRT continua e non intermittente [7], poiché la sospensione della CRT determina un peggioramento del rimodellamento.

Tuttavia, la risposta alla CRT è altamente variabile: può essere di entità assente oppure lieve, media o elevata. Molti studi hanno focalizzato l'attenzione su fattori anatomici, strutturali e meccanici potenzialmente in grado di influenzare la risposta alla CRT [8-10].

Recentemente, Chakir e colleghi hanno dimostrato che vi è una depressione della regolazione dei recettori β_1 e β_2 adrenergici (AR) in modelli canini di cuori con dissincronia, dovuta a una depressione dell'espressione genetica per i sottotipi recettoriali, con un miglioramento dopo terapia di resincronizzazione biventricolare, con aumento del rapporto β_1/β_2 [11]. Si osservava infatti soprattutto un incremento dell'espressione dei recettori β_1 adrenergici dopo terapia di

resincronizzazione cardiaca. Inoltre, Vanderheyden e colleghi hanno dimostrato che i pazienti che non rispondono a terapia di resincronizzazione cardiaca hanno un diverso pattern molecolare e β_2 rispetto ai *responders* [12].

Le risposte fisiologiche, l'espressione e la funzione dei recettori adrenergici, così come la loro risposta ad agonisti e antagonisti, presentano una marcata variabilità interindividuale. Recenti studi hanno dimostrato che i recettori adrenergici sono polimorfici. Si definisce polimorfismo una variabilità in una sequenza di DNA che si verifica con frequenza allelica > 1% (Tabella I). Le mutazioni sono invece varianti rare e possono rappresentare la singola base di una patologia ereditata (come per la fibrosi cistica, la leucemia mieloide cronica). In tali casi la mutazione è necessaria e sufficiente a determinare la patologia. I polimorfismi, invece, possono non avere alcun effetto, presentare effetti clinicamente silenti ma evidenziabili tramite test di stimolazione, presentare una bassa prevalenza in alcune patologie e pertanto agire come fattori di rischio di basso livello, possono modificare il decorso della malattia o alterare la risposta alla terapia. I più comuni polimorfismi constano di singole sostituzioni nucleotidiche (*Single Nucleotide Polymorphisms*, SNP). Nell'ambito di regioni geniche codificanti, i polimorfismi possono codificare per aminoacidi differenti (polimorfismi non sinonimi) oppure non avere alcun effetto sull'aminoacido codificato,

Che cos'è	È una variabilità nella sequenza di DNA rispetto al <i>wild-type</i> che si verifica con frequenza allelica > 1%
Da che cosa si differenzia	È diversa dalla mutazione, che si presenta con frequenza < 1%
Come si indica	Si indica scrivendo la forma abbreviata dell'aminoacido che nel <i>wild-type</i> si trova in quella posizione, seguito da un numero che indica la posizione rispetto all'inizio della catena aminoacidica, e infine dall'abbreviazione dell'aminoacido variato. Se la mutazione è presente in omozigosi, si indicano prima e dopo il numero lo stesso aminoacido variato rispetto al <i>wild-type</i> . Può anche essere indicata in termini di nucleotidi: in questo caso il numero centrale si riferirà alla posizione rispetto all'inizio della sequenza nucleotidica
Quali regioni può colpire e quali conseguenze può avere	Può colpire qualsiasi regione, dando origine a variazioni che possono o meno avere una ricaduta sulla proteina finale: <ul style="list-style-type: none"> • troncandola se generano uno stop codon; • modificandone un aminoacido se cambiano una base generando un codone che codifica per un aminoacido diverso; • possono non comportare problemi se il cambiamento del nucleotide genera un codone che codifica per lo stesso aminoacido o se la variazione avviene su un introne; • se colpisce le regioni regolatorie, quali quella promotore, il 5'UTR o il 3'UTR, può avere o meno delle conseguenze in termini, ad esempio, di trascrizione, perché la RNA-polimerasi e i fattori di trascrizione potrebbero non riuscire ad attaccarsi correttamente alle sequenze di DNA

Tabella I
Il polimorfismo genetico

data la degenerazione del codice genetico (polimorfismi sinonimi). Possono verificarsi anche a livello della regione 5' (5' UTR, *UnTranslated Region*), del gene promotore, della regione 3' (3' UTR), degli introni. Questi sono in genere più frequenti rispetto ai polimorfismi codificanti [13].

Per quanto riguarda il polimorfismo Arg389Gly del recettore β_1 adrenergico, i portatori dell'allele Arg389 presentano una maggiore risposta all'agonista in vitro, con una maggior sensibilità alla stimolazione simpatica [14].

Gli studi in vivo relativi ai polimorfismi dei recettori β_1 si sono incentrati sull'insufficienza cardiaca. Studi caso-controllo hanno analizzato il ruolo dei recettori β_1 polimorfici nella progressione di tale patologia.

Tesson e collaboratori non hanno rilevato alcuna differenza nella frequenza allelica dei polimorfismi in posizione 49 o 389 tra il gruppo controllo e i pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica [15].

Covolo e colleghi non hanno rilevato alcuna associazione tra il polimorfismo del recettore β_1 Arg389Gly e il rischio di insufficienza cardiaca [16].

Small e collaboratori hanno dimostrato che l'associazione del recettore polimorfico disfunzionante α_2C Del322-325, localizzato a livello presinaptico e responsabile dell'incrementato rilascio basale di noradrenalina, e del polimorfismo Arg389Gly, che presenta un aumentato accoppiamento con le proteine G, identifica una condizione di maggior rischio di insufficienza cardiaca [17]. Si tratta di un effetto sinergico, non semplicemente additivo.

Wagoner e colleghi hanno dimostrato che i recettori β_1 sono importanti determinanti della capacità di esercizio di pazienti affetti da insufficienza cardiaca [18]. È stato osservato un decremento statisticamente significativo della VO_2 picco (consumo di ossigeno al picco) negli omozigoti Gly389, che hanno un ridotto accoppiamento del β_1 recettore, rispetto ai soggetti Arg389 ($VO_2 = 14,5 \pm 0,6$ versus $17,7 \pm 0,4$ ml/kg/min rispettivamente, $p = 0,006$). Gli eterozigoti presentavano livelli intermedi di VO_2 .

I polimorfismi del recettore β_2 adrenergico influenzano invece la densità recettoriale. Considerando il polimorfismo Gln27Glu del recettore β_2 adrenergico, i portatori dell'allele Glu27 hanno una ridotta down-regulation in vitro con una conseguente maggior densità recettoriale, così come i portatori dell'allele Arg16 del polimorfismo β_2 Arg16Gly [13].

È stato poi dimostrato che la prognosi di pazienti affetti da insufficienza cardiaca con polimorfismo Ile164 (Thr→Ile a livello dell'aminoacido 164, con riduzione del segnale β_2 mediato) è significativamente peggiore (rischio di morte o di trapianto cardiaco = 4,81, $p < 0,001$, sopravvivenza a 1 anno pari a 42% rispetto al 76% dei pazienti *wild-type*) [19].

Un altro studio ha poi evidenziato che i pazienti Ile164 presentano valori di VO_2 picco e di percentuale di VO_2 picco rispetto al massimo teorico predetto significativamente inferiori rispetto ai pazienti Thr164. Il cateterismo cardiaco ha rilevato depresse variazioni di indice cardiaco, resistenze vascolari sistemiche, *stroke volume* dopo esercizio negli omozigoti Ile164. Nel medesimo studio l'analisi dei polimorfismi in posizione 16 e 27 e degli aplotipi ha evidenziato quanto segue: maggior picco di consumo di ossigeno negli omozigoti Arg16 rispetto ai Gly16 e nei pazienti con aplotipo Arg16Glu27, peggior capacità funzionale nei soggetti Gly16Gln27 [18].

Metra e colleghi hanno dimostrato che, in pazienti affetti da scompenso cardiaco, i polimorfismi adrenergici β_1 Arg389Gly e β_2 Arg16Gly non sono correlati alla risposta alla terapia con carvedilolo, mentre gli omozigoti β_2 Glu27Glu presentano un maggior incremento della frazione di eiezione rispetto agli altri pazienti, oltre che una maggiore riduzione della pressione polmonare *wedge* a riposo e al picco dell'esercizio [20]. Il polimorfismo genetico Glu27Glu manteneva significatività statistica quale determinante del miglioramento della frazione di eiezione anche all'analisi multivariata, unitamente alla causa della cardiomiopatia, alla pressione arteriosa sistolica basale e alla dose di carvedilolo.

Poiché i recettori adrenergici β_1 e β_2 sono altamente polimorfici, dato il loro ruolo nella modulazione della risposta alla stimolazione adrenergica potrebbero modulare anche il meccanismo di rimodellamento inverso ventricolare sinistro dopo terapia di resincronizzazione cardiaca (Tabella II).

CASO CLINICO

Analizziamo il caso di un paziente di sesso maschile di 50 anni, sovrappeso, dislipidemico, con intolleranza glucidica e nessuna altra comorbilità di rilievo, affetto da cardiomiopatia dilatativa idiopatica, diagnosticata dopo un primo ricovero per scompenso car-

Recettore β_1 adrenergico		
Arg389Gly	Xiao, 2003 [14]	Arg389 presentano maggior sensibilità alla stimolazione sinaptica rispetto ai Gly389
	Tesson, 1999 [15]	Rilevata l'assenza di differenze nella frequenza allelica tra il gruppo di controllo e gli affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica
	Covolo, 2004 [16]	Rilevata l'assenza di associazione con il rischio di insufficienza cardiaca
	Small, 2002 [17]	L'associazione con Del322-325 del recettore polimorfico disfunzionante α_2C comporta un maggior rischio di insufficienza cardiaca
	Wagoner, 2000 [18]	Gli omozigoti Gly389 presentano un decremento della VO_2 picco rispetto ai soggetti Arg389, mentre gli eterozigoti hanno livelli intermedi di VO_2 . Inoltre gli omozigoti Gly389 hanno un ridotto accoppiamento del β_1 recettore
Posizione 49	Metra, 2010 [20]	Nei pazienti con scompenso cardiaco questo polimorfismo non è correlato alla risposta alla terapia con carvedilolo
	Tesson, 1999 [15]	Rilevata l'assenza di differenze nella frequenza allelica tra il gruppo di controllo e gli affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica
Recettore β_2 adrenergico		
Gln27Glu	Liggett, 2001 [13]	I portatori dell'allele Glu27 hanno minor downregolazione <i>in vitro</i> e quindi maggior densità recettoriale
	Metra, 2010 [20]	Gli omozigoti Glu27Glu con scompenso cardiaco hanno un maggior incremento della frazione di eiezione e una maggiore riduzione della pressione polmonare <i>wedge</i> a riposo e al picco dell'esercizio rispetto ai pazienti <i>wild-type</i>
Arg16Gly	Liggett, 2001 [13]	I portatori dell'allele Arg16 hanno minor downregolazione <i>in vitro</i> e quindi maggior densità recettoriale
	Wagoner, 2000 [18]	Gli omozigoti Arg16 presentano un maggior picco di consumo di ossigeno rispetto ai Gly16. Inoltre i soggetti con aplotipo Arg16Glu27 hanno un maggior picco di consumo di ossigeno mentre i soggetti Gly16Glu27 hanno peggior capacità funzionale
	Metra, 2010 [20]	Nei pazienti con scompenso cardiaco questo polimorfismo non è correlato alla risposta alla terapia con carvedilolo
Thr164Ile	Liggett, 1998 [19]	I soggetti Ile164 affetti da insufficienza cardiaca hanno prognosi peggiore rispetto ai pazienti <i>wild-type</i> . Inoltre i soggetti Ile164 presentano un ridotto segnale β_2 -mediato
	Wagoner, 2000 [18]	I pazienti Ile164 presentano valori di VO_2 picco e di percentuale di VO_2 picco rispetto al massimo teorico predetto inferiori rispetto ai pazienti Thr164. Inoltre gli omozigoti Ile164 hanno depresse variazioni di indice cardiaco, resistenze vascolari sistemiche e <i>stroke volume</i> dopo l'esercizio

diaco, durante il quale veniva eseguita coronarografia con rilievo di coronarie indenni. Il paziente presentava disfunzione sistolica ventricolare sinistra di grado severo (frazione di eiezione, FE = 25%), QRS \geq 150 msec e blocco di branca sinistro completo; era in ritmo sinusale, classe NYHA II-III. Era in terapia medica ottimizzata con enalapril, carvedilolo, antialdosteronico, furosemide, digitale e terapia anticoagulante (per prevenzione del rischio di trombosi endocavitaria in presenza di marcata dilatazione ventricolare sinistra). Veniva sottoposto a impianto di pacemaker biventricolare nel 2003.

L'ecocardiogramma pre-impianto evidenziava ventricolo sinistro dilatato (diametro telediastolico = 74 mm), con asincronia settale da blocco di branca sinistro, ipocinesia della parete inferiore e dell'apice, severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FE = 25%), riempimento ventricolare sinistro da alterato rilasciamento diastolico, insufficienza mitralica moderata. Il test da sforzo car-

diopolmonare eseguito prima dell'impianto rilevava lieve compromissione della capacità funzionale. Il test risultava sottomassimale (53% della frequenza cardiaca massima teorica per età), in terapia beta-bloccante. Veniva interrotto al carico di 140 watt x 2' per esaurimento muscolare. Il picco del consumo di ossigeno era pari a 17,6 ml/kg/min (60% del massimo teorico per età) e la soglia anaerobica = 10,3 ml/kg/min, pari al 33% del massimo teorico. Il paziente veniva successivamente sottoposto a regolari controlli clinici e strumentali, durante i quali si rilevava un iniziale miglioramento clinico e della funzione sistolica ventricolare sinistra e una stabilità della capacità funzionale.

A una valutazione a 6 mesi dall'impianto, infatti, si osservava buon compenso clinico ed emodinamico, classe NYHA II, disfunzione sistolica di grado medio all'ecocardiogramma (FE = 35%). Non vi erano segni clinici né ecocardiografici di congestione polmonare e/o sistemica e vi era una mo-

Tabella II

I polimorfismi dei recettori β adrenergici: schema riassuntivo dei risultati degli studi citati

derata riduzione della capacità funzionale (VO_2 picco = 16,1 ml/kg/min al test da sforzo cardiopolmonare).

Data la persistenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra di grado medio-severo in controlli successivi, il paziente veniva sottoposto a *upgrading* da pacemaker biventricolare a defibrillatore biventricolare dopo circa 3 anni dal primo impianto, in base alle emergenti evidenze scientifiche e all'aggiornamento delle linee guida. Veniva progressivamente incrementato il dosaggio di carvedilolo data la possibilità di una titolazione ulteriore di tale farmaco in presenza di ritmo elettroindotto. Da una dose di carvedilolo pre-impianto di 50 mg/die, il farmaco veniva infatti titolato sino a una dose di 62,5 mg/die, massima dose tollerata.

Nel follow-up, a un controllo del defibrillatore, si rilevavano due episodi di tachicardia ventricolare sostenuta, correttamente riconosciuta e interrotta dal *device* con *burst*. Veniva pertanto associata terapia con amiodarone.

In controlli successivi eseguiti nell'arco di 7 anni dopo il primo impianto, si evidenziava un progressivo miglioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra e della geometria di camera e una riduzione dell'entità del rigurgito mitralico.

A 7 anni dall'impianto, all'ecocardiogramma, si osservava infatti una riduzione della dimensione del ventricolo sinistro (DTD = 74 mm pre-impianto → 60 mm), un miglioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra (FE = 25% pre-impianto → 45%) e un'insufficienza mitralica lieve. Veniva pertanto sospesa la terapia con digitale e anticoagulante.

Durante il follow-up il paziente è sempre stato in buon compenso emodinamico. Non sono stati registrati ricoveri per causa cardiovascolare, in particolare non si è verificata nessuna ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

Il paziente, previo consenso informato, è stato sottoposto a prelievo di sangue venoso per la genotipizzazione, per i polimorfismi genetici del recettore β_1 adrenergico Arg389Gly e del β_2 recettore Arg16Gly e Gln27Glu. È stata evidenziata omozigosi β_2 Glu27Glu.

DISCUSSIONE

Il caso clinico riportato evidenzia come fattori genetici, in particolare la modulazione

del sistema adrenergico mediata dai polimorfismi dei recettori β , possa condizionare la risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca. Dopo terapia di resincronizzazione ventricolare, il beneficio in termini di sopravvivenza è stato accertato tramite i dati derivanti da trial multicentrici e da rianalisi di registri e casistiche di singoli centri.

Tuttavia il grado di miglioramento e di risposta alla terapia di resincronizzazione biventricolare presenta un'ampia variabilità. Il DECREASE-HF Study, ad esempio, ha mostrato che il 34% dei pazienti ha un incremento marcato della frazione di eiezione entro 6 mesi (≥ 10 unità) [21].

Quali fattori permettano di discriminare i soggetti con potenziale miglior risposta alla CRT è argomento non ancora del tutto chiarito. La causa della cardiomiopatia è correlata al grado di miglioramento del rimodellamento inverso. Un precedente studio evidenzia come il miglioramento sia maggiore nelle forme idiopatiche rispetto a quelle ischemiche. Tuttavia l'impatto sulla mortalità riguarda l'avvenuto rimodellamento inverso per sé, al di là del grado di aumento della frazione di eiezione. Infatti una variazione di frazione di eiezione ≥ 6 dopo terapia di resincronizzazione si correlava a un minor tasso di eventi [22]. Il rimodellamento non appariva quindi essere direttamente causato dall'eziologia della cardiomiopatia. Potrebbe anche essere correlato a intrinseche caratteristiche del soggetto, come anche evidenziato da recenti dati sulla presenza di aree cicatriziali nel contesto di cuori esenti da coronaropatia, la cui presenza ha un impatto prognostico [23].

Sono stati proposti molti parametri quali possibili predittori della risposta alla CRT, soprattutto correlati alla dissincronia ventricolare sinistra, valutati con metodica di *imaging* [24,25]. Questi non hanno però dimostrato nessun valore predittivo in trial prospettici [26]. L'unico parametro accettato e indicato nelle linee guida è la durata del QRS [27,28]. Tuttavia la risposta alla terapia di resincronizzazione potrebbe essere influenzata da meccanismi diversi, correlati al rimodellamento ventricolare sinistro, come l'attivazione neuroormonale.

È stato poi dimostrato che la terapia di resincronizzazione cardiaca riduce il rimodellamento ventricolare sinistro, l'espressione di TNF α e l'apoptosi. Questo contribuisce all'impatto favorevole della CRT sulla progressione dell'insufficienza cardiaca e sulla sopravvivenza [29]. Poiché l'iperattivazione

simpatica ha un ruolo determinante nel processo di rimodellamento ventricolare sinistro ed è fattore determinante la prognosi nello scompenso cardiaco, è ipotizzabile che la modulazione del sistema adrenergico mediante i polimorfismi del recettore β possa influenzare la variabilità interindividuale nella risposta alla CRT.

Metra e colleghi hanno dimostrato che, in pazienti affetti da scompenso cardiaco, gli omozigoti β_2 Glu27Glu presentato un maggior incremento della frazione di eiezione rispetto agli altri pazienti, oltre che una maggiore riduzione della pressione polmonare *wedge* a riposo e al picco dell'esercizio, dopo terapia con carvedilolo [20]. È interessante notare come lo stesso polimorfismo sia associato a un miglioramento significativo anche dopo terapia di resincronizzazione cardiaca, in un contesto in cui il rimodellamento inverso si associa a meccanismi molecolari simili a quelli indotti dalla terapia beta-bloccante, quali l'incremento dei livelli di mRNA per la catena pesante della

α -miosina e per la SERCA e la riduzione dei livelli di mRNA per il BNP, l'incremento del rapporto α/β MHC [30,31].

La genotipizzazione per il polimorfismo Gln27Glu del recettore β_2 adrenergico potrebbe dunque essere utile per discriminare i pazienti con potenziale maggior beneficio dopo terapia di resincronizzazione biventricolare, in termini di maggior incremento della frazione di eiezione e ridotto numero di eventi cardiovascolari nel follow-up, correlati a una maggior entità del rimodellamento inverso. Potrebbe dunque contribuire a un'individualizzazione della terapia.

Il dato dovrà tuttavia essere validato su una adeguata popolazione di pazienti e non può attualmente essere utilizzato nella pratica clinica.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. St John Sutton M, Keane MG. Reverse remodelling in heart failure with cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2007; 93: 167-71
2. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J et al; and the ESC Committee for Practice Guidelines. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. *Eur Heart J* 2010; 21: 2677-87
3. Cleland JCF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al; for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49
4. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-8
5. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, Bootsma M, Boersma E, Steendijk P et al. Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy vs idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 860-3
6. Abraham WT, Leon AR, Young JB. Benefits of cardiac resynchronization therapy sustained for 18 months: results from the MIRACLE program (abstract). *Circulation* 2003; 108 (Suppl IV): IV-629
7. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzmann D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J 3rd. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1619-25
8. Auger D, Delgado V, Bax JJ. Prevalence and characteristics of patients with clinical improvement but no significant left ventricular reverse remodelling after CRT. *Am Heart J* 2011; 161: e23
9. Lin GM, Li YH, Chu KM, Han CL. Prevalence and characteristics of patients with clinical improvement but no significant left ventricular reverse remodelling after CRT. *Am Heart J* 2011; 161: e21
10. Shanks M, Delgado V, Ng AC, Auger D, Mooyaart EA, Bestini M et al. Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to CRT. *Am Heart J* 2011; 161: 552-7

11. Chakir K, Daya SK, Aina T, Tunin RS, Dimaano VL, Abraham TP et al. Mechanisms of enhanced beta-adrenergic reserve from cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2009; 119: 1231-40
12. Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, Goethals M, de Bruyne B, Wijns W et al. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 129-36
13. Liggett SB. Beta-adrenergic receptors in the failing heart: the good, the bad and the unknown. *J Clin Invest* 2001; 107: 947-8
14. Xiao RP, Zhang SJ, Chakir K, Avdonin P, Zhu W, Bond RA et al. Enhanced G(i) signalling selectively negates beta-2 adrenergic receptor (AR)-but not beta-1 AR-mediated positive inotropic effect in myocytes from failing rat hearts. *Circulation* 2003; 108: 1633-9
15. Tesson F, Charron P, Peuchmaurd M, Nicaud V, Cambien F, Tiret L et al. Characterization of a unique genetic variant in the beta-1 adrenoceptor gene and evaluation of its role in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 1025-32
16. Covolo L, Gelatti U, Metra M, Nodari S, Picciché A, Pezzali N et al. Role of beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1534-41
17. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta-1 and alpha 2c adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1135-43
18. Wagoner LE, Craft LA, Balkrishna S, Suresh DP, Zengel PW, McGuire N et al. Polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res* 2000; 86: 834-40
19. Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, Hornung RW, Hoit BD, McIntosh TC et al. The Ile164 beta-2 adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest* 1998; 102: 1534-9
20. Metra M, Covolo L, Pezzali N, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C et al. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24: 49-60
21. Rao RK, Kumar UN, Shaker J, Vigoria E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2007; 115: 2136-44
22. Di Biase L, Auricchio A, Sorgente A, Civello K, Klersy C, Faletra F et al. The magnitude of reverse remodelling irrespective of aetiology predicts outcome of heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2008; 29: 2497-505
23. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1977-85
24. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006; 27: 1270-81
25. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1944-59
26. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-16
27. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM et al; RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2461-71
28. Miyazaki C, Redfield MM, Powell BD, Lin GM, Herges RM, Hodge DO et al. Dyssynchrony indices to predict response to cardiac resynchronization therapy: a comprehensive, prospective single-center study. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 565-73
29. D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Saccà L. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor-alpha expression and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J* 2006; 27: 201-6
30. Vanderheyden M, Vrints C, Bartunek J. The molecular fingerprint of cardiac dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev* 2011; 16: 227-33
31. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Larrabee P, Ferguson D et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002; 346: 1357-65