

ASPECTE GENETICE ȘI IMUNOLOGICE ALE CARDIOMIOPATIILOR DILATATIVE

Dr. Mădălina Gilice, Prof. Dr. C. Arion
UMF Carol Davilla București, Clinica de Pediatrie Fundeni

REZUMAT

Cardiomiopiile dilatative (CMD) sunt mai frecvente la copil, fiind definite prin dilatația cavităților și diminuarea contractilității ventriculului stâng și/sau drept. Incidența familială a acestei afecțiuni de până la 30% a dus la elaborarea unor studii genetice extinse la pacienți și rudele acestora. Au fost descrise următoarele forme de transmitere: cu transmitere autozomal dominantă, cu și fără afectarea sistemului de conducere, cu surditate neurosenzorială și cu transmitere X-linkată. *Imunopatogeneza* CMD a fost demonstrată pe modele experimentale și apoi confirmată la om. Infecția virală este cea mai frecventă cauză de miocardită și poate fi implicată în evoluția spre CMD. Există multe studii care dovedesc prezența autoanticorpilor cardiaci și anti alfa-miozină la pacienții cu CMD.

Cuvinte cheie: Cardiomiopatie dilatativă; studii genetice; imunopatogeneza

ABSTRACT

Dilated cardiomyopathy – genetic and immunologic studies

Dilated cardiomyopathy (DCM) has a higher incidence in children than the other forms. It is characterized by an important cavity dilation and left and/or right ventricle impaired contractility.

Because of a familial incidence up to 30%, there were performed extended genetic studies at the patients and their relatives. We can describe several forms: autosomal dominant DCM, DCM with or without the impairment of the conduction system, DCM with neuro-sensorial deafness and X-linked transmitted DCM.

The immunopathogenesis of DCM has been demonstrated on experimental models and confirmed on human subjects. Viral infection is the most common cause of myocarditis and can contribute to the evolution towards DCM. There are many studies that proved the presence of antibodies in the myocardial tissue of the patients with DCM.

Key words: Dilated cardiomyopathy; genetic studies; immunopathogenesis

INTRODUCERE

Cardiomiopiile reprezintă un grup heterogen dar important de afecțiuni a căror percepție a fost uneori deformată datorită diferitelor definiții și nomenclaturi utilizate de-a lungul timpului. Dintre acestea, cele mai frecvente la copil sunt formele dilatative, definite prin dilatația cavităților și diminuarea contractilității ventriculului stâng și/sau drept. Probabil cardiomiopia dilatativă idiopatică (CMD) este un sindrom plurietiologic și nu o singură afecțiune. Nu se cunosc întotdeauna cauzele determinante, dar pare probabil că acestea sunt multiple, în special de natură infecțioasă.

A. ASPECTE GENETICE ÎN CARDIOMIOPATIILE DILATATIVE

Incidența familială a acestei afecțiuni de până la 30% a dus la elaborarea unor studii genetice extinse la pacienți și rudele acestora. (tabelul 1)

1. Transmiterea autozomal dominantă

Au fost identificate câteva mutații genice care codifică actina, lamina A și C și desmina, care sunt proteine citoscheletice (4). Alte mutații decoperite au inclus genele proteinelor sarcomerice, cum sunt lanțul greu al beta-miozinei la cromozomul 14q11.2

Tabelul 1
Gene afectate și locii corespunzători în cardiomiopia dilatativă

Mecanism	Loci identificați	Gene patologice identificate
Autozomal dominant (AD)	10q21-10q23, 9q13-q22, 1q32, 15q14, 2q31, 1q11-21	Actina, desmina, lamina A/C
AD cu defect de conducere	1p1-1q1, 3p22-3p25	
X-linkat (XL)	Xp21	Distrofina
XL cardio-scheletal (sindrom Barth)	Xq28 (gena G4.5)	Tafazzina

și o mutație prin deleție la nivelul genei troponinei T cardiace. Ca o particularitate, mutații la nivelul acelorlași gene sarcomerice pot determina și cardiomiopatie hipertrofică. Pe lângă aceste gene au fost identificate și alte locusuri responsabile pentru transmiterea tip autozomal dominant a cardiomiopatiei dilatative, fiind denumiți CMD1B-J.

2. Cardiomiopatii dilatative fără afectarea sistemului de conducere

Au existat patru studii care au evidențiat un fenotip caracterizat prin CMD în absența unei boli asociate a sistemului de conducere. Analiza genomică a evidențiat mutații la locii situați pe cromozomii 1q32, 9q13-22, 10q21-23 și 2q31 (CMD1G). Pentru fiecare locus au fost implicate numeroase gene dar încă nu au fost identificate nici genele bolii și nici mutațiile (3).

3. Cardiomiopatii dilatative cu afectarea sistemului de conducere

Genele situate pe loci ai cromozomului 3p22-25 determină disfuncția nodului sinusal și diverse aritmii atriale. Mutații la nivelul locusului cromozomului 3p pot cauza la adult accidente vasculare cerebrale ischemice; mutațiile cromozomiale 1p1-1q1 duc și ele la aritmii atriale, disfuncții ale nodului sinusal și bloc atrio-ventricular progresiv la adult. Gena responsabilă pentru proteina joncțiunii, conexina 40, localizată la nivelul cromozomului 1p1-1q1 este candidată pentru o mutație responsabilă de această boală (1).

Există mutații la nivelul genei care codifică proteinele învelișului nuclear, lamina A și C, determinând distrofia musculară Emery-Dreyfuss, care sunt asociate cu CMD. Într-un studiu, cinci mutații ale genei de pe cromozomul 1p1-q21 au fost identificate în 11 familii cu CMD autozomală și tulburări progresive ale sistemului de conducere.

O altă genă, neidentificată de pe cromozomul 19q13.2-13.3 poate cauza un bloc complet progresiv care poate evolua spre dilatație și insuficiență cardiacă. Această regiune codifică miotonin proteinkinaza, genă mutantă în distrofia miotonică. O altă genă situată pe cromozomul 6q23 cauzează un sindrom caracterizat prin CMD, afectarea sistemului de conducere și distrofie musculară a centurilor membrelor, dar cu debut la vârsta adultului (CMD1F).

4. CMD cu surditate neurosenzorială

Există mai multe sindroame genetice care asociază diverse anomalii cardiace și ale urechii, în asociere cu alte afectări organice. Sindromul

Alstrom, determinat de o mutație a genei localizate pe cromozomul 2p12-13 cauzează o CMD cu alterarea auzului în asociere cu o distrofie oculară, obezitate și diabet zaharat de tip 2 la adult.

Sindromul *Rosenberg* cuprinde o CMD X-linkată și surditate neurosenzorială cu ataxie și hiperuricemie. O altă mutație la nivelul cromozomului 6q23-24 produce surditate neurosenzorială și CMD cu debut la adult (CMD1J).

5. Transmitere X-linkată

CMD rezultă din mutații ale genei distrofinei (Xp21). Deleții ale promotorului 5* muscular al acestei gene poate determina un fenotip cardiac. Un studiu al unei familii cu CMD X-linkată dar fără anomalii musculare scheletice a găsit la toți membrii afectați o mutație prin translație la exonul 29 al genei distrofinei (C4148T); această mutație a fost asociată cu reducerea beta-sarcoglycanului și delta-sarcoglycanului din sarcolema mușchiului cardiac (1). Contribuția acestora sau a altor loci în patogenia CMD rămâne neclară. Un studiu pe 210 bărbați cu CMD a descoperit la 6,5% defecte ale genei distrofinei, identificate prin studii imunohistochimice și moleculare.

Deși diagnosticul genetic al transmiterii CMD a devenit mai complex încă rămân multe necunoscute în ce privește impactul diverselor mutații asupra expresivității clinice a boli (2).

Identificarea defectelor genetice specifice responsabile pentru CMD poate permite un diagnostic preclinic pe baza testelor ADN efectuate membrilor din familiile celor afectați. Pe măsură ce tot mai multe defecte genetice sunt descoperite prin metoda linkajului încep să se facă legături între evoluția clinică și prognosticul diferitelor mutații. De exemplu, mutațiile lanțului greu al beta-miozinei sunt asociate cu o incidență mai ridicată a morții subite, în timp ce alte mutații au un prognostic mai bun.

Una din metodele de tratament ale viitorului ar putea include manipularea genetică directă, deși rezultatele actuale ale terapiei genice, pe studii clinice, sunt încă dezamăgitoare. Evaluarea eficacității și siguranței utilizării diferiților vectori este necesară pentru transferul informației către miocardocitele diferențiate (2).

Pe măsură ce numărul de cazuri de CMD raportate la copii este în creștere, se pot diferenția asocierile reale între modificările moleculare și manifestările fenotipice față de cazurile incidentale de boală. Colaborarea între diferitele centre de cercetare, clinicile de specialitate și laboratoarele de genetică este esențială pentru ameliorarea diagnosticului precoce în CMD.

B. ASPECTE IMUNOLOGICE

Imunopatogeneza CMD a fost demonstrată pe modele experimentale și apoi confirmată la om. Alterarea miocitară indusă direct de virus, cât și reacțiile inflamatorii imune postvirale contribuie la alterarea miocitară și la necroză. Există o varietate de date care indică rolul patogenetic al proceselor imune și autoimune în geneza CMD. Acestea includ infiltratele inflamatorii predominant cu limfocite T, prezența macrofagelor activate, a celulelor B, citokinelor și a moleculelor de adeziune precum și expresia antigenelor complexului major de histocompatibilitate în miocard (1).

S-a propus ipoteza că răspunsul imun inițial, dacă este adecvat, poate elimina virusul. Dacă el este insuficient virusul nu este eliminat și, fie continuă alterarea miocardică directă, fie se dezvoltă un răspuns autoimun care determină leziunile celulare.

Infecția virală este cea mai frecventă cauză de miocardită și poate fi implicată în evoluția spre CMD. Dintre virusurile care pot afecta miocardul menționăm: coxsakievirusuri, virusurile gripale, citomegalvirusuri și HIV. Mecanismele prin care acestea pot produce afectarea miocardului includ

citotoxicitatea directă miocitară sau afectarea mediată imun specific sau nespecific.

a. Dovezi histopatologice. Un trial efectuat pe 2223 pacienți cu CMD și insuficiență cardiacă congestivă idiopatică a studiat prin biopsie endomiocardică leziunile miocardice. Utilizând criteriile Dallas s-a decelat o miocardită activă la 10% din pacienți.

b. Persistența infecției virale. Aceasta a putut fi evidențiată prin teste serologice și tehnici speciale precum hibridizarea și reacția în lanț a polimerazei, întărind relația dintre infecția virală și CMD.

Rolul autoimunității. Există multe studii care dovedesc prezența autoanticorpilor cardiaci și anti alfa-miozină la pacienții cu CMD comparativ cu alți pacienți cu cardiopatii ischemice. Aceștia au putut fi decelați și prin prelevarea de mostre de țesut prin biopsie endomiocardică sau necroptic (3).

Autoanticorpii anti-beta1 adrenoreceptori pot avea un rol în patogeneza CMD, fiind decelați la majoritatea pacienților cu forme idiopatice de boală. Au fost situații în care s-a dovedit o stimulare exagerată a limfocitelor T și citotoxice, asociată cu prezența virusului Coxsackie B, care a reprezentat *triggerul* pentru un răspuns imun mediat antigenic (3).

BIBLIOGRAFIE

1. Florescu C – Cardiomiopatiile dilatative idiopatice- aspecte genetice și imunologice, *V. Medicală*,12, 2002.
2. Schwartz Marcy L., Cox Gerald F., Lin Angela E., et al – Clinical Approach to Genetic Cardiomyopathy in Children *Circulation*, 1996;94, 2021-2038.
3. Rozek and Jan Wodniecki Przemyslaw Wilczewski, Tomasz Niklewski, Marian Zembala, et al – Inflammatory Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104;39-45.
4. Keating T. and Jockusch Brigitte M., Olson Timothy M., et al – Metavinculin Mutations Alter Actin Interaction in Dilated Cardiomyopathy *Circulation* 2002;105, 431-437.