

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 20 N. 2 GIUGNO 2012

ISSN 1971-6818

DIRETTORE SCIENTIFICO
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO
Ettore Antoncetti
Ferruccio Berti
Alfio Bianchi
Vincenzo Carbone
Alberico Catapano
Salvatore Cocuzza
Antonio Curnis
Achille Dato
Giovanni Fumo
Giovanni Gazale
Luigi Mansi
Sebastiano Marra
Igor Monducci
Paolo Mormino
Stefano Nistri
Enrico Orsini
Bruno Trimarco
Mario Verza
Massimo Volpe
Alfonso Zito

DIRETTORE RESPONSABILE
Raffaele Grandi

MARKETING E PUBBLICITÀ
Luisa Berretta, Paola Monferrato, Paolo Motta

REDAZIONE
Adriana Lombardi, Maria Grazia Mattavelli

PROGETTO GRAFICO
Roberto De Gregorio

STAMPA
Arti Grafiche Colombo - Gessate (MI)

DIREZIONE, REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE
Edi.Ermes S.r.l.
Viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano
Tel. 02.7021121 - Fax 02.70211283

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* è pubblicata trimestralmente; il costo annuo è di 50,00 euro per le persone fisiche e di 60,00 euro per Enti e Società, da pagarsi tramite versamento sul conto corrente postale n. 51059202 intestato a Edi.Ermes S.r.l., Viale Forlanini 65, 20134 Milano. Il costo per l'estero è di 62,00 euro (persone fisiche) e di 72,00 euro (Enti e Società).

I fascicoli singoli arretrati hanno un costo di 21,00 euro.

A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72 n. 633 e del DM 09/04/93, il pagamento dell'IVA, assolta dall'Editore sugli abbonamenti o sui singoli numeri, è compreso nel prezzo di vendita. Pertanto non verrà in alcun caso rilasciata fattura.

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento.

Gli abbonamenti e i numeri arretrati vanno richiesti tramite fax (02.70211283) o e-mail (abbonamenti@eenet.it) a Edi.Ermes: ufficio Abbonamenti.

© by Edi.Ermes S.r.l.

Tutti i diritti di proprietà letteraria e artistica sono riservati, compreso quello di traduzione. I manoscritti e le fotografie, anche se non pubblicati, non si restituiscono. È vietata la riproduzione anche parziale (fotocopie, microfilm ecc.) senza speciale autorizzazione dell'Editore.

Aut.Trib. di Napoli n. 4342 del 22/12/1992.



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata
Antonio Giovanni Cardinale

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Luciano Arcari

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 20 N. 2 GIUGNO 2012

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- 77 LA CLINICAL COMPETENCE
DEL CARDIOLOGO AMBULATORIALE
G.B. Zito, S. Fontana

RASSEGNE

- 79 DENERVAZIONE RENALE:
UNA NUOVA OPZIONE TERAPEUTICA
PER L'IPERTENSIONE RESISTENTE
F. Negri, C. Valerio, C. Cuspidi
- 84 GRAVIDANZA E CARDIOPATIA ISCHEMICA
A. Bianchi, S. Fontana

ARTICOLI ORIGINALI

- 90 APPLICAZIONI CLINICHE DEL DOSAGGIO
DEL PEPTIDE NATRIURETICO CEREBRALE
NEI BAMBINI CON MALATTIE CARDIOVASCOLARI
*C. Nugara, T. Fragapane, E. Corrado, G. Coppola,
G. Novo, P. Assennato, S. Novo*
- 99 ACIDI GRASSI EMATICI E INFARTO MIOCARDICO
*G. Novo, D. Mancuso, F. Marangoni, F. Castellano,
P. Carità, P. Candela, A. Sansone, S. Magro,
P. Assennato, A. Poli, S. Novo*
- 106 EFFETTI DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA
SUL MICROCIRCOLO CORONARICO:
STUDIO SU UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI
CON ANGINA A CORONARIE INDENNI
*A. Quagliana, S. Evola, D. Piraino, G. Pace,
G.R. Tona, V. Sucato, G. Inga, R.L. Trovato,
S. Magro, G. Andolina, S. Novo*
- 112 L'ATEROSCLEROSI CAROTIDEA COME MARKER
PRECOCE D'INFARTO MIOCARDICO GIOVANILE
*D. Piraino, C. Vicari, G. Inga, A. Lupo, V. Bono
N. Manzuolo, S. Evola, S. Novo*
- 120 IMPATTO DELL'INSUFFICIENZA RENALE
SULL'OUTCOME CLINICO IN PAZIENTI CON
INFARTO MIOCARDICO ACUTO (STEMI)
SOTTOPOSTI AD ANGIOPLASTICA PRIMARIA
*A. Sansone, M. Caruso, F. Castellano, D. Mancuso,
R. Iacona, P. Assennato, S. Novo*

CASO CLINICO

- 126 SINDROME SGOMBROIDE
E COINVOLGIMENTO CARDIOVASCOLARE
*G. Inga, C. Montaina, D. Piraino, C. Vicari,
D. Bacarella, V. Bono, N. Manzuolo, M. La Gattuta,
S. Evola, P. Assennato, G. Andolina, S. Novo*

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 136 BLOCCO DI BRANCA DESTRA IN BATTITI ALTERNATI
IN CORSO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE.
QUAL È IL MECCANISMO?
V. Carbone, G. Montera, V. Ribuffo

ECOCARDIOGRAFIA

- 143 SINDROME DI TAKO-TSUBO IN CORSO DI TERAPIA
ANTIESTROGENICA: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO
F. del Giudice, S. del Giudice, C. Reverberi

UP TO DATE

- 148 IPERTENSIONE E FIBRILLAZIONE ATRIALE: APPROCCIO
DIAGNOSTICO, PREVENZIONE E TRATTAMENTO
G. Pinna

N O R M E P E R G L I A U T O R I

Cardiologia Ambulatoriale, Organo Ufficiale delle Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA), pubblica in lingua italiana articoli originali, studi epidemiologici, nuovi approcci clinico-metodologici, rassegne, editoriali, valutazioni di trial clinici.

RUBRICHE

- Editoriali
- Rassegne
- Articoli originali
- Ricerca clinica
- Casi clinici
- Gestione e organizzazione
- Dalle aziende
- Aspetti medico-legali
- Journal Club
- Recensioni
- Lettere al Direttore
- Corsi e Congressi
- Notizie dalla Società

PREPARAZIONE DELL'ARTICOLO

Il manoscritto va organizzato come segue:

1. Pagina del titolo, comprendente titolo in italiano, gli Autori, l'Istituzione dove è stato svolto il lavoro, l'indirizzo per la corrispondenza completo di numero telefonico, fax e indirizzo e-mail.
2. Abstract in italiano (richiesto solo per articoli originali, ricerca clinica, rassegne). L'abstract – breve – deve essere strutturato in background, materiali e metodi, risultati, conclusioni e terminare con 3-6 parole chiave.
3. Titolo, abstract, parole chiave in inglese (richiesti solo per articoli originali, ricerca clinica, rassegne).
4. Testo.
5. Bibliografia.
6. Didascalia per l'iconografia.
7. Iconografia.

Bibliografia

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in apice. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori, citandoli tutti se il loro numero non è superiore a 5, mentre in caso contrario vanno elencati i primi 3 seguiti dalla dizione et al. In caso di riviste vanno citati, con le abbreviazioni utilizzate in Index Medicus, il nome del giornale, l'anno, il numero del volume e le pagine iniziale e finale. Per gli Abstract, il termine "abstract" racchiuso fra parentesi va anteposto al nome della rivista.

ESEMPI:

Wellens HJJ, Atiè J, Smeets JLRM, et al. The electrocardiogram in patients with multiple accessory pathways. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:745-751

Friedberg DH, Schamroth L. Atrial Parasystole. *Br Heart J* 1970;32:172-180

Lesh M, Van Hare GF, Kwasman MA, et al. Curative radiofrequency (RF) catheter ablation of atrial tachycardia and flutter. (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 1993;21:374A

Per i libri vanno riportati l'Autore/i, il titolo, la città della Casa Editrice, la Casa Editrice, l'anno di pubblicazione del libro e le pagine iniziale e finale della parte citata.

ESEMPIO:

Schmroth L. I disordini del ritmo cardiaco. Roma: Marrapese, 1981:59-67

Per i capitoli di libri vanno riportati: titolo, Autori, Editor(s) seguiti dalla dizione "ed" o "eds" (in parentesi), città della Casa Editrice, Casa Editrice, anno di pubblicazione del libro, pagine iniziale e finale.

ESEMPIO:

Waldo AL, Carlson MD, Henthorn RW. Atrial flutter: transient entrainment and related phenomena. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders, 1990:530-537

Figure

Le illustrazioni devono essere numerate con numeri arabi, riportare una didascalia esplicativa ed essere richiamate nel testo.

È indispensabile che vengano fornite separatamente dal testo (non inserite in un file di Word) e che siano ad alta risoluzione in formato JPG (minimo 300 dpi), oppure TIFF o EPS (minimo 600 dpi).

Per le flow-chart è possibile utilizzare un file Power Point (con un'ottima qualità grafica).

È obbligatorio fornire immagini non protette da copyright e utilizzabili senza alcuna restrizione. In caso contrario nella *cover letter* si deve allegare l'autorizzazione alla pubblicazione nella rivista *Cardiologia Ambulatoriale* rilasciata dal detentore del copyright.

Tabelle

Vanno numerate con numeri arabi e devono comprendere un titolo e/o una breve didascalia esplicativa delle abbreviazioni usate.

I manoscritti vanno indirizzati a:

Edi.Ermes srl
Viale E. Forlanini, 65
20134 Milano
Tel. 02.70.21.121
Fax 02.70.21.12.83
E-mail: a.lombardi@eenet.it

Per gli articoli originali è necessaria la dichiarazione, firmata dal primo Autore, che il lavoro non è stato pubblicato né è oggetto di esame per la pubblicazione su altra rivista.

La clinical competence del cardiologo ambulatoriale

Giovanni Battista Zito¹, Sandro Fontana²

¹ Presidente nazionale ARCA

² Direttore scientifico Cardiologia ambulatoriale

La missione fondamentale di una Società scientifica come ARCA è quella di migliorare, attraverso Formazione continua e ricerca, le capacità tecnico-professionali dei cardiologi operanti sul territorio a essa aderenti.

In questi anni ARCA è molto cresciuta nel senso che ha riscosso un progressivo consenso dei cardiologi ambulatoriali, testimoniato da incremento delle iscrizioni, dalla partecipazione agli eventi di aggiornamento e formazione organizzati a livello sia regionale sia nazionale, dall'adesione ai progetti di studio e di ricerca messi in atto.

Questa crescita è dovuta in gran parte alla progressiva implementazione dell'organizzazione della Società a opera del suo Presidente e del Consiglio nazionale.

Oggi la Società dispone di varie articolazioni:

- una Fondazione che ha già prodotto, con il Gruppo di studio, alcune ricerche interessanti riguardo i bisogni del territorio e delle capacità di risposta a quesiti da parte dei professionisti dedicati e sull'appropriatezza delle indagini strumentali;
- un'area formazione che promuove eventi formativi sia residenziali sia a distanza;
- un'area d'informazione che comprende una rivista cartacea (Cardiologia Ambulatoriale) e un sito che offre possibilità d'interattività.

Per garantire una prestazione sanitaria di qualità è necessario conoscere che cosa si richiede al cardiologo del territorio, quali competenze cliniche e tecniche,

quali capacità di comunicazione, quali comportamenti, ma è necessario conoscere anche il paziente reale che accede all'ambulatorio.

In questi anni abbiamo assistito a un progressivo allungamento della vita media: oggi le aspettative di vita aumentano a vista d'occhio, di tre mesi ogni anno. Il risultato è che la popolazione assistita è sempre più anziana e l'anziano è tipicamente affetto da molte patologie, anche se quelle cardiovascolari sono prevalenti. Ci dobbiamo confrontare con due problemi nuovi: la complessità caratteristica del paziente anziano e la sua fragilità, e in questo non ci aiuta la medicina basata sull'evidenza perché ottenuta su un paziente diverso da quello reale e attuale.

Di questo bisognerà tenere conto nel programmare la ricerca clinica e la formazione.

La ricerca in particolare ha un valore formativo ed etico comportamentale in quanto abitua il cardiologo al rigore e alla coerenza comportamentale, favorisce il confronto con gli altri ricercatori, stimola l'interesse per l'innovazione e indirizza verso l'adozione abituale delle regole della *good clinical practice*.

Soddisfatti i bisogni formativi e attuate le attività conseguenti, è poi necessaria una valutazione delle competenze raggiunte. Tutto questo è preliminare all'accreditamento dei professionisti previsto dalla legge 229/1999 - Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419 - art. 8 (Modificazioni all'articolo 8 del decreto legislativo 30

dicembre 1992, n. 502) assieme all'accREDITamento delle organizzazioni che erogano i servizi sanitari.

L'accREDITamento è un processo complesso e fati-

coso, ma può aumentare sicurezza e autostima dei professionisti in un mondo e in un momento in cui ogni protezione è stata abbattuta.

Denervazione renale: una nuova opzione terapeutica per l'ipertensione resistente

Renal denervation: a new therapeutic approach to resistant hypertension

Francesca Negri¹, Cristiana Valerio¹, Cesare Cuspidi^{1,2}

¹Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano

²Dipartimento di Medicina e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca, Milano

Abstract

L'articolo esamina il ruolo attuale della denervazione renale transcateretere nel trattamento dell'ipertensione resistente, una condizione clinica relativamente frequente, associata a una elevata prevalenza di danno d'organo cardiaco ed extracardiaco e a un alto rischio di eventi cardiovascolari. Questa procedura ha come obiettivo l'interruzione delle afferenze ed efferenze simpatiche renali che contribuiscono attraverso vari meccanismi al mantenimento di elevati livelli pressori nell'ipertensione essenziale e in particolare in quella resistente. Gli studi attualmente disponibili documentano che la denervazione renale è efficace nel ridurre in modo sostanziale i livelli pressori degli ipertesi resistenti e determina nel contempo effetti favorevoli su alcuni parametri di danno d'organo e metabolici.

Parole chiave: ipertensione resistente, denervazione renale, sistema nervoso simpatico

This paper focus on renal denervation as a reliable tool to improve blood pressure control in patients with resistant hypertension, a frequent condition strongly associated with cardiac and extracardiac organ damage and more importantly to unfavorable cardiovascular prognosis. This new technique, allowing the elimination of afferent and efferent innervation of the kidney in resistant hypertension, reduces significantly blood pressure as well as the extent of organ damage and improve insulin-resistance.

Key words: resistant hypertension, renal denervation, sympathetic nervous system

L'ipertensione arteriosa resistente rappresenta un fenotipo pressorio di frequente riscontro nella pratica clinica, con una prevalenza ampiamente variabile in relazione al contesto di osservazione¹. Per ipertensione resistente o refrattaria al trattamento si intende, in accordo alle maggiori linee guida di riferimento²⁻³, la condizione caratterizzata da insufficiente controllo pressorio (PA clinica $\geq 140/90$ mmHg nella popolazione generale o $\geq 130/80$ mmHg nei sottogruppi a rischio cardiovascolare elevato), nonostante l'effettiva assunzione da parte del paziente di una razionale triplice terapia di combinazione (che includa possibilmente un diuretico) e la sua adesione a uno stile

di vita salutare, finalizzato alla riduzione dell'eccesso ponderale, all'aumento dell'attività fisica, alla sospensione del fumo e più in generale alla modifica dei fattori di rischio cardiovascolari. Recentemente la definizione d'ipertensione resistente è stata estesa anche al sottogruppo di pazienti con livelli pressori controllati da una politerapia comprendente quattro o più farmaci antipertensivi.

I dati sull'attuale prevalenza dell'ipertensione resistente sono essenzialmente basati su studi osservazionali effettuati in coorti d'ipertesi valutati in svariati ambiti clinici (medicina generale, centri specialistici dell'ipertensione, centri nefrologici o diabetologici) o

su studi prospettici d'intervento⁴⁻⁵. Per quanto attiene alla prima serie di studi, è possibile affermare con approssimazione che la prevalenza d'ipertensione resistente può variare dal 5% nei pazienti visitati nel contesto della medicina di base sino al 50% nei pazienti afferenti a unità nefrologiche per insufficienza renale moderata o severa. Un particolare interesse per la pratica clinica quotidiana rivestono i risultati prodotti recentemente dall'indagine dello *Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry* che ha evidenziato che ben 8.295 pazienti su un totale di 68.045 (12,2%) avevano valori pressori > 140/90 mmHg, nonostante l'assunzione di una triplice terapia antipertensiva⁶.

La rilevanza clinica dell'ipertensione resistente è legata indubbiamente alla sua elevata incidenza di complicazioni cardiovascolari, mediata dal precoce e severo coinvolgimento degli organi bersaglio a livello cardiaco ed extracardiaco⁷⁻⁸. Una nostra analisi della letteratura, che ha esaminato 11 studi pubblicati tra il 1989 e il 2010, comprendenti 3.325 pazienti con ipertensione resistente, ha documentato che la prevalenza d'ipertrofia ventricolare sinistra determinata ecocardiograficamente, uno dei più importanti marker di danno d'organo subclinico, era complessivamente molto alta (*range* 55-75%)⁹. Le implicazioni prognostiche dell'ipertensione resistente sono state indagate da uno studio pionieristico di Redon et al.¹⁰. Questi ricercatori seguirono per quattro anni 86 soggetti ipertesi con ipertensione resistente evidenziando che l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori durante il *follow-up* era marcatamente elevata coinvolgendo, infatti, oltre un quarto dell'intero campione. In particolare, il numero di eventi/anno era strettamente correlato ai livelli pressori monitorati delle 24 ore, risultando sei volte superiore nei pazienti con PA diastolica monitorata delle 24 ore nel III terzile rispetto ai soggetti nel I terzile.

È evidente da questi brevi cenni che l'ipertensione resistente rimane ancora una sfida difficile e dagli esiti incerti, nonostante i progressi sostanziali raggiunti dalla moderna terapia farmacologica in termini di efficacia, durata e tollerabilità nelle ultime due decadi, e dai diversi approcci terapeutici specifici (per esempio, ma non solo, l'uso degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone o degli antagonisti selettivi dell'endo-

telina) che sono stati via via proposti nel tentativo di raggiungere un adeguato controllo pressorio¹¹.

DENERVAZIONE RENALE

Le nuove opzioni per il trattamento dell'ipertensione resistente consistono nell'impiego di procedure invasive in grado da un lato di aumentare le influenze depressorie che fisiologicamente modulano la pressione arteriosa e dall'altro di ridurre influenze pressorie esageratamente aumentate in questa specifica condizione¹². La stimolazione elettrica dei barorecettori carotidei mediante dispositivi posizionati chirurgicamente in modo permanente a livello delle biforcazioni carotidee è in grado di indurre un potente effetto simpato-inibitore che determina una sostanziale riduzione dei valori pressori sistolici e diastolici¹³. I risultati preliminari di questa tecnica sembrano incoraggianti, tuttavia la procedura è costosa, complessa e non può prescindere dalle competenze integrate di un esperto *team* di chirurghi vascolari, anestesisti, specialisti dell'ipertensione e tecnici.

La denervazione renale bilaterale mediante catetere stimolatore in radiofrequenza è un approccio innovativo e alternativo alla stimolazione permanente dei barorecettori carotidei che ha come presupposto clinico l'evidenza che l'interruzione dei nervi efferenti e afferenti renali del sistema nervoso simpatico renale è in grado di diminuire in modo efficace e prolungato nel tempo la pressione arteriosa¹⁴⁻¹⁶. L'applicazione di tale metodica nel trattamento dell'ipertensione resistente si fonda su importanti aspetti fisiopatologici ampiamente indagati da molti decenni¹⁷. In primo luogo il rene svolge un ruolo dominante nella regolazione dell'omeostasi pressoria attraverso: la sintesi e il rilascio di renina e la sua conversione in angiotensina II che è il più potente agente vasocostrittore endogeno conosciuto; l'escrezione urinaria di elettroliti e in particolare il sodio che modula la volemia. Entrambe queste funzioni sono regolate dal sistema adrenergico che condiziona in modo determinante il sistema renina-angiotensina e il bilancio idrosalino. Il secondo aspetto è costituito dal fatto che il rene è dotato di una ricca

innervazione simpatica comprendente fibre nervose afferenti ed efferenti che svolgono funzioni essenziali nella regolazione pressoria. L'attivazione dei nervi renali afferenti infatti aumenta le resistenze renali intravascolari, riducendo il flusso plasmatico renale e stimolando la secrezione di renina dall'apparato iuxtaglomerulare. Le fibre simpatiche renali efferenti dirette al sistema nervoso centrale sono coinvolte invece nella stimolazione di molti centri nervosi ipotalamici e bulbari che a loro volta sono responsabili del grado di attivazione del tono simpatico sistemico. Il terzo razionale su cui si basa la tecnica di denervazione renale transcatetere è costituito dalla crescente evidenza che le forme più severe d'ipertensione essenziale e, in particolare, l'ipertensione resistente sono associate a un'iperattività del sistema nervoso simpatico a livello sia sistemico sia renale.

I favorevoli risultati preliminari ottenuti su modelli animali e più recentemente nell'uomo e la relativa semplicità della procedura di denervazione renale hanno suscitato uno straordinario interesse nella comunità scientifica e notevoli aspettative da parte

dei medici impegnati quotidianamente nella gestione degli ipertesi che presentano persistenti difficoltà di controllo pressorio nonostante una terapia farmacologica ottimale¹⁸⁻¹⁹.

La procedura consiste tecnicamente nell'esecuzione di un'arteriografia renale selettiva destra e sinistra allo scopo di visualizzare l'anatomia delle arterie renali e accertare l'assenza di criteri di esclusioni specifici quali stenosi delle arterie, calibro dell'arteria renale inferiore a 4 mm o lunghezza inferiore a 20 mm (figura 1). Dopo questa fase preliminare, attraverso il catetere guida renale viene introdotto il dispositivo monouso (catetere con punta orientabile), collegato a un generatore di energia a radiofrequenza a bassa energia. L'erogazione di radiofrequenza con intensità massima pari a 8 watt attraverso la parete dell'arteria renale (destra e sinistra) per ottenere l'ablazione dei nervi renali afferenti ed efferenti dura circa 2 minuti e viene ripetuta per ciascuna arteria renale per quattro o più volte nel corso della sessione, partendo dal segmento più distale dell'arteria e concludendosi a livello prossimale. Il tempo medio dell'intera procedura è di

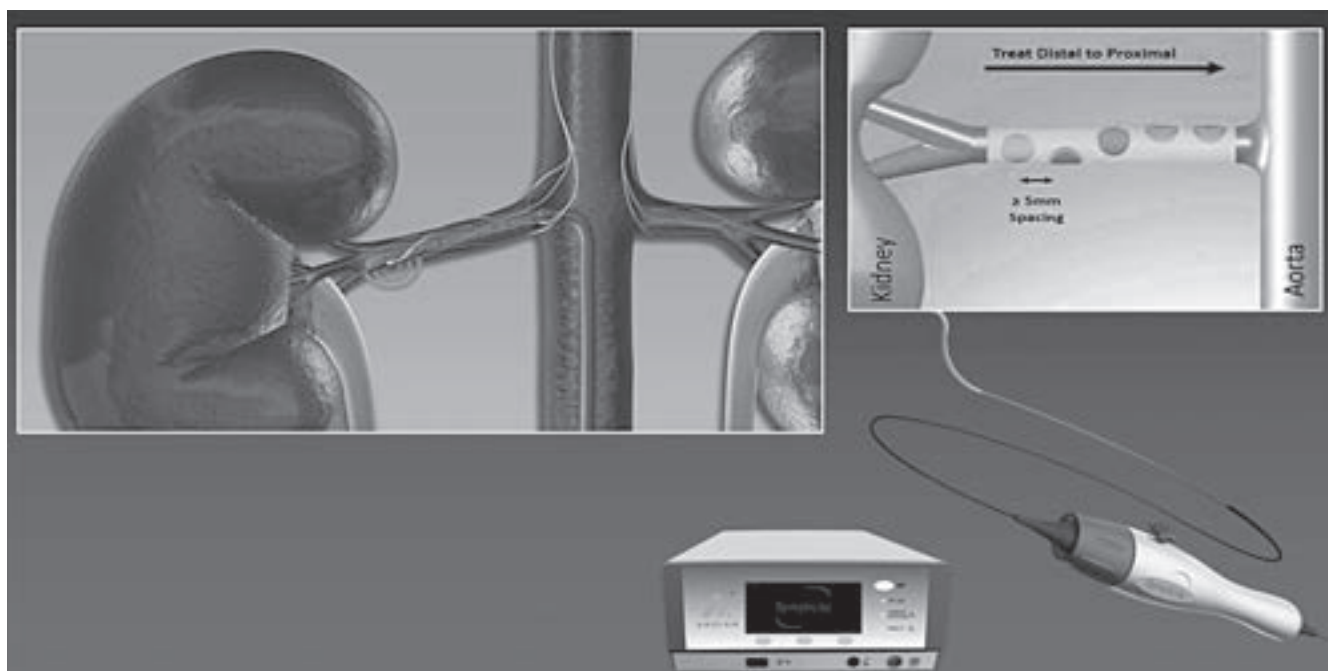


Figura 1 - Procedura di denervazione renale. Symplicity HTN-3 Clinical Trial (Medtronic).

circa 40 minuti e necessita della somministrazione di analgesici e sedativi per prevenire e limitare il dolore del paziente durante l'erogazione di energia. Le complicazioni descritte in letteratura sono molto limitate in termini di frequenza e riguardano fondamentalmente problematiche relate al cateterismo arterioso, quali ematomi inguinali o pseudoaneurismi.

Il primo studio che ha valutato l'efficacia e la tollerabilità della denervazione renale nel trattamento dell'ipertensione resistente è stato il *Symplicity HTN-1* pubblicato su *Lancet* nel 2009²⁰. Esso ha dimostrato che la procedura di denervazione effettuata su 45 ipertesi resistenti (PA basale $170 \pm 20 / 101 \pm 15$ mmHg) riduceva in modo significativo i valori pressori sistolici e diastolici di 14/10 mmHg, 21/10 mmHg, 22/11 mmHg e 27/17 mmHg dopo 1, 3, 6 e 12 mesi rispettivamente, con effetti indesiderati assolutamente limitati.

Successivamente, questi promettenti risultati sono stati confermati da un più ampio studio multicentrico internazionale, il *Symplicity HTN-2 Trial*, che ha incluso complessivamente 106 pazienti resistenti suddivisi in due gruppi: 52 pazienti randomizzati alla procedura di denervazione renale e 54 pazienti al trattamento farmacologico convenzionale²¹. Dopo sei mesi di *follow-up* i pazienti sottoposti alla denervazione mostrarono una riduzione media di 32 mmHg di PA sistolica e 12 mmHg di PA diastolica rispetto ai valori basali ($p < 0,0001$), a differenza del gruppo di controllo in cui il calo pressorio medio fu di 1/0 mmHg. In particolare, un efficace controllo pressorio (PA sistolica < 140 mmHg) fu raggiunto da circa il 40% dei pazienti denervati al termine del periodo di osservazione. L'effetto collaterale più frequente risultò essere la bradicardia durante la procedura (13%), corretta in tutti i casi con la somministrazione di atropina.

L'estensione del periodo di osservazione a due anni dei pazienti inclusi nello studio *Symplicity HTN-1* ha inoltre consentito di dimostrare la persistenza a medio-lungo termine dell'effetto ipotensivo relato alla procedura di denervazione, suggerendo che la sua efficacia non è di natura transitoria bensì stabile nel tempo²².

È stato documentato che la riduzione pressoria indotta dalla denervazione renale si associa a una significativa riduzione dell'attività del sistema nervoso adrenergico, valutata attraverso lo *spillover* sistemico della noradrenalina e la microneurografia del nervo peroneale (tabella 1). Altri effetti favorevoli della denervazione includono la riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, dei livelli di renina e di angiotensina plasmatica, della severità della sindrome delle apnee notturne (OSA), dell'esagerata risposta pressoria all'esercizio fisico e il miglioramento dell'insulino-resistenza²³⁻²⁴.

È necessario segnalare tuttavia che la tecnica della denervazione renale è ancora alle sue prime battute e i risultati della letteratura basati solo su alcune centinaia di pazienti. Molti rimangono gli aspetti da chiarire e i quesiti irrisolti. Non è chiaro per esempio se nel lungo termine possa verificarsi una re-innervazione renale, con conseguenze sfavorevoli sul controllo pressorio, o un'alterazione parietale delle arterie renali condizionanti lo sviluppo tardivo di una stenosi. Ulteriori studi infine dovranno essere pianificati per esplorare la possibilità di un ampliamento del campo di applicazione della procedura a condizioni cliniche diverse dall'ipertensione resistente, accomunate dalla presenza d'ipertono simpatico, quali lo scompenso cardiaco, l'OSA, la sindrome metabolica e l'ipertensione essenziale.

Tabella 1 - Effetti pienamente e parzialmente documentati della denervazione renale transcateretere

Effetti pienamente documentati	Effetti parzialmente documentati
Riduzione della PA clinica Riduzione dell'attività simpatica sistemica e renale Riduzione della severità dell'OSA Miglioramento dell'insulino-resistenza	Riduzione della PA monitorata delle 24 ore Miglioramento della funzione renale Miglioramento della funzione ventricolare sinistra Riduzione dell'indice di massa ventricolare sinistra Riduzione della microalbuminuria

Bibliografia

1. Calhoun DA, Jones D, Textor F, et al. AHA Scientific Statement. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Circulation*, 2008; 117: e510-26.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*, 2003; 289: 2560-72.
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007; 25: 105-87.
4. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1749-57.
5. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 1491-8.
6. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 2011; 57: 898-902.
7. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extra-cardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*, 2001; 19: 2063-70.
8. Salles G, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressure in resistant hypertension. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 2340-6.
9. Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens*, 2010; 4: 319-24.
10. Redon J, Campos C, Narciso ML, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. A prospective study. *Hypertension*, 1998; 31: 712-8.
11. Lazich I, Bakris GL. Endothelin antagonism in patients with resistant hypertension and hypertension nephropathy. *Contrib Nephrol*, 2011; 172: 223-34.
12. Unger T, Paulis L, Sica DA. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2739-47.
13. Papademetriou V, Doulas M, Faselis C. Carotid baroreceptor stimulation for the treatment of resistant hypertension. *Int J Hypertens*, 2011 Epub May 11.
14. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension. Novel implications for an old concept. *Hypertension*, 2009; 54: 1195-201.
15. Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol*, 2010; 108: 227-37.
16. Faselis C, Doulas M, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011; 20: 647-53.
17. Grassi G, Serravalle G, Brambilla G, Mancia G. The sympathetic nervous system and new nonpharmacologic approaches to treating hypertension: a focus on renal denervation. *Can J Cardiol*, 2012; 28(3): 311-7.
18. Mahfoud F, Lenski M, Böhm M. Is there a role for renal sympathetic denervation in the future treatment of resistant hypertension? *Future Cardiol*, 2010; 7: 591-4.
19. Oparil S. Can catheter-based renal denervation be used safely and effectively to substantially reduce blood pressure in treatment-resistant hypertensive patients? *Curr Cardiol Rep*, 2011; 13: 478-80.
20. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 2009; 373: 1275-81.
21. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 1903-9.
22. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*, 2011; 57: 911-7.
23. Witkowski A, Prejbisz A, Florkacz E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*, 2011; 58: 559-65.
24. Egan BE. Renal sympathetic denervation. A novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, a sleep apnea. *Hypertension*, 2011; 58: 542-3.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Cesare Cuspidi
Istituto Auxologico Italiano
Unità di Ricerca Clinica
Viale della Resistenza 23
20036 Meda (MI)
E-mail: cesare.cuspidi@unimib.it

Gravidanza e cardiopatia ischemica

Pregnancy and ischemic cardiovascular disease

Alfio Bianchi¹, Sandro Fontana²

¹Ospedale S. Luca, Milano

²Primario Emerito dell'Ospedale di Biella

Abstract

La donna attualmente tende a partorire in età sempre più avanzata quando i fattori di rischio sono maggiormente numerosi e già consolidati. L'incidenza della cardiopatia ischemica in gravidanza fortunatamente non è elevata, ma in caso di comparsa richiede estrema attenzione sia nella gestione della madre sia nella protezione del feto. L'esecuzione di diagnostiche adeguate, il trattamento farmacologico e interventistico (PTCA-by-pass) quando correttamente condotti riducono decisamente la mortalità materna e fetale. Per la donna, inoltre, con pregressa cardiopatia ischemica che voglia concepire si richiede un'adeguata puntualizzazione della situazione cardiologica onde stabilire se e in che modo condurre la futura gravidanza.

Parole chiave: gravidanza, cardiopatia ischemica, valutazione diagnostica, terapia

The woman today tends to move forward the time of the pregnancy when the risk factors are many and already reinforced. The incidence of ischemic heart disease during the pregnancy fortunately is not high but, if the disease is present, it is needed high attention on maternal management and foetus protection. The diagnostic evaluation, the therapeutic management and the best interventional approach decrease maternal and foetal mortality. When women with previous ischemic heart disease want to program a pregnancy, is needed a deep evaluation of the cardiologic condition to establish if the pregnancy is possible and, if possible, the best management.

Key words: pregnancy, ischemic heart disease, diagnostic evaluation, therapy

La cardiopatia ischemica in gravidanza è un evento fortunatamente non comune anche se, negli ultimi anni, tende progressivamente ad aumentare, da una parte, per l'aumento dell'età delle donne al momento del parto e, dall'altra, per la presenza di fattori di rischio più numerosi e già consolidati in concomitanza al periodo gestazionale.

FISIOLOGIA DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE IN GRAVIDANZA

Durante la gravidanza avvengono cambiamenti fisiologici nell'assetto cardiovascolare, che sono fondamentalmente di due tipi: emodinamico ed emostatico¹.

Modificazioni emodinamiche

Durante i mesi di gestazione si hanno aumenti progressivi del volume plasmatico, della gittata cardiaca, dello *stroke volume*, della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e diastolica, mentre si riducono le resistenze periferiche.

Al termine della gravidanza il volume plasmatico aumenta del 47%, la gittata cardiaca del 45%, lo *stroke volume* del 25%, la frequenza cardiaca dell'1% e l'indice di massa ventricolare del 28%. La pressione tende a ridursi durante la gestazione per incrementare lievemente alla 38^a settimana (+5%), mentre le resistenze periferiche progressivamente diminuiscono sino a ridursi del 31% alla fine del periodo gravidico (figura 1).

Durante il parto vi è un ulteriore aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, del volume plasmatico e, in particolare, la gittata cardiaca aumenta del 50% e lo *stroke volume* di 300-500 ml a ogni contrazione. Le resistenze periferiche, ridotte durante la gestazione, aumentano decisamente durante il travaglio.

Nelle prime due settimane dal parto vi è una rapida riduzione delle modificazioni emodinamiche che rientrano nei valori di normalità dopo circa sei mesi.

Modificazioni emostatiche

Le modificazioni emostatiche sono correlate alla necessità di un corretto funzionamento placentare durante la gravidanza e per prevenire eventuali eventi emorragici nel corso del parto. I fattori della coagulazione – V, VII, VIII, X, XI – e il fattore di Von Willebrand aumentano durante il periodo gravidico².

Anche il PAI-1 aumenta durante il periodo gestazionale e al momento del parto accresce ulteriormente in quanto è rilasciato da placenta ed endometrio. Il PAI-1 ritorna ai valori di normalità sei settimane dopo il parto³.

EPIDEMIOLOGIA

La malattia cardiovascolare complica approssimativamente lo 0,4-4% di tutte le gravidanze⁴. L'incidenza dell'infarto del miocardio (IMA) è mediamente compresa tra 0,6-1/10.000 gravidanze con una mortalità materna che va dal 5,1 al 37%⁵. La maggior incidenza di mortalità compare al momento dell'IMA oppure due settimane dopo il parto, con un'incidenza di mortalità fetale che va dal 12 al 34%, frequentemente associata a mortalità materna.

Il rischio di IMA è tre volte superiore nella donna gravida rispetto alla non gravida e aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età. La mortalità aumenta rispettivamente dell'8,8, 19 e 30/10.000 parti per soggetti con età compresa tra 30-34 anni, 35-39 anni e oltre 40 anni (figura 2) ed è più frequente nelle

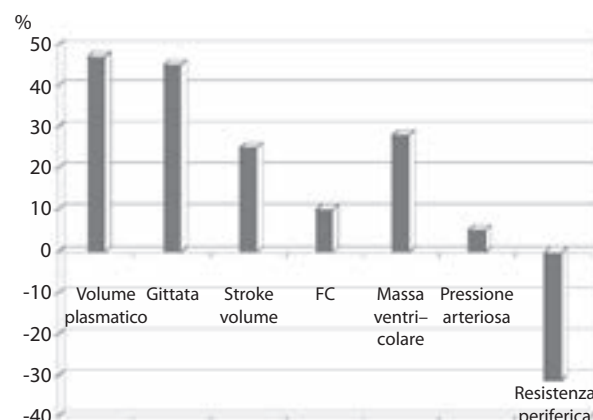


Figura 1 - Modificazioni emodinamiche al termine della gestazione.

pluripare. Inoltre, le donne di colore hanno una mortalità superiore rispetto alle bianche rispettivamente 11,4 vs 7,6/10.000 gravidanze⁶.

L'IMA è più frequente nel terzo trimestre di gravidanza e predilige la sede anteriore.

FATTORI DI RISCHIO IN GRAVIDANZA

Per ragioni prevalentemente di tipo socioeconomico la donna negli ultimi anni tende a partorire in età più avanzata e ciò comporta una maggior influenza dei comuni fattori di rischio nell'insorgenza dell'evento ischemico.

Il fumo, lo stress, il pregresso trattamento contrac-

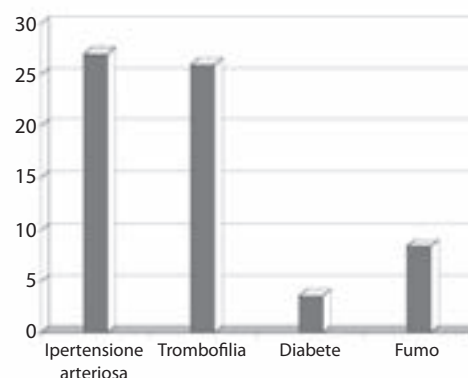


Figura 2 - Fattori di rischio e incidenza di infarto del miocardio.

cettivo, il diabete e la dislipidemia giocano un ruolo importante nella comparsa più precoce dell'aterosclerosi coronarica. Il colesterolo HDL tende a ridursi durante il periodo gestazionale, mentre il colesterolo LDL e i trigliceridi non sembrano modificarsi.

Non meno importanti tra i fattori di rischio sono da considerarsi la familiarità positiva per cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa preesistente con possibile evoluzione verso la preeclampsia e l'assetto ematologico tromboemofilico⁷.

In uno studio condotto dal 2000 al 2002 su 10.000 gravidanze è stata riscontrata un'incidenza di IMA pari a 859 casi e i fattori di rischio prevalenti sono risultati essere l'ipertensione arteriosa, la trombofilia, il diabete e il fumo⁶ (figura 2).

L'ipertensione arteriosa complica il 5-10% di tutte le gravidanze. Talora determina parto prematuro, una riduzione dell'accrescimento fetale, distacco placentare prematuro e, nella donna diabetica, questi rischi sono ulteriormente accentuati. La preeclampsia può comparire dopo la 20^a settimana nel 5-8% delle gravidanze e la sindrome eclamptica può manifestarsi nel 25% di donne con precedente ipertensione nota⁸.

In uno studio condotto nel periodo 1999-2003 su oltre un milione di gravidanze l'incidenza di infarto del miocardio è stata più elevata, di ben 12 volte, in soggetti con preeclampsia/eclampsia rispetto a donne che non avevano avuto eclampsia⁹.

La disfunzione endoteliale è un'importante caratteristica della preeclampsia con possibili conseguenze a lungo termine e può anche essere irreversibile. L'ipertensione e la malattia microvascolare possono infatti contribuire a mantenere una situazione di disfunzione endoteliale che di per sé può poi favorire l'innescio aterosclerotico e il mantenimento di uno stato protrombotico¹⁰.

CARDIOPATIA ISCHEMICA

In caso di cardiopatia ischemica sospetta o accertata, oltre a un'attenta valutazione clinica dovranno essere condotti adeguati test diagnostici, preferibilmente non invasivi, per definire la presenza o meno di cardiopatia ischemica e l'eventuale entità dell'ischemia stessa.

L'elettrocardiogramma, già in condizioni di andamento gestazionale normale, presenta alcune modificazioni rispetto all'elettrocardiogramma della donna non gravida. L'asse cardiaco è ruotato a sinistra, si possono avere transitori sopraslivellamenti di ST e modificazioni dell'onda T. Possono essere altresì presenti onde Q e T negativa in D3 e la T negativa può anche essere presente in V1-V2 e, occasionalmente, in V3. Le modificazioni dell'ECG sono determinate dalla posizione del cuore e possono causare dubbi interpretativi.

La presenza di onde T negative o il sopra/sottolivellamento di ST, non presenti nell'ECG eseguito in precedenza, debbono indurre l'orientamento diagnostico verso la presenza di cardiopatia ischemica sottostante. L'ecocardiogramma, per la sua semplicità di esecuzione e per l'assenza di assorbimento di radiazioni, permette di accertare la presenza o meno di aree ipocinetiche o acinetiche.

Il test ergometrico può essere condotto con una certa sicurezza in gravidanza, avendo attenzione nel considerare non solo l'eventuale sottoslivellamento di ST, ma anche la capacità funzionale e la risposta cronotropa e pressoria. Non sembrano esserci rischi di aborto in corso di test ergometrico anche se il feto dopo il test tende ad avere bradicardia e riduzione dei movimenti. Si raccomanda che il test sia submassimale e condotto quindi, al massimo, fino all'80% della frequenza massimale.

Lo stress-eco, condotto al cicloergometro, può aggiungere un'ulteriore puntualizzazione diagnostica sulla presenza ed eventuale estensione dell'area ischemica.

L'ECG dinamico deve essere utilizzato per la ricerca di eventuali modificazioni del tratto ST e di possibili aritmie.

La coronarografia può essere eseguita attuando accorgimenti di protezione del feto, tenendo presente che i maggiori rischi da radiazione per il feto si hanno nel terzo trimestre ed è inoltre opportuno utilizzare l'accesso radiale per ridurre l'esposizione del feto alle radiazioni. Inoltre nell'ipotesi di applicazione di *stent* è consigliabile l'utilizzo di *stent* non medicato.

Il trattamento farmacologico deve tener conto dei cambiamenti fisiologici in gravidanza per quanto

riguarda assorbimento, escrezione e biodisponibilità dei farmaci. L'aumento intravascolare del volume ematico spiega la necessità di più alti dosaggi dei farmaci per raggiungere l'adeguata concentrazione plasmatica. Inoltre, l'aumentata perfusione renale e un più elevato metabolismo epatico aumentano la *clearance* dei farmaci stessi.

La terapia antiaggregante può essere condotta con aspirina a dosaggi non superiori a 150 mg/die per evitare eventuale chiusura del dotto arterioso o emorragie fetali, mentre il clopidogrel è attualmente sconsigliato in quanto su di esso vi sono dati molto limitati per l'assunzione in gravidanza.

I nitroderivati non hanno controindicazioni fetali avendo però attenzione a evitare ipotensione materna. I betabloccanti B1 selettivi possono essere usati tenendo presenti i possibili effetti negativi sul feto e, in particolare, bradicardia, ipoglicemia e apnea alla nascita.

Non sono raccomandati i calcioantagonisti (ipotensione e possibile effetto teratogenico) e gli ACE-inibitori e sartani (effetto teratogenico).

Altrettanto da evitare è l'amiodarone che può determinare riduzione dell'accrescimento fetale, ipotiroidismo neonatale e parto prematuro¹¹; mentre i derivati di ergotamina debbono essere evitati subito dopo il parto per la possibilità di scatenare spasmo coronarico.

Se da una parte è importante un adeguato approccio diagnostico e terapeutico nel caso di comparsa di cardiopatia ischemica in gravidanza, dall'altra non meno importante è stabilire la possibilità o meno di programmare la gravidanza in caso di cardiopatia ischemica precedentemente accertata.

Un pregresso infarto miocardico di per sé non rappresenta una controindicazione assoluta a una futura gravidanza tenendo presente che i rischi correlati sono la frazione di eiezione residua, l'anatomia coronarica e il tempo intercorrente tra inizio della gravidanza e data del pregresso evento coronarico.

Il tempo tra una precedente rivascolarizzazione chirurgica o mediante angioplastica e il concepimento dovrebbe essere di almeno un anno e va presa in considerazione l'esecuzione della coronarografia prima del concepimento per i soggetti a rischio cardiovascolare elevato¹².

EVENTO CORONARICO ACUTO

Prima dell'avvento dell'angioplastica la mortalità per sindrome coronarica acuta in gravidanza si aggirava attorno al 20%⁵, mentre attualmente la mortalità si aggira attorno al 5%⁶. L'IMA, inoltre, compare con maggiore frequenza in età più avanzata (figura 3).

La normale fisiologia della gravidanza può essere esacerbata dalla sottostante cardiopatia ischemica; infatti l'aumento del volume plasmatico, dello *stroke volume* e della frequenza cardiaca aumentano la domanda di O₂, mentre l'anemia o la riduzione della pressione diastolica riducono il flusso coronarico. Inoltre l'ansia, il dolore e le contrazioni uterine durante il parto incrementano di tre-quattro volte il consumo di O₂.

Un ampio spettro di cause, oltre all'aterosclerosi coronarica (considerata causa primaria), sembra favorire l'insorgenza dell'evento acuto: la trombosi coronarica, lo spasmo coronarico (spontaneo o indotto), la dissezione coronarica, le vasculiti tipo malattia di Kawasaki e le collagenopatie.

L'aterosclerosi coronarica sembra essere la causa primaria di IMA durante il pre-parto, mentre la dissezione coronarica sembra essere causa preminente durante il *post-partum*.

Ladner et al.¹³ hanno studiato 151 donne con IMA: il 38% aveva avuto l'evento acuto in periodo pre-parto, il 21 % nel periodo intra-parto e il 41% nelle sei settimane

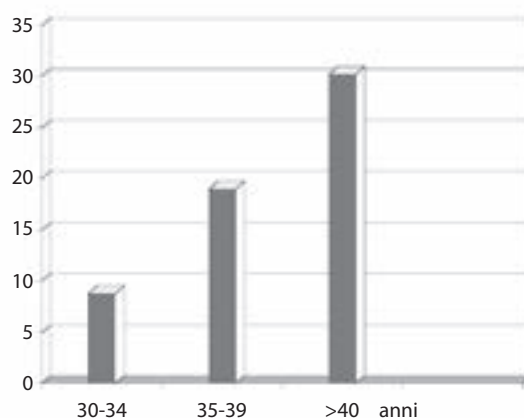


Figura 3 - Età e comparsa di infarto del miocardio.

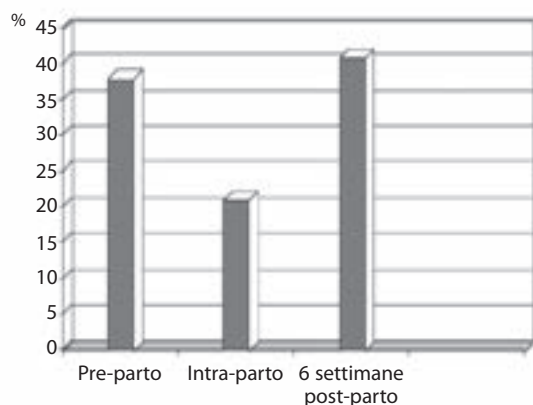


Figura 4 - Periodo di comparsa dell'infarto del miocardio.

successive al parto (figura 4). A confronto con donne che non avevano avuto l'evento ischemico acuto, le donne che presentavano IMA erano più anziane (30% >35 anni *vs* 10%), pluripare (78 % *vs* 61%), di razza bianca non ispanica (40% *vs* 35%), di razza nera-americana (15% *vs* 7%). All'analisi multivariata sono stati identificati quali fattori di rischio indipendente: l'ipertensione arteriosa cronica, il diabete, l'età più avanzata e l'eclampsia.

La trombosi coronarica è un'altra importante causa di evento coronarico acuto. Essa può essere favorita da fattori preesistenti alla gravidanza tra i quali un BMI >30 kg/m², pregressi eventi trombotici delle vene profonde, una familiarità per tromboembolismo periferico, il fumo, un'età superiore a 35 anni e in particolare da un assetto ematologico di trombofilia. Tra i fattori ostetrici favorevoli al tromboembolismo si devono annoverare un parto cesareo eseguito in emergenza, un travaglio prolungato e la preeclampsia.

Fattori di rischio transitorio per tromboembolismo sono le infezioni sistemiche, l'immobilità e la necessità di procedure chirurgiche inferiori a sei settimane dal parto¹⁴.

Lo spasmo coronarico è un'altra possibile causa di IMA nella donna gravida e sembra che il meccanismo sottostante sia da riferirsi alla somministrazione di derivati dell'ergotamina, di bromocriptina, di ossitocina, e di prostaglandine, usati per ridurre la montata lattea e il sanguinamento uterino.

Altri fattori che possono determinare spasmo coronarico sono: il rilascio di renina, la produzione di angiotensina e la disfunzione endoteliale¹⁵.

Un'altra causa, non frequente, di evento coronarico acuto in gravidanza è la dissecazione coronarica che compare prevalentemente nel periodo *post-partum*. La dissecazione coronarica sembra essere correlata all'eccesso di progesterone presente in gravidanza, che determina modificazioni biochimiche e strutturali dei vasi. Il progesterone determina, infatti, una perdita della normale elasticità delle fibre elastiche, una frammentazione delle fibre reticolari e una riduzione dei mucopolisaccaridi¹⁶.

Altre cause di eccesso di progesterone sono l'eosinofilia, la mancanza di sintesi di prostaciclina e l'elevazione di LP(a)¹⁷.

I criteri diagnostici di IMA nella donna gravida non si discostano molto rispetto alla donna non gravida e consistono fondamentalmente nella valutazione dei sintomi, nelle modificazioni elettrocardiografiche e nella comparsa di *marker* biochimici. In condizioni fisiologiche, da un punto di vista sintomatico possono essere presenti una modesta dispnea, affaticamento, una ridotta tolleranza allo sforzo e talora dolore retrosternale a riposo dovuto a reflusso gastroesofageo.

La comparsa di soffi di nuova insorgenza o il peggioramento auscultatorio di soffi pregressi, l'incremento della dispnea, la comparsa di precordialgie o sincope da sforzo possono essere indice di sottostante cardiopatia ischemica¹⁸.

L'incremento dei *biomarker* può essere influenzato dai cambiamenti ematologici fisiologici che avvengono durante il travaglio o il parto; infatti la CPK MB aumenta di due volte entro i primi 30 minuti dopo il parto, mentre la troponina I ha un modesto incremento dopo il parto a eccezione dei casi in cui vi sia ipertensione gestazionale oppure preeclampsia.

Durante la fase acuta di IMA, la rivascolarizzazione va condotta mediante angioplastica percutanea evitando la trombolisi sistemica. Quest'ultima non è raccomandata in quanto può determinare emorragie alla madre, aborto spontaneo, distacco placentare e sanguinamento vaginale tale da richiedere un intervento cesareo d'urgenza¹⁹.

Per quanto riguarda la rivascolarizzazione mediante by-pass aortocoronarico, la mortalità della donna gravida è simile a quella della popolazione generale

(1,7-3%) e la mortalità fetale si aggira tra il 9,5 e il 19%. Inoltre, dopo by-pass aortocoronarico sono possibili, a distanza, deficit neurologici nel bambino compresi tra il 3 e il 6%. L'intervento è consigliato preferibilmente nel secondo trimestre dopo il periodo dell'osteogenesi. Infatti, un intervento nel primo trimestre può determinare malformazioni fetali, mentre nel terzo trimestre sono più frequenti complicanze materne e, in particolare, il parto prematuro. È consigliato, inoltre, il parto cesareo se la gravidanza ha superato la 26^a settimana mentre oltre la 28^a settimana può essere indicato, prima dell'intervento di by-pass, il parto prematuro.

Durante l'intervento di by-pass aortocoronarico è necessaria uno stretto monitoraggio del feto e uno stretto controllo di eventuali contrazioni uterine onde evitare insufficienza circolatoria placentare e conseguente ipossia fetale²⁰. Il trattamento farmacologico in corso di evento coronarico acuto non si differenzia tra donna gravida e non, pur con tutte le limitazioni farmacologiche precedentemente descritte.

CONCLUSIONI

La cardiopatia ischemica in gravidanza fortunatamente non è un evento frequente ma quando compare pone un numero elevato di problemi di ordine gestionale/terapeutico e richiede il massimo di attenzione in merito alla protezione della madre e del feto.

Un dato confortante viene però dal fatto che, anche se i numeri sono in aumento, nuovi presidi farmacologici e nuove procedure interventistiche hanno decisamente migliorato la prognosi della donna gravida con sottostante cardiopatia ischemica.

Bibliografia

1. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, et al. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256(4 Pt 2), H 1060-5.
2. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res* 2004; 114 (5-6).

3. Coolman M, de Groot CJ, Steegers EA, et al. Concentrations of plasminogen activators and their inhibitors in blood preconceptionally, during and after pregnancy. *Eur Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2006; 128(1-2): 22-8.
4. Burlew BS. Managing the pregnant patient with heart disease. *Clin Cardiol* 1990; 13: 757-62.
5. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996; 125: 751-62.
6. James AH, Jamison MG, Biswas MS, et al. Acute myocardial infarction in pregnancy. A United States population-based study. *Circulation* 2006; 113: 1564-71.
7. Lewis CE, Funkhouser E, Raczyński JM, et al. Adverse effect of pregnancy on high density lipoprotein (HDL) cholesterol in young adult women. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 247-54.
8. Sullivan SD, Umans GJ, Ratner R. Hypertension complicating diabetic pregnancies: pathophysiology, management and controversies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 275-84.
9. Yu-Sheng L, Chao-Hsiun T, Che-Yuan CY et al. Effect of pre-eclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peri-partum women in Taiwan. *Am J Cardiol*; 107: 325-30.
10. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequent measured cardiovascular risk factors. *Obstetrics & Gynecology* 2009; 114: 961-9.
11. Karamermer Y, Roos-Hesselink JW. Coronary artery disease and pregnancy. *Future Cardiol* 2007; 3(5): 559-67.
12. Kealey AJ. Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: a review of epidemiology, diagnosis and medical and surgical management. *Can J Cardiol* 2010; 26(6) June/July: 185-9.
13. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstetric & Gynecology* 2005; 105(Issue 3): 480-4.
14. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. 2009 (Green Top Guidelines) N° 37a.
15. Braunwald EG, et al. A textbook of cardiovascular medicine 7th Ed.
16. Bonnet J, Aumailley M, Thomas D et al. Spontaneous coronary artery dissection: case report and evidence for a defect in collagen metabolism. *Eur Heart J* 1986; 7: 904-9.
17. Ulm MR, Obweseger R, Ploekinger B, et al. A case of myocardial infarction complicating pregnancy - a role for prostacyclin synthesis stimulating plasma factor and lipoprotein (a)? *Thromb Res* 1996; 83: 237-42.
18. Presbitero P, Somerville J, Stones S. et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994; 89(6): 2673-6.
19. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 171-80.
20. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2011.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alfio Bianchi
Via Mac Mahon 5,
Milano
e-mail: alfiobianchi@tin.it

Applicazioni cliniche del dosaggio del peptide natriuretico cerebrale nei bambini con malattie cardiovascolari

Clinical applications of brain natriuretic peptide in childhood cardiac disease

Cinzia Nugara, Tiziana Fragapane, Egle Corrado, Giuseppe Coppola, Giuseppina Novo, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

*Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche
UO di Cardiologia, Università degli Studi e AOUP "P. Giaccone" Palermo*

Abstract

Il peptide natriuretico cerebrale (BNP, *brain natriuretic peptide*) è un polipeptide di trentadue aminoacidi secreto in risposta allo *stretch* (stiramento-distensione) dei miocardiociti ventricolari. L'aumento delle concentrazioni dei peptidi natriuretici nel plasma sembra essere collegato con l'entità dello stiramento in atto, riflettendo l'entità della patologia cardiaca. Le applicazioni cliniche del dosaggio del BNP sono ben note negli adulti con malattie cardiovascolari (MCV), mentre nei bambini e negli adolescenti il suo ruolo rimane incerto. Numerosi studi hanno valutato il ruolo del BNP nei bambini con MCV, suggerendo l'utilità del dosaggio di tale ormone anche nella popolazione pediatrica.

Parole chiave: peptide natriuretico cerebrale, malattie cardiovascolari, età pediatrica.

Brain natriuretic peptide (BNP) is a 32 amino acid polypeptide secreted by the ventricles of the heart in response to excessive stretching of cardiomyocytes secondary to increased pressure and volume cardiac load. BNP is named as such because it was originally identified in extracts of porcine brain, although in humans it is produced mainly in the cardiac ventricles. BNP is co-secreted along with a 76 amino acid N-terminal fragment (NT-proBNP) which is biologically inactive. Clinical applications of BNP dosage are well known in adults with cardiac diseases while, in children and adolescents its role remain uncertain. Some studies evaluated BNP role in childhood cardiac disease and this review report the main last year results.

Key words: brain natriuretic peptide, cardiovascular disease, childhood.

INTRODUZIONE

Il peptide natriuretico cerebrale (BNP, *brain natriuretic peptide*) è un polipeptide di trentadue aminoacidi secreto in risposta allo *stretch* (stiramento-distensione) dei miocardiociti ventricolari. L'aumento delle concentrazioni dei peptidi natriuretici nel plasma sembra essere collegato con l'entità dello stiramento in atto, riflettendo l'entità della patologia cardiaca. Il BNP è così denominato perché originariamente identificato negli estratti di cervello suino, mentre negli uomini è prodotto principalmente a livello cardiaco. Il BNP è sin-

tetizzato come pre-pro-BNP che a livello intracellulare è processato a pro-BNP, a sua volta clivato e secreto come frammento N-Terminale (NT-proBNP), biologicamente inattivo, e come peptide di 32 aminoacidi con struttura ad anello che rappresenta la forma attiva dell'ormone.

Le funzioni del BNP includono la riduzione delle resistenze vascolari sistemiche (RVS) e della pressione venosa centrale (PVC) e l'aumento della natriuresi. Pertanto, l'effetto netto del BNP consiste nella riduzione del volume ematico circolante con diminuzione della pressione arteriosa sistemica (PAS) e del postcarico con conseguente aumento della gittata cardiaca (GC).

Tabella 1 - Applicazioni cliniche del dosaggio del BNP negli adulti

Patologie	Applicazioni cliniche
Scompenso cardiaco	Il BNP è utile nella diagnosi differenziale delle dispnee acute e come indicatore prognostico nei pazienti con scompenso cardiaco.
Sindromi coronariche acute	L'accuratezza diagnostica del dosaggio è bassa, mentre la determinazione del BNP è importante per predire la prognosi dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST.
Interventi cardiocirurgici	In questi pazienti la valutazione del BNP è utilizzata come fattore prognostico.

Le applicazioni cliniche del dosaggio del BNP sono ben note negli adulti con malattie cardiovascolari (MCV) (tabella 1), mentre nei bambini e negli adolescenti il suo ruolo rimane incerto. Numerosi studi hanno valutato il ruolo del BNP nei bambini con MCV, suggerendo l'utilità del dosaggio di tale ormone anche nella popolazione pediatrica.

INTERPRETAZIONE CLINICA DEI LIVELLI CIRCOLANTI DI BNP IN ETÀ PEDIATRICA

Al fine di una corretta interpretazione clinica dei livelli circolanti del BNP in età pediatrica, è necessario stabilire un *range* dei valori normali di BNP nei bambini senza MCV.

I valori plasmatici normali di BNP e NT-proBNP variano ampiamente in relazione all'età. Negli adulti sani essi aumentano all'avanzare dell'età, in parte a causa del declino della funzione renale¹. Al contrario, nei bambini sani, i livelli di BNP e di NT-proBNP diminuiscono con l'età dall'infanzia all'adolescenza, eccetto che nei neonati. Infatti, i livelli dell'ormone aumentano alla nascita raggiungendo un *plateau* tra il terzo e il quarto giorno di vita, per poi diminuire progressivamente fino a mantenere un livello costante nell'età infantile². Il decremento dei livelli plasmatici di BNP durante i primi giorni di vita è stato descritto anche per i livelli di ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*), di renina, dell'attività reninica plasmatica, dell'aldosterone, e di altri steroidi³ e potrebbe essere spiegato alla luce dei cambiamenti emodinamici perinatali

(maturazione renale, aumento delle resistenze vascolari sistemiche e riduzione della pressione polmonare) che potrebbero portare a un aumento del carico di volume e di pressione nel ventricolo sinistro e quindi alla caduta della sintesi e della secrezione di BNP nel ventricolo sinistro⁴. Inoltre, il NT-proBNP non è in grado di attraversare la placenta e di conseguenza ogni variazione dei suoi livelli nei neonati dovrebbe essere attribuita a fattori intrinseci (prenatali e postnatali)⁵. Tuttavia, vari studi hanno dimostrato l'assenza di associazione tra i livelli di NT-proBNP e vari fattori (sesso dei neonati, prolungata rottura delle membrane, uso di inotropi, tipo di parto)⁶. Oltre l'epoca neonatale, i livelli plasmatici normali di BNP sono più bassi rispetto agli adulti; inoltre, un aumento di età di dieci anni è associato ad aumento di 1,4 volte dei livelli di BNP⁴.

Vi sono pochi valori di riferimento per i livelli di BNP nel neonato (tabella 2)⁶. I *range* di riferimento citati in letteratura variano in base al timing del test, al tipo di saggio usato (*radioimmunoassay* o *fluoresceimmunoassay*) e alla popolazione esaminata⁷.

Uno studio recente ha dimostrato che, nei bambini senza patologia cardiaca (11 giorni-17 anni), i livelli plasmatici di NT-proBNP variano tra 150 fmol/ml (10th percentile) e 430 fmol/mL (90th percentile), senza mostrare differenze età correlate (media: 311 fmol/ml; *range*: 74–654 fmol/ml)⁶.

Nella seconda decade di vita esistono differenze sesso correlate, con livelli di BNP più alti nelle femmine⁴, come avviene per l'età adulta. I livelli plasmatici di BNP nelle ragazze sono correlati allo stadio puberale. La constatazione che il dimorfismo sessuale occorre nella seconda e non nella prima decade di

Tabella 2 - NT-pBNP: range di riferimento (adattata dall'*International Journal of Pediatrics*)⁶

Studio	n.	Range d'età	Kit	NT-pBNP
Mir et al. ²	153	1 giorno	Biomedica	Media: 641 pmol/l (254-1272)
Mir et al. ²	153	3 giorni	Biomedica	Media: 246 pmol/l (110-430)
Nir et al. ⁷	43	0-2 giorni	Elecsys 1010/2010	Mediana: 376 pmol/l (30-1560)
Bar-Oz et al. ⁵	122	1 giorno	Elecsys 1010/2010	Media: 68 pmol/l (DS: 41pmol/l)
Bar-Oz et al. ⁵	33	1 giorno	Elecsys 1010/2010	Media: 359 pmol/l (DS: 210)
Schwachtgen et al. ⁸	62	1 giorno	ECLIA Roche	Media: 97pmol/l (33-306)
Hammerer-Lercher et al. ⁹	42	1 giorno	Elecsys 1010	Media: 65pmol/l
Bakker et al. ¹⁰	67	32-42 settimane	Elecsys 2010	Media: 79,5 pmol/l (DS: 42,9)
Rauh e Koch ¹¹	13	< 1 mese	Elecsys	Range: 132- 913 pmol/l
Soldin et al. ¹²	40♂	< 31 giorni	DadeRxLDimension	97,5° Percentile: 3352 pmol/l
Soldin et al. ¹²	53♀	< 31 giorni	DadeRxLDimension	97,5° Percentile: 4940 pmol/l
El-Khuffash et al. ¹³	80	12 ore	Elecsys 2010	Media: 1273 pmol/l (94-10700)

vita suggerisce una stretta relazione con gli ormoni sessuali femminili che potrebbero avere un effetto di stimolazione sull'espressione del gene che codifica per il BNP⁴.

INTERPRETAZIONE CLINICA DEI LIVELLI DI BNP NEI BAMBINI CON MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Insufficienza cardiaca congestizia

I peptidi natriuretici, in particolare l'NT-proBNP, potrebbero essere usati al fine di definire il profilo neuromorale nei bambini con insufficienza cardiaca congestizia (ICC)¹⁴. Come mostrano studi recenti, l'NT-proBNP sembra essere il peptide natriuretico più stabile¹⁵ e i livelli plasmatici di NT-proBNP sono dieci volte più alti rispetto al BNP. Pertanto, la misurazione dei livelli plasmatici di NT-proBNP potrebbe essere un prezioso strumento per la diagnosi, la prognosi, e il *follow-up* di tutti i pazienti con disfunzione cardiaca¹⁶⁻¹⁷.

Uno studio² ha dimostrato che i bambini con ICC hanno livelli plasmatici di NT-proBNP più alti (media: 846 fmol/ml; *range*: 219-2718 fmol/ml) rispetto ai controlli. Questi dati sono simili a quelli riportati per gli adulti con insufficienza cardiaca.

La diagnosi clinica di ICC, quando basata su un'attenta anamnesi, segni clinici distintivi ed evidenza radiografica di congestione venosa polmonare, potrebbe essere difficoltosa, soprattutto nei pazienti con ICC cronica e comorbidità, come polmonite o prima riacutizzazione dell'ICC¹⁸. Tra i neonati con distress respiratorio, la misurazione dei livelli plasmatici di NT-proBNP può differenziare l'insufficienza cardiaca dalla patologica polmonare, poiché essi sono significativamente più alti nei neonati con insufficienza cardiaca (mediana = 18452 pg/ml) rispetto a quelli con patologia polmonare (mediana = 311 pg/ml)¹⁸.

Inoltre, i livelli di NT-proBNP correlano con la gravità dei sintomi clinici di ICC². Infatti, nei bambini con ICC, i livelli di NT-proBNP hanno mostrato una correlazione negativa con la frazione d'eiezione: Mir et al.² hanno descritto una correlazione significativa tra i livelli di NT-proBNP e la frazione d'eiezione del ventricolo

sinistro. In particolare, una concentrazione di BNP di 300 pg/ml è un importante fattore predittivo della mortalità e morbilità per malattia cardiaca nei bambini con disfunzione sistolica cronica del ventricolo sinistro¹⁹.

Come riportato negli adulti, c'è una correlazione positiva tra i livelli di BNP e NT-proBNP e i gradi di ICC²⁰. Negli adulti, l'insufficienza cardiaca viene stadiata in accordo alla classificazione della *New York Heart Association* (NYHA) o alla più recente classificazione di Goldman. Tuttavia, queste classificazioni non sono di facile impiego nella pratica clinica pediatrica. Pertanto, sono state elaborate tre diverse scale di valutazione della gravità dell'insufficienza cardiaca in età pediatrica (Ross et al.²¹, Reithmann et al.²², Mire et al.²), anche se la più utilizzata nella pratica clinica è quella di Ross (tabella 3). In particolare, uno studio recente ha valutato la relazione tra i livelli di BNP e di NT-proBNP e i quattro gradi di ICC in termini di accuratezza diagnostica (tabella 4)²⁰.

Il peggioramento dello stadio di ICC si accompagna a un significativo incremento dei livelli di entrambi i peptidi natriuretici. Tuttavia, i livelli di NT-proBNP sono risultati significativamente differenti tra i vari stadi di ICC, mentre i livelli di BNP solo tra I e II stadio sotto i tre anni di età. Di conseguenza, l'NT-proBNP ha un'accuratezza diagnostica maggiore del BNP come marcatore di ICC.

Inoltre, i livelli plasmatici di NT-proBNP possono essere usati per monitorare la risposta al trattamento dei neonati e dei bambini con ICC senza ripetere l'ecocardiografia¹⁸.

Cardiopatie congenite

L'interesse per il BNP è in aumento non solo per i pazienti con ICC, ma anche per quelli con cardiopatie congenite (CC). Numerosi studi hanno dimostrato

Tabella 3 - Valutazione della gravità dell'insufficienza cardiaca in età pediatrica: *score di Ross (modificata)*²⁰

Segni e sintomi	0	1	2
Sudorazione	Al capo	Al capo e al corpo durante esercizio fisico	Al capo e al corpo a riposo
Tachipnea	Rara	Diverse volte	Frequente
Respiro	Normale	Retrazioni	Dispnea
Frequenza respiratoria (atti/min)			
0-1 (anni)	<50	50-60	>60
1-6 (anni)	<35	35-45	>45
7-10 (anni)	<25	25-35	>45
11-14 (anni)	<18	18-28	>28
Frequenza cardiaca (battiti/min)			
0-1 (anni)	<160	160-170	>170
1-6 (anni)	<105	105-115	>115
7-10 (anni)	<90	90-100	>100
11-14 (anni)	<80	80-90	>90
Epatomegalia (distanza bordo epatico-margine costale destro)	<2 cm	2-3 cm	>3 cm

Score: 0-2 = assenza di ICC; 3-6 = ICC lieve; 7-9 = ICC moderata; 10-12 = ICC severa.

Tabella 4 - Correlazione tra lo stadio dell'ICC e i livelli di BNP e di NT-proBNP: accuratezza diagnostica nei bambini con ICC

	<3,0 anni (4 mesi- 3 anni)			≥3,0 anni (3-14 anni)		
Stadio ICC	ICC≥II	ICC≥III	ICC=IV	ICC≥II	ICC≥III	ICC=IV
BNP						
Cut-off (pg/ml)	31,2	52,1	209,5	29,7	201,5	313,0
Sensibilità (%)	0,830	0,810	0,714	0,947	1,000	1,000
Specificità (%)	0,836	0,848	0,932	0,830	0,986	0,976
NT-proBNP						
Cut-off (pg/ml)	438,4	1677,5	7733,5	295,2	1544,5	3617,0
Sensibilità (%)	0,887	0,952	1,000	0,947	1,000	1,000
Specificità (%)	0,918	0,938	0,995	0,959	0,990	0,986

che i livelli di BNP e di NT-proBNP sono elevati nei bambini con CC associate a sovraccarico di pressione e di volume a livello ventricolare sinistro e destro²³. In particolare, nei bambini con shunt sinistro-destro, i livelli plasmatici di BNP correlano bene con l'entità dello shunt, con la pressione sistolica ventricolare destra, con la pressione media vigente in arteria polmonare e con le resistenze polmonari²⁴. Al contrario, nei bambini con aumento del postcarico conseguente a stenosi della valvola aortica o, stenosi dell'arteria polmonare (tetralogia di Fallot), i livelli plasmatici di BNP sono normali nella maggior parte di casi²⁴. Questo dato potrebbe essere spiegato dalla maggiore capacità di compenso ventricolare in età pediatrica²⁴ e dimostra che non tutti i tipi di aumento della pressione ventricolare causano direttamente un aumento dei livelli plasmatici di BNP.

Inoltre, nei pazienti con CC l'utilizzo combinato del BNP e dell'ecocardiografia consente di porre indicazione all'intervento chirurgico²⁵. In particolare, livelli di BNP pari a 20-35 pg/ml consentono di sottoporre a intervento cardiocirurgico i pazienti con difetto interventricolare²⁵. Infine, è stato dimostrato che elevati valori preoperatori di NT-proBNP nei bambini sottoposti a intervento chirurgico a cuore aperto si associano a un maggiore rischio di complicanze postoperatorie²⁶

e che i livelli di NT-proBNP potrebbero essere usati altresì per monitorare la risposta all'intervento di sostituzione valvolare nei pazienti con stenosi aortica²⁷ e per monitorare la risposta all'intervento di riparazione chirurgica del difetto nei pazienti con tetralogia di Fallot²⁸.

Dotto arterioso pervio

I livelli di NT-proBNP nel periodo pretermine precoce sono stati valutati in uno studio su ottanta nati pretermine con una mediana dell'età gestazionale di 28 settimane e con una mediana del peso alla nascita di 1,06 kg⁵. Questo studio dimostra che i neonati con dotto arterioso pervio (DAP) hanno livelli di NT-proBNP significativamente più alti rispetto ai controlli e che c'è una forte correlazione tra NT-proBNP e il diametro del DAP. Inoltre, l'NT-proBNP potrebbe avere un ruolo nel monitoraggio della risposta al trattamento: i suoi livelli si riducono significativamente in seguito al successo della terapia e persistono elevati nei *non-responder*. Questo permette di evitare la necessità di ripetere l'ecocardiogramma per il monitoraggio della terapia. Pertanto, l'NT-proBNP potrebbe essere uno strumento ideale per lo *screening* del DAP.

Cardiomiopatia dilatativa

Nei bambini con cardiomiopatia dilatativa, l'NT-proBNP è un buon *marker* di disfunzione ventricolare sinistra persistente con livelli che si normalizzano contestualmente al miglioramento degli indici di funzione ecocardiografici²⁹.

Miocardio non compatto

Il BNP aumenta nella mancata compattazione isolata del miocardio ventricolare (INVM), che è un raro disturbo congenito, probabilmente dovuto all'arresto della normale embriogenesi endomiocardica. I pazienti con INVM hanno una funzione sistolica ridotta, embolismo sistemico, aritmie e cattiva prognosi per insufficienza cardiaca. La sintomatologia clinica (dispnea e cianosi) e la maggior parte dei dati di laboratorio (WBC, LDH, AST, ALT, CK, PCR) migliorano in risposta al trattamento con agenti inotropi, ossigenoterapia e terapia steroidea; tuttavia, i livelli plasmatici di BNP rimangono elevati³⁰. Al contrario, i livelli plasmatici di BNP si riducono nei bambini con INMV sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)³¹. Pertanto, il BNP potrebbe essere un importante indice predittivo della risposta alla terapia nei pazienti con insufficienza cardiaca causata da INVM.

Ipertensione arteriosa polmonare

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una condizione clinico-patologica associata a un vasto spettro di patologie e rappresenta un'importante determinante di morbilità e mortalità in età pediatrica (tabella 5).

Nel *management* dei pazienti con IAP l'ecocardiografia è richiesta per distinguere questa condizione dalle altre patologie respiratorie e cardiache, attraverso la dimostrazione di pressioni vascolari polmonari soprasistemiche. Sebbene in questi pazienti i livelli di BNP non mostrino una forte correlazione con le variabili ecocardiografiche comunemente usate nel loro *management*³², alti livelli di BNP sono indicativi di bassa sopravvivenza dei bambini con IAP.

Tabella 5 - Classificazione dell'ipertensione arteriosa polmonare (Quarto Simposio mondiale sull'ipertensione arteriosa polmonare, 2008)

Gruppo 1: Ipertensione polmonare arteriosa
(1.1) Idiopatica (IPAH)
(1.2) Ereditaria: BMPR2; AKL1, endoglin (con o senza teleangectasia ereditaria emorragica)
(1.3) Da farmaci e da tossine
(1.4) Associata a (APAH): Connettivopatie; infezione HIV; Ipertensione portale; Cardiopatie congenite; Schistosomiasi; Anemia emolitica cronica.
(1.5) Ipertensione polmonare persistente dei neonati
(1.6) Sindrome veno-occlusiva polmonare (PVOD) e/o emangiomatosi capillare polmonare
Gruppo 2: Ipertensione polmonare dovuta a patologia delle sezioni sinistre del cuore
(2.1) Disfunzione sistolica
(2.2) Disfunzione diastolica
(2.3) Patologia valvolare
Gruppo 3: Ipertensione polmonare dovuta a pneumopatia e/o ipossia
(3.1) Pneumopatia cronica ostruttiva
(3.2) Pneumopatia interstiziale
(3.3) Altre pneumopatie con pattern misto (restrittivo e ostruttivo)
(3.4) Disturbo del respiro nel sonno
(3.5) Disturbi con ipoventilazione alveolare
(3.6) Esposizione cronica a elevate altitudini
(3.7) Anomalie di sviluppo
Gruppo 4: Ipertensione polmonare da tromboembolismo cronico
Gruppo 5: Ipertensione polmonare dovuta a meccanismi multifattoriali
(5.1) Disturbi ematologici: sindromi mieloproliferative, splenectomia
(5.2) Patologie sistemiche: sarcoidosi, istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi, neurofibromatosi, vasculiti.
(5.3) Patologie metaboliche: glicogenosi, malattia di Gaucher, tireopatie
(5.4) Altro: ostruzione da tumore, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica in dialisi

Trapianto di cuore

Il BNP potrebbe essere un indice precoce di rigetto d'organo nei bambini sottoposti a trapianto di cuore, soprattutto nella maggior parte di casi asintomatici e nei casi gravi, come quelli con rigetto umorale. Infatti, nonostante la biopsia endomiocardica sia considerata la metodica di scelta nel monitoraggio del rigetto in caso di allotrapianto, nei bambini ha delle limitazioni riguardanti le difficoltà tecniche, i costi e le complicanze³³.

INTERPRETAZIONE CLINICA DEI LIVELLI DI BNP NEI BAMBINI CON PATOLOGIE NON CARDIOVASCOLARI

Ritardo di crescita

Livelli elevati di NT-proBNP sono stati trovati nei bambini con ritardo di crescita, che soffrono soltanto di un inadeguato apporto calorico senza evidenza di grave insufficienza cardiaca, né di cardiopatia congenita, né di patologia epatica o renale³⁴. Questo dato potrebbe essere la spiegazione della correlazione tra il ritardo di crescita dell'infanzia e il più alto rischio di morte per coronaropatia in età adulta, che è molto importante ma non ancora ben conosciuto.

Sepsi

Nei nati pretermine, l'NT-proBNP aumenta in presenza di sepsi *late-onset*, in assenza di DAP o di disfunzione ventricolare⁵. Questo dato è in accordo con l'aumento dei livelli di BNP negli adulti con sepsi severa o con shock settico³⁵.

Malattia di Kawasaki

Aumentati livelli plasmatici di BNP sono stati osservati nei pazienti in fase acuta della malattia di

Kawasaki, ma questi si normalizzavano rapidamente nella fase di convalescenza³⁶. Infatti, citochine pro-infiammatorie, come IL-1 e TNF, potrebbero causare una miocardite e stimolare la produzione del BNP nella malattia di Kawasaki acuta.

Disturbi respiratori ostruttivi del sonno

Nei bambini con disturbi respiratori ostruttivi del sonno (SDB, *sleep-disordered breathing*), durante la notte si verifica un aumento dei livelli plasmatici di BNP, che sono correlati positivamente con la gravità del disturbo stesso e che potrebbero indicare un aumento del carico ventricolare associato all'ostruzione intermittente delle alte vie aeree durante la notte³⁷. Inoltre, i livelli aumentati di BNP potrebbero essere responsabili dell'aumentata incidenza dell'enuresi nei pazienti con SDB³⁸.

Glomerulonefrite acuta post-streptococcica

La glomerulonefrite acuta post-streptococcica (GNAPS) è una patologia molto frequente nei bambini (soprattutto di età compresa tra 2 e 15 anni) ed è caratterizzata da un'ottima prognosi. Tuttavia, essa può presentare complicanze come l'aumento del volume ematico circolante con conseguente insufficienza cardiaca, che si associa ad aumentati livelli di NT-proBNP³⁹. Infatti, sebbene i pazienti con GNAPS non presentino alterazioni ecocardiografiche significative rispetto ai controlli sani i livelli di NT-proBNP sono risultati significativamente più alti nel gruppo dei casi. Pertanto, l'NT-proBNP è un marker prognostico sensibile nei pazienti con GNAPS con sintomi gravi.

Sindrome cerebrale da perdita di sali

La sindrome cerebrale da perdita di sali (CSWS, *cerebral salt-wasting syndrome*) e la sindrome da inap-

propria secrezione di ADH (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*) sono due condizioni caratterizzate da iponatremia conseguente a danno a carico del sistema nervoso centrale (SNC). La diagnosi differenziale tra queste due condizioni patologiche è mandatoria dal momento che la loro patogenesi e quindi il loro trattamento sono differenti. Infatti, è stato dimostrato che la CSWS si associa a perdita renale di sodio in presenza di un disturbo del SNC con conseguente riduzione della natremia e del liquido extracellulare (LEC)⁴⁰. In questa condizione i livelli di ADH sono normali, mentre i livelli di ANP e BNP sono aumentati. Al contrario, la SIADH è caratterizzata da riduzione della natremia e dall'aumento del LEC, secondari a un'eccessiva produzione di ADH. In quest'ultimo caso i livelli di ANP and BNP sono normali. Pertanto, il dosaggio del BNP è fondamentale per la diagnosi differenziale tra CSWS e SIADH, con importanti ripercussioni terapeutiche poiché il protocollo standard per il trattamento della SIADH è la restrizione di fluidi, mentre i pazienti con CSWS richiedono una rianimazione salina e di acqua normale.

Terapia immunosoppressiva

I livelli di BNP tendono a essere più alti nei bambini che ricevono una terapia immunosoppressiva a lungo termine dopo trapianto di fegato rispetto ai controlli sani nonostante l'assenza di alterazioni ecocardiografiche, suggerendo che i livelli di BNP potrebbero identificare i pazienti con danno cardiaco precoce⁴¹. Analogamente, il BNP plasmatico potrebbe essere usato come *marker* per l'identificazione precoce della disfunzione ventricolare nei pazienti che ricevono ad alte dosi di immunosoppressori in vista del trapianto di cellule staminali emopoietiche, soprattutto se i livelli dell'ormone sono aumentati per un periodo superiore a una settimana⁴².

Circolazione extracorporea

Nei bambini con CC trattati con supporto circolatorio extracorporeo è stato dimostrato che alti livelli di

BNP sono predittivi di esito peggiore. I livelli di BNP potrebbero essere modificati durante la CEC a causa della filtrazione e della *clearance* del circolo ematico dei pazienti. Inoltre, i livelli di BNP potrebbero ridursi a causa dell'ottimizzazione dell'emofiltrazione del carico di fluidi nei bambini oligurici⁴³.

CONCLUSIONI

L'NT-proBNP in età pediatrica è un utile marcatore diagnostico e prognostico nelle MCV e può essere utilizzato anche per monitorare la risposta alla terapia. Il potenziale beneficio dell'utilizzo del dosaggio del BNP in ambito neonatologico è notevole. Il dosaggio dell'ormone, infatti, ha un ruolo importante nel monitoraggio dei pazienti con ICC e con CC, nello *screening* dei nati pretermine con PDA e nella stratificazione del rischio dei pazienti con cardiomiopatia. La sua utilità si estende anche alla valutazione di patologie non cardiache rappresentando un valido ausilio diagnostico e prognostico. Tuttavia, sono necessari altri studi per valutare il possibile ruolo dell'NT-proBNP nel management dei bambini con sepsi e nel monitoraggio della prestazione cardiaca.

Bibliografia

1. Kawai K, Hata K, Tanaka K, et al. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol*, 2004; 93:719-23.
2. Mir TS, Marohn S, Laer S, et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics*, 2002; 110 (6): e76.
3. Krüger C, Rauh M, Doerr HG. Immunoreactive renin concentrations in healthy children from birth to adolescence. *Clin Chim Acta*, 1998; 274:15-7.
4. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart*, 2003; 89:875-8.
5. Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, Salpeter L, Nir A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns. *Clin Chem*, 2005; 51 (5): 926-7.
6. EL-Khuffash A, Molloy E. The Use of N-Terminal-Pro-BNP in preterm infants. *International Journal of Pediatrics*, 2009; 175216. Epub 2009 Dec 30.
7. Nir A, Lindinger M, Rauh M, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol*, 2009; 30 (1): 3-8.

8. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, et al. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Zeitschrift für Kardiologie* 2005; 94 (6): 399-404.
9. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Müller S, et al. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta*, 2001; 310(2):193-7.
10. Bakker J, Gies I, Slavenburg B, et al. Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in umbilical cord blood. *Clin Chem*, 2004; 50(12): 2465.
11. Rauh M, Koch A. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clin Chem*, 2003; 49 (9):1563-64.
12. Soldin S J, Soldin OP, Boyajian AJ, Taskier MS. Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals. *Clin Chim Acta*, 2006; 366 (1-2):304-8.
13. El-Khuffash AF, Amoroso M, Culliton M, Molloy EJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 2007; 92 (5):F421-2.
14. Yoshibayashi M, Saito Y, Nakao K. Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide-physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review. *Eur J Endocrinol*, 1996; 135:265-8.
15. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*, 2000; 355:1126-30.
16. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTPROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol Oxf*, 1997; 47:287-96.
17. Levin E, Gardner D, Samson W. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998; 339:321-7.
18. Cohen S, Springer C, Avital A, et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* 2005; 115:1347-50.
19. Price JF, Thomas AK, Grenier M, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 114:1063-9.
20. Sugimoto M, Manabe H, Nakao K, et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children— correlation with the heart failure score and comparison with B-type natriuretic peptide. *Circ J*, 2010; 74:998-1005.
21. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol*, 1992; 13:72-5.
22. Reithmann C, Reber D, Kozlik-Feldmann R, et al. A post-receptor defect of adenylyl cyclase in severely failing myocardium from children with congenital heart disease. *Eur J Pharmacol*, 1997; 330:79-86.
23. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatrica*, 2004; 93 (5):603-7.
24. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2006; 27: 861-6.
25. Yoko Kunii et al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and in children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama*, 2003; 57 (4):191-7.
26. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *Journal of Pediatrics*, 2006; 148 (3):372-6.
27. Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J*, 2005; 26 (10):1023-30.
28. Wand O, Perles Z, Rein AJ, Algur N, Nir A. Clinical, echocardiographic and humoral status of patients following repair of tetralogy of Fallot: comparison of the second to the first decade. *IMAJ*, 2007; 9:843-6.
29. Jassal DS, Nomura CH, Neilan TG, et al. Delayed enhancement cardiac MR imaging in noncompaction of left ventricular myocardium. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2006; 8:489-91.
30. Iwashima S, Ishikawa T, Ohzeki T. Delayed enhancement cardiac MRI in isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in a child - A Case Report. *Circ J*, 2008; 72: 676-8.
31. Saito K, Ibuki K, Yoshimura N, et al. Successful cardiac resynchronization therapy in a 3-year-old girl with isolated left ventricular non-compaction and narrow QRS complex - A Case Report. *Circ J*, 2009; 73: 2173-7.
32. Bernus A, Wagner BD, Accurso F, et al. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *CHEST*, 2009; 135:745-75.
33. Arnau-Vives MA, Almenar L, Hervas I, et al. Predictive value of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant*, 2004; 23 (7):850-6.
34. Manhardt LB, Norozi K, Müller C, et al. NT-Pro-B-Type natriuretic peptide levels in infants with failure to thrive due to caloric deprivation. *International Journal of Pediatrics*, 2010:1-4.
35. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med*, 2006; 34 (8):2140-4.
36. Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, Fujiwara M. Abnormal tissue doppler images are associated with elevated plasma brain natriuretic peptide and increased oxidative stress in acute Kawasaki disease. *Circ J* 2007; 71:357-362.
37. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzis F, et al. Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006; 130:1377-1384.
38. Waleed FE, Samia AF, Samar MF. Impact of sleep-disordered breathing and its treatment on children with primary nocturnal enuresis. *Swiss Med Wkly* 2011; 141:1-7.
39. Taskesen M, Taskesen T, Katar S, Karadede A, Tas MA. Elevated plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2009; 217:295-298.
40. Byeon JH, Yoo G. Cerebral salt wasting syndrome after calvarial remodeling in craniosynostosis. *J Korean Med Sci*, 2005; 20: 866-9.
41. Shirakami G, Murakawa M, Shingu K, et al. Perioperative plasma concentrations of endothelin and natriuretic peptides in children undergoing living-related liver transplantation. *Anesth Analg*, 1996; 82: 235-40.
42. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplantation*, 2000; 26:309-13.
43. Ricci Z, Garisto C, Morelli S, et al. Brain natriuretic peptide is removed by continuous veno-venous hemofiltration in pediatric patients. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg*, 2009; 9:33-6.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Cinzia Nugara
Via A. Elia, 10
90127 Palermo
E-mail: cinzianugara@alice.it

Acidi grassi ematici e infarto miocardico

Blood fatty acids and acute myocardial infarction

Giuseppina Novo¹, Dario Mancuso¹, Franca Marangoni², Fabiana Castellano¹,
Patrizia Carità¹, Pietro Candela¹, Angela Sansone¹, Serena Magro¹,
Pasquale Assennato¹, Andrea Poli², Salvatore Novo¹

¹ UOC di Cardiologia, AOUP "P. Giaccone", Università degli Studi di Palermo

² NFI – Centro studi dell'alimentazione – Nutrition Foundation of Italy, Milano

Abstract

Background - Gli acidi grassi sono i costituenti base dei lipidi, i quali hanno un ruolo importante nell'aterogenesi; risulta quindi ipotizzabile che gli acidi grassi esercitino degli effetti sul processo aterosclerotico e sulle sindromi coronariche acute. Gli acidi grassi omega-3 hanno mostrato di ridurre la mortalità cardiovascolare quando somministrati in prevenzione secondaria. Opinioni discordanti esistono sugli omega-6 che potrebbero contribuire con effetti pro-infiammatori, mediati dall'acido arachidonico, alle manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi. Obiettivo del nostro studio è stato indagare sul ruolo degli acidi grassi ematici saturi, monoinsaturi e polinsaturi nella patogenesi delle sindromi coronariche acute.

Metodi - È stato condotto uno studio osservazionale caso-controllo con una popolazione complessiva di 58 soggetti, di cui 29 controlli sani (età $55 \pm 7,8$) e 29 pazienti ammessi presso la nostra divisione per infarto miocardico acuto (età $55,31 \pm 7,1$). Per la determinazione degli acidi grassi a ogni paziente è stato effettuato un prelievo, che nel caso dei soggetti con infarto è stato effettuato entro 24 ore dalla diagnosi. Di tutti sono stati valutati i fattori di rischio cardiovascolare, i parametri antropometrici ed è stato somministrato un questionario sulle abitudini alimentari.

Risultati - Tra gli acidi grassi saturi, i livelli percentuali di acido palmitico sono risultati significativamente più elevati nei casi rispetto ai controlli. Gli acidi grassi polinsaturi omega-6 erano significativamente più bassi percentualmente nei casi rispetto ai controlli a eccezione delle percentuali di 20:3 n-6 per cui la differenza non era significativa. Anche i livelli di omega 3 erano percentualmente più bassi nei casi anche se la significatività è stata osservata solo per 18:3 n-3 e 22:6 n-3, mentre per 20:5 n-3 e 22:5 n-3 è stato osservato un trend. Non vi erano differenze significative tra i principali acidi grassi monoinsaturi.

Conclusioni - Gli acidi grassi polinsaturi della famiglia sia degli omega-3 sia degli omega-6 possono essere considerati un fattore protettivo nella patogenesi delle sindromi coronariche acute. Il dosaggio degli acidi grassi ematici potrebbe costituire un ulteriore utile elemento per la stratificazione del rischio cardiovascolare globale.

Parole chiave: acidi grassi, infarto miocardico, rischio cardiovascolare.

Background - Fatty acids (FA) are the basic constituents of lipids, which play an important role in atherogenesis, it is then possible that FA exert effects on atherosclerosis and acute coronary syndromes. Omega-3 fatty acids showed a decrease in cardiovascular mortality when administered in secondary prevention, there are differing opinions about omega-6 fatty acids because they may cause with pro-inflammatory effects, mediated by arachidonic acid, the clinical manifestations of atherosclerosis. Objective of our study was to investigate the role of blood saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids composition in the pathogenesis of acute coronary syndromes.

Methods - We conducted a case-control observational study with a total population of 58 subjects, including 29 healthy controls (age 55 ± 7.8) and 29 patients admitted to our department for acute myocardial infarction (age 55.31 ± 7.1). For the determination of fatty acid, to each patient was drawn a blood sample, which in the case of patients with myocardial infarction was carried out within 24 hours since diagnosis. In all patients were evaluated cardiovascular risk factors, anthropometric parameters and was administered a questionnaire on dietary habits.

Results - Among the saturated fatty acids, the percentage levels of palmitic acid (16:0) were significantly higher in cases than controls. Omega-6 polyunsaturated fatty acids were significantly lower in percentage in the cases than in controls with the exception of the percentages of 20:3 n-6 for which the difference was not significant. The levels of omega-3 FA had the lowest percentage in the cases, although the significance was only seen for 18:3 n-3 and 22:6 n-3 while 20:5 n-3 and 22:5 n-3 showed a trend. There were no significant differences between the main monounsaturated fatty acids.

Conclusions - Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids could be considered a protective factor in the pathogenesis of acute coronary syndromes. Evaluation of the fatty acids profile in blood sample may be useful as an additional test for the stratification of overall cardiovascular risk.

Key words: fatty acids, acute myocardial infarction, cardiovascular risk

INTRODUZIONE

Diversi studi hanno dimostrato il ruolo della dislipidemia nella patogenesi dell'aterosclerosi e nell'insorgenza di malattie cardiovascolari (MCV). Chiaro è il ruolo del colesterolo LDL e dei trigliceridi come fattori di rischio indipendenti per MCV, così come evidente è il ruolo del colesterolo HDL come fattore protettivo.

Partendo dal presupposto che gli acidi grassi sono i costituenti base dei lipidi, risulta consequenziale aspettarsi da essi una certa influenza sull'assetto lipidico (colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi) e conseguentemente sull'aterosclerosi. Tuttavia il ruolo che gli acidi grassi giocano nell'eziologia della cardiopatia ischemica non è del tutto noto.

Gli studi condotti sugli acidi grassi sono stati concentrati prevalentemente sui polinsaturi della famiglia n-3. Particolare interesse hanno richiamato due componenti di questa famiglia quali l'acido eicosapentaenoico (EPA) e il docosaesaenoico (DHA). L'attenzione è nata soprattutto in seguito allo studio GISSI-Prevenzione che ha mostrato una diminuzione della mortalità per MCV e particolarmente per morte improvvisa nei pazienti sottoposti a supplementazione della dieta con acidi grassi omega-3, EPA e DHA¹. Altre evidenze riguardano la classe degli n-6 il cui capostipite è l'acido linoleico (18:2 n-6), che abbonda in alcuni oli vegetali ed è l'acido grasso derivante dalla dieta che influenza di più il metabolismo delle LDL². Sebbene il suo effetto sia protettivo, alcuni studi affermano che il troppo consumo che ne fanno oggi le popolazioni occidentali potrebbe contribuire a un aumento del rischio di coronaropatia (CAD), a causa della maggiore conversione ad acido arachidonico (20:4 n-6) che è il prevalente substrato degli eicosanoidi³. Contrariamente al ruolo protettivo attribuito agli acidi grassi polinsaturi, la comunità scientifica ha sempre identificato negli acidi grassi saturi un fattore negativo.

Per spiegare come le azioni protettive degli acidi grassi insaturi si possano esplicare sono stati condotti diversi studi, ma tuttora non si è giunti a risultati definitivi.

Obiettivo del nostro studio è stato indagare circa il ruolo degli acidi grassi ematici saturi, monoinsaturi,

polinsaturi nella patogenesi delle sindromi coronariche acute.

MATERIALI E METODI

Lo studio da noi effettuato è uno studio caso-controllo condotto su pazienti ricoverati consecutivamente presso la nostra Unità Operativa di Cardiologia, da aprile 2009 a febbraio 2011. Il gruppo dei casi è composto da pazienti ricoverati per infarto acuto del miocardio con o senza persistente sopraslivellamento del tratto ST (STEMI e NSTEMI). La diagnosi d'infarto miocardico è stata posta sulla base dell'evidenza di necrosi miocardica in un contesto di ischemia cardiaca, in accordo alle più recenti linee guida sulla definizione universale di infarto miocardico⁴.

Il gruppo di controllo è risultato composto da pazienti accoppiati per sesso, residenza geografica e quinquennio di età con i rispettivi casi, senza storia o segni noti di cardiopatia ischemica.

I criteri di inclusione dei casi sono stati: l'insorgenza di un primo episodio di infarto miocardico acuto, un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e la razza caucasica. Criteri di esclusione erano il trattamento pregresso o concomitante con statine o farmaci ipolipidemizzanti, l'uso concomitante o negli ultimi tre mesi di farmaci o supplementi a base o contenenti omega 3, la diagnosi di ipercolesterolemia su base genetica o rilievo noto al paziente di valori di colesterolemia totale maggiore di 300 mg/dl, una storia personale di ictus, arteriopatia obliterante e malattie coronariche, anamnesi di neoplasie maligne sia pregresse sia concomitanti.

I pazienti del gruppo di controllo potevano presentare le seguenti diagnosi di accettazione: fibrillazione o flutter atriale, vizi valvolari, sincope o pre-sincope, palpitazioni, tachicardia, ipertensione arteriosa, astenia, dispnea, vertigini, versamento pericardico, precordialgia non tipica per angina e senza riscontro di segni strumentali e/o biumorali di ischemia miocardica, ciascuna senza superare il 20% del campione in studio.

Il gruppo di controllo non doveva presentare i seguenti criteri di esclusione al momento dell'arruolamento: ulcera diabetica o malattia perforante plantare,

retinopatia diabetica o oftalmopatia tiroidea, presenza di uno qualsiasi dei criteri di esclusione dei casi in merito all'assetto lipidico e ai farmaci ipolipidizzanti, malattie ischemiche su base aterosclerotica e malattie neoplastiche.

Sono stati valutati i grassi saturi, monoinsaturi e polinsaturi (tabella 1).

Inoltre abbiamo valutato i rapporti tra alcuni acidi grassi: n-6/n-3, DHA/AA, EPA/AA, EPA/ALA, AA/LA, AA/DHGLA, DHA/ALA, ALA/LA, DHGLA/LA e i seguenti indici utilizzati nello studio degli acidi grassi: *Unsaturation Index* (UI) e *n-3 Highly Unsaturated Fatty Acids Index %* (n-3 HUFA index%).

Per la determinazione degli acidi grassi ematici a ogni paziente è stato effettuato un prelievo, che nel caso dei soggetti con infarto è stato effettuato entro 24 ore dalla diagnosi.

I campioni di sangue sono stati ottenuti da sangue periferico proveniente da un polpastrello. Sono state prelevate due gocce di sangue per ciascun paziente, pungendo il polpastrello dei soggetti in studio con le normali lance in uso per la valutazione della glicemia tramite destrostix. Il sangue così ottenuto è stato assorbito su una striscia di carta per cromatografia, predisposta per raccogliere due campioni separati di sangue per ciascun paziente, in modo da permettere un'analisi di controllo. I campioni così ottenuti sono stati sigillati singolarmente in buste ermetiche per materiali biologici e conservati a 4 °C. Periodicamente è stato effettuato l'invio di tali campioni al laboratorio della *Nutrition Foundation of Italy* (Milano) per l'analisi degli acidi grassi ematici. Questa modalità di analisi degli acidi grassi è stata validata nei confronti dei metodi di analisi tradizionali e risulta essere meno costosa e più semplice da utilizzare per via della minore invasività⁵.

Ogni paziente arruolato nel presente studio è stato sottoposto a un'accurata indagine anamnestica, ricercando con particolare attenzione l'eventuale presenza di fattori di rischio tradizionali quali diabete mellito, dislipidemia, ipertensione, familiarità per malattie cardiovascolari o ipercolesterolemia grave, tabagismo, sedentarietà, e nelle donne uso di contraccettivi orali.

In ogni paziente è stato inoltre eseguito un accurato esame obiettivo e sono stati valutati i parametri

Tabella 1 - Acidi grassi rilevati

Acidi	N. atomi di C: n. doppi legami
Grassi saturi	16:0;18:0; 20:0; 22:0; 24:0
Monoinsaturi	16:1; 18:1; 18:1 n-7; 20:1; 22:1; 24:1
Polinsaturi	20:3 n-9; 18:2 n-6; 18:3 n-6; 20:3 n-6; 20:4 n-6; 22:4 n-6; 22:5 n-6; 18:3 n-3; 20:5 n-3; 22:5 n-3; 22:6 n-3

antropometrici quali peso, altezza, circonferenza vita e circonferenza fianchi. In tutti i pazienti sono stati valutati l'assetto lipidico e la glicemia. I dati sono stati annotati in una scheda di raccolta dati (CRF) al fine di renderli immediatamente accessibili. L'analisi statistica è stata effettuata usando il software *Statview Program* (Abacus Concepts Inc).

I dati sono stati espressi come media $\pm$ deviazione standard o come percentuale. Le differenze tra i gruppi sono state analizzate mediante il test t di Student per le variabili numeriche e il test χ^2 (chi quadro) per le variabili nominali. Le differenze sono state considerate statisticamente significative se $p < 0,05$.

RISULTATI

Sono stati arruolati 58 soggetti: 29 casi e 29 controlli. I casi presentavano un'età media di $55,31 \pm 7,1$ anni, il rapporto maschi/femmine era di 24:5, 17 erano STEMI e 12 erano NSTEMI. I controlli erano matchati per età, sesso e area geografica di provenienza ai casi. I casi erano più frequentemente fumatori rispetto ai controlli. Non sono emerse significative differenze tra gli altri fattori di rischio considerati: diabete mellito, ipertensione, familiarità per malattie cardiovascolari, dislipidemia né per quanto riguarda i parametri antropometrici misurati (BMI, circonferenza vita e circonferenza fianchi). Le caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei casi e dei controlli sono riassunte nella tabella 2.

Tra gli acidi grassi saturi, i livelli percentuali di acido palmitico (16:0) sono risultati significativamente più elevati nei casi rispetto ai controlli, mentre non si sono riscontrate differenze tra i due gruppi per

Tabella 2 - Caratteristiche cliniche e fattori di rischio dei pazienti con infarto miocardico acuto e dei controlli

	Casi	Controlli	P
Pazienti (n)	29	29	NS
Uomini (n)	24	24	NS
Donne (n)	5	5	NS
Età	55,31 ± 7,1	55 ± 7,8	0,87
BMI	27,49 ± 5,73	27,65 ± 4,49	0,9
Circonferenza vita	97,75 ± 10,8	97,79 ± 12,49	0,99
Circonferenza fianchi	98,64 ± 5,71	101,72 ± 7,42	0,08
Fumo	75,86 %	37,9 %	0,008
Diabete mellito	17,2 %	13,8 %	1
Iperensione	34,5 %	51,7 %	0,29
Familiarità MCV	41,38 %	24,14 %	0,26
Colesterolo totale	198,52 ± 33,81	197,83 ± 33,7	0,94
Colesterolo HDL	45,31 ± 13,78	48,07 ± 13,65	0,45
Trigliceridi	138,97 ± 70,32	117,24 ± 46,34	0,17

Tabella 3 - Acidi grassi saturi espressi in percentuale nella popolazione dei casi e dei controlli

FA	Casi (%)	Controlli (%)	p
16:0	29,46 ± 2,49	26,77 ± 2,41	0,000
18:0	11,42 ± 1,01	11,65 ± 0,83	0,174
20:0	0,36 ± 0,08	0,37 ± 0,07	0,246
22:0	1,21 ± 0,26	1,25 ± 0,23	0,257
24:0	2,24 ± 0,39	2,28 ± 0,41	0,360

quanto riguarda le restanti famiglie di acidi grassi saturi analizzate (tabella 3).

Tra gli acidi grassi monoinsaturi i livelli di 24:1 risultavano significativamente più bassi nei casi rispetto ai controlli; non si sono evidenziate significative

Tabella 4 - Acidi grassi monoinsaturi espressi in percentuale nella popolazione dei casi e dei controlli

FA	Casi (%)	Controlli (%)	p
16:1	1,38 ± 0,75	1,25 ± 0,51	0,225
18:1	22,51 ± 2,21	21,70 ± 3,37	0,142
18:1 n-7	2,27 ± 0,84	2,32 ± 1,25	0,432
20:1	0,24 ± 0,07	0,23 ± 0,03	0,176
22:1	0,10 ± 0,04	0,10 ± 0,03	0,353
24:1	2,70 ± 0,63	2,94 ± 0,46	0,051

Tabella 5 - Acidi grassi polinsaturi omega-6 e 20:3 n-9 PUFA espressi in percentuale nella popolazione dei casi e dei controlli

FA	Casi (%)	Controlli (%)	p
18:2 n-6	15,76 ± 1,83	16,87 ± 2,55	0,031
18:3 n-6	0,14 ± 0,08	0,23 ± 0,10	0,001
20:3 n-6	1,14 ± 0,32	1,22 ± 0,35	0,182
20:4 n-6	5,88 ± 1,28	6,88 ± 1,53	0,004
22:4 n-6	0,64 ± 0,18	0,78 ± 0,22	0,006
22:5 n-6	0,11 ± 0,04	0,17 ± 0,08	0,001
20:3 n-9	0,06 ± 0,03	0,10 ± 0,04	0,000

Tabella 6 - Acidi grassi polinsaturi omega-3 espressi in percentuale nella popolazione dei casi e dei controlli

FA	Casi (%)	Controlli (%)	p
18:3 n-3	0,11 ± 0,05	0,18 ± 0,09	0,001
20:5 n-3	0,39 ± 0,15	0,45 ± 0,19	0,095
22:5 n-3	0,47 ± 0,12	0,52 ± 0,13	0,067
22:6 n-3	1,40 ± 0,47	1,76 ± 0,53	0,004

differenze per quanto riguarda le restanti famiglie analizzate (tabella 4).

Gli acidi grassi polinsaturi omega 6 erano significativamente più bassi percentualmente nei casi rispetto ai controlli tranne il 20:3 n-6 (tabella 5), anche gli omega

Tabella 7 - Percentuali delle principali classi di acidi grassi nella popolazione dei casi e dei controlli

FA	Casi (%)	Controlli (%)	p
SFA	44,70 ± 2,10	42,32 ± 2,33	0,000
MUFA	29,20 ± 2,44	28,54 ± 3,47	0,201
PUFA	25,97 ± 2,58	28,93 ± 4,20	0,001
UI	104,39 ± 7,83	114,28 ± 10,73	0,000
n-6	23,67 ± 2,35	26,14 ± 3,86	0,002
n-3	2,37 ± 0,69	2,90 ± 0,80	0,005
n-6/n-3	10,59 ± 2,38	9,64 ± 2,70	0,081
DHA/AA	0,24 ± 0,07	0,26 ± 0,07	0,183
EPA/AA	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,416

SFA, acidi grassi saturi; MUFA, acidi grassi monoinsaturi; PUFA, acidi grassi polinsaturi; UI, *Unsaturation Index*

3 erano più bassi anche se la significatività è stata osservata solo per 18:3 n-3 e 22:6 n-3 mentre per 20:5 n-3 e 22:5 n-3 è stato osservato un trend (tabella 6).

Per quanto riguarda le percentuali delle principali classi di acidi grassi nel sangue erano significativamente più basse nei casi tranne gli acidi grassi saturi e monoinsaturi (tabella 7). Interessante risulta il dato sugli acidi grassi con numero elevato di doppi legami (HUFA) e con almeno 20 atomi di carbonio, della famiglia sia n-3 sia n-6 che risultano essere presenti in livelli percentuali significativamente più bassi nei casi (tabella 8). Il rapporto tra diversi acidi grassi ematici è risultato ridotto nei casi per DHA/AA, AA/LA, AA/DHGLA non per EPA/AA, EPA/ALA, DHA/ALA, ALA/LA, DHGLA/LA (tabella 8).

DISCUSSIONE

Il nostro studio ha dimostrato che i livelli di acidi grassi polinsaturi sono significativamente più bassi nella popolazione di pazienti con primo episodio d'infarto acuto del miocardio che non svolgeva alcuna particolare restrizione alimentare e che non era dislipidemica, rispetto ai controlli. Pertanto, alla

Tabella 8 - Rapporti tra diversi acidi grassi nella popolazione dei casi e dei controlli

FA	Casi (%)	Controlli (%)	p
n-3 HUFA	2,25 ± 0,68	2,72 ± 0,77	0,008
n-6 HUFA	7,77 ± 1,63	9,05 ± 1,89	0,004
n-3 HUFA index %	22,53 ± 4,79	23,08 ± 4,46	0,327
EPA/ALA	3,72 ± 1,49	3,35 ± 3,93	0,319
AA/LA	0,38 ± 0,10	0,41 ± 0,09	0,096
AA/DHGLA	5,46 ± 1,66	6,03 ± 2,07	0,128
DHA/ALA	13,62 ± 5,29	12,83 ± 10,64	0,362
ALA/LA	0,009 ± 0,00	0,005 ± 0,00	0,002
DHGLA/LA	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,492

HUFA, *Highly Unsaturated Fatty Acids* ($\geq 20C$); n-3 HUFA index %, (Total n-3 HUFA/n-3+n-6 HUFA) %

luce di questi dati gli acidi grassi polinsaturi possono verosimilmente essere considerati un fattore protettivo nella patogenesi delle sindromi coronariche acute. Non sono emerse evidenze significative per quanto riguarda i monoinsaturi, mentre per quanto riguarda i saturi, che tradizionalmente sono considerati dannosi, solo l'acido palmitico (16:0) risultava aumentato nella popolazione dei casi.

È stato ampiamente dimostrato in letteratura che un'alimentazione povera di acidi grassi saturi e ricca di acidi grassi insaturi, come la dieta mediterranea, è efficace nella prevenzione delle malattie cardiovascolari⁶. Inoltre, Micallef e Garg⁷ hanno recentemente dimostrato una riduzione dell'infiammazione sistemica e del rischio cardiovascolare per tutte le cause del 22,6% in individui iperlipidemici sottoposti a trattamento dietetico con acidi grassi polinsaturi n-3 e steroli vegetali.

Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare come si espliciti l'effetto protettivo degli acidi grassi polinsaturi nelle malattie cardiovascolari. Tra questi la diminuzione dell'aggregabilità piastrinica, la riduzione dei trigliceridi, la diminuzione della pressione sanguigna, gli effetti antiaritmici e la riduzione della risposta infiammatoria⁸.

Il meccanismo iniziale attraverso il quale gli acidi grassi omega-3 riducono il rischio di malattia delle arterie coronarie (CAD) sembrerebbe essere la loro incorporazione sottoforma di EPA e DHA nelle membrane fosfolipidiche. Questa condizione porterebbe poi a diversi vantaggi legati all'alterazione delle proprietà di membrana⁹, che potrebbe ripercuotersi sulle caratteristiche delle proteine transmembrana con influenza sulla loro capacità di interagire con i loro ligandi¹⁰. In aggiunta a ciò in condizioni di stress, come in presenza di mediatori flogistici, l'attivazione della fosfolipasi A2 porta alla liberazione di omega-3, in parziale sostituzione dell'acido arachidonico, che possono essere metabolizzati in eicosanoidi della classe 3 che hanno un maggior carattere protettivo rispetto a quelli della classe 2³.

Oltre a ciò, gli acidi grassi polinsaturi n-3 possono agire su diversi recettori nucleari, come per esempio PPARs e SREBP, implicati nella risposta infiammatoria e nel metabolismo lipidico¹¹⁻¹². Tutti questi effetti potrebbero tradursi nella diminuzione dell'attività infiammatoria anche a livello della placca aterosclerotica, con una diminuzione della fragilità legata alla flogosi e diminuzione del rischio di sindrome coronarica acuta.

Controversi sono in letteratura i dati riguardanti l'acido linoleico (18:2 n-6) perché questo acido grasso da un lato risulta protettivo contro il rischio di CAD, dall'altro potrebbe avere un ruolo proinfiammatorio in quanto precursore dell'acido arachidonico³.

L'azione protettiva si esplica primariamente tramite la riduzione dei livelli di colesterolo LDL, ma secondo alcuni Autori potrebbe esplicarsi anche indipendentemente dall'effetto sull'assetto lipidico. Alte concentrazioni di acido linoleico nelle membrane dei globuli rossi sono inversamente correlate con insorgenza di sindrome coronarica acuta, anche in presenza di livelli di LDL leggermente più alti.

In contraddizione con la preoccupazione che un aumento del consumo di n-6 potesse provocare un aumento del rischio per cardiopatia ischemica, uno studio condotto su una popolazione ebraica, che caratteristicamente assume con la dieta grandi quantità di acidi grassi n-6, non ha osservato un aumento del rischio

di eventi non fatali di infarto miocardico acuto¹³. Nel nostro studio l'acido linoleico è stato riscontrato significativamente più basso nei casi rispetto ai controlli, così come gli altri acidi grassi omega-6 dosati.

CONCLUSIONI

Gli acidi grassi polinsaturi sono risultati significativamente ridotti in pazienti con sindrome coronarica acuta rispetto ai controlli. Non sono emerse evidenze significative per quanto riguarda i monoinsaturi, probabilmente dovuto al contesto geografico in cui l'uso dell'olio extravergine di oliva come condimento principale è particolarmente radicato nella tradizione gastronomica; mentre per quanto riguarda i saturi che tradizionalmente sono considerati dannosi, solo l'acido palmitico (16:0) risultava aumentato nella popolazione dei casi.

In definitiva, nonostante la ristrettezza del campione, alla luce del nostro studio, gli acidi grassi polinsaturi potrebbero essere considerati un fattore protettivo nella patogenesi delle sindromi coronariche acute e che la valutazione del profilo degli acidi grassi nel sangue potrebbe essere utile come ulteriore esame per la stratificazione del rischio cardiovascolare globale.

Bibliografia

1. GISSI-Prevenzione investigator: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: result of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*, 1999; 354: 447-55.
2. Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr*; 2004; 24: 597-615.
3. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*; 2006; 83(suppl): 1505S-159S.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2525-38.
5. Marangoni F, Colombo C, Galli C. A method for the direct evaluation of the fatty acid status in a drop of blood from a fingertip in humans: applicability to nutritional and epidemiological studies. *Anal Biochem*, 2004; 326: 267-72.
6. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St JS, Bazzarre TL. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/ American Heart Association

- Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2001; 103(13): 1823-5.
7. Micallef MA, Garg ML. Anti-inflammatory and cardioprotective effects on n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis*, 2009; 204: 476-82.
 8. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effect of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, 2006; 189: 19-30.
 9. Stilwell W, Wassal SR. Docosaheaxaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem. Phys Lipids*, 2003; 126: 1-27.
 10. Ma DW, Seo J, Switzer KC, et al. n-3 PUFA and membrane microdomains: a new frontier in bioactive lipid research. *J Nutr Biochem*, 2004; 15: 700-6.
 11. Davidson MH. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 271-33i.
 12. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. n-3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr*, 2006; 83: 1520S-5S.
 13. Kark JD, Kaufmann NA, Binka F, Goldberger N, Berry EM. Adipose

tissue n-6 fatty acids and acute myocardial infarction in a population consuming a diet high in polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77: 796-802.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Salvatore Novo
 AOU Policlinico "P. Giaccone"
 Via del Vespro n. 129
 90127 Palermo
 tel. 091 6554301
 fax 091 6554318
 E-mail: salvatore.novo@unipa.it

Effetti dell'ipertensione arteriosa sul microcircolo coronarico: studio su una popolazione di pazienti con angina a coronarie indenni

*Effects of hypertension on the coronary microcirculation:
study of a population of patients with angina
in undamaged coronary arteries*

Angelo Quagliana, Salvatore Evola, Davide Piraino, Giuliana Pace,
Giuseppe Riccardo Tona, Vincenzo Sucato, Giuseppe Inga,
Rosaria Linda Trovato, Serena Magro, Giuseppe Andolina, Salvatore Novo

*Cattedra e Scuola di Specializzazione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Centro per la Diagnosi
Precoce di Aterosclerosi Preclinica e Pluridistrettuale, Dipartimento di Medicina Interna e Malattie
Cardiovascolari, UOC di Cardiologia, AOUP "P. Giaccone", Università degli Studi di Palermo.*

Abstract

Background - Fra i pazienti che vanno incontro a una sindrome anginosa, non è infrequente il riscontro angiografico di alberi coronarici indenni da stenosi. In molti casi, l'ischemia potrebbe essere dovuta, *in toto* o in parte, a una disfunzione del microcircolo, la cui compromissione potrebbe essere riconducibile ai medesimi fattori di rischio cardiovascolare che determinano l'insorgere di aterosclerosi.

Materiali e metodi - In una popolazione di 173 pazienti con coronarie macroscopicamente illese è stato identificato un sottogruppo di pazienti ipertesi, confrontandolo con un secondo gruppo di normotesi, e calcolando sulle loro sequenze angiografiche il *Timi Frame Count* e il *Myocardial Blush Grade*, come possibili indicatori di funzionalità del microcircolo. Inoltre, è stata ottenuta una visione d'insieme sul microcircolo coronarico calcolando il *Total TFC* e il *Total MBS*, ricavati dalla somma degli indici calcolati sui singoli rami.

Risultati - I pazienti con scintigrafia positiva hanno mostrato valori di TFC significativamente più elevati rispetto ai pazienti il cui esame scintigrafico non mostrava difetti di perfusione ($77,27 \pm 6$ vs. $67,38 \pm 10$, $p < 0,05$), osservazione valida anche per il TMBS ($6,4 \pm 0,2$ vs. $7,3 \pm 0,5$, $p = 0,003$). Sono stati messi a confronto gli indici rilevati sul vaso responsabile dello stesso difetto con la media degli altri due vasi, e anche in questo caso è stata trovata una differenza altamente significativa ($32,48 \pm 5,42$ vs. $23,5 \pm 4,12$, $p < 0,0001$). Nel confronto fra ipertesi e normotesi, sono state riscontrate differenze marcate a carico degli stessi indici, calcolati sia sui singoli vasi sia in termini di TFC e TMBS ($p < 0,0001$). Non si sono evidenziati significativi peggioramenti degli indici angiografici negli ipertesi andati incontro a una sindrome anginosa, nel confronto con i pazienti asintomatici. Tuttavia, obesità e ipercolesterolemia sono risultate molto più diffuse fra i pazienti sintomatici (OR rispettivamente di 8,22 e 5,47; $p < 0,01$). Inoltre, questi hanno mostrato livelli di fibrinogenemia significativamente più elevati (350 ± 40 vs. 265 ± 45 mg/dl, $p < 0,05$).

Conclusioni - Nei pazienti con angina da sforzo a coronarie indenni è spesso possibile riscontrare alla CVG segni di alterata funzionalità microcircolatoria attraverso indici affidabili come il TFC e il MBG, i cui rilievi concordano sostanzialmente con le conclusioni scintigrafiche. Gli ipertesi sono spesso affetti dalle stesse alterazioni, il che conduce alla frequente comparsa di un'angina da sforzo a coronarie indenni, specie in presenza di obesità, ipercolesterolemia o di valori di fibrinogenemia più elevati della norma, prima ancora che si sviluppi una malattia aterosclerotica conclamata.

Parole chiave: ipertensione, angiografia coronarica, scintigrafia miocardica, angina microvascolare.

Background - Among patients affected by an anginal syndrome, it is not unusual to find a normal coronary angiogram. In such cases, ischemia could be due to a microvascular dysfunction, whose impairment could be ascribable to the same cardiovascular risk factors underlying the onset of an overt CAD.

Materials and methods - In a population of 173 patients who showed unspoiled coronary arteries we identified two subgroups, constituted respectively by hypertensive (n. 120) and normotensive patients (n. 50). On these angiographic sequences we calculated Timi Frame Count and Myocardial Blush Grade, as likely markers of altered microvascular functionality. Furthermore, we assessed the overall function of the microvascular district by calculating Total TFC and Total MBS, as the sum of the scores measured on the single branches.

Results - Patients with positive MPI and normal coronary angiogram show a worse TTFC and TMBS in comparison to those whose myocardial scintigraphy does not highlight any perfusion defect ($77,27 \pm 6$ vs. $67,38 \pm 10$, $p < 0,05$; $6,4 \pm 0,2$ vs. $7,3 \pm 0,5$, $p = 0,003$). We compared the scores relieved on the vessel responsible for the perfusion defect to an average of the other two branches, finding a significant difference ($32,48 \pm 5,42$ vs. $23,5 \pm 4,12$, $p < 0,0001$). Hypertensives showed much worse indices both in terms of TTFC and of TMBS ($p < 0,0001$). Not significantly worse parameters, instead, were found in symptomatic patients, among which, nevertheless, the prevalence of obesity and hypercholesterolemia were higher (OR= 8,22 and 5,47, respectively; $p < 0,01$). Moreover, they showed higher levels of blood fibrinogen (350 ± 40 vs. 265 ± 45 mg/dl, $p < 0,05$).

Conclusions - Patients affected by chest pain and normal coronary angiogram often show signs of altered microvascular functionality, detectable by the relief of reliable indices as TFC and MBG, which agree with the results of myocardial perfusion imaging. Hypertensives are often affected by the same alterations, leading to the onset of an overt anginal syndrome, especially if obese and/or hypercholesterolemic or with high levels of blood fibrinogen.

Key words: hypertension, coronary angiography, myocardial perfusion imaging, microvascular angina.

INTRODUZIONE

È universalmente nota la correlazione epidemiologica esistente fra l'ipertensione arteriosa e lo sviluppo di fenomeni ischemici miocardici¹⁻³. L'aterosclerosi coronarica è sicuramente il processo degenerativo che più di frequente compromette la capacità dell'albero arterioso cardiaco di far fronte alle richieste metaboliche del miocardio, in particolare in condizioni di sforzo⁴⁻⁵. Nel paziente iperteso ciò si associa al potere dell'ipertensione di destabilizzare le stesse placche e di favorire l'aggregazione piastrinica, predisponendo all'insorgere di eventi ischemici acuti su base aterotrombotica⁶. Tuttavia, quando in seguito alla comparsa di una sindrome anginosa si avvia un corretto iter diagnostico, che culmina con l'esecuzione di un'arteriografia coronarica, il 20-30% dei pazienti non presenta problemi coronarici di carattere stenotico⁷ con la difficoltà di inquadramento diagnostico che ne consegue. Il rilievo di un albero coronarico indenne da stenosi angiograficamente significative, in un paziente affetto da angina da sforzo con test provocativi positivi per segni di ischemia miocardica, configura quella che in letteratura è definita come Sindrome X. In alcuni di questi casi, la causa dell'ischemia risiede comunque a livello dei vasi subepicardici (spasmi coronarici, ponti miocardici, disfunzione endoteliale). In altri, tuttavia,

l'ischemia può avere origine nel distretto microvascolare, in cui risiede l'80% delle resistenze al flusso. In tal senso, si è parlato di disfunzione del microcircolo quando un'alterazione dei suoi meccanismi regolatori determina una riduzione della riserva coronarica, in assenza di un'evidente coronaropatia macroscopica⁸. Tale situazione si associa spesso, in assenza di cardiopatie strutturali, al rilievo di ipertensione arteriosa essenziale: una parte sostanziale dei pazienti ipertesi va incontro, infatti, all'esperienza del dolore toracico, pur in assenza di stenosi coronariche significative. Nel nostro studio abbiamo verificato se in questi pazienti la coronarografia fosse realmente priva di rilievi patologici, ovvero se vi potessero essere segnali di alterata funzionalità del microcircolo tali da giustificare una sintomatologia da ridotta perfusione.

MATERIALI E METODI

Popolazione

La popolazione esaminata comprende 173 pazienti (109 maschi, 64 femmine) il cui cateterismo cardiaco ha dimostrato la presenza di un albero coronarico indenne. Di questi pazienti, 120 sono affetti da ipertensione essenziale (età media 62 anni, 60% uomini),

Tabella 1 - Distribuzione dei principali fattori di rischio cardiovascolari (FRCV) nei due gruppi.

FRCV	Ipertesi	Normotesi
n	120	53
Età (anni)	62,16	59,48
Maschi (%)	60	63
Fumo (%)	29	35
Familiarità per MCV (%)	37	32
Ipercolesterolemia (%)	34	29
Ipertrigliceridemia (%)	9	11
Obesità (BMI>30 kg/mq) (%)	19	14

e in 47 di essi è stata riscontrata un'ipertrofia ventricolare sinistra, definita dal riscontro ecocardiografico di uno spessore diastolico del SIV>11 mm. I rimanenti 53 pazienti (età media 59 anni, 63% uomini) sono stati definiti normotesi, in virtù di un buon controllo dei valori pressori in assenza di terapia. Dalla casistica sono stati esclusi i pazienti affetti da diabete mellito, al fine di stimare il peso effettivo dell'ipertensione sulla compromissione del microcircolo coronarico. I due gruppi non hanno mostrato differenze significative in

Tabella 2 - Confronto dei dati angiografici fra pazienti ipertesi e normotesi. Dati analizzati attraverso test t-student.

	Ipertesi (n. 120)	Normotesi (n. 53)	t- test
cTFC IVA	27,9 ± 2,8	20 ± 1,5	p<0,001
cTFC CX	25,9 ± 1,1	19,1 ± 1,5	p<0,001
cTFC CD	22,9 ± 1,4	17 ± 1,1	p<0,001
Total TFC	76,4 ± 1,2	54,9 ± 1,8	p<0,001
MBG IVA	2,33 ± 0,06	2,51 ± 0,12	P=0,02
MBG CX	2,29 ± 0,05	2,61 ± 0,1	p<0,001
MBG CD	2,19 ± 0,05	2,61 ± 0,1	p<0,001
Total MBG	6,8 ± 0,2	7,75 ± 0,35	p<0,001

CD, Coronaria destra; cTFC, *corrected Timi Frame Count*; CX, Circonflessa; IVA, Interventricolare Anteriore; MBG, *Myocardial Blush Grade*

termini di prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare (familiarità per MCV, ipercolesterolemia, fumo, obesità; tabella 1). Nella popolazione esaminata, 98 pazienti riferiscono una storia di angina, regredita spontaneamente o dopo assunzione di nitrati s.l. Di questi, 43 pazienti (43,8%) sono stati sottoposti a test ergometrico, risultato positivo in 32 casi, dubbio in 2 e negativo in 9; 66 pazienti (67%) hanno eseguito una scintigrafia miocardica perfusionale, sotto sforzo o con stress farmacologico al dipiridamolo, che ha mostrato difetti reversibili di perfusione in 46 casi (69,7%) ed è stata negativa nei rimanenti 20 (30,3%).

Indici angiografici

Sulle immagini angiografiche di ciascun paziente sono stati calcolati il *Timi Frame Count* e il *Myocardial Blush Grade*, calcolati secondo i protocolli proposti da Gibson et al.⁹⁻¹⁰. Il *Timi Frame Count* è dato dalla conta del numero di fotogrammi necessari alla completa opacizzazione del ramo coronarico singolarmente considerato, al suo imbocco prossimale fino a un *landmark* distale prestabilito vaso per vaso, ed è pertanto una stima del tempo di flusso del mezzo di contrasto nella coronaria. Il secondo indice valuta il passaggio del mdc nel microcircolo, con la nubecola radiopaca che questo determina, e il tempo necessario alla sua rimozione attraverso il sistema di deflusso venoso. Abbiamo attribuito, in particolare, un punteggio di MBG pari a tre o a due, in funzione del numero di cicli cardiaci necessari al *wash-out* del *blush* dal territorio vascularizzato dal singolo ramo (rispettivamente uguale o inferiore a tre nel primo caso, superiore a tre nel secondo). Per una visione d'insieme sul microcircolo coronarico abbiamo adottato il TMBS (*Total Myocardial Blush Score*) così come proposto da Yusouf et al.¹¹, cioè come somma dei tre punteggi di MBG rilevati sui rami coronarici principali. Allo stesso scopo abbiamo utilizzato un nuovo indice, il TTFC (*Total cTFC*), ottenuto in maniera analoga. Le immagini angiografiche sono state separatamente valutate da due operatori, non a conoscenza della storia clinica dei pazienti.

Analisi statistica

I dati angiografici sono stati espressi come media ± 1 DS. Per determinare la significatività statistica delle differenze tra variabili continue nei sottogruppi analizzati è stato utilizzato il test *t-student*. Per analizzare la correlazione statistica fra variabili continue è stata effettuata un'analisi di regressione lineare. Un valore di *p value* $< 0,05$ è stato considerato significativo. Per la variabilità interosservatore, nella valutazione angiografica, è stato calcolato un *k* statistico pari a 0,75.

RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati dell'analisi statistica nel confronto fra ipertesi e normotesi sono illustrati nella tabella 2 e nella figura 1. Dai dati riportati si evincono marcate differenze a carico dei dati angiografici, ascrivibili al ruolo giocato dall'ipertensione arteriosa nel determinismo di una disfunzione del microcircolo e nel deterioramento delle capacità di regolazione della riserva coronarica. Ciò può spiegare la genesi dell'ischemia in coloro i quali, fra essi, manifestano una sindrome anginosa a coronarie "indenni", il cui profilo coronarico, appunto,

non si è dimostrato sufficiente a chiarire l'eziologia dei sintomi. Sono stati altresì confrontati i dati ottenuti nel calcolo del TTFC con quelli sul TMBS. Nella figura 2 è riportata la relazione inversa tra questi parametri, che testimonia la loro concordanza nel rilievo di un'alterazione dei tempi e delle modalità di transito del mezzo di contrasto nei territori in analisi. Quest'osservazione consente di asserire come entrambi i parametri possano essere considerati affidabili *marker* di disfunzione del microcircolo, benché rimangano da stabilire dei *cut-off*, oltrepassati i quali si possa parlare di una vera alterazione, alla base della sintomatologia anginosa.

Uno studio più approfondito dei pazienti affetti da IVS non ha mostrato differenze significative, in termini di funzionalità microcircolatoria, in grado di giustificare tra essi una maggiore incidenza di sindromi anginose, che tuttavia è stata spesso sperimentalmente dimostrata¹²⁻¹³. Ciò può essere attribuito alla degenerazione fibrotica periarteriolare di un miocardio in cui, peraltro, l'ipertrofia determina uno squilibrio fra la massa ventricolare e la rete vascolare, che non subisce un parallelo incremento¹⁴. Inoltre, è stato in passato dimostrato che nel paziente ipertrofico si ha un'attenuazione dei riflessi vasodilatatori e bradicardizzanti che si attivano a livello dei meccanoceffori

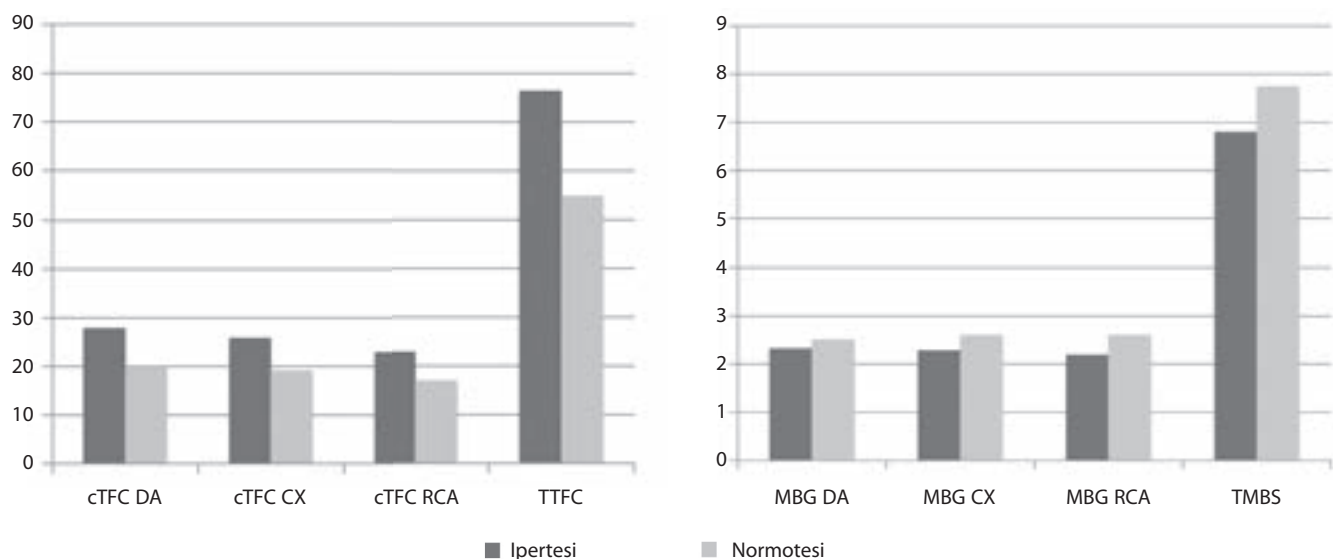


Figura 1 - Confronto dei valori di Timi Frame Count (a) e Myocardial Blush Grade (b) rilevati sull'IVA (arteria interventricolare anteriore), sulla CX (arteria circonflessa) e sulla CD (arteria coronaria destra) nei pazienti ipertesi e normotesi.

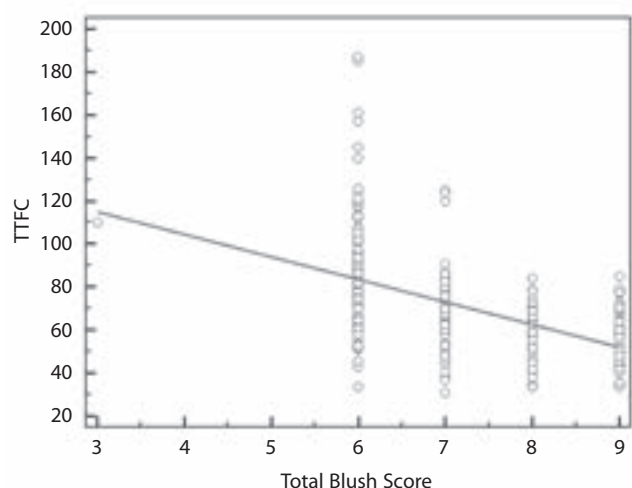


Figura 2 - Analisi di regressione lineare fra Total Timi Frame Count (asse delle ascisse) e Total Myocardial Blush Score (asse delle ordinate).

ventricolari quando un fenomeno ischemico altera la cinesi parietale e determina un aumento delle pressioni intracamerali¹⁵.

Per quanto riguarda i pazienti già sottoposti a scintigrafia miocardica perfusionale, negli ipertesi con difetti di perfusione si è rilevato un significativo peggioramento complessivo degli stessi indici angiografici (TTFC = $77,27 \pm 7$ vs. $67,38 \pm 10$, $p < 0,05$, figura 3a; TMBS = $6,4 \pm 0,2$ vs. $7,3 \pm 0,5$, $p < 0,01$, figura 3b). A

questo scopo sono stati utilizzati il TMBS e il TTFC, come indici capaci di fornire una visione d'insieme sull'intero microcircolo coronarico – in quanto ricavati sommando i valori ottenuti sui tre singoli rami principali. Inoltre, approfondendo l'indagine sul vaso responsabile del difetto di perfusione in confronto con la media degli altri due rami principali, si evince come il primo sia caratterizzato da indici di funzionalità del microcircolo significativamente peggiori (particolarmente significativo il dato sul cTFC, pari a $32,48 \pm 5,42$ nel vaso responsabile vs. $23,5 \pm 4,12$ come valore medio degli altri due vasi, $p < 0,0001$, figura 4). Ciò può essere interpretato come una riprova della presenza di un'ischemia vera nel territorio evidenziatosi alla scintigrafia come ipoperfuso, a dispetto dell'integrità macroscopica della coronaria responsabile, non in grado di per sé di spiegare la genesi dello stesso difetto. Questo fenomeno impone una rivisitazione di alcuni casi di scintigrafie miocardiche etichettate come "false positive" in base alla negatività coronarografica¹⁶. Se è vero, infatti, che la coronarografia è e resta il *gold standard* per il rilievo di stenosi coronariche determinanti fenomeni ischemici, è pur vero che quando questi ultimi sono da ascrivere a una pura compromissione microcircolatoria la mera valutazione della *silhouette* coronarica non può certo fornire una risposta al quesito diagnostico, rivelata invece dall'in-

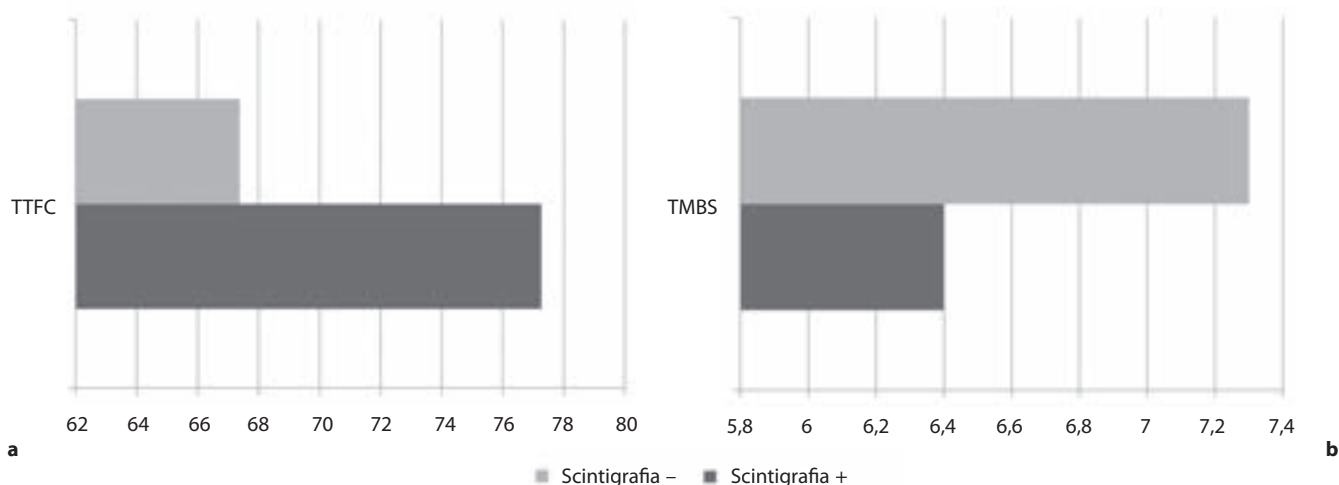


Figura 3 - Confronto dei valori di Total Timi Frame Count (a) e di TMBS (b) fra pazienti con scintigrafia perfusionale positiva e negativa. $P < 0,05$. Dati nel testo.

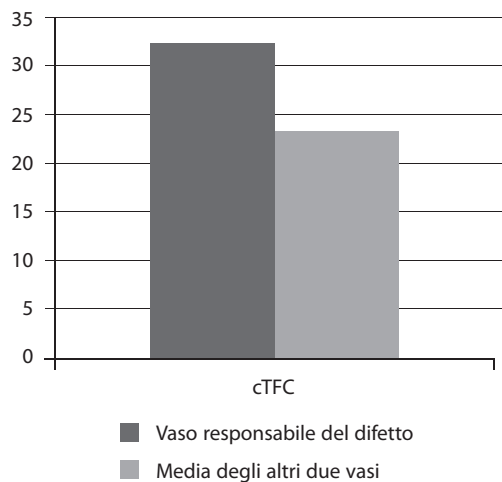


Figura 4 - Confronto dei valori di Timi Frame Count fra il vaso responsabile del difetto di perfusione scintigrafica e la media degli altri due vasi principali. $P < 0,001$. Dati nel testo.

dagine scintigrafica perfusione, probabilmente più consona alla diagnosi di un'angina microvascolare.

Infine, è stato indagato il motivo per cui non tutti i pazienti ipertesi, pur in presenza di indici microcircolatori significativamente alterati, presentassero una sindrome anginosa. Ebbene, fra i pazienti sintomatici sono state rilevate delle prevalenze di obesità e ipercolesterolemia marcatamente più elevate, tanto che l'analisi di regressione logistica ha fornito degli *odds ratio* pari rispettivamente a 8,22 ($p < 0,01$) e 5,47 ($p < 0,01$) per i due fattori di rischio evidenziati. Inoltre, nei pazienti anginosi sono stati evidenziati livelli di fibrinogenemia sensibilmente maggiori (350 ± 40 vs 265 ± 45 mg/dl, $p = 0,04$), tali da poter supporre che il peggioramento delle condizioni emoreologiche da queste provocato possa determinare un ulteriore peggioramento delle condizioni di perfusione miocardica, già di per sé alterata dall'ipertensione e dalla disfunzione microvascolare che ne consegue, che sfocia nell'insorgere dell'angina da sforzo a coronarie indenni.

Bibliografia

1. WHO Expert Committee. Hypertension Control. WHO technical report series 862. World Health Organization, Geneva 1997.
2. Williams GH. Malattia vascolare ipertensiva. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15^{ma} edizione. Milano: McGraw-Hill.
3. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ipertensiva. Ital Heart J 2000; 1 (suppl 2): 59-66.
4. Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. Circulation. 2011; 124(7): 779-88.
5. Taddei S, Versari D, Virdis A. L'endotelio, fisiopatologia e valore clinico. Monografie di Cardiologia 2002.
6. Fedele F et al. Ipertensione e circolo coronarico. Ital Heart J, 2000; 1: 13-6.
7. Kephra HG Jr, Vokonas PS, Cohn PF et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six years experience. Am J Med, 1973; 54: 735-42.
8. Yang EH, Lerman A. Angina pectoris with a normal coronary angiogram. Herz, 2005; 30: 17-25.
9. Gibson M et al. TIMI Frame Count: a quantitative method for assessing coronary artery flow. Circulation, 1996; 93: 879-88.
10. Gibson CM, Karha J, Giugliano RP, et al. Association of the timing of ST-segment resolution with TIMI myocardial perfusion grade in acute myocardial infarction. Am Heart J, 2004; 147: 847-52.
11. Yusuf Atmaca et al. Angiographic evaluation of myocardial perfusion in patients with syndrome X. Am J Cardiol, 2005; 96 (6): 803-5.
12. Novo S, Barbagallo M, Abrignani MG et al. Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary heart disease. Am J Hypertens, 1997; 10(8):843-51.
13. Novo S, Abrignani MG, Novo G et al. Effects of drug therapy on cardiac arrhythmias and ischemia in hypertensives with LVH. Am J Hypertens, 2001; 14: 637-43.
14. Lembo G et al. Systemic hypertension and coronary artery disease: the link. Am J Cardiol, 1998; 82: 2H-7H.
15. Yoshinaga K, Manabe O, Tamaki N. Physiological assessment of myocardial perfusion using nuclear cardiology would enhance coronary artery disease patient care: which imaging modality is best for evaluation of myocardial ischemia? (SPECT-side). Circ J, 2011; 75(3): 713-22.
16. Salerno M, Beller GA. Noninvasive assessment of myocardial perfusion. Circ Cardiovasc Imaging, 2009; 2(5): 412-24.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Salvatore Novo
Viale delle Alpi n. 86
90144 Palermo
E-mail: salvatore.novo@unipa.it

L'aterosclerosi carotidea come marker precoce d'infarto miocardico giovanile

Carotid atherosclerosis as early marker of myocardial infarction

Davide Piraino, Claudia Vicari, Giuseppe Inga, Ambra Lupo, Vito Bonomo, Nilla Manzullo, Salvatore Evola, Salvatore Novo

*Cattedra e Scuola di Specializzazione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare,
UOC di Cardiologia con UO di cardiologia interventistica ed emodinamica e UO di UTIC.
AUO Policlinico "P. Giaccone", Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica dell'Università di Palermo*

Abstract

Background - L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'incidenza di aterosclerosi carotidea in pazienti con infarto miocardico giovanile (età ≤ 45 anni) e la sua correlazione con la severità della malattia coronarica.

Materiali e metodi - Abbiamo valutato 50 pazienti, 44 maschi e 6 femmine, con infarto miocardico giovanile e 50 soggetti asintomatici privi di eventi cardiologici all'anamnesi, usati come controllo, appaiati per sesso ed età. Sono stati valutati fattori di rischio cardiovascolare e un prelievo ematico per numerose variabili di laboratorio, nonché è stato eseguito un esame ecodoppler dei tronchi sovraortici per identificare la presenza di aterosclerosi carotidea e classificarli in: soggetti normali (ispessimento medio-intimale carotideo $< 0,9$ mm), pazienti con ispessimento medio-intimale carotideo ($> 0,9$ mm ma $< 1,5$ mm), pazienti con placche carotidee (valore $> 1,5$ mm).

Risultati - Lo studio ha rivelato all'analisi dei tronchi sovraortici un normale asse vascolare carotideo solo nel 30% dei pazienti con infarto miocardico giovanile, rispetto al 66% dei controlli ($p < 0,0001$), 34% dei pazienti mostravano ispessimento medio-intimale carotideo rispetto al 24% dei controlli ($1,47 \pm 0,78$ vs $0,95 \pm 0,41$, $p < 0,0001$) e il 36% dei pazienti mostravano placche carotidee rispetto al 10% dei controlli ($p < 0,0001$); con una relazione direttamente proporzionale nel gruppo dei pazienti con infarto miocardico giovanile tra il grado di aterosclerosi carotidea e il numero di vasi coronarici coinvolti. Inoltre, vi è una stretta associazione, con una corrispondenza nell'84%, tra le due sedi; in particolare, nel 66% vi è un simultaneo coinvolgimento delle sedi coronarica e carotidea; mentre nel 18% dei pazienti non vi è aterosclerosi in nessuno dei due distretti.

Conclusioni - Il nostro studio sottolinea come i pazienti con infarto miocardico giovanile abbiano un profondo coinvolgimento del distretto carotideo rispetto al gruppo di controllo e in un'alta percentuale (84% della popolazione) abbiamo osservato un simultaneo coinvolgimento nei due distretti. Queste conclusioni mostrano come l'identificazione dell'ispessimento medio-intimale carotideo possa essere considerato un buon marker di aterosclerosi sistemica e, in particolare, coronarica, suggerendo come sia importante l'analisi di questo parametro per un'attenta valutazione cardiovascolare globale.

Parole chiave: infarto miocardico giovanile; ispessimento medio-intimale; aterosclerosi carotidea

Background - Aim of this study was to evaluate the incidence of carotid ATHEROSCLEROSIS (ATS) in patients with juvenile Myocardial Infarction (MI) (age ≤ 45 years old), and its correlation with the severity of coronary disease.

Materials and methods - We evaluated 50 subjects, 44 males and 6 females with juvenile MI and 50 non symptomatic subjects matched for sex and age. Clinical and biochemical risk factors were recorded and vascular echography was performed to identify the presence of carotid ATS and to classify the patients as: normal (Intima-Media Thickness (IMT) < 0.9 mm), patients with IMT (IMT > 0.9 mm but < 1.5 mm), patients with carotid plaque (IMT > 1.5 mm).

Results - We observed a normal carotid bed only in 30% of patients in comparison with 66% of control group ($p < 0.0001$), 34% of patients showed IMT in comparison with 24% of healthy subjects (1.47 ± 0.78 vs 0.95 ± 0.41 , $p < 0.0001$) and 36% of patients showed carotid bruits in comparison with 10% of controls ($p < 0.0001$); inside the population of patients, moreover, coronary vessels involvement seems to be related with the increase of carotid IMT. Infact, there is a strong association between the two districts with a simultaneous involvement of both of them (coronary and carotid), with a correspondence of 84%; in particular, 66% of patients evaluated showed ATS in both districts while, 18% of them, did not show any kind of ATS involvement of these vessels.

Conclusions - Our study underlined how patients with juvenile MI seems to show a bigger involvement of carotid district in comparison with controls and how, in a large part of them (84% of population), we observed a simultaneous involvement in both coronary and carotid districts. These conclusions prompted us to think that carotid IMT is a good marker of coronary ATS, suggesting the importance of the evaluation of this parameter for a careful total cardiovascular risk assessment.

Key words: myocardial infarction; intima media thickness; carotid atherosclerosis

INTRODUZIONE

Molti studi epidemiologici e *trial* clinici hanno utilizzato la misura dell'ispessimento medio intinale (IMT) dell'asse carotideo, come un *marker* precoce di ATS sistemica¹⁻³, con una sensibilità che si aggira tra l'82 e il 97%⁴ (misurazione ottenuta attraverso l'ultrasonografia B-mode, che permette di differenziare due linee ecogene separate da un piccolo spazio; la distanza tra queste due linee è infatti definita IMT, dall'iniziale studio di Pignoli⁵).

L'IMT carotideo aumenta normalmente di 0,04 mm ogni 10 anni⁶, con fluttuazioni personali influenzate dallo stile di vita e dalla componente genetica che risponde del 30% di queste variazioni⁷. Per ogni incremento di 0,1 mm dell'IMT carotideo è stato calcolato un incremento dell'11% del rischio d'infarto, mentre valori di IMT >1 mm determinano un rischio doppio di cardiopatia ischemica⁸; in presenza di placca il rischio sale a quattro e giunge a un valore pari a sei in caso di vera e propria stenosi⁹: ciò spiega il perché della necessità di un controllo tramite ecocolordoppler triennale nel caso di IMT e annuale nel caso di placca carotidea.

Numerosi studi rivelano un'importante associazione tra IMT e fattori di rischio cardiovascolare: lo studio HARVEST (*Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study*) ha documentato nei soggetti con ipertensione *borderline* valori significativamente maggiori di IMT medio e massimo rispetto ai controlli normotesi e tra i fattori di rischio accertati per lo sviluppo dell'ATS carotidea, oltre all'ipertensione arteriosa, si correlano all'incremento dei valori dell'IMT l'invecchiamento, il fumo di sigaretta, l'ipertrigliceridemia, l'ipercolesterolemia, l'incremento delle LDL¹⁰, determinandone un'accelerazione silente nel corso degli anni¹¹ e un maggior rischio di mortalità¹², nonché i fattori di rischio cardiovascolare emergenti quali i *marker* d'infiammazione, primo fra tutti l'IL-6¹³.

Un aumentato IMT carotideo si è dimostrato correlato anche alla presenza di lesioni aterosclerotiche in altri distretti vascolari, in particolare a lesioni coronariche¹⁴.

Tale correlazione ha portato a considerare l'IMT carotideo come indicatore di ATS generalizzata non-

ché elemento particolarmente valido come indice di uno stato di ATS avanzata in sede coronarica, per la stretta associazione tra le due sedi, anche in pazienti asintomatici¹⁵. Numerosi studi prospettici hanno dimostrato come soggetti con valori elevati di IMT carotideo abbiano una maggiore probabilità di incorrere nel tempo in un evento cardio- o cerebrovascolare. Il Rotterdam Study (7.893 pazienti, con età >55 anni, *follow-up* di 2,7 anni) ha dimostrato come l'incremento dell'IMT sia direttamente associato a un aumentato rischio di infarto miocardico (*odds ratio* 1,43, 95% IC, 1,16 a 1,78) e ictus (*odds ratio* 1,14, 95% IC, 1,25 a 1,82). I dati di questi studi epidemiologici e clinici hanno condotto l'*American Heart Association* ad affermare che "nella valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti asintomatici >45 anni, la misurazione dell'IMT può fornire informazioni aggiuntive rispetto ai fattori di rischio tradizionali"¹⁶.

Scopo del nostro studio è stato valutare, in una casistica di pazienti con infarto miocardico (IM) giovanile di età ≤45 anni, la prevalenza di lesioni aterosclerotiche asintomatiche delle carotidi e di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali; indagare le correlazioni con la severità della malattia coronarica al fine di dimostrare come una precoce identificazione di tali lesioni precliniche insieme ai fattori di rischio tradizionali possa suggerirci di programmare un intervento preventivo nei soggetti a rischio per evitare la comparsa di un successivo evento coronarico.

MATERIALI E METODI

Nel periodo settembre 2009-settembre 2010 sono stati esaminati 50 soggetti, 44 maschi e 6 femmine, con età ≤45 anni afferiti al Policlinico Universitario "Paolo Giaccone" di Palermo, presso l'Unità Operativa Complessa di Cardiologia, diretta dal professore Salvatore Novo, con diagnosi di IM giovanile. La nostra popolazione è stata appaiata, per sesso ed età, a una di controllo, asintomatica per malattie cardiovascolari. Tutti gli individui sono stati sottoposti a un'attenta valutazione anamnestica per indagare la presenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare, quali:

la familiarità per malattie cardiovascolari (MCV), il fumo di tabacco, la dislipidemia, il diabete, e a un esame fisico con misurazione della pressione arteriosa in posizione supina, rilevazione del peso corporeo, dell'altezza, valutazione della circonferenza vita e fianchi, ed esecuzione di un elettrocardiogramma a riposo.

È stato poi calcolato l'indice di massa corporea ($BMI = \text{peso corporeo in kg} / \text{altezza in m}^2$, con un valore ideale compreso tra 20 e 25), il rapporto vita/fianchi (definito $W/H R = \text{circonferenza vita espressa in cm} / \text{circonferenza fianchi espressa in cm}$, con un valore ideale ≤ 94 cm e $\leq 0,80$ cm per uomo e donna, rispettivamente). Sono state valutate inoltre le seguenti variabili di laboratorio: glicemia, colesterolo totale (CT), colesterolo HDL (HDL-C), trigliceridi (TG), e fibrinogeno; si è utilizzata la formula di Friedewald per la determinazione del colesterolo LDL ($LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$). I soggetti sono stati infine sottoposti a esame ecografico *duplex scanning* delle arterie carotidi comuni interne ed esterne. Per l'esecuzione dell'esame ecocolordoppler *duplex scanning* è stato adoperato un apparecchio Esaote Caris Plus con sonda lineare di 7.5/10 MHz.

Per ogni paziente è stata calcolata la media fra tre misurazioni effettuate: a circa 1 centimetro dalla biforcazione lungo la carotide comune, sulla biforcazione stessa e a 1 centimetro circa dopo l'origine della carotide interna.

È stato considerato normale, in accordo alle recenti linee guida della Società europea dell'ipertensione, uno spessore medio-intimale $<0,9$; medio, un ispessimento $>0,9$ mm ma $<1,5$ mm; placca aterosclerotica, una protrusione circoscritta all'interno del lume vascolare $>1,5$ mm¹⁷.

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata usando il programma *Stat view Program* (Abacus Concepts Inc.). Sono state calcolate la media e la deviazione standard per le variabili numeriche e le differenze tra i gruppi sono state ottenute con il test t di Student. Sono state calcolate le prevalenze di alcune variabili cliniche e

di laboratorio e le differenze tra i gruppi sono state ottenute utilizzando il test statistico chi quadro. Infine abbiamo costruito un modello di regressione multipla per valutare le variabili cliniche e di laboratorio indipendentemente associate alla presenza di una malattia coronarica più diffusa e severa.

RISULTATI

Per quanto riguarda la distribuzione dei fattori di rischio tradizionali abbiamo riscontrato nei casi rispetto ai controlli una maggior prevalenza di ipertensione (72% *vs* 36%, $p < 0,05$), familiarità per MCV (52% *vs* 32%, $p < 0,05$) e di diabete mellito (28% *vs* 16%, $p < 0,01$), mentre non abbiamo riscontrato differenze significative nell'abitudine al fumo di sigaretta tra i due gruppi di individui, in quanto in entrambi i gruppi la percentuale di pazienti fumatori risultava essere elevata (tabella 1). Nei pazienti con IM giovanile abbiamo evidenziato un maggior valore della circonferenza vita (102 ± 11 *vs* 93 ± 13 nei casi e nei controlli, rispettivamente, $p < 0,05$) e del rapporto W/H (20% *vs* 2%, $p < 0,05$); non abbiamo trovato una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'assetto lipidico, mentre significativa risulta essere la concentrazione plasmatica di fibrinogeno nei pazienti con infarto miocardico giovanile rispetto ai controlli (408 ± 101 *vs* 280 ± 88 , $p < 0,005$).

L'esecuzione dell'ecocolordoppler *duplex scanning* – sia nei casi sia nei controlli in modo da valutare il loro profilo parietale carotideo e paragonare i risultati ottenuti – ha permesso di distinguere tre classi di individui:

- pazienti con un regolare profilo parietale carotideo;
- pazienti con IMT;
- pazienti con placche carotidee.

Una maggiore prevalenza di ATS carotidea, sia in forma di IMT sia in forma di placca carotidea, è stata riscontrata nei casi rispetto ai controlli: i pazienti con un profilo parietale carotideo normale risultano il 30% dei pazienti con IM giovanile, rispetto al 66% dei controlli ($p < 0,0001$); il 34% presenta IMT carotideo, rispetto al 24% dei controlli; mentre il riscontro di placche nei casi si presenta con una percentuale

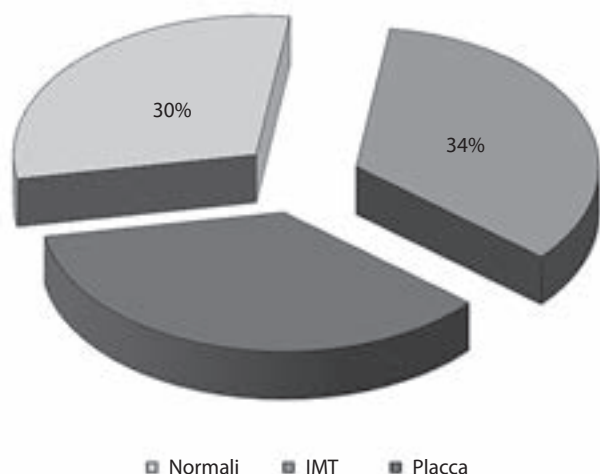
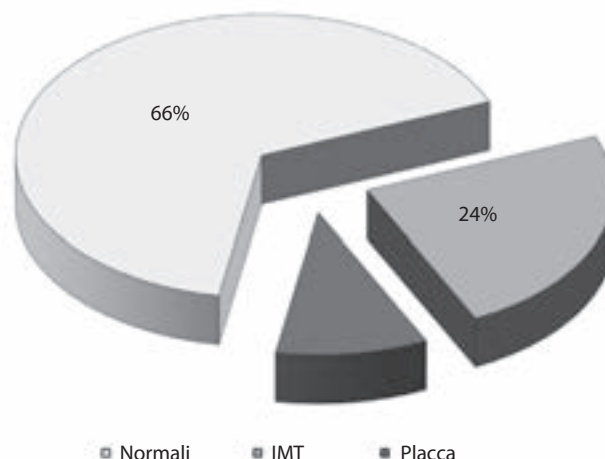
Tabella 1 - Parametri clinici e di laboratorio nei pazienti con IM giovanile rispetto ai controlli

Variabili	Pazienti (50)	p<	Controlli (50)
Fumo	56% (28)	ns	34% (17)
Ipertensione	72% (36)	0,05	36% (18)
BMI	28±3	ns	26,5±4,8
Circonferenza vita	102±11	0,05	93±13
W/H R*	20% (10)	0,05	2% (1)
Diabete	28% (14)	0,01	16% (8)
Familiarità per MCV	52% (26)	0,05	32% (16)
Glicemia mg/dl	124±51	0,01	99±19
Colesterolo totale mg/dl	196±50	ns	217±49
HDL-C mg/dl	41±10	ns	42±9
LDL-C mg/dl	118±42	ns	129±69
Trigliceridi mg/dl	117±89	ns	125±72
Fibrinogeno mg/dl	408±101	0,005	280±88

*per valori >94cm e >0,80 cm per M e F rispettivamente

del 36% rispetto al 10% riscontrato tra gli individui sani ($p < 0,0001$). I pazienti con IM giovanile, rispetto ai controlli, presentano dunque una maggiore prevalenza di ATS carotidea, in forma sia di IMT sia di placca carotidea, con una differenza significativa tra i

valori dell'IMT carotideo nei due gruppi di individui ($1,47 \pm 0,78$ vs $0,95 \pm 0,41$, $p < 0,0001$) (figure 1 e 2) e con il sorprendente riscontro di placche carotidee nel 36% dei casi, nonostante la giovane età dei pazienti con IM giovanile. L'esame coronarografico ha evidenziato che:

**Figura 1** - Prevalenza dell'aterosclerosi carotidea nei pazienti con IM giovanile.**Figura 2** - Prevalenza dell'aterosclerosi carotidea nei soggetti del gruppo di controllo.

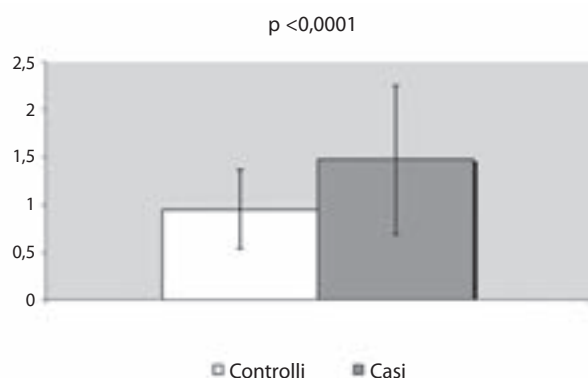


Figura 3 - Valutazione dello spessore medio intinale carotideo nei due gruppi di pazienti studiati.

il 24% dei pazienti presentava un quadro angiografico inderne da lesioni aterosclerotiche, il 64% una malattia monovasale, mentre il coinvolgimento di due e tre vasi era presente in entrambi i casi con una percentuale del 6% (figura 3).

Infine, è stata riscontrata una netta e chiara associazione tra le due sedi (coronarica e carotidea) con una corrispondenza nell'84% dei pazienti in esame: in particolare, nel 66% dei pazienti è stata riscontrata ATS

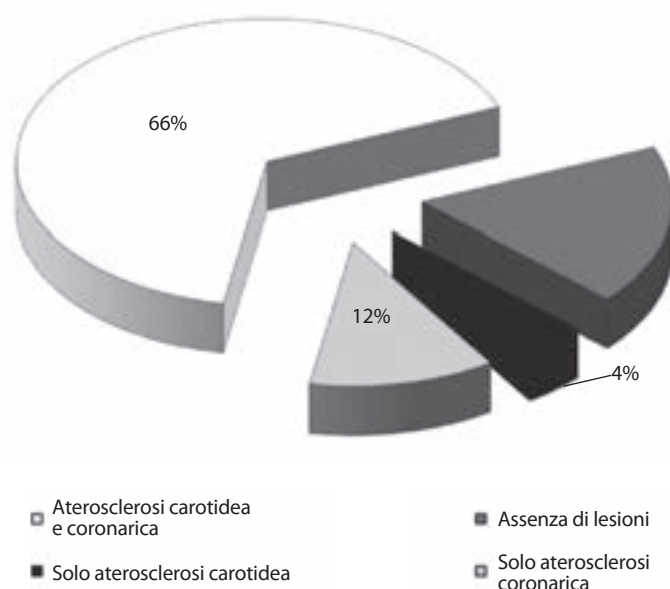


Figura 4 - Prevalenza dell'aterosclerosi carotidea e coronarica nella popolazione studiata.

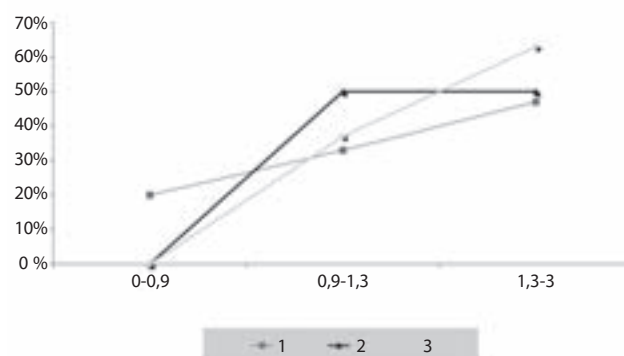


Figura 5 - Relazione tra l'estensione della malattia coronarica e carotidea.

in entrambe le sedi, carotidea e coronarica, mentre nel 18% dei casi in nessuna delle due (figura 4); inoltre, all'aumentare del valore dello spessore medio intinale carotideo corrispondeva un incremento lineare dei vasi coronarici coinvolti (uno, due o tre vasi; figura 5).

Tutto ciò dimostra che ben l'84% dei pazienti risulta essere accomunato dal fatto che la valutazione dell'ATS carotidea tramite metodica non invasiva, quale l'ecocolordoppler, rappresenta un buon *marker* di ATS coronarica. L'IMT carotideo potrebbe dunque rappresentare un vero e proprio *marker* di rischio cardiovascolare, capace di fornire indicazioni sullo stato di ATS generalizzata e, in particolare, in sede coronarica.

Infine è stato costruito un modello di analisi di regressione multipla (tabella 2) per valutare le variabili cliniche e di laboratorio significativamente associate con una malattia coronarica più estesa e severa (malattia coinvolgente due o tre vasi). Le variabili significativamente associate sono risultate: il numero di sigarette fumate giornalmente ($r=0,486$, $p<0,05$), l'indice di massa corporea ($r=0,975$, $p<0,02$) e l'IMT carotideo ($r=0,249$, $p<0,0001$).

DISCUSSIONE

La sede carotidea rappresenta da molti anni un punto cardine nella valutazione del processo aterosclerotico, sia per la facile reperibilità con tecniche non invasive, a basso costo e facilmente ripetibili

quali l'ecocolordoppler¹⁸, sia perché l'ATS carotidea, è considerata da tempo un segno di ATS generalizzata.

Studi clinici hanno messo in evidenza la stretta associazione tra i fattori di rischio cardiovascolare e la comparsa di IMT carotideo¹⁹⁻²⁰; per esempio, nello studio GESCO-MURST-CIFTI-4, condotto su 755 pazienti, è stato osservato come i pazienti con uno o più fattori di rischio tradizionali presentassero, rispetto a quelli privi di tali fattori di rischio, un incremento dell'IMT carotideo (32,5% *vs* 14,7%), di placche carotidee asintomatiche (10,75% *vs* 5,37%) o di entrambe le lesioni (47,2% *vs* 16,2%)²¹.

Il numero di fattori di rischio presenti possiede inoltre una relazione direttamente proporzionale all'estensione, alla gravità e al numero di lesioni aterosclerotiche²². Uno studio recente eseguito da Li et al. dimostra come si riscontri un maggiore IMT in adulti che fin da bambini presentavano un elevato numero di fattori di rischio, sottolineando la stretta relazione fra i fattori di rischio cardiovascolare e la comparsa di lesioni aterosclerotiche in sede carotidea; questo studio ha seguito 486 individui di età compresa tra 4 e 17 anni per 23 anni, in modo da comprendere il peso dei fattori di rischio riscontrati fin dall'infanzia. BMI e livelli di colesterolo LDL si sono dimostrati maggiormente capaci di predire un maggiore IMT carotideo in età adulta in tali individui²³.

La comparsa, l'estensione e la progressione del processo aterosclerotico in tale sede sono riconducibili a un incremento del rischio cardiovascolare²⁴, ed esiste un'associazione fra IMT carotideo e prevalenza di patologia coronarica e *stroke*²⁵⁻²⁶.

L'utilizzo della metodica ecografica bidimensionale e la valutazione dell'IMT carotideo per la stratificazione del rischio cardiovascolare sono però tuttora oggetto di discussione. Secondo il parere di alcuni Autori, l'IMT carotideo avrebbe, infatti, un ruolo limitato per pazienti con fattori di rischio noti e sarebbe predittivo di patologia coronarica e *stroke* esclusivamente in soggetti anziani²⁷. Davis PH et al. hanno messo in evidenza come tale relazione sia presente anche in età giovanile, con uno studio condotto su pazienti di età compresa tra i 33 e i 42 anni, dimostrando tramite valutazione ultrasonografica

Tabella 2 - Analisi di regressione multipla, variabili indipendentemente associate alla presenza all'esame coronarografico di una malattia bi- o trivasale

Variabili	R	p
Sigarette (n.)	0,486	0,05
BMI	0,975	0,02
IMT-carotideo (mm)	0,249	0,0001

per le arterie carotidi e tomografia computerizzata (TC) per le coronarie, un maggiore IMT carotideo nei pazienti con calcificazioni coronariche rispetto ai pazienti senza, sia tra gli uomini sia tra le donne²⁸, mentre Oliviero et al. hanno evidenziato come, in pazienti in età giovanile (*range* compreso tra 32 e 50 anni), vi sia una stretta associazione tra la prevalenza dell'ATS carotidea e l'incidenza di *stroke* rispetto a un gruppo sano di controllo²⁹.

Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare le differenze esistenti tra i pazienti con IM giovanile e un gruppo di controllo *matched* per sesso ed età asintomatico per coronaropatie. Si intendeva dimostrare come il verificarsi dell'evento coronarico nel primo gruppo di individui fosse presumibilmente legato alla presenza in loro di un maggiore numero di fattori di rischio CV, un coinvolgimento aterosclerotico carotideo più imponente, nonché un maggiore coinvolgimento coronarico e una stretta corrispondenza tra le due sedi, al fine di sottolineare l'importanza dell'IMT carotideo non solo come possibile *marker* di ATS sistemica, ma soprattutto come nuovo fattore di rischio (da valutare in aggiunta ai fattori di rischio CV tradizionali) in modo da ridurre gli eventi cerebro- e cardiovascolari in questo gruppo di individui.

Nei pazienti con IM giovanile abbiamo riscontrato nei casi, rispetto ai controlli, una maggiore prevalenza d'ipertensione (72% *vs* 36%, $p < 0,05$), familiarità per MCV (52% *vs* 32%, $p < 0,05$) e di diabete mellito (28% *vs* 16%, $p < 0,01$), un maggiore valore della circonferenza vita (102 ± 11 *vs* 93 ± 13 nei casi e nei controlli, rispettivamente, $p < 0,05$) e del rapporto W/H (20% *vs* 2%, $p < 0,05$); significativa, inoltre risulta essere la concentrazione plasmatica di fibrinogeno

nei pazienti con IM giovanile rispetto ai controlli (408 ± 101 vs 280 ± 88 , $p < 0,005$). Abbiamo altresì riscontrato nel nostro studio, nei pazienti affetti da IM giovanile rispetto ai controlli, una maggiore prevalenza di IMT carotideo (34% vs 24%) e placca carotidea (36% vs 10% , $p < 0,0001$), in accordo a quanto riportato in letteratura e, in particolare, da Vrtovec et al.³⁰ che, valutando i fattori di rischio cardiovascolare classici ed emergenti nonché l'IMT carotideo, hanno riscontrato nei pazienti esaminati, rispetto ai controlli, un maggiore IMT ($p < 0,0001$) in ogni segmento carotideo esaminato, anche se nel nostro studio è risultata ancora più evidente la differenza tra i due gruppi, casi e controlli, riguardo al riscontro di lesioni carotidee, per l'elevato numero di pazienti con placche carotidee (36% vs 10% , $p < 0,0001$). In accordo a quanto affermato in letteratura abbiamo rilevato un'associazione netta e chiara tra le due sedi, coronarica e carotidea, con una corrispondenza nell'84% dei pazienti in esame: in particolare, nel 66% dei pazienti è stata riscontrata ATS in entrambe le sedi, carotidea e coronarica, mentre nel 18% dei casi in nessuna delle due sedi. Ciò significa che l'ATS carotidea potrebbe essere considerata un buon *marker* di ATS generalizzata e, quindi, il suo riscontro in sede carotidea è frequentemente associato al riscontro in sede coronarica; viceversa, l'assenza di ATS in tale sede è, con buona probabilità, associata alla presenza di coronarie indenni. Tutto ciò avvalorava sempre più la concezione dell'ATS quale malattia multisistemica e multifattoriale³¹⁻³² e conferisce all'estrinsecazione periferica della malattia un'importanza spesso non riconosciuta nel recente passato³³.

L'esperienza dello studio condotto in questi mesi consente di affermare che i dati ottenuti sottolineano tre punti fondamentali:

- i pazienti con IM giovanile, rispetto agli individui sani, presentano in maggiore percentuale e con maggiore gravità segni di lesioni aterosclerotiche, sia come IMT sia come placche carotidee;
- esiste una stretta correlazione tra l'ATS in sede carotidea e l'ATS in sede coronarica, come affermato in letteratura; infatti, l'ATS è una malattia sistemica e la valutazione dell'IMT carotideo tra-

mite metodiche di *imaging* ci consente di avere informazioni indirette e utili sulla condizione sistemica, e in particolare coronarica, delle lesioni aterosclerotiche, utilizzando dunque tale sede come importante *marker*, soprattutto in quelle condizioni in cui sono presenti lesioni aterosclerotiche silenti o ci troviamo di fronte a pazienti in giovane età ma con un'importante familiarità per malattie cardiovascolari, insieme ad altri fattori di rischio cardiovascolare quali il diabete e/o il fumo di sigarette;

- l'IMT carotideo potrebbe essere considerato un vero e proprio *marker* di rischio emergente che deve essere rilevato preventivamente in aggiunta ai fattori di rischio tradizionali ed emergenti per valutare e ridurre il rischio cardiovascolare³⁴⁻³⁷.

Avendo dunque dimostrato, nel nostro studio, che i pazienti con IM giovanile, rispetto al gruppo di controllo, presentano un maggiore numero di fattori di rischio CV, un maggiore coinvolgimento carotideo aterosclerotico e avendo anche dimostrato come, nell'84% dei casi, vi è una corrispondenza tra le sedi carotidea e coronarica, è possibile affermare che, se una popolazione a rischio per la presenza di un elevato numero di fattori di rischio CV in assenza di una chiara sintomatologia (piuttosto che fermarsi alla semplice valutazione dei fattori di rischio tradizionali, nonché alle variabili di laboratorio classiche ed emergenti) fosse anche sottoposta di *routine* a un esame non invasivo quale l'ecocolordoppler carotideo (dato che il riscontro di segni di lesioni aterosclerotiche carotidee rappresenta un chiaro indice di un coinvolgimento anche coronarico, poiché per ogni incremento di 0,1 mm dell'IMT carotideo è stato calcolato un incremento dell'11% del rischio di infarto⁸), ciò consentirebbe di potere attuare interventi di tipo farmacologico atti a correggere in modo aggressivo i fattori di rischio presenti, a prevenire la progressione dell'IMT o placca carotidea e verosimilmente coronarica, a ricercare stenosi coronariche con test non invasivi (test da sforzo, ecostress, scintigrafia miocardica, TAS *multislice*), evitando forse in alcuni casi la comparsa di un grave evento coronarico nella nostra casistica di pazienti con IM giovanile.

Acronimi utilizzati

ATS: aterosclerosi
BMI: indice di massa corporea
CT: colesterolo totale
IM: infarto miocardico
IMT: ispessimento medio-intimale
HDL-C: colesterolo HDL
LDL-C: colesterolo LDL
MCV: malattie cardiovascolari
TG: trigliceridi

Bibliografia

- Crouse JR 3rd. Predictive value of carotid 2-dimensional ultrasound. *Am J Cardiol* 2001; 88: 27E-30E.
- Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 567-73.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. on behalf of the CHS Collaborative Group. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1992; 23: 1752-60.
- Zwiebel WJ. Duplex sonography of the cerebral arteries: efficacy, limitations and indications. *Am J Radiol* 1992; 158: 29-36.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
- Poredos P. Intima media thickness. *International Angiology* 2005; 24: 6.
- Zannad F, Visvikis S, Gueguen R, et al. Genetics strongly determines the wall of the left and right carotid arteries. *Hum Genet* 1998; 103: 183-8.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87: 1156-65.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.
- Rittou D, Cramb R, Odogwu S, et al. Worsening lipid profile is associated with progression of carotid artery stenosis. *Int Angiol* 2001; 20: 47.
- Halenka M, Vavrkova H, Hutrya M, et al. Detection of early atherosclerosis using the ultrasound parameter of the intima-media thickness of the common carotid artery in families with familial combined hyperlipidemia. *Int Angiol* 2004; 23: 230.
- Kakkos SK, Nicolaides A, Griffin M, et al. Factors associated with mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: results from the ACSRS study. *Int Angiol* 2005; 24: 221.
- Larsson PT, Hallerstrom S, Rosfors S, et al. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis. *Int Angiol* 2005; 24: 43.
- Crouse JR, Craven TE, Hagaman AP, et al. Association of coronary disease with segment specific intimal media thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92: 1141-7.
- Iwamoto T, Oyama T, Shizuka K et al. Asymptomatic myocardial ischemia in relation to carotid artery stenosis among patients with aortic aneurysm. *Int Angiol* 2003; 22: 401.
- Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention. Identifying the high-risk patient for primary prevention: non-invasive tests of atherosclerotic burden. Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: E16-E22.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension 2003; 21: 1011-1053.
- Nicolaides A, Sabetai M, Kakkos S, et al., for the ACSRS Study Group. The Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study. Aims and results of quality control. *Int Angiol* 2003; 22: 263.
- Hermits Eller N, Netterstrom B. The intima media thickness and coronary risk factors. *Int Angiol* 2001; 20: 118-25.
- Salonen JT, Seppanen K, Rauramaa R, et al. Risk factors for carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 1989; 21: 227-9.
- Novo S. Influence of risk factors and aging on asymptomatic carotid lesion. In: *Adv Vasc Pathol* 1997; *Excepta Medica*, Amsterdam 1997: 36-46.
- Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R et al. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults. (The Bogalusa heart study). *Am J Cardiol* 2002; 90: 953-8.
- Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 2943.
- De Groot E, Hovingh GK, Zwiderman AH, et al. Data density curves of B-mode ultrasound arterial wall thickness measurements in unaffected control and at-risk populations. *Int Angiol* 2005; 24: 359.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al., on behalf of the CHS Collaborative Group. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1992; 23: 1752-60.
- Novo S. Carotid lesion as risk factor for ischemic heart disease. *Haematologica* 2001; 86: 12-5.
- Del Sol AI, Moons KG, Hollander M, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 2443-5.
- Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, et al. Increased carotid intima-media thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. *Circulation* 1999; 100: 838-42.
- Oliviero U, Orefice G, Coppola G, et al. Carotid atherosclerosis and ischemic stroke in young patients. *Int Angiol* 2002; 21: 117.
- Vrtovc B, Keber I, Gadzijev A, et al. Carotid intima-media thickness of young coronary patients. *Coron Artery Dis* 1999; 10: 407-11.
- Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point. *J Thromb* 2003; 1: 4.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with vaseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow up study. *Stroke* 2006; 37: 482-6.
- Corrado E, Muratori I, Tantillo R, et al. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005; 24: 52-8.
- Spàcil J, Ceska R, Petràsek J, et al. The effects of four-year hypolipidaemic treatment on the intimal thickness of the common carotid artery in patients with familial hyperlipidaemia. *Int Angiol* 1999; 18: 313.
- Henry M, Henry I, Polydorou A, et al. Carotid angioplasty and stenting under protection is becoming the gold standard treatment of a carotid stenosis in high and low risk patients. *Int Angiol* 2005; 21: S2 30-1.
- Henry M, Henry I, Polydorou A, et al. Carotid angioplasty and stenting: choice of the stent. *Int Angiol* 2005; 21: S2 30-1.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Davide Piraino

E-mail: pirainod@libero.it

Impatto dell'insufficienza renale sull'outcome clinico in pazienti con infarto miocardico acuto (STEMI) sottoposti ad angioplastica primaria

Clinical impact of chronic renal failure on outcome in patients with myocardial infarction (STEMI) underwent primary angioplasty

Angela Sansone, Marco Caruso, Fabiana Castellano,
Dario Mancuso, Rosanna Iacona, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

Dipartimento Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche. UO di Cardiologia.
Università degli Studi e AOUP "P. Giaccone", Palermo

Abstract

Background - Alla luce del dimostrato ruolo dell'insufficienza renale cronica (IRC) nella progressione dell'aterosclerosi, ne abbiamo voluto verificare l'impatto sull'outcome clinico in pazienti con infarto miocardico acuto, sottoposti ad angioplastica primaria.

Pazienti e metodi - In tutti i soggetti sono state valutate le caratteristiche relative all'infarto miocardico, quali la sede, il numero di vasi con stenosi critiche (1 o >1) e infine la frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro alla dimissione. La popolazione è stata infine suddivisa in due gruppi in base al valore di filtrato glomerulare (MDRD), fissando un *cut-off* a 60 ml/min.

Follow up - È stato eseguito un *follow up* telefonico per indagare su eventuali nuovi eventi cardiovascolari, mantenendo inoltre la suddivisione della popolazione in base al valore di MDRD < o > di 60 ml/min. Abbiamo infine confrontato le caratteristiche relative all'infarto, considerando come *end point* dapprima gli eventi cardiaci (angina-IMA-morte) e infine la sola mortalità.

Risultati - Sono stati arruolati 197 pazienti, a un *follow up* medio di 42,5 mesi $\pm$ D.S. 50, eventi cardiaci e morte si sono verificati in 31 pazienti (15,7%), il decesso in 17 (8,6%).

Conclusioni - Tra i pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti ad angioplastica primaria i pazienti con disfunzione renale di grado moderato-severo sono a maggiore rischio di eventi al *follow up*. La sede anteriore, una malattia multivasale e una FE < 35%, sono i fattori relativi alla patologia cardiaca che hanno un impatto negativo sulla prognosi.

Tali dati confermano che, accanto ai noti fattori clinici e demografici, uno stato pro-infiammatorio, comune nei pazienti affetti da IRC, sia associato ad aumentata mortalità cardiovascolare.

Parole chiave: insufficienza renale cronica, infiammazione, infarto miocardico.

Background - According to the demonstrated role of chronic renal failure (CRF) in the progression of atherosclerosis, we wanted to test its impact on clinical outcome, in patients with myocardial infarction (STEMI) undergoing primary angioplasty.

Patients and methods - In all patients were valued the characteristics regarding myocardial infarction, such as size, number of vessels with critical stenosis (1 or >1) and the ejection fraction (EF) of left ventricle at discharge. The population was then divided into two groups, based on the value of glomerular filtration rate (MDRD), setting a cut-off at 60 ml/min.

Follow up - It was performed a follow up by telephone questionnaire searching about new cardiovascular events. In addition, keeping the subdivision of the population based on the value of MDRD < or > 60 ml/min. We compared the infarction-related features considering as end point first cardiac events (angina-AMI-death), then the only death.

Results - We enrolled 197 patients. At a median follow up of 42.5 months $\pm$ S.D 50, cardiac events and death occurred in 31 patients (15.7%), death in 17 (8.6%).

Conclusions - Among patients with STEMI underwent primary angioplasty, the ones with moderate to severe renal failure, have an increased risk of new events. The anterior size, multivessel disease, and a EF < 35% are the factors related to heart disease that have a negative impact on prognosis. These data confirm that in addition to the known clinical and demographic factors, a pro-inflammatory state, common in patients with CKD, is associated with increased cardiovascular mortality.

Key words: chronic renal failure, inflammation, myocardial infarction.

La patologia cardiovascolare è la più frequente causa di morbilità e mortalità nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) sia di grado lieve-moderato sia in terapia sostitutiva¹⁻². Nei pazienti con IRC sono infatti presenti in misura maggiore rispetto alla popolazione generale i fattori di rischio tradizionali; esistono inoltre specifici fattori di rischio correlati all'uremia, definiti "non tradizionali", responsabili dell'insorgenza e dell'accelerata progressione della patologia cardiovascolare³. La nostra analisi conferma in questi pazienti una prognosi peggiore rispetto alla popolazione generale; pertanto la valutazione dei fattori che contribuiscono al processo flogistico aterosclerotico potrebbe aprire degli spunti interessanti circa possibili approcci terapeutici ancora non del tutto chiariti da *trial clinici*.

L'aterosclerosi è un processo progressivo e dinamico, risultato della complessa interazione tra disfunzione endoteliale, infiammazione e fattori di rischio. I mediatori della flogosi, in particolare, sostengono l'evoluzione della placca e ne promuovono la rottura. Una condizione di microinfiammazione⁴ è presente inoltre in soggetti con vario grado di insufficienza renale e in particolare in trattamento dialitico. Nei pazienti uremici, infatti, esiste un'ampia varietà di fattori capaci di mantenere uno stato infiammatorio cronico che influenza la progressione della malattia aterosclerotica e la valutazione del rischio cardiovascolare.

OBIETTIVO

Alla luce del crescente legame tra nefropatia e patologia cardiovascolare e del dimostrato ruolo dell'insufficienza renale nella progressione dell'aterosclerosi, ne abbiamo voluto verificare l'impatto sull'*outcome* clinico in pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento persistente del tratto ST (*ST elevation myocardial infarction*, STEMI).

PAZIENTI E METODI

I casi eleggibili per lo studio sono pazienti consecutivi ricoverati presso la nostra UO di Cardiologia

per infarto miocardico (STEMI) e sottoposti ad angioplastica primaria. In tutti i soggetti sono state valutate le caratteristiche relative all'infarto miocardico, quali la sede (anteriore, inferiore, laterale), il numero di vasi con stenosi critiche (1 o >1) e infine la frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro alla dimissione. La popolazione è stata infine suddivisa in due gruppi in base al valore di filtrato glomerulare (*modification of diet in renal disease*, MDRD), fissando un *cut-off* a 60 ml/min.

FOLLOW-UP

È stato eseguito un *follow-up* telefonico per indagare su eventuali nuovi eventi cardiovascolari, successivi al ricovero e alla procedura eseguita presso il nostro reparto: angina, re-infarto, decesso, mantenendo inoltre la suddivisione della popolazione in base al valore di MDRD maggiore o minore a 60 ml/min. Abbiamo infine confrontato le caratteristiche relative all'infarto, considerando come *end point* dapprima gli eventi cardiaci (angina-IMA-morte) e infine la sola mortalità.

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata eseguita usando il software *Stateview Program* (Abacus Concept Inc). I dati sono stati espressi come media $\pm$ deviazione standard o come percentuale. Le differenze tra i gruppi sono state analizzate mediante il test t di Student per le variabili numeriche. Per valutare l'effetto indipendente delle singole variabili sull'incidenza di eventi durante il *follow up* è stato impiegato il modello di analisi multivariata logistica. Infine il valore $p < 0,05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

RISULTATI

Sono stati arruolati 197 pazienti, ricoverati presso il nostro reparto nel periodo compreso tra gennaio 2004

Tabella 1 - Caratteristiche relative all'infarto: confronto nelle due popolazioni (197 pazienti)

	MDRD >60 ml/min (n. 147)	MDRD <60 ml/min (n. 50)	P
Sede anteriore	68 (46%)	27 (54%)	0,43 (N,S)
FE <35%	7 (4,7%)	8 (16%)	0,02
Malattia multivasale	66 (45%)	40 (80%)	<0,0001

Tabella 2 - *Follow-up*: confronto nelle due popolazioni

MDRD >60 ml/min	MDRD <60ml/min	p
<i>Eventi cardiaci - angina-IMA-morte (eventi cardiaci totali: 31)</i>		
18 (12,2%)	13 (26%)	0,03
<i>Mortalità (decessi totali: 17)</i>		
7 (4,7%)	10 (20%)	0,0025

Tabella 3 - Analisi multivariata: impatto dell'insufficienza renale e dei fattori relativi all'infarto sugli eventi al *follow-up*

Variabili dipendenti	p	Odd ratio
<i>Angina-IMA-morte</i>		
Malattia multivasale	0,017	3,36
FE <35%	0,016	4,30
Sede anteriore	0,18	1,79
MDRD <60 ml/min	0,40	1,46
<i>Decesso</i>		
Malattia multivasale	0,33	2,01
FE <35%	0,0002	12,6
Sede anteriore	0,42	1,67
MDRD <60 ml/min	0,06	3,12

e dicembre 2009, per infarto miocardico acuto (STEMI) e sottoposti ad angioplastica primaria. A un *follow up* medio di 42,5 mesi $\pm$ DS 50, in 31 pazienti (15,7%) si sono verificati eventi cardiaci e morte, mentre in 17 casi (8,6%) il solo decesso.

CARATTERISTICHE RELATIVE ALL'INFARTO ED EVENTI AL FOLLOW-UP

Nella tabella 1 vengono confrontate le caratteristiche relative all'infarto, nelle due popolazioni in esame: MDRD >60 ml/min (n.147) e MDRD <60 ml/min (n. 50). Nei casi erano maggiormente rappresentati e in maniera statisticamente significativa i pazienti con malattia multivasale (80% *vs* 45%; $p \leq 0,0001$) e con una FE <35% (16% *vs* 4,7%; $p = 0,02$). La sede anteriore era maggiormente rappresentata nei casi rispetto ai controlli ma non in maniera statisticamente significativa (54% *vs* 46%; $p = 0,43$).

Considerando infine sia l'*end point* cardiologico (angina-IMA-morte) sia il solo decesso è emerso che i pazienti con funzionalità renale compromessa sono in maniera statisticamente significativa associati a eventi al *follow-up* (26% *vs* 12%; $p = 0,03$ e 20% *vs* 4%: $p = 0,0025$; tabella 2).

All'analisi multivariata l'*end point* composito cardiologico è associato in maniera indipendente alla presenza di malattia multi vasale ($p = 0,017$) e FE <35% ($p = 0,016$); quest'ultima inoltre è risultata l'unico fattore associato in maniera indipendente con la sola mortalità al *follow-up* ($p = 0,0002$) e confermato anche da un rischio aumentato (*odd ratio* = 12,6; tabella 3).

DISCUSSIONE

Nel nostro studio sono emerse associazioni che confermano i dati pubblicati in letteratura relativi al crescente legame tra nefropatia e patologia cardiovascolare.

All'analisi univariata è emerso, infatti, che una FE <35% e la presenza di malattia multivasale sono maggiormente rappresentate, in maniera statisticamente significativa, nei pazienti con funzionalità renale ridotta (MDRD <60); gli stessi soggetti sono andati inoltre incontro a eventi al *follow-up* in misura maggiore rispetto ai controlli, sia che si consideri l'*end point* composito cardiologico sia il solo decesso. Diversi sono gli studi che negli ultimi anni hanno messo in

evidenza con estrema chiarezza che i pazienti con insufficienza renale hanno un rischio cardiovascolare molto più elevato rispetto a quanto riscontrato nella popolazione generale, e in misura maggiore secondo l'incremento dei valori di creatininemia⁵. Nei pazienti con insufficienza renale accanto ai comuni fattori di rischio esistono infatti specifici fattori correlati all'uremia, responsabili dell'insorgenza e dell'accelerata progressione della patologia cardiovascolare. La maggioranza dei pazienti con compromissione renale di grado moderato-severo è, infatti, anziana⁶, ha una nefropatia conseguenza di danno d'organo da diabete e/o ipertensione, la stessa nefropatia sostiene inoltre il peggioramento dell'ipertensione e si accompagna spesso anche ad alterazioni del profilo lipidico. Una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari cosiddetti tradizionali da sola non era però sufficiente a giustificare l'aumentato rischio cardiovascolare di questa popolazione. Studi clinici hanno pertanto dimostrato che l'infiammazione cronica, un fattore di rischio "non tradizionale"⁷⁻¹⁰, condiziona fortemente la prognosi di questi pazienti; sono state pertanto analizzate le molteplici cause di microinfiammazione del paziente con IRC, e i rapporti tra infiammazione, malnutrizione¹¹⁻¹² e aterosclerosi, con interessanti spunti circa nuove possibilità terapeutiche¹³⁻¹⁴. Un incremento della risposta infiammatoria nei pazienti con ridotta funzione renale riconosce diversi meccanismi: una diminuita *clearance* delle citochine pro-infiammatorie, il sovraccarico di liquidi che può determinare un'alterata permeabilità gastrointestinale con possibile accumulo di endotossine¹⁵ che a loro volta aumentano il rilascio di citochine, la riduzione di antiossidanti¹⁶, la presenza di comorbidità, l'uso di cateteri vascolari a permanenza che possono ospitare infezioni croniche recidivanti¹⁷. Livelli aumentati di *marker* infiammatori¹⁸ e la presenza di malnutrizione sono indici prognostici negativi, tuttavia né l'infezione che generalmente porta a un'evidente risposta infiammatoria acuta, né la malnutrizione rappresentano le più comuni cause di morte. La patologia cardiovascolare è, infatti, la causa più frequente di morbidità e mortalità nei pazienti con IRC sia di grado lieve-moderato sia in terapia sostitu-

tiva, in associazione a un quadro di grave aterosclerosi generalizzata. Il nostro studio in particolare ha voluto porre l'attenzione sull'impatto prognostico dell'IRC nel paziente con infarto, sottoposto ad angioplastica. In linea con i dati della letteratura è emerso come tra i pazienti con MDRD <60 ml/min fossero più frequenti valori di FE <35% e una malattia multivasale, di per sé fattori con forte impatto prognostico anche nella popolazione con normale funzione renale. Alla base di queste condizioni ritroviamo rispettivamente lo stato di "cachessia cardiaca" che caratterizza il paziente uremico; la funzione cardiaca risente, infatti, progressivamente dell'azione "deprimente"¹⁹ di fattori emodinamici e non²⁰ (ipertensione arteriosa, anemia, fattori umorali...); una malattia aterosclerotica più estesa e rapidamente progressiva sostenuta dai numerosi stimoli infiammatori che contribuiscono ad alimentare la disfunzione dell'endotelio vascolare. Recentemente è stato inoltre dimostrato che il successo del trattamento ripercussivo e la prognosi dei pazienti infartuati sottoposti ad angioplastica primaria è peggiore se coesiste una patologia multivasale²¹. L'infarto anteriore, infine, è presente in misura maggiore nei soggetti con MDRD <60 ml/min, anche se non in maniera statisticamente significativa.

La sede e l'estensione dell'infarto influenzano significativamente la prognosi del paziente; l'ingrandimento globale delle camere cardiache che ne risulta è infatti correlato alla grandezza e alla localizzazione dell'infarto, con dilatazione maggiore in seguito a infarto anteriore e conseguente compromissione emodinamica più marcata, maggiore incidenza di scompenso e prognosi peggiore.

All'analisi multivariata è emerso infine che l'*end point* composito cardiologico era associato in maniera indipendente con la malattia multivasale e un FE <35%; è comunque ragionevole pensare che un *end point* cardiologico risenta maggiormente dell'influsso di tali fattori piuttosto che della funzionalità renale (tabella 4).

Un valore di FE <35% è l'unico fattore associato in maniera indipendente con la mortalità al *follow-up* ($p = 0,0002$) e confermato da un rischio aumentato (odds ratio = 12,6). Una funzione renale ridotta (MDRD

Tabella 4 - Variabili associate in maniera indipendente all'end point cardiologico

Variabile dipendente: Angina-IMA-morte

Variabili	p	Odd ratio
Malattia multivasale	0,017	3,36
FE<35%	0,016	4,30
Sede anteriore	0,18	1,79
MDRD<60 ml/min	0,40	1,46

<60 ml/min) raggiunge invece valori ai limiti della significatività statistica ($p=0,06$; odd ratio= 3,1). Probabilmente se avessimo considerato un valore di MDRD più basso, questo avrebbe avuto un maggior peso sulla mortalità e raggiunto la significatività statistica; da tenere inoltre in considerazione che la dimensione campionaria dei pazienti con STEMI ed in particolare quella dei soggetti con filtrato severamente ridotto era probabilmente troppo esigua per evidenziarlo (tabella 5).

CONCLUSIONI

Tra i pazienti con infarto miocardico acuto (STEMI) sottoposti ad angioplastica primaria, i pazienti con disfunzione renale di grado moderato-severo sono a maggiore rischio di eventi al *follow up*. La sede anteriore, una malattia multivasale e una frazione di

eiezione inferiore al 35%, sono i fattori relativi alla patologia cardiaca che hanno un impatto negativo sulla prognosi.

Tali dati confermano che accanto ai noti fattori clinici e demografici; uno stato pro-infiammatorio²²⁻²³, comune nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica e in trattamento dialitico, sia associato ad aumentata mortalità cardiovascolare; ciò è confermato indirettamente dall'effetto benefico di farmaci utilizzati in prevenzione secondaria quali le statine, che esplicano anche un effetto antinfiammatorio²⁴.

Bibliografia

1. European Best practice guidelines for haemodialysis. Guideline VII: Assessment of cardiovascular risk factor: Nephrol Dial Transplant, 2002; 17: 88-109.
2. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease. Am J Kidney Dis, 1998 Nov; 32(5): 853-906.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. Circulation, 2003; 108: 2154-69.
4. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int, 1999; 55: 648-58.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis. 1998; 32(5 Suppl 3): S112-9.
6. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). N Engl J Med. 1993 11; 329(20): 1442-8.
7. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocoesterolemia, and mortality in haemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 32: 107-14.
8. Movilli E, Feliciani A, Camerini C, et al. A high calcium-phosphate product is associated with high C-reactive protein concentrations in haemodialysis patients. Across sectional and interventional study. Nephron Clin Pract 2005; 101: 161-7.
9. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, et al. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance haemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 2003; 42: 761-73.
10. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy morbidity and mortality in end stage renal disease. Am J Kidney Dis, 1996; 28: 53-61.
11. Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. ASAIO J, 1997; 43: 246-50.
12. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are

Tabella 5 - Variabili associate in maniera indipendente all'end point decesso

Variabile dipendente: Decesso

Variabili	p	Odd ratio
Malattia multivasale	0,33	2,01
FE<35%	0,0002	12,6
Sede anteriore	0,42	1,67
MDRD<60 ml/min	0,06	3,12

- there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15: 953-60.
13. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int*, 2002; 61: 103-8.
 14. Leon JB, Majerle AD, Soinski JA, Kushner I, Ohri-Vachaspati P, Sehgal AR. Can a nutrition intervention improve albumin levels among haemodialysis patients? A pilot study. *J Ren Nutr*; 2001; 11: 9-15.
 15. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet*, 2000; 356: 930-3.
 16. Spittle MA, Hoenich NA, Handelsman GJ, et al. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2001; 38: 1408-13.
 17. Tielemans C, Husson C, Schurmans T, et al. Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro haemodialysis. *Kidney Int*, 1996; 49: 236-43.
 18. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patient. *Am J Kidney Dis*, 2003; 41: 1212-8.
 19. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, Whalley GA, Sharpe DN. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1994; 24(5): 768-76.
 20. Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy prevalence and risk factors: the Framingham Heart Study. *Am Intern Med*, 1998; 108: 7-13.
 21. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, et al. Impact of multi vessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patient undergoing primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 2007; 28: 1079-716.
 22. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-76.
 23. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance haemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627-36.
 24. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin on high sensitivity C-reactive protein and serum albumin in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1213-7.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Angela Sansone

Unità Operativa Complessa di Cardiologia

AOUP "P. Giaccone"

Via del Vespro 129

90127 Palermo

tel. 0916554301

fax 0916554304

E-mail: angela.sansone84@yahoo.it

Sindrome sgombroide e coinvolgimento cardiovascolare

Scombroid syndrome and cardiovascular involvement

Giuseppe Inga, Carla Montaina, Davide Piraino, Claudia Vicari,
Daniela Bacarella, Vito Bonomo, Nilla Manzullo, Marcello La Gattuta,
Salvatore Evola, Pasquale Assennato, Giuseppe Andolina, Salvatore Novo

*Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche,
UO Complessa di Cardiologia, AOU Policlinico "P. Giaccone", Palermo.*

Abstract

La sindrome sgombroide (HFP, *histamine fish poisoning*) è una patologia di origine alimentare causata dall'ingestione di tonno crudo o cotto non adeguatamente conservato. I sintomi dell'intossicazione da sgombroide mimano quelli tipici di una reazione allergica, quali orticaria, cefalea, eritema diffuso, sensazione urente della mucosa orofaringea, iperemia congiuntivale, nausea, vomito, diarrea, dolori crampiformi addominali. Tuttavia, nelle forme più gravi possono essere presenti broncospasmo, ipotensione, palpitazioni, aritmia e ischemia miocardica (probabilmente da vasospasmo coronarico). Nel nostro studio vengono descritti cinque casi di pazienti con sindrome sgombroide, che si sono presentati presso la nostra Unità operativa di Cardiologia, con l'intento di porre l'attenzione su questa sindrome, rara ma poco conosciuta, per le possibili e gravi complicanze acute che l'HFP può determinare se non riconosciuta e trattata adeguatamente.

Parole chiave: sindrome sgombroide, intossicazione alimentare, ischemia miocardica.

Scombroid fish poisoning is a food-related illness typically associated with the consumption of fresh or heat tuna, inappropriate stored. The symptoms of scombroid poisoning mimic those typical of an allergic reaction, as well as flushing, diarrhoea, vomiting, nausea, headache. However, in more severe forms may be present bronchospasm, hypotension, palpitations, arrhythmias and myocardial ischemia (probably from coronary vasospasm). In our study, we describe five cases of patients with scombroid syndrome, presented at our cardiology unit, with the intent to focalize attention on this syndrome, rare but often unknown, the possible and severe acute complications that HFP can determine if not recognized and treated appropriately.

Keywords: Scombroid fish poisoning, food-related illness, myocardial ischemia.

INTRODUZIONE

La sindrome sgombroide (*histamine fish poisoning*, HFP) è un'intossicazione alimentare causata dal consumo di prodotti ittici contaminati da batteri e in assenza di alterazioni organolettiche¹. Il mediatore della variegata sintomatologia clinica riconducibile alla HFP è l'istamina, sostanza fisiologicamente presente nei mastociti e nei basofili dei mammiferi, liberata ad alte dosi nel corso di reazioni allergiche. L'istamina svolge la sua azione legandosi ai recettori cellulari di membrana H1 e H2, dislocati nell'apparato respiratorio, cardiocircolatorio, gastroenterico e nel sistema

immunitario. Poiché la sindrome è dovuta alla tossicità dell'istamina, vi è una diversa suscettibilità individuale e le manifestazioni cliniche sono più gravi in coloro i quali assumono farmaci che inibiscono gli enzimi detossificanti l'istamina presenti nell'intestino²⁻³. L'istamina viene prodotta per decarbossilazione dell'istidina (His); responsabile della HFP è la sua forma libera (His-libera)⁴. Essa è presente in grandi quantità a livello muscolare in specie ittiche soggette a lunghi spostamenti, quali tonno, aringhe, salmone, sgombero, nei quali probabilmente ha un effetto buffer, proteggendo i tessuti dall'improvviso aumento di acido lattico. Il livello d'istamina nel muscolo del pesce

vivo è regolato dagli enzimi L-istidina-ammoniolisasi (HAL) o istidina deaminasi (HD) e urocanasi, i quali sono i modulatori/mediatori dei primi due passaggi del normale ciclo catabolico di His⁵. Il metabolismo dell'istidina segue due vie: la prima, più comune nella maggior parte dei batteri, prevede la deaminazione dell'istidina a opera dell'enzima HAL, dalla quale si ottiene l'acido urocanico, successivamente metabolizzato a glutamato e quindi immesso nel ciclo di Krebs come alfa-chetoglutarato⁶⁻⁸. La seconda, favorita dal pH debolmente acido degli sgombroidi, prevede la decarbossilazione dell'istidina in istamina che può essere ulteriormente catabolizzata dall'istaminasi a imidazolacetaldeide e acido imidazolacetico, o per azione dell'enzima istamina metiltrasferasi (HMT) a metilistamina^{6,9}. Perché venga prodotta istamina è necessaria la presenza di batteri che possiedono l'enzima HD, presenti fisiologicamente nell'apparato digerente¹⁰. Un corretto trattamento del prodotto limita il rischio di contaminazione del tessuto muscolare da parte di batteri deterioranti presenti nell'intestino¹¹. Un ruolo centrale nella tossicità dell'alimento è dato dai cosiddetti "potenziatori" dell'effetto dell'istamina. Si tratta di sostanze presenti nel pesce avariato, ossia non ben conservato, in cui sono cominciati i processi putrefattivi; tra i tanti spiccano per importanza alcune poliammidi quali la cadaverina e la putrescina¹²⁻¹³, la cui principale azione è di favorire l'assorbimento di istamina interferendo con le mucine intestinali. Diverse specie di pesce possono contenere differenti potenziatori, e il loro livello può variare da un individuo all'altro. In ciascun individuo, il tipo e il livello di questi potenziatori possono dipendere da più fattori: i naturali costituenti del pesce (per esempio, contenuto in His-libera); i batteri contaminanti e le loro capacità metaboliche; le condizioni ambientali con particolare riguardo alla temperatura¹⁴⁻¹⁵. Per quanto riguarda la cadaverina (prodotto della decarbossilazione della lisina), si ricorda che questa sostanza è rinvenuta più frequentemente nel pesce alterato rispetto all'istamina; la putrescina (prodotto della decarbossilazione dell'ornitina) è invece rinvenibile a livelli molto più bassi rispetto alla cadaverina, probabilmente a causa dei limitati quantitativi di ornitina presenti nei tessuti

dei pesci. Poiché il ruolo di cadaverina e putrescina come potenziatori nella HFP non è pienamente stabilito, si potrebbe ritenere che se i rapporti di queste sostanze con l'istamina sono più elevati rispetto a quelli normalmente riscontrati nel pesce alterato, potrebbe subentrare l'inibizione dei meccanismi di detossificazione dell'istamina. Di queste ammine biogene si tiene conto per la valutazione della qualità di un alimento proteico, mediante il calcolo dell'indice BAI (*biogenic amine index*), il quale risponde alla seguente formula elaborata da Karmas nel 1981 (ppm: parti per milione):

$$\text{BAI} = \frac{\text{cadaverina} + \text{putrescina} + \text{istamina}}{1 + \text{spermidina} + \text{spermina}} \text{ ppm}$$

A valori di BAI inferiori a 1 si è in presenza di un alimento proteico fresco, di prima qualità; per valori di BAI compresi tra 1 e 3 l'alimento è in uno stato di iniziale alterazione, ma comunque qualitativamente accettabile; per valori di BAI maggiori di 3 l'alimento è da considerare inaccettabile. La dose soglia di tossicità non è conosciuta con precisione. Le variazioni dei livelli d'istamina nel pesce alterato rendono questa valutazione difficile da ottenere. La *Food and Drug Administration* considera tossici livelli di istamina negli alimenti superiori a 500 ppm; tuttavia i livelli di istamina nell'alimento non sono indicatori fedeli dell'appalesamento o della gravità della sindrome¹⁶⁻¹⁸. La gravità della risposta clinica dipende dalla quantità di tossina ingerita e da variazioni della suscettibilità individuale. Fra i fattori di suscettibilità individuale vanno annoverati: contestuali trattamenti farmacologici che interferiscono con i meccanismi di degradazione dell'istamina, quali MAO inibitori, isoniazide e farmaci antimalarici; lo stato di malattia e l'età; l'istidinemia; la carenza patologica dell'enzima HAL su base genetica espone al rischio HFP; gli stati di alterazione del metabolismo dell'istamina; i fenomeni allergici in atto e ancora le variazioni dell'attività fisiologica degli enzimi istidino- e istamino-metabolizzanti età-correlate¹⁹⁻²⁰. La presenza di patologie croniche dell'apparato respiratorio o cardiovascolare può favorire un decorso più severo e la comparsa più precoce di danni d'organo²¹. Infine altri alimenti assunti nello stesso pasto assieme

al pesce "incriminato", il consumo di alcol, i condimenti acidi (aceto, limone), potrebbero alterare il pH intestinale e inibire i meccanismi degli enzimi che metabolizzano l'istamina. Altre ammine oltre all'istamina (cadaverina, putrescina, tiramina) sono presenti negli alimenti, soprattutto in quelli fermentati (per esempio, crauti), e nelle bevande (vino, birra). Si segnala inoltre la loro presenza in due tipici "condimenti" orientali, utilizzati per il sushi: la salsa di soia e il tamari (salsa a base di frumento e soia, fermentati in acqua)²²⁻²³. Questi alimenti possono esacerbare l'HFP se consumati contemporaneamente a pesce alterato. Dal punto di vista fisiopatologico, l'eccesso d'istamina introdotto con l'alimento contaminato comporta un aumento dei livelli sierici di HIS che attraverso l'interazione con i suoi recettori specifici distribuiti nell'apparato cardio-respiratorio, cutaneo e nei mediatori dell'immunità determina i sintomi tipici. L'HFP si configura come un'entità clinica molto eterogenea e, benché non sia una reazione allergica vera e propria, ne condivide i sintomi¹². Di solito ha un decorso autolimitante, ma raramente può avere gravi conseguenze cardiorespiratorie. Abituamente i sintomi, aspecifici e ascrivibili agli effetti biologici dell'istamina, esordiscono 10-30 minuti dopo il consumo del pesce incriminato. Quelli più comuni sono cefalea, eritema diffuso, sensazione urente della mucosa orofaringea, iperemia congiuntivale, nausea, vomito, diarrea, dolori crampiformi addominali. Nelle forme più gravi (rare) possono essere presenti broncospasmo, ipotensione, palpitazioni, ischemia miocardica (probabilmente da vasospasmo coronarico) e cecità transitoria. I sintomi si risolvono solitamente nell'arco di qualche ora e a volte possono perdurare sino a 48 ore se non adeguatamente trattati. Seppure raramente, i livelli d'istamina nell'HFP sono responsabili di grave compromissione cardiorespiratoria²⁴⁻³⁰. L'azione sui recettori H1 (reversibile con l'antagonista idrossizina) causa broncospasmo che può determinare quadri di grave insufficienza respiratoria sino all'*exitus* nei soggetti asmatici. Un altro possibile effetto è il coronarospasmo che, associato all'effetto ipotensivo (dovuto all'azione sui recettori H1 e H2), può causare grave ischemia miocardica con angor, alterazioni ECG-grafiche ischemiche e innalzamento dei

livelli plasmatici degli enzimi miocardio-specifici. Lo spasmo coronarico è correlato all'azione dell'istamina sui recettori H1 che, sebbene determini una vasodilatazione dei piccoli vasi coronarici di resistenza, causa una potente vasocostrizione dei grossi vasi epicardici responsabile delle alterazioni angiografiche reversibili. L'HFP può quindi indurre un quadro sintomatologico di estrema gravità, simile a quello della sindrome infartuale, in assenza di alterazioni anatomiche a livello miocardico e coronarico (dato confermato dalla negatività degli indici di necrosi miocardica e dal riscontro di coronarie indenni da stenosi significative alla coronarografia). Anche il dato, spesso rilevato all'atto della visita in pronto soccorso mediante l'esame elettrocardiografico, di "modesto danno subendocardico inferiore" è risultato di natura funzionale e dovuto all'azione vasocostrittrice dell'istamina e alla profonda ipotensione²¹. Di seguito vengono descritti cinque casi clinici di sindrome sgombroide, giunti alla nostra osservazione nell'anno 2011 presso l'UO di Cardiologia del Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo. Vengono discusse l'eziologia, le caratteristiche cliniche e la terapia di questa sindrome.

CASI CLINICI

Casi 1 e 2

Due donne, di 18 e 23 anni, senza alcun fattore di rischio cardiovascolare, con anamnesi positiva per atopìa, si presentano al Pronto soccorso del nostro ospedale per la comparsa di dolore toracico, nausea e astenia. All'esame obiettivo entrambe presentano eritema pruriginoso diffuso al viso, al tronco e agli arti. Entrambi i soggetti erano tachicardici con una frequenza cardiaca rispettivamente di 120 e 150 bpm; la pressione arteriosa nella norma. L'esame obiettivo del torace risulta negativo; SO₂ 99%. Si effettua consulenza cardiologica: all'ECG tachicardia sinusale, non turbe della ripolarizzazione ventricolare; enzimi miocardio-specifici negativi. Non modificazioni elettrocardiografiche, né innalzamento degli indici di necrosi miocardica nel monitoraggio eseguito a 4 e

8 ore. Viene praticata terapia con metilprednisolone per via endovenosa. Quando è apparso chiaro che la sintomatologia si era manifestata immediatamente (15-20 minuti) dopo che le due pazienti avevano consumato lo stesso pasto a base di tonno fresco, è stata formulata la diagnosi di sindrome sgombroide. Dopo un periodo di osservazione di 8 ore, i sintomi e i segni regrediscono senza sequele e le pazienti vengono dimesse con indicazione a continuare la terapia steroidea per os nei tre giorni successivi.

Caso 3

Donna di 56 anni, madre dei casi 1 e 2, si reca in ospedale per accompagnare le figlie. In atto asintomatica, dopo circa 30 minuti, giunta nella nostra Unità operativa, improvvisamente lamenta dolore stenocardico accompagnato da palpitazioni, astenia, pallore, nausea e sudorazione profusa. La donna riferisce di aver consumato lo stesso pasto a base di pesce delle figlie. Al monitoraggio dei parametri vitali si evidenzia: ipotensione marcata (90/60 mmHg); bradicardia

sinusale a FC 55 bpm; la valutazione continua della saturazione arteriosa ha mostrato una progressiva riduzione accompagnata da sintomatologia dispnoica ingravescente, fino all'arresto respiratorio con segni di shock anafilattico. La paziente viene pertanto intubata e ventilata dai rianimatori. Il controllo elettrocardiografico evidenzia sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni inferiori e blocco atrio-ventricolare completo con ritmo di scappamento a FC di 39 bpm (figura 1). Viene iniziata infusione di isoprenalina per via endovenosa a 0,015 γ /kg/min e si esegue coronarografia (CVG) d'urgenza che evidenzia albero coronario indenne da stenosi significative (figura 2). Il successivo controllo elettrocardiografico al termine della coronarografia mostra la risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST e la consensuale risoluzione del blocco atrio-ventricolare (paziente in ritmo sinusale a 78 bpm, viene interrotta infusione di isoprenalina; figura 3). La paziente viene pertanto trasferita nell'UO di anestesia e rianimazione dove viene sottoposta a monitoraggio continuo elettrocardiografico e dei valori di saturazione arteriosa e prelievi ematici seriati per valutare i marker di necrosi miocardica, che rivelano

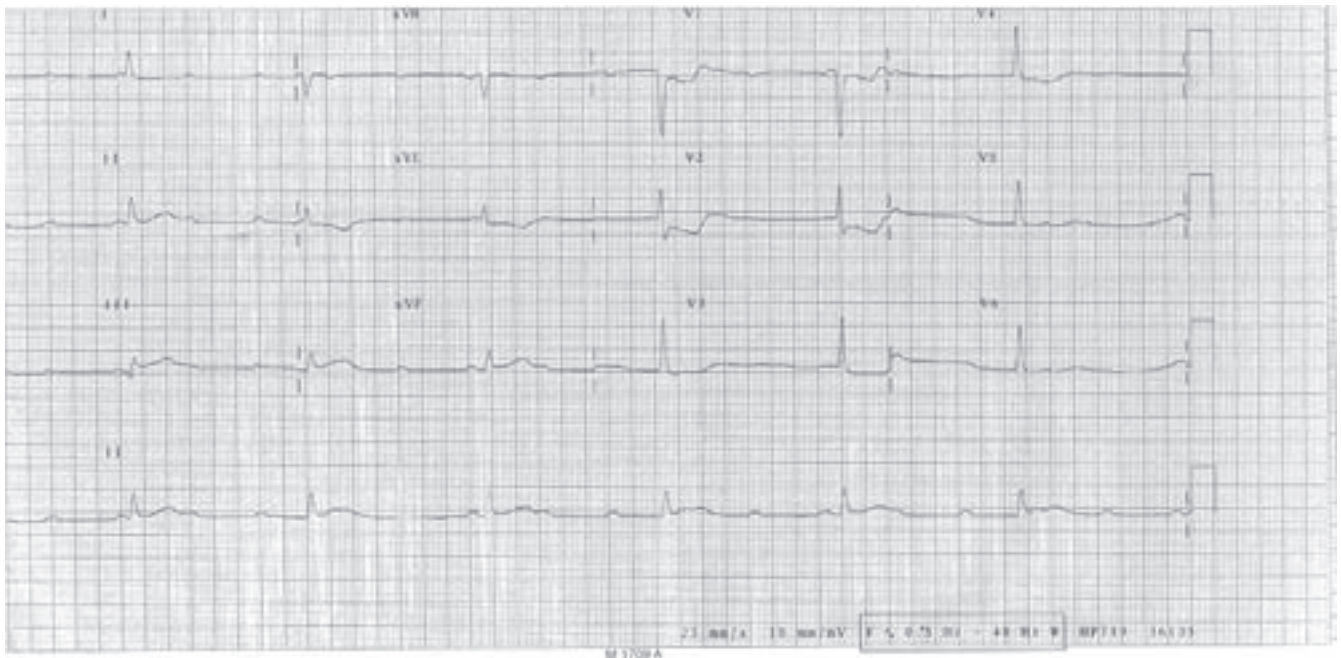


Figura 1 - ECG caso 3, sopraslivellamento ST-T in sede inferiore associato a BAV totale.



Figura 2 - Coronarovenicolografia: **a**, coronaria destra indenne da stenosi; **b**, Coronaria sinistra indenne da stenosi.

valori di troponina I lievemente sopra la norma. In seconda giornata si ha ripresa di respiro spontaneo e in assenza di complicanze la paziente viene estubata,

proseguendo il monitoraggio elettrocardiografico, della saturazione arteriosa e degli indici di necrosi miocardica. Regolare e privo di complicanze il successivo

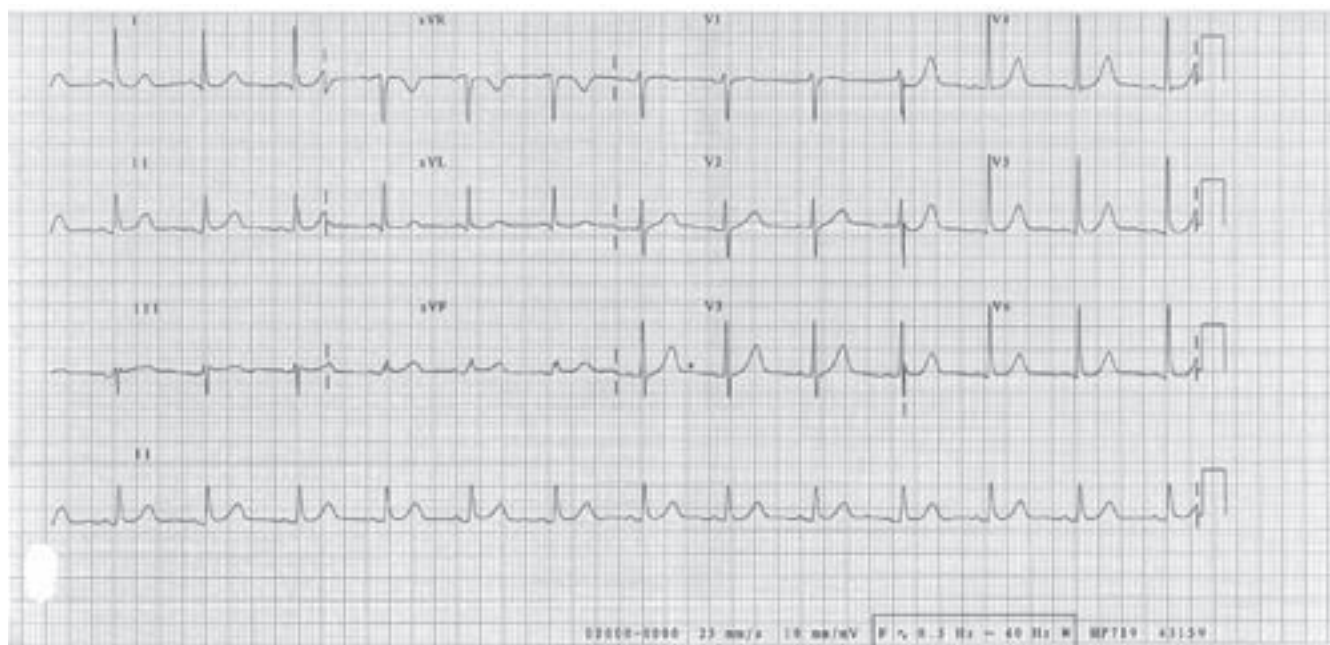


Figura 3 - Elettrocardiogramma postCVG, risoluzione del sopraslivellamento ST-T e normalizzazione della FC.

decorso clinico fino alla dimissione in quarta giornata. Al *follow-up* a tre mesi, la paziente mostra esame obiettivo nella norma; all'ECG ritmo sinusale a FC 78 bpm, non alterazioni ST-T; esami ematochimici nella norma; l'esame ecocardiografico mostra normale cinesi dei segmenti miocardici e una normale frazione di eiezione. L'esame ecodoppler dei tronchi sovraortici mostra esclusivamente alcuni segni di ispessimento medio intinale diffuso. Il monitoraggio delle 24h della pressione arteriosa ha dimostrato un'ipertensione arteriosa sisto-diastolica di grado lieve. Sulla scorta della sintomatologia clinica presentata dopo il consumo di un pasto a base di tonno, lo stesso consumato dalle figlie (casi 1 e 2), si pone diagnosi di sindrome sgombroide.

Caso 4

Uomo di 65 anni iperteso, diabetico, giunge al Pronto soccorso del nostro nosocomio lamentando dolore toracico. Riferisce l'insorgenza di nausea, vomito, cardiopalmo, tachipnea e astenia dopo ingestione di un pasto a base di tonno crudo. All'esame obiettivo il paziente presenta sudorazione profusa e *flushing* al volto. S'inizia somministrazione per via endovenosa di metilprednisolone. Sulla scorta dei sintomi similanginosi si richiede consulenza cardiologica presso la nostra UO. Viene effettuato il prelievo venoso per il dosaggio degli enzimi miocardiospecifici, che dà esito negativo. Il paziente esegue esame ecocardiografico che non mostra alcuna alterazione della cinesi miocardica. Esegue inoltre monitoraggio elettrocardiografico e per indici di necrosi miocardica a 4 e 8 ore che risulta negativo. Viene pertanto monitorato fino alla risoluzione della sintomatologia, che scompare senza complicanze qualche ora più tardi e infine dimesso asintomatico, con diagnosi di sindrome sgombroide e con l'indicazione a continuare la terapia steroidea per i tre giorni successivi.

Caso 5

Uomo di anni 56 giunge al Pronto soccorso del nostro ospedale sintomatico per forte astenia, cefalea e

sudorazione profusa insorta in seguito all'assunzione di tonno cotto. All'esame obiettivo il paziente presenta *rush* cutaneo al volto e al torace, ipotensione severa (PAS 60 mmHg) e SO₂ 90%. Lamenta dolore toracico irradiato alla spalla e al braccio sinistro. Vengono somministrati 250 mg di metilprednisolone e una fiala di clorfenamina per via endovenosa. Alla consulenza cardiologica viene effettuato ECG che evidenzia tachicardia sinusale con alterazioni aspecifiche ST-T. Per il persistere del senso di oppressione toracica, non sensibile alla digitopressione e agli atti del respiro, si ripetono due ECG in successione, nell'arco di pochi minuti. Essi evidenziano un progressivo sottoslivellamento del tratto ST in sede laterale e una progressiva bradicardizzazione per la comparsa di BAV avanzato. I valori di PAS si mantengono intorno a 50 mmHg. Vengono somministrate una fiala di adrenalina e una fiala di atropina endovena con immediata interruzione della bradiaritmia e ripristino del ritmo sinusale. Viene eseguito ulteriore ECG standard più derivazioni destre, che evidenzia tachicardia sinusale, sopraslivellamento del tratto ST in sede inferiore e nelle derivazioni destre e sottoslivellamento in sede anteriore. Si somministra eparina 4000 U.I., Flectadol 250 mg ev e dopamina in infusione continua (26 ml/h corrispondenti a 5 µg/kg/min in paziente di 70 kg circa). Dopo cinque minuti, relativa stabilizzazione emodinamica (PAO 90/60). L'episodio avvenuto in Pronto soccorso potrebbe essere imputabile a una fenomenologia vasospastica coinvolgente la coronaria destra; pertanto per la persistenza di precordialgia e la presenza all'ECG di sottoslivellamento del tratto ST in sede anteriore, associato a riscontro di troponina I di 0,259 ng/ml, si decide di eseguire CVG in urgenza che mostra una stenosi critica della discendente anteriore nel tratto medio con sovrapposta importante componente vasospastica (figura 4). Alla ventricolografia, si evidenzia ventricolo sinistro con ipocinesia anteriore e FE 50% circa. Si procede pertanto a impianto di stent metallico (VISION 2,75x18 mm espanso sino a 14 atm; figura 5). Da segnalare inoltre l'insorgenza in sala di emodinamica di un nuovo episodio ipotensivo marcato (PAS 70 mmHg), motivo per cui viene ripristinata l'infusione di dopamina e, nel sospetto

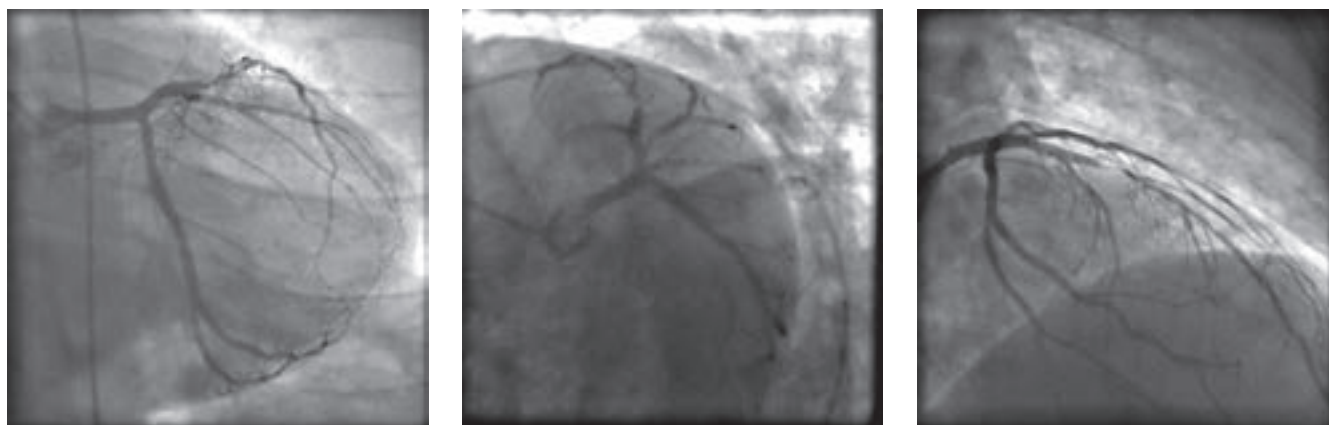


Figura 4 - Coronarografia: stenosi critica dell'arteria interventricolare anteriore media in tre proiezioni differenti.

di patogenesi anafilattica, viene somministrato 1g di metilprednisolone con successiva normalizzazione dei valori pressori. Viene dunque somministrato bolo di Abciximab, seguito da infusione secondo protocollo, carico di clopidogrel 600 mg e $\frac{1}{4}$ di fiala di morfina. S'inizia inoltre terapia con atorvastatina 80 mg, ASA 100 mg, clopidogrel 75 mg, ranitidina e amoxicillina ev. Regolare e privo di complicanze il successivo decorso

clinico. Il picco di troponina I raggiunto durante il ricovero è stato di 0,721 ng/ml, normalizzatasi alla dimissione. Il paziente viene pertanto dimesso con diagnosi di NSTEMI anteriore e contestuale sindrome sgombroide. Al *follow-up* eseguito a tre mesi sia l'esame obiettivo sia l'ECG eseguito erano nella norma e la valutazione ecocardiografica mostrava una normale cinesi e frazione di eiezione.

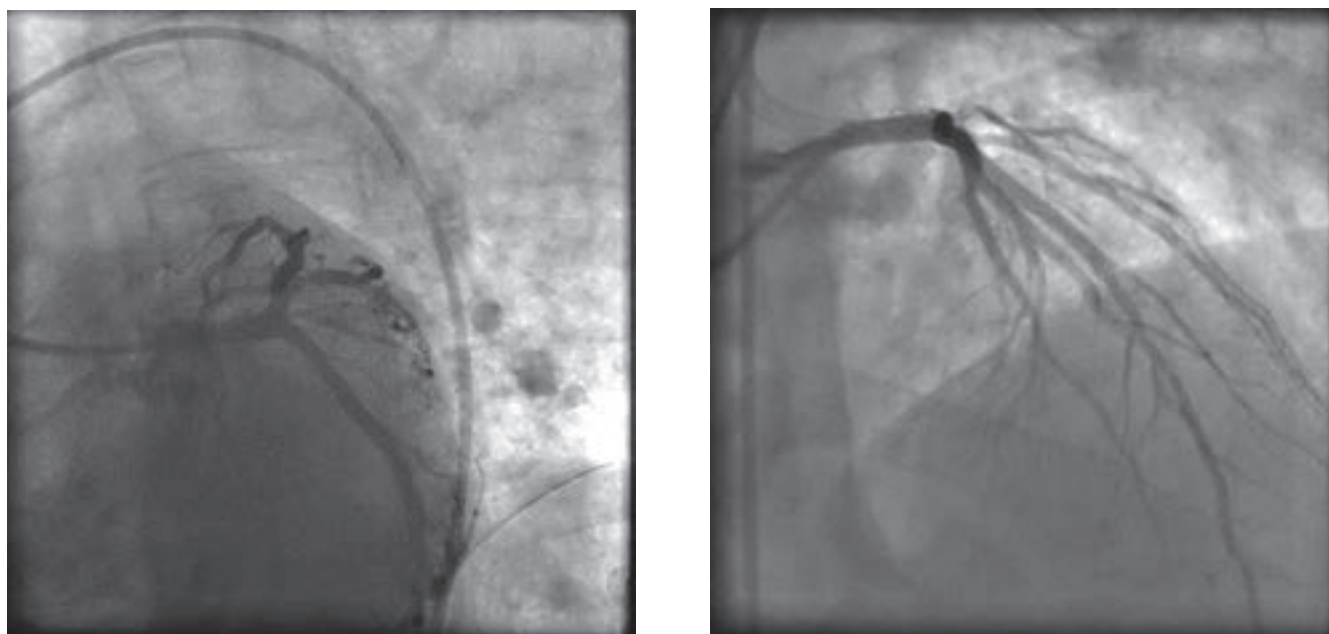


Figura 5 - Coronarografia: stenting diretto sull'arteria interventricolare anteriore media, con posizionamento di stent metallico Vision.

DISCUSSIONE

La sindrome sgombroide è una malattia tipicamente associata al consumo di pesce, rara in Europa. I sintomi si sviluppano rapidamente e assomigliano a una reazione allergica. Le specie ittiche più comunemente responsabili sono tonno, sgombero, aringhe e salmone^{28,31}. La maggior parte della letteratura suggerisce che i sintomi sono legati all'ingestione di ammine biogene, in particolare l'istamina. L'istamina è prodotta dalla decarbossilazione batterica dell'istidina, che è normalmente presente a livelli inferiori a 0,1 mg per 100 g di pesce³². L'attività dell'istidina decarbossilasi di alcuni microrganismi produce istamina e sostanze istamina-simili che provocano l'avvelenamento. Sono solitamente necessari circa 20-50 mg di istamina per 100 g di pesce per determinare avvelenamento. La produzione batterica d'istamina aumenta considerevolmente nel pesce conservato a temperature superiori a 4 °C già dopo 3-5 ore³³. L'acido urocanico, derivato dell'istidina, può essere considerato un altro fattore importante. L'acido Cis-urocanico è stato riconosciuto come un fattore stimolante per la degranolazione dei mastociti, con conseguente liberazione dell'istamina endogena e aumento della concentrazione totale di istamina nei tessuti dei pesci^{4,34}. I livelli sierici d'istamina e l'escrezione urinaria d'istamina sono elevati negli uomini con malattia acuta. L'HFP è considerata una malattia di origine alimentare atipica, perché i sintomi predominanti non interessano il tratto gastrointestinale³⁵, e il periodo di incubazione è relativamente breve (da pochi minuti ad alcune ore)³⁶. L'esordio dei sintomi avviene di solito 10-30 minuti dopo l'ingestione del pesce contaminato che si dice abbia un caratteristico sapore amaro piccante. Come nei casi clinici sopra riportati, i sintomi d'esordio comprendono: palpitazioni, vampate di calore, cefalea, nausea, ansia, astenia, eritema maculare diffuso, pallore, tachicardia, dispnea, ipotensione o ipertensione, dolore stenocardico e alterazioni elettrocardiografiche^{11,20,30,37}. La malattia è autolimitante e i sintomi di solito scompaiono entro 24 ore dall'esordio^{35,38}. La diagnosi è sostanzialmente clinica, si basa su un'attenta anamnesi del paziente circa la sua storia alimentare e può essere confermata misurando

i livelli d'istamina nel pesce^{35,39-40}. Inoltre è possibile effettuare il dosaggio della concentrazione plasmatica di istamina, tuttavia questo tipo di misurazione non è ampiamente disponibile nei laboratori clinici. La causa più probabile dell'intossicazione alimentare è rappresentata dalle tossine batteriche, anche se un'altra sostanza che potrebbe mimare la stessa sintomatologia clinica è la tossina gassosa (per esempio, monossido di carbonio)^{24,35,38,41}. Nel nostro lavoro abbiamo descritto cinque casi di pazienti che si sono presentati presso la nostra Unità operativa di Cardiologia per la comparsa di eritema pruriginoso diffuso, sudorazione profusa, vampate di calore, e dolore stenocardico poco tempo dopo aver consumato un pasto a base di tonno fresco o cotto. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita cardiologica e a esame elettrocardiografico che è risultato nella norma in tre pazienti (casi 1, 2 e 4), mentre negli altri due pazienti (casi 3 e 5) l'ECG ha mostrato segni di ischemia miocardica suggestivi di infarto miocardico associati a incremento dei livelli plasmatici di troponina I. Questi due pazienti sono stati sottoposti a CVG, che è risultata normale in un paziente (caso 3) confermando che le alterazioni ECG e la sintomatologia anginosi erano dovute all'effetto vasocostrittore dell'istamina e alla profonda ipotensione; invece nell'altro paziente (caso 5) ha evidenziato una coronaropatia critica monovasale sottoposta ad angioplastica con impianto di stent (probabile episodio di vasospasmo indotto dall'assunzione di tonno, associato a stenosi critica). Nel nostro caso il consumo del pesce ha probabilmente indotto sia una reazione vasospastica a livello di un'arteria priva di stenosi emodinamicamente significative, sia una destabilizzazione della placca aterosclerotica pre-esistente così da considerare l'angioplastica e la terapia antiaggregante come migliore opzione terapeutica (Teoria di Kounis). Dopo il trattamento con somministrazione di fluidi per via endovenosa, antistaminici, corticosteroidi, betabloccanti e calcioantagonisti la sintomatologia soggettiva e le alterazioni ECG sono regredite. È stata discussa l'HFP, non rara ma poco conosciuta, con l'intento di segnalarla all'attenzione del medico di medicina d'urgenza affinché la tenga sempre presente nella diagnosi differenziale delle forme di sospetta

allergia alimentare e soprattutto per le possibili e gravi complicanze acute che l'HFP può determinare se non riconosciuta e trattata adeguatamente. L'HFP deve essere differenziata dalle reazioni allergiche ai pesci, soprattutto quando è colpita soltanto una persona all'interno di un gruppo che ha consumato lo stesso pasto^{24,35,38,41-42}. Il trattamento farmacologico si avvale dell'uso di antistaminici e corticosteroidi, solitamente sufficienti a risolvere la sintomatologia. In casi gravi si possono verificare orticaria e broncospasmo, ma la mortalità è rara⁴³⁻⁴⁴. Nei casi di complicanze che coinvolgono l'apparato respiratorio e/o cardiocircolatorio, la terapia è mirata a dare un adeguato supporto per normalizzare i parametri vitali eventualmente compromessi (somministrando inotropi come nel nostro caso 5 o mediante ventilazione invasiva come nel nostro caso 3). L'avvelenamento da sgombroide può essere prevenuto mantenendo il pesce (fresco o in lattina aperta) refrigerato e facendo in modo che il pesce che è stato conservato per diversi giorni in contenitori aperti non venga consumato. Le tossine che causano l'intossicazione sgombroide sono stabili al calore⁴⁵, quindi la cottura del pesce contaminato non riduce il rischio di malattia. Può darsi che molti episodi siano attribuiti alla diversa sensibilità al cibo e i numeri riportati possono non riflettere la reale incidenza di questa condizione. L'incidenza è infatti difficile da stabilire dal momento che solo epidemie di grandi dimensioni tendono a essere segnalate in modo sistematico⁴⁶. È importante riconoscere la sindrome come un'intossicazione, piuttosto che come una reazione allergica, in modo che possa essere identificata la fonte della tossina, per indagare dove il pesce è stato cucinato (in uno spazio aperto o in uno spazio chiuso) e per escludere la possibilità di una concomitante intossicazione da monossido di carbonio, che richiederebbe il trasferimento del paziente a una struttura ospedaliera dotata di una camera iperbarica.

Bibliografia

I. Alini DA, Bassoni MS, Biancardi M, Magnani V, Martinotti RG. The scombroid syndrome (Histamine Fish Poisoning): a review. Webzine Sanità pubblica Veterinaria, 2006.

- Kaliner M, Sigler R, Summers R, Shemhamer JH. Effects of infused histamine: analysis of the effects of H1 and H2 histamine receptor antagonists on cardiovascular and pulmonary responses. *Journal of allergy and Clinical Immunology*, 1981; 68 (5): 365-71.
- Vigorito C, Poto S, Picotti GB, Triggiani M, Marone G. Effect of activation of the H1 receptor on coronary hemodynamics in man. *Circulation* 1986; 73: 1175-82.
- Arnold SH, Brown WD. Histamine toxicity from fish products. *Adv Food Res*, 1978; 34: 113-54.
- Giaccone V, Castellani P, Sigovini G, Antonetti P. Irregolare distribuzione di istamina nella muscolatura di tonni interi. *Atti S.I.S.v.E.T. LVII*, 2000; 375-6.
- Stryer L. *Biochemistry*. San Francisco (CA): W.H. Freeman, 1981.
- Baranowsky JD. Low temperature production of urocanic acid by spoilage bacteria isolated from mahi-mahi (*Coriphaena hippurus*). *Appl Environ Microbiol*, 1985; 50(2): 546-7.
- Mackie IM, Fernandez-Salguero J. Histidine metabolism in fish. Urocanic acid in mackerel (*Scomber scombrus*). *J Sci Food Agric*, 1977; 28: 935-40.
- Rice SL, Eitenmiller RR, Koehler PE. Biologically active amines in food: a review. *J Milk Food Technol*, 1976; 39 (5): 353-8.
- Emborg J, Dalgaard P. Formation of histamine and biogenic amines in cold-smoked Tuna: an investigation of psychotolerant bacterial from samples implicated in cases of histamine fish poisoning. *J. Food Prot*, 2006; 69(4): 897-906.
- Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *Int J. Food Microbiol*, 2000; 30: 1-37.
- Taylor SL. Monograph on histamine poisoning. In *Codex Alimentarius Commission, FAO/WHO, Rome*. 19th session of the Codex Committee on food Hygiene, Washington DC, 26-30 september 1983.
- Bjeldanes LF, Schultz DE, Morris MM. On the aethiology of scombroid poisoning: cadaverine potentiation of histamine toxicity in guinea-pig. *Fd Cosmet. Toxicol*, 1978; 16: 157-9.
- Lehane LM, Olley J. Histamine (scombroid) fish poisoning. A review in a risk-assessment framework. *National Office of Animal and Plant Health*, Canberra, 1999.
- Lehane LM, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *Int J Food Microbiol*, 2000; 58: 1-37.
- Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration. FDA and EPA guidance levels. In *Fish and fishery products hazards and controls guide*, 2nd ed., 1998.
- Bartholomew BA, Berry PR, Rodhouse JC, Gilbert RJ. Scombrototoxic fish poisoning in Britain: features of over 250 suspected incidents from 1976 to 1986. *Epidemiol Infect.*, 1987; 99: 775-82.
- Giessner B, Hokama Y, Isto S. Scombrototoxic-like following the ingestion of smoked salmon that demonstrated low histamine levels and high toxicity on mouse bioassay. *Clin Infect Dis*, 1996; 23: 1316-8.
- Motil KJ, Scrimshaw NS. The role of exogenous histamine in scombroid poisoning. *Toxicol Lett*, 1979; 3: 219-23.
- Sanchez-Guerrero IM, Vidal JB, Escudero AI. Scombroid fish poisoning: a potentially life-threatening allergic-like reaction. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 100: 433-4.
- Bassoni MS, Biancardi M, Magnani V, Alini D, Martinotti RG. Ischemia miocardica estesa conseguente a sindrome sgombroide. *Emergency Care Journal*, 2006; 4: 14-9.
- Chin KW, Garriga MM, Metcalfe DD. The histamine content of oriental foods. *Food Chem Toxicol*, 1989; 27(5):283-7.
- Shalaby R. Significance of biogenic amines to food safety and human health. *Food Res Int*, 1996; 29(7): 675-90.
- Predy G, Honish L, Hohn W, Jones S. Was it something she ate? Case report and discussion of scombroid poisoning. *Can Med. Assoc J*, 2003; 168(5): 587-8.

25. Lanza V, Pignataro A, De Michele P, et al. "Sindrome sgombroide": descrizione di due casi clinici di particolare gravità. *ESIA Italia*, 1996;1 (3).
26. Emborg J, Dalgaard P. Formation of histamine and biogenic amines in cold-smoked tuna: an investigation of psychrotolerant bacteria from samples implicated in cases of histamine fish poisoning. *J Food Prot*, 2006; 69 (4): 897-906.
27. Iannuzzi M, D'Ignazio N, Bressy L, De Sio A. Severe scombroid fish poisoning syndrome requiring aggressive fluid resuscitation in the emergency department: two case reports. *Minerva anestesologica*, 2007; 73: 481-3.
28. Perkins RA, Morgan SS. Poisoning envenomation, and trauma from marine creatures. *Am Fam Physician*, 2004; 69: 885-90.
29. MMWR 2000. Scombroid fish poisoning- Pennsylvania, 1998; 49(18): 398-400.
30. Specht D. Scombroid fish poisoning. *J Emerg Nurs* 1998; 24: 118-9.
31. Illness associated with seafood. *Can Commun Dis Rep* 1992; 18: 19-23.
32. Chin J (ed). *Control of communicable diseases manual*. 17th ed. Washington: American Public Health Association; 2000.
33. Taylor SL, Stratton JE, Nordlee JA. Histamine poisoning (scombroid fish poisoning): an allergy-like intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989; 27: 225-40.
34. Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *Int J Food Microbiol* 2000; 58: 1-37.
35. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ II. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med*, 1991; 324: 716-20.
36. Hughes JM, Potter ME. Scombroid-fish poisoning. From pathogenesis to prevention. *N Engl J Med*, 1991; 324: 766-8.
37. Rosen P, Baker F, Barkin R, et al. *Emergency Medicine*. St. Louis: Mosby, 1988: 1503.
38. Grant IC. Ichthysarcotoxism: poisoning by edible fish. *J Accid Emerg Med*, 1997; 14: 246-51.
39. Tsai YH, Kung HF, Lee TM, et al. Histamine related hygienic qualities and bacteria found in popular commercial scombroid fish fillets in Taiwan. *J Food Prot* 2004; 67: 407-12.
40. Sommel EW, Watten MR. Marine neurotoxins: ingestible toxins. *Curr Treat Options Neurol*, 2004; 6: 105-14.
41. Dickinson G. Scombroid fish poisoning syndrome. *Ann Emerg Med*, 1982; 11: 487-9.
42. Guly HR, Grant IC. Case of the month: Lesson of the week: don't forget scombroid. *Emerg Med J*, 2006; 23: 955-8.
43. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.
44. Blakeley ML. Scombroid poisoning: prompt resolution of symptoms with cimetidine. *Ann Emerg Med*, 1983; 12:104-6.
45. McInerney J, Sahgal P, Vogel M, Rahn E, Jonas E. Scombroid poisoning. *Ann Emerg Med*, 1996; 28: 235-8.
46. Lerke PA, Werner SB, Taylor SL, et al. Scombroid poisoning-report of an outbreak. *West J Med*, 1978; 129: 381.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Davide Piraino

E-mail: pirainod@libero.it

Blocco di branca destra in battiti alternati in corso di fibrillazione atriale. Qual è il meccanismo?

*Right bundle branch block on alternate beats during atrial fibrillation.
By what mechanism?*

Vincenzo Carbone¹, Gemino Montera², Viviana Ribuffo³

¹Arca Campania, ²ARCA Piemonte, ³Istituto di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Modena e Reggio Emilia

Il tracciato mostrato nella figura 1 è stato registrato a una paziente di 67 anni affetta da broncopneumopatia cronica ostruttiva, ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale permanente. L'elettrocardiogramma (ECG) mostra un'aritmia da fibrillazione atriale con frequenza ventricolare media pari a 130 cicli/minuto. I numeri al di sopra della striscia indicano i complessi QRS in ordine sequenziale. È presente un blocco di branca destra (BBD) intermittente, espressione di conduzione ventricolare fasica aberrante. In numerose occasioni il disturbo di conduzione intraventricolare si presenta in battiti alternati (complessi QRS con morfologia e durata normali o pressoché normali si alternano regolarmente a complessi con le caratteristiche morfologiche del blocco completo di branca destra). Ciò risulta evidente nei battiti da 1 a 6, in quelli da 11 a 15 e in quelli da 16 a 21. In queste sequenze l'aberranza si esprime in modalità alternante (BBD 2:1) nonostante in molte occasioni i cicli R-R rimangano sostanzialmente costanti.

Nel presente articolo i complessi definiti "stretti" sono solitamente caratterizzati da un lieve ritardo destro, che è entità modicamente variabile secondo un modello ciclo-dipendente.

La figura 2 illustra la sola derivazione V1 con indicazione degli intervalli R-R in centesimi di secondo. Si

può, così, rilevare che i complessi da 11 a 15 esprimono un BBD alternante pur giungendo al termine di cicli praticamente identici (tra 42 e 45). Allo stesso modo, nell'ultima sezione del tracciato intervalli R-R di 33-38 centesimi di secondo esitano, alternativamente, in una conduzione intraventricolare pressoché normale e in un BBD completo.

È possibile affermare, quindi, che una volta iniziata l'aberranza tende quasi invariabilmente a perpetuarsi in forma alternante, sempre che la durata degli intervalli R-R resti contenuta entro un *range* ristretto. Solo a seguito di significativi prolungamenti del ciclo cardiaco l'alternanza di conduzione s'interrompe temporaneamente (complessi 2, 7, 10 e 16), per poi esprimersi con una nuova sequenza di BBD 2:1 quando la risposta ventricolare ritorna relativamente elevata e regolare. Nella parte iniziale del tracciato (complessi da 2 a 6), poi, si osserva una casuale distribuzione bigemina dei complessi QRS: in questa circostanza il comportamento della conduzione è paradossale, poiché impulsi relativamente tardivi (46-47 centesimi di secondo) vanno incontro a conduzione aberrante, mentre impulsi molto più precoci (34-38) esitano in complessi stretti. Le osservazioni di cui sopra sembrano suggerire che alle frequenze ventricolari più elevate non esista un rapporto coerente e prevedibile tra la durata del ciclo



Figura 1 - I numeri sopra la striscia di ECG indicano i complessi QRS in successione.

cardiaco e la modalità di conduzione intraventricolare, dato che:

- talora cicli lunghi si concludono con un BBD mentre cicli molto più brevi sono chiusi da un complesso stretto;
- a parità di intervallo R-R, un impulso di fibrillazione atriale può esitare tanto in un complesso stretto quanto in un QRS con BBD completo.

Oltre a quanto descritto in relazione alle fasi di aberranza in battiti alternati, svariate altre osservazioni supportano quest'ultima affermazione. Per esempio, i battiti 9 e 14, che chiudono cicli di 42 e 43 centesimi di secondo, hanno morfologia da BBD completo, mentre i complessi 15 e 18, che intervengono al termine di intervalli R-R di pari durata, mostrano solo un lieve grado di ritardo destro. Allo stesso modo, un ciclo R-R di 34 centesimi di secondo si conclude con un QRS stretto (battito 6), mentre un ciclo di 33 centesimi di secondo termina con un BBD (battito 19).

La discussione che segue è finalizzata al chiarimento del comportamento paradossale della conduzione

intraventricolare e alla comprensione del meccanismo attraverso il quale l'aberranza si presenta sovente in battiti alternati.

MECCANISMI ELETTROFISIOLOGICI IMPLICATI NELLA PATOGENESI DELL'ABERRANZA VENTRICOLARE ALTERNANTE

L'elettrogenesi dei blocchi di branca 2:1 è stata elegantemente trattata da Nau et al. nel 1983¹. Gli Autori hanno descritto tre possibili meccanismi alla base dei blocchi intraventricolari che si esprimono in battiti alternati in presenza di cicli cardiaci costanti (figura 3):

- blocco in fase 3 bidirezionale. Quando il periodo refrattario della branca interessata è più lungo di un ciclo R-R ma più breve della somma di due cicli R-R, un impulso condotto con normale modalità dà inizio al periodo refrattario in entrambe le branche.

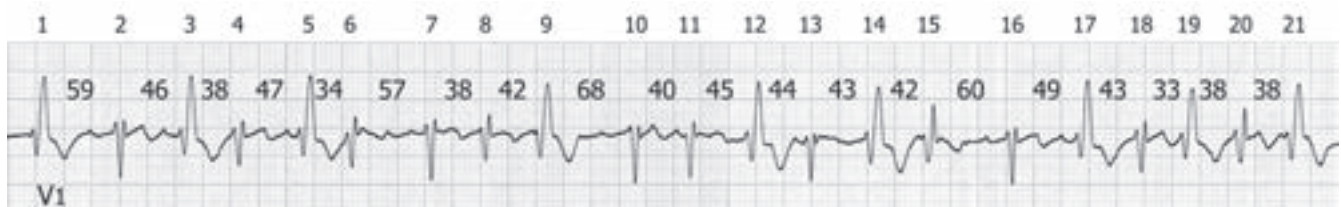


Figura 2 - Derivazione V1. I numeri sul tracciato indicano gli intervalli R-R, espressi in centesimi di secondo.

L'impulso successivo incontra, così, la refrattarietà della branca lesa, per cui vi si blocca e viene condotto unicamente dalla branca integra. Poiché il fronte di depolarizzazione non è in grado di attivare in via retrograda la branca bloccata in direzione anterograda, il periodo refrattario di questa si esaurisce prima dell'arrivo dell'impulso sopraventricolare seguente, che, pertanto, va incontro nuovamente a una normale conduzione intraventricolare²⁻⁴ (figura 3a);

- blocco in fase 3 unidirezionale (anterogrado) associato al fenomeno del *linking* e a conduzione supernormale. Se nel contesto del prolungato periodo refrattario di una branca è presente una breve fase di transitorio miglioramento della capacità conduttiva (conduzione supernormale)⁵⁻⁹, è possibile che, per cicli cardiaci appropriati e costanti, impulsi di origine sopraventricolare vi incidano in sequenza alternante durante tale fase (così originando complessi QRS di normale morfologia) e durante il periodo di refrattarietà (dando luogo a complessi aberranti). Ciò si verifica solo se in corso di blocco

anterogrado la branca interessata viene tardivamente retroattivata, per via transettale, dall'impulso che proviene dalla branca controlaterale (*linking*)¹⁰⁻¹². Questo meccanismo occulto sposta a destra, nella scala temporale, il periodo refrattario della branca bloccata, in modo che l'impulso sinusale seguente cada durante la fase di conduzione supernormale ed esiti, così, in un complesso stretto^{5,13}. L'attivazione sincrona delle due branche ricolloca a sinistra il periodo refrattario della branca che è sede del blocco funzionale, per cui l'impulso che interviene dopo il complesso stretto, pur rimanendo invariata la frequenza cardiaca, cade al di là della fase di conduzione supernormale ed esita nuovamente in conduzione aberrante^{1,14-15} (figura 3b);

- blocco in fase 4 unidirezionale (anterogrado) con *linking*. In questo caso l'aberranza è determinata dall'accelerazione della depolarizzazione diastolica spontanea che ha luogo nelle cellule *pacemaker* latenti appartenenti alla branca interessata. Dopo un determinato intervallo critico dalla precedente attivazione, l'area di blocco raggiunge un potenziale



Figura 3 - Rappresentazione schematica dei possibili meccanismi implicati nella genesi di un blocco di branca in battiti alternati. Le barre orizzontali indicano i periodi refrattari delle branche destra (BD) e sinistra (BS). Le linee oblique tratteggiate esprimono il passaggio transettale occulto dell'impulso dalla branca integra alla branca funzionalmente interrotta (*linking*); **a**, in questa sezione tale passaggio non avviene (blocco di branca bidirezionale); **b**, l'area grigia all'interno del periodo refrattario della BD indica la fase di conduzione supernormale; **c**, il periodo refrattario tardivo della BD rappresenta il potenziale di protezione. In **a** e **b** l'aberranza è indotta da un aumento della frequenza cardiaca (blocco in fase 3 o tachicardia-dipendente); in **c** la conduzione aberrante consegue a una riduzione di frequenza (blocco in fase 4 o bradicardia-dipendente).

transmembrana talmente basso (il cosiddetto potenziale di protezione) da risultare ineccitabile e incapace di condurre uno stimolo. Pertanto, impulsi sufficientemente tardivi da cadere durante il *potenziale di protezione* esitano in conduzione aberrante¹⁶⁻¹⁷. Il fenomeno del *linking* che si verifica in occasione dei battiti aberranti pospone il periodo refrattario della branca bloccata¹⁰⁻¹², cosicché l'impulso successivo, a parità di ciclo R-R, interviene prima che si sviluppi il potenziale di protezione e viene condotto con normale modalità. La depolarizzazione simultanea delle due branche anticipa il potenziale di protezione della branca affetta, per cui l'impulso che segue il complesso stretto va nuovamente incontro a conduzione aberrante, pur rimanendo invariata la frequenza cardiaca^{1,3-4,18} (figura 3c).

È immediatamente evidente che il meccanismo descritto al terzo punto non è proponibile, poiché il blocco in fase 4 (o bradicardia-dipendente) interviene solo al termine di cicli R-R relativamente lunghi (di solito ≥ 1 secondo)¹⁶⁻¹⁷, mentre nel caso qui presentato il BBD si manifesta dopo cicli assai brevi (compresi tra 33 e 49 centesimi di secondo) per scomparire a seguito di intervalli relativamente lunghi (tra 57 e 68 centesimi di secondo). Si tratta, in altri termini, di un'aberranza in fase 3 (o tachicardia-dipendente)¹⁸. La discussione diagnostico-differenziale rimane, così, circoscritta ai primi due meccanismi descritti (sezioni a e b della figura 3).

Il riscontro di due complessi stretti in successione separati da brevi intervalli R-R (ciclo 7-8, 38 centesimi di secondo; ciclo 10-11, 40 centesimi di secondo) depone a sfavore della tesi del BBD 2:1 da blocco bidirezionale¹⁻⁴, illustrata nella figura 3b. Tale osservazione acquista ancora maggior consistenza se si considera che in entrambi i casi il primo complesso stretto conclude un lungo ciclo R-R (rispettivamente 57 e 68 centesimi di secondo), una circostanza che dovrebbe favorire la conduzione aberrante nei battiti 8 e 11, per effetto del prolungamento del periodo refrattario della branca destra generato dal lungo intervallo ventricolare precedente¹⁹.

Morfologia dei complessi QRS e durata dei cicli R-R

A parte le considerazioni diagnostico-differenziali sopra esposte, però, la definitiva comprensione dei meccanismi implicati nell'elettrogenesi dell'aritmia scaturisce solo dall'analisi accurata della relazione intercorrente tra morfologia dei complessi QRS e durata dei cicli R-R precedenti. Tale relazione viene illustrata nella figura 4, ove i cerchi pieni indicano i complessi con morfologia da BBD, mentre quelli vuoti rappresentano i complessi stretti. La relazione ciclo precedente/conduzione intraventricolare è raffigurata in funzione della morfologia (BBD o "stretta") del primo QRS del ciclo R-R considerato.

Dal diagramma (sezione inferiore) si può immediatamente rilevare che, nell'ambito dei cicli registrati, un complesso largo è sempre seguito da uno stretto, indipendentemente dalla durata dell'intervallo R-R che precede. Va osservato, tuttavia, che in questo tracciato figurano solo cicli ventricolari brevi (tra 34 e 44) o lunghi (59 e 68), mentre mancano del tutto cicli R-R di durata intermedia. Quando, per contro, l'intervallo R-R ha inizio con un complesso stretto (sezione superiore del grafico), la conduzione dell'impulso successivo mostra un comportamento sostanzialmente "bifasico": complessi tardivi (57 e 60) sono stretti, mentre complessi più precoci (tra 33 e 49) esprimono, con poche eccezioni, una configurazione da BBD completo.

La linea tratteggiata verticale nella sezione superiore della figura 4 demarca il confine, nell'ambito dei cicli che iniziano con un QRS stretto, tra quelli che si completano con un altro complesso stretto (cicli lunghi) e quelli che si concludono con un QRS largo (cicli brevi). Due sole eccezioni sono rappresentate dai complessi 8 e 11, che giungono al termine di cicli di 38 e 40 centesimi di secondo, rispettivamente, e sono stretti, nonostante la quasi totalità degli intervalli R-R di durata sovrapponibile sia conclusa da QRS con morfologia da BBD.

Un dato rilevante evidenziato nella figura 4 è l'esistenza di un *overlapping* tra gli intervalli R-R che si concludono con complessi larghi e quelli che terminano con QRS stretti. La zona di *overlapping*,

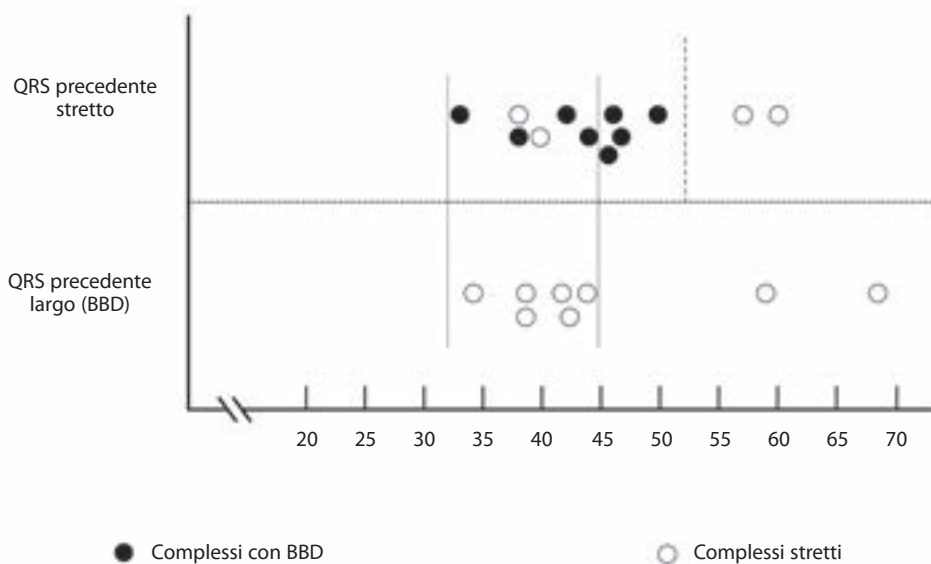


Figura 4 - Relazione tra conduzione intraventricolare e durata del ciclo cardiaco, a seconda che il primo complesso del ciclo sia stretto (sezione superiore) o largo (sezione inferiore). Cerchi pieni: QRS con morfologia da BBD completo. Cerchi vuoti: QRS stretti.

segnalata dalle due linee punteggiate verticali, indica che nell'ambito del *range* d'intervalli R-R compreso tra 33 e 45 centesimi di secondo la modalità di conduzione intraventricolare del secondo impulso del ciclo è determinata dalla conduzione del primo impulso: un complesso è stretto quando viene preceduto da un QRS largo; viceversa, un complesso è largo (a parte le due eccezioni segnalate), quando il QRS che precede è stretto. L'osservazione per cui alle frequenze ventricolari più elevate la conduzione di un impulso dipende unicamente dalla modalità di conduzione dell'impulso precedente indica in modo inequivocabile l'intervento del fenomeno del *linking* applicato al blocco in fase 3¹⁰⁻¹², già descritto nel commento alla sezione b della figura 3. Un altro elemento di grande interesse che emerge dall'osservazione della figura 4 è il fenomeno paradossale per cui, pur nel contesto di un blocco tachicardia-dipendente, impulsi molto precoci (tra 33 e 45) sono condotti quasi normalmente, mentre impulsi appena più tardivi (tra 46 e 50) esitano in aberranza di alto grado. Quest'apparente paradosso trova spiegazione nel fatto che i QRS marcatamente prematuri risultano stretti solo quando sono preceduti da un complesso largo; al contrario, i QRS aberranti seguono invariabilmente un complesso stretto, anche quando chiudono cicli R-R relativamente lunghi.

L'insieme di queste osservazioni indica che il meccanismo responsabile dell'aberranza in battiti alternati è la conduzione supernormale nella branca destra, resa possibile dal fenomeno del *linking*¹²⁻¹⁵.

L'interpretazione della genesi del disturbo conduttivo è rappresentata schematicamente nel diagramma della figura 5. In occasione di ogni impulso condotto con aberranza, la branca destra viene tardivamente retroattivata dall'impulso che proviene dalla branca sinistra. Questo fenomeno (*linking*) provoca la posticipazione del periodo refrattario della branca destra e, con questo, della fase di supernormalità che vi si esprime in una fase molto precoce (area grigia sfumata nella barra orizzontale BD). Così l'impulso successivo, a parità di ciclo R-R, cade nella fase supernormale dando esito a un complesso stretto. A questo punto il periodo refrattario della branca destra è stato allineato temporalmente a quello della branca sinistra, per cui la finestra di supernormalità risulta nuovamente troppo precoce per consentire all'impulso seguente di coincidere con essa. Il risultato è una nuova conduzione aberrante e la ripetizione dei fenomeni appena descritti. In presenza di una fase di conduzione supernormale, il meccanismo del *linking* del blocco in fase 3 favorisce la caduta dell'impulso sopraventricolare durante questo periodo di migliorata capacità conduttiva, che a causa

Figura 5 - Diagramma schematico che illustra il meccanismo del blocco di branca destra alternante nell'ECG presentato. L'area scura sfumata all'interno del periodo refrattario della branca destra rappresenta la fase di conduzione supernormale. La sfumatura dei grigi indica che l'azione facilitante sulla conduzione non è uniforme, ma va progressivamente accentuandosi prima di cessare del tutto. Le linee oblique tratteggiate esprimono il fenomeno del *linking*. Nella sezione superiore il quinto QRS (il battito 15 dell'intera striscia) è più aberrante degli altri complessi stretti perché l'impulso cade in una zona più precoce della fase di supernormalità. La sezione inferiore illustra il meccanismo dell'inattesa normalità della conduzione nel quinto e nell'ottavo battito (corrispondenti, rispettivamente, ai complessi 8 e 11 del tracciato).



della sua marcata precocità resterebbe, altrimenti, totalmente occulto. Ciò spiega perché la conduzione supernormale non può avvenire in un rapporto 1:1, dato che la sua manifestazione necessita del *linking*, che ha luogo solo quando l'impulso precedente va incontro a un blocco di branca funzionale unidirezionale^{1,5}. Così, la sequenza di eventi illustrata nella figura 5 (blocco in fase 3 → *linking* → conduzione supernormale → blocco in fase 3) rende la fase di conduzione supernormale una sorta di bersaglio mobile, che viene centrato dagli impulsi sopraventricolari solo quando questi intervengono dopo un battito aberrante, cioè un complesso su due^{1,5,14-15}.

Nel diagramma inferiore della figura 5 viene interpretata la conduzione inaspettatamente normale nei battiti 8 e 11, i quali seguono complessi stretti dopo intervalli (38 e 40) che nella stragrande maggioranza dei casi danno origine a conduzione aberrante. Come

già osservato, entrambi questi battiti chiudono cicli R-R lunghi (rispettivamente 57 e 68). È stato dimostrato⁵ che l'allungamento dell'intervallo R-R provoca, nel ciclo immediatamente seguente, il prolungamento del periodo refrattario delle vie di conduzione sottostanti e la posticipazione con aumento di durata della fase di conduzione supernormale. Questo fenomeno fa sì che l'impulso sopraventricolare successivo, sebbene non preceduto da un complesso largo e non più prematuro di altri impulsi che esitano in conduzione aberrante, riesca comunque a cadere durante la fase di supernormalità della branca coinvolta, generando un complesso stretto.

Bibliografia

1. Nau GJ, Elizari MV, Rosenbaum MB: The different varieties of 2:1 bundle branch block. p. 488. In Rosenbaum MB, Elizari MV (eds):

- Frontiers in Cardiac Electrophysiology. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1983.
2. Shinde R, Carbone V, Shinde S, Oreto G. Right bundle branch block on alternate beats during acute pulmonary embolism. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2011; 16 (3): 311-4.
 3. Cohen HC, D'Cruz I, Arbel ER, Langendorf R, Pick A. Tachycardia and bradycardia-dependent bundle branch block alternans. *Clinical observations*. *Circulation*, 1977; 55(2): 242-6.
 4. Cohen HC, D'Cruz IA, Pick A. Effects of stable and changing rates and premature ventricular beats on transient tachycardia-, pseudobradycardia-, and bradycardia-dependent bundle branch block alternans. *J Electrocardiol*, 1979; 12: 151-6.
 5. Levi RJ, Salerno JA, Nau GJ, Elizari MV, Rosenbaum MB. A reappraisal of supernormal conduction. p. 427. In MB Rosenbaum, MV Elizari (eds): *Frontiers in Cardiac Electrophysiology*. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1983.
 6. Klein HO, Di Segni E, Kaplinsky E, Schamroth L. The supernormal phase of intraventricular conduction: normalization of intraventricular conduction of premature atrial beats. *J Electrocardiol*, 1982; 15: 89-97.
 7. Oreto G. Conduzione supernormale. p. 262. In Oreto G (ed): *I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'Elettrocardiogramma di superficie*. Torino: Centro Scientifico, 1997.
 8. Oreto G, Smeets JLRM, Rodriguez LM, Timmermans C, Wellens HJ. Supernormal conduction in the left bundle branch. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994; 5: 345-9.
 9. Katoh T, Kinoshita S, Tsujimura Y, Sasaki Y, Oyama Y. Tachycardia-dependent right bundle branch block with supernormal conduction. *Clin Cardiol*, 2000; 22: 59-62.
 10. Lehmann MH, Denker S, Mahmud R, Addas A, Akhtar M. Linking: a dynamic electrophysiologic phenomenon in macroreentry circuits. *Circulation*, 1985; 71: 254-65.
 11. Parameswaran R, Monheit R, Goldberg H. Aberrant conduction due to retrograde activation of the right bundle branch. *J Electrocardiol*, 1970; 3: 173-5.
 12. Oreto G. Il linking. p. 279. In Oreto G (ed): *I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'Elettrocardiogramma di superficie*. Torino: Centro Scientifico, 1997.
 13. Luzzza F, Oreto G, Donato A, Satullo G, Scimone IM. Supernormal conduction in the left bundle branch unmasked by the linking phenomenon. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1992; 15(9): 1248-52.
 14. Luzzza F, Consolo A, Oreto G. Bundle branch block in alternate beats: the role of supernormal and concealed bundle branch conduction. *Heart Lung*, 1995; 24: 312-4.
 15. Carbone V, Carej S, Calabrò MP. Bundle branch block on alternate beats during atrial fibrillation. *J Electrocardiol*, 2004; 37: 67-72.
 16. Massumi RA. Bradycardia-dependent bundle branch block. A critique and proposed criteria. *Circulation*, 1968; 38: 1066-73.
 17. Schamroth L. Blocco bradicardia-dipendente. p. 371. In Schamroth L (ed): *I Disordini del Ritmo Cardiaco*. Roma: Marrapese, 1981.
 18. Carbone V, Tedesco MA. Bundle branch block on alternate beats: by what mechanism? *J Electrocardiol*, 2002; 35: 147-52.
 19. Singer DH, Cohen H. Aberranza: aspetti elettrofisiologici e correlazioni cliniche. p. 235. In: WJ Mandel. *Aritmie cardiache. Meccanismi, diagnosi, trattamento*. Roma: Società Editrice Universo, 1985.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone

Via Ceschelli traversa Torino, 8/3

80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)

E-mail: vcarbone@cardionet.it

Sindrome di Tako-tsubo in corso di terapia antiestrogenica: presentazione di un caso clinico

*Tako-tsubo cardiomyopathy during anti-estrogen therapy:
report of one case*

Federica del Giudice¹, Sergio del Giudice², Claudio Reverberi³

¹Medico Chirurgo, Ospedale civile di Codogno, Azienda Ospedaliera di Lodi

²Medico Chirurgo specialista in Cardiologia, Ospedale civile di Codogno, Azienda Ospedaliera di Lodi

³Medico Chirurgo specialista in Cardiologia, Professore a c. Scuola di Specializzazione di Cardiochirurgia e Cardiologia, Responsabile Struttura Semplice Dipartimentale, Coordinamento Attività Specialistiche Cardiologiche Ambulatoriali, Dipartimento Cardio-Nefro-Polmonare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Abstract

La sindrome di Tako-tsubo è una cardiopatia reversibile caratterizzata da transitoria disfunzione del ventricolo sinistro, possibili alterazioni patologiche all'elettrocardiogramma ed elevazione dei livelli sierici degli enzimi cardiaci in assenza di lesioni significative alla coronarografia. Colpisce prevalentemente le donne dopo la menopausa. In circa due terzi dei casi, un intenso stress fisico o emotivo precede di minuti o di ore l'esordio del quadro clinico. Descriviamo un caso clinico osservato in corso di terapia antiestrogenica, in assenza di un evento psicofisico stressante correlato temporalmente con il quadro cardiologico.

Parole chiave: sindrome di Tako-tsubo, ballooning apicale, menopausa, meccanismi fisiopatologici, terapia antiestrogenica

Tako-tsubo cardiomyopathy is a rare syndrome characterized by transient dysfunction of the left ventricle (apical akinesia and hyperkinesia of the mid-basal segments), electrocardiographic changes that can mimic acute myocardial infarction, minimal release of myocardial enzymes in the absence of obstructive coronary artery disease. Frequently It is associated to psychophysical acute stress. We describe a clinical case observed in the course of anti-estrogen therapy, in the absence of a stressful event psychophysical correlates temporally with the under cardiology.

Keywords: Takotsubo cardiomyopathy, apical ballooning, postmenopausal female, pathophysiological mechanisms, anti-estrogen therapy

INTRODUZIONE

La sindrome di Tako-tsubo è una cardiopatia reversibile caratterizzata da transitoria disfunzione del ventricolo sinistro, possibili alterazioni patologiche all'elettrocardiogramma ed elevazione dei livelli sierici degli enzimi cardiaci in assenza di lesioni significative alla coronarografia. Colpisce prevalentemente soggetti di sesso femminile dopo la menopausa (58-70 anni)

e spesso in concomitanza con episodi di stress psichico (14-38 %) o fisico (17-77 %) ¹⁻². Sono state proposte diverse interpretazioni fisiopatologiche per spiegare la genesi di tale entità clinica, che rimane tutt'oggi ancora incerta. Attualmente le ipotesi più accreditate riguardano la cardiotossicità conseguente a un'eccessiva scarica catecolaminica, spasmo coronarico epicardico multivasale, una possibile alterazione primitiva del microcircolo coronarico nonché lo *stunning* neuro-

genico. Recentemente, in considerazione dell'elevata prevalenza di tale sindrome in donne in menopausa, è stato ipotizzato un ruolo fisiopatologico della carenza estrogenica nel determinismo di tale malattia.

In questo lavoro viene presentato il caso di una paziente, femmina caucasica di anni 67, con diagnosi di malattia di Tako-tsubo, in assenza di eventi stressanti sia fisici sia psichici all'anamnesi patologica prossima, ma in terapia da quattro anni con Arimidex (anastrozolo), farmaco antiestrogenico utilizzato nel trattamento neoadiuvante del tumore alla mammella.

CASO CLINICO

È giunta alla nostra osservazione una donna di 67 anni di razza caucasica con storia clinica contrassegnata da intenso e prolungato dolore toracico retrosternale, non irradiato, associato a sudorazione profusa, insorto tre ore prima dell'arrivo in Pronto soccorso mentre la paziente stava cantando in compagnia di amici durante una sagra paesana. All'esame obiettivo la paziente si presentava in buone condizioni generali, eupnoica a riposo, ancora lievemente sintomatica per angor, normotesa (PA: 130/80 mmHg). All'auscultazione cardiaca erano presenti toni validi e ritmici con soffio olosistolico apico-ascellare. L'obiettività toracica e addominale era del tutto negativa. L'anamnesi

patologica remota rilevava un pregresso intervento di mastectomia bilaterale per eteroplasia per cui da circa quattro anni la paziente era in trattamento con Arimidex (1 cp/die); l'anamnesi cardiologica invece evidenziava negli ultimi tre anni tre episodi di fibrillazione atriale attualmente in profilassi antiaritmica con Rytmonorm 325 mg X2 e insufficienza mitralica di grado lieve in *follow-up* ecografico. Non era possibile evidenziare alcun fattore di rischio cardiovascolare. L'elettrocardiogramma, eseguito in Pronto soccorso all'arrivo della paziente, non mostrava alcuna alterazione suggestiva per sindrome coronarica acuta e risultava essere del tutto sovrapponibile a un precedente di recentissima esecuzione. La valutazione dei livelli sierici degli enzimi cardiaci mostrava una positività del valore di troponina I per cui si decideva di eseguire un esame ecocardiografico che metteva in evidenza un'estesa ipo-acinesia dei segmenti medio apicali del ventricolo sinistro con immagine "a pallone" dell'apice ventricolare (figura 1), depressa FE (40%, Simpson biplano); inoltre veniva confermata la presenza di una lieve insufficienza mitralica con moderata dilatazione atriale sinistra. Si è deciso quindi di trattare la patologia come una comune sindrome coronarica acuta, somministrando Aspirina 250 mg per os, Clopidogrel 600 mg per os, Enoxaparina 6000 UI x2 s.c., Isosorbide di nitrato e.v. e metoprololo 50 mg per os x2. In seconda giornata la paziente è stata

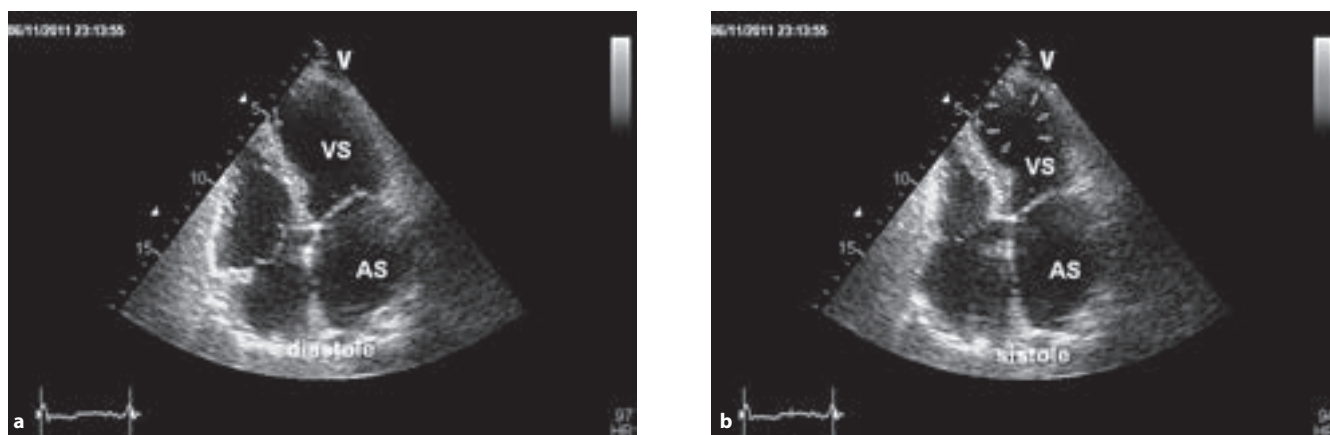


Figura 1 - Proiezione 4-c apicale: **a**, immagine telediastolica del ventricolo sinistro; **b**, immagine telesistolica del ventricolo sinistro con tipico aspetto del ballooning apicale (freccie).

sottoposta a esame coronarografico, il quale ha escluso la presenza di lesioni significative dei vasi epicardici. Il decorso clinico è stato privo di complicanze; l'ECG evolveva con la comparsa di onde T negative in sede anteriore e il controllo ecocardiografico eseguito in predimissione ha mostrato già in terza giornata un recupero pressoché completo della cinesi ventricolare sinistra e della FE (55%). Alla paziente, in accordo con i colleghi oncologi, veniva definitivamente e anticipatamente sospesa la terapia con Arimidex, prevista per cinque anni, e veniva dimessa solo con terapia antiaggregante e betabloccante.

DISCUSSIONE

La sindrome di Tako-tsubo o sindrome del *ballooning* apicale è una sindrome cardiaca acuta reversibile, descritta per la prima volta agli inizi degli anni '90 da ricercatori giapponesi¹, caratterizzata da transitoria disfunzione del ventricolo sinistro, possibili alterazioni patologiche all'elettrocardiogramma ed elevazione dei livelli sierici degli enzimi cardiaci in assenza di lesioni significative alla coronarografia. Essa prende il nome dal fatto che le alterazioni cinetiche coinvolgono preferenzialmente l'apice del ventricolo sinistro che, in concomitanza con l'ipercinesia dei segmenti basali dello stesso, assume una forma simile a quella di un cestello, il *tako-tsubo* appunto, usato dai pescatori giapponesi per la cattura dei polpi.

La sindrome colpisce per la maggior parte donne dopo la menopausa (58-70 anni), spesso in concomitanza con episodi di stress psichico (14-38 % dei casi come intenso spavento, morte improvvisa di un parente stretto, brusco litigio, forte delusione) o fisico (17-77 % dei casi come crisi asmatiche, trauma accidentale, procedure mediche invasive, evento clinico acuto grave)²⁻³; casi più rari sono stati descritti in assenza di eventi stressanti dopo l'uso di farmaci per lo più betastimolanti⁴. Ciononostante l'assenza di un evento psicofisico stressante correlato temporalmente con il quadro cardiologico non deve far escludere a priori la diagnosi di malattia⁵. Spesso in questi pazienti non sono presenti né precedenti eventi cardiaci né quei

fattori di rischio notoriamente coinvolti nello sviluppo della cardiopatia ischemica⁶.

Nella recente classificazione delle cardiomiopatie, la sindrome di Tako-tsubo è stata inserita tra le forme di cardiomiopatie primitive di tipo acquisito⁷. Esistono diverse varianti della malattia, classificate in base alla sede di disfunzione contrattile del ventricolo sinistro: forma "tipica" con disfunzione apicale; forma "atipica", con disfunzione dei segmenti medio-ventricolari; forma "invertita", con disfunzione dei segmenti basali.

L'incidenza della sindrome di Tako-tsubo non è nota con certezza; si tratta di una patologia riconosciuta recentemente e si stima che riguardi circa l'1-2% dei pazienti con diagnosi iniziale di sindrome coronarica acuta⁸. La prognosi è generalmente buona (mortalità ospedaliera: 1-2%) e un recupero pressoché completo della funzione ventricolare sinistra nell'arco di quattro-otto settimane successive all'esordio clinico. Rare le recidive (10%)⁹. La presentazione clinica della sindrome è molto simile a quella dell'infarto miocardico acuto¹⁰⁻¹¹, rappresentata da dolore toracico a riposo (33-71% dei casi), anche se la dispnea e la profonda astenia non sono infrequenti. In rari casi la sincope può essere la prima e unica manifestazione della malattia¹² così come nel 5% dei casi l'esordio avviene con il quadro clinico dello shock cardiogeno¹³.

I reali meccanismi patogenetici che stanno alla base dello sviluppo della malattia non sono noti con certezza¹⁴. Diverse ipotesi fisiopatologiche sono state chiamate in causa per spiegare la genesi della malattia. Alcuni Autori sostengono che la sindrome sia conseguenza diretta di uno *stunning* miocardico secondario a vasospasmo diffuso a livello dei vasi epicardici o a livello microvascolare¹⁵⁻¹⁶. Tale teoria è stata però messa in dubbio da alcune evidenze. La localizzazione dell'ipocinesia nella forma tipica e ancor più in quella atipica, infatti, non presenta una distribuzione coronarica. Difficilmente, quindi, le alterazioni della cinetica potrebbero essere spiegate unicamente da alterazioni del tono e del calibro delle coronarie epicardiche.

È stato ipotizzato poi che alterazioni diffuse della funzione microvascolare coronarica possano svolgere un ruolo importante. È noto, infatti, che un danno

miocardico derivante da un'ostruzione microvascolare può causare alterazioni all'elettrocardiogramma, alterazioni ecocardiografiche e alterazioni di perfusione compatibili con ischemia miocardica. A sostegno di tale ipotesi vi è la dimostrazione di alterazioni di perfusione in tali pazienti nonostante l'assenza di ostruzione coronarica. Di contro vi è il non frequente riscontro di disfunzione microvascolare in pazienti affetti da tale sindrome.

Attualmente una delle ipotesi più accreditate è che la sindrome di Tako-tsubo sia l'espressione di un'eccessiva scarica catecolaminica responsabile, in soggetti predisposti, di un danno a carico dei miociti e di una disfunzione diretta a carico del microcircolo delle regioni medio-apicali del ventricolo sinistro.

In considerazione dell'elevata prevalenza di tale sindrome nelle donne in menopausa, recentemente è stato ipotizzato che anche i livelli sierici estrogenici giochino un ruolo fisiopatologico importante nella genesi della malattia. È noto come gli estrogeni esercitino numerosi effetti protettivi sul sistema cardiovascolare, diminuendo il rischio di malattia cardiaca nelle donne in pre menopausa. Ciò è prevalentemente legato al fatto che gli estrogeni migliorano la funzione endoteliale stimolando la produzione di NO. Essi possono, oltre a esercitare effetti diretti e specifici sulle cellule della parete vascolare e del cuore, avere azioni indirette che coinvolgono il metabolismo lipidico, il processo di coagulazione e la regolazione di proteine vasoattive¹⁷. Essi inoltre svolgono un compito importante nel rilascio dell'epinefrina a livello delle fibre nervose cardiache simpatiche presinaptiche regolando l'entrata di calcio a livello dei sarcomeri (azione calcio-antagonista) e di conseguenza la contrattilità miocardica¹⁸. Gli estrogeni quindi sono in grado di modulare la reattività vascolare attenuando o abolendo la risposta vasocostrittiva all'acetilcolina ed esercitando così attività endotelio-attiva. In condizioni di deficit estrogenico, come nel periodo post-menopausale, tale meccanismo è alterato con conseguente disfunzione endoteliale e della regolazione del tono vasale (con conseguente alterazione della vasodilatazione flusso mediata) che, agendo sul microcircolo, è alla base di una serie di alterazioni probabilmente responsabili di

manifestazioni cliniche tipiche del sesso femminile. La disfunzione endoteliale potrebbe essere, quindi, alla base del rischio postmenopausale. Ueyama et al.¹⁹ hanno dimostrato, in modelli animali, che l'infusione ematica di estradiolo è in grado di attenuare la disfunzione ventricolare sinistra causata dall'esposizione allo stress. In conclusione allo studio, gli Autori sostengono che gli estrogeni possano influenzare direttamente la vasoreattività coronarica inibendo l'attivazione del sistema nervoso simpatico.

Nel caso clinico da noi riportato non era possibile evidenziare alcun evento stressante né psichico né fisico precedente l'esordio clinico della patologia. L'unico fattore anamnestico di rilievo era rappresentato dalla concomitante terapia con Arimidex, farmaco antiestrogenico utilizzato nel trattamento neo-adiuvante del tumore alla mammella che inibisce l'aromatasi, enzima presente nei tessuti sani e nelle cellule tumorali responsabile della conversione degli androgeni in estrogeni e determinante una deplezione degli estrogeni circolanti. Condizioni cliniche patologiche o fisiologiche legate a deficit estrogenico potrebbero quindi rivestire un ruolo fisiopatologico importante nello sviluppo della sindrome di Tako-tsubo in presenza o meno di eventi stressanti fisici o psichici temporalmente correlati a essa; il deficit di estrogeni infatti, oltre a rendere l'epicardio completamente indifeso nei confronti della cascata adrenergica, determina disfunzione endoteliale e alterazione importante della regolazione del tono vasale. Contro tale ipotesi, vi è comunque il fatto che sono stati segnalati alcuni casi di sindrome di Tako-tsubo in pazienti di sesso maschile e in giovani donne²⁰⁻²¹. Saranno certamente necessari ulteriori studi futuri per poter confermare o smentire tale ipotesi.

Inoltre, secondo una recente metanalisi, l'uso degli inibitori dell'aromatasi aumenterebbe del 26% il rischio d'insorgenza di patologie cardiache, rispetto al tamoxifene (modulatore selettivo dei recettori estrogenici anch'esso utilizzato nel trattamento neo-adiuvante del tumore alla mammella) in pazienti che soffrono di tumore alla mammella, nonostante il rischio di eventi cardiovascolari rimanga comunque basso per entrambi i farmaci (4,2% per gli inibitori dell'aromatasi e 3,4%

per tamoxifene). L'aumento degli eventi cardiovascolari sembrerebbe comunque legato più specificamente all'aumento dei livelli di colesterolo associato all'uso degli inibitori dell'aromatasi²²⁻²⁴.

La peculiarità di questo caso risiede non solo nella rarità della patologia, ma soprattutto nel fatto che l'insorgenza della stessa non sia temporalmente correlata a eventi psicofisici stressanti come spesso accade. Il termine "cardiopatia da stress" utilizzato per descrivere la patologia risulterebbe con ciò inadatto o comunque limitante. Nel caso da noi osservato, l'unico fattore predisponente ipotizzabile è rappresentato dalla terapia con Arimidex e dal ruolo che il farmaco, in quanto antiestrogenico, potrebbe svolgere nella genesi della malattia. In letteratura, non ci risultano segnalazioni analoghe in corso di tale terapia. Con ciò, il nostro resta un caso isolato ma meritevole di ulteriori osservazioni cliniche.

Bibliografia

1. Dec GW. Recognition of the Apical ballooning Syndrome in the United States. *Circulation*, 2005; 111: 288-389.
2. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 2004; 141: 858-65.
3. Sato H, Tateishi H, Uchida T et al. Tako-Tsubo – like left ventricular dysfunction due to multi vessel coronary spasm. In: Kadama K, Haze K, Hari M editors. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure (in Japanese). Tokyo: Kagakuhyronsha Publishing Co, 1990; 56-64.
4. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*, 2007; 115: e56-9.
5. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 18-1986. A 44-year-old woman with substernal pain and pulmonary edema after severe emotional stress. *N Engl J Med* 1986; 314: 1240-7.
6. Scott W S, Denise C. Wendenburg, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (Tako-Tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 333-41.
7. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Tako-Tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2002; 143: 448-55.
8. Novo S, Akashi Y, Arbustini E, et al. La cardiomiopatia di Takotsubo: documento di consenso. *G Ital Cardiol*, 2008; 9: 785-97.
9. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups, and council on epidemiology and prevention. *Circulation*, 2006; 113: 1807-16.
10. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 2004; 141: 858-65.
11. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*, 2005; 111: 472-9.
12. Bybee KA, Prasad A, Barness G et al. Clinical characteristics, outcomes, and impaired myocardial microcirculation in patients with transient left ventricular apical ballooning syndrome: a case – series from a US medical center. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 343-6.
13. Elesber A, Prasad A, Lennon R, et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 448-52.
14. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. for the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 11-8.
15. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Circadian variation in the occurrence of Takotsubo cardiomyopathy: comparison with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2007; 115: 270-1.
16. Prasad A, Lerman A, Rithal CS. Apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress – induced cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2008; 155: 408-17.
17. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, et al. Tako-Tsubo- like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2002; 143: 448-55.
18. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 737-42.
19. MC Rosano G, Leonardo F, Ricci S, Serra GB, Chierchia S. La prevenzione del rischio cardiovascolare nella donna in menopausa: ruolo degli ormoni ovarici. *Ann Ist Super Sanità*, 1997; 33: 199-202.
20. Nef HM, Möllmann H, Troidl C, et al. Abnormalities in intracellular Ca²⁺ regulation contribute to the pathomechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2155-64.
21. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, et al. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of "tako-tsubo" cardiomyopathy. *Circ J*, 2002; 66: 712-3.
22. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*, 2003; 89: 1027-31.
23. Pillière R, Mansencal N, Digne F, et al. Prevalence of Takotsubo syndrome in a large urban agglomeration. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 662-5.
24. The breast International Group 1-98 Collaborative Group. A comparison of Letrozole and Tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2747-57.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice
Via Stradella 35/a
29121 Piacenza
E-mail: sergio.delgiudice@ao.lodi.it

Ipertensione e fibrillazione atriale: approccio diagnostico, prevenzione e trattamento

Giuliano Pinna

Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment.

Position paper of the Working Group "Hypertension Arrhythmias and Thrombosis"

of the European Society of Hypertension

Manolis AJ, Agabiti Rosei E, Coca A, et al.

Journal of Hypertension, 2012; 30(2):239-52.

L'ipertensione arteriosa (IA) è l'affezione cardiovascolare più comune, interessando dal 20 al 50% (più del 50% dopo i 50 anni) la popolazione adulta nei Paesi sviluppati¹. La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più comune: colpisce l'1-2% della popolazione adulta, ma è in costante aumento e negli ultimi anni i ricoveri ospedalieri per FA sono aumentati di 2-3 volte². Essa può insorgere a ogni stadio della malattia cardiovascolare (CVD) e la sua insorgenza aggrava automaticamente la malattia, con un aumento del tessuto connettivo e della fibrosi e quindi un rimodellamento strutturale, responsabile quest'ultimo dell'incremento del rischio di mortalità e morbilità.

IA e FA coesistono molto frequentemente e nonostante le cause della FA siano molteplici l'IA ne rimane la causa principale: è stato riscontrato che colpisce più del 90% dei partecipanti ai trial sulla FA, e ne aumenta il rischio di 1,5 volte nell'uomo e 1,4 volte nella donna; inoltre, la prevalenza della loro associazione progredisce notevolmente con l'età. Non solo, ma la coesistenza di IA rende la FA molto più pericolosa per

le complicazioni cardiovascolari: il rischio di stroke, di mortalità totale, di scompenso, di ospedalizzazione raddoppia se alla FA è associata IA.

FISIOPATOLOGIA

Un'ipertensione non trattata o insufficientemente trattata può essere responsabile d'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), che è una delle maggiori espressioni di danno d'organo subclinico e fattore di rischio indipendente di FA. In presenza di IVS si riduce la *compliance* ventricolare, la riserva coronarica, aumenta lo stress di parete e si verifica un'attivazione del simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Nell'atrio compaiono modificazioni strutturali: il rimodellamento provoca una dissociazione elettrica tra le strutture muscolari e un'eterogeneità della conduzione locale facilitando l'inizio e il mantenimento della FA³. Questo substrato elettro-anatomico permette i brevi, multipli circuiti di rientro che possono stabilizzare l'aritmia.

APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLA FIBRILLAZIONE ATRIALE E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Più del 90% degli episodi di FA è asintomatico e parte della sintomatologia, almeno quella più grave, è in genere dovuta alla malattia cardiaca sottostante.

Quando si sospetta una FA bisogna ovviamente eseguire un ECG a 12 derivazioni ed eventualmente un Holter 24 h o con registratori degli eventi. Se vi è ipertensione associata, bisogna considerare l'esecuzione di un ecocardiogramma e può essere utile la determinazione del BNP. Nonostante tutto, il 20% delle FA sfugge alla diagnosi. Per limitare gli errori diagnostici, Framingham ha sviluppato un modello di predizione del rischio: esso determina il rischio assoluto di sviluppare FA nei successivi dieci anni sulla base di fattori clinici identificati come predittivi. Da un'analisi multivariata di età, genere, BMI, trattamento dell'ipertensione, intervallo PR e scompenso si può arrivare a prevedere più del 64% del rischio.

La FA è anche associata a un alto rischio di tromboembolismo con attacchi ischemici transitori, stroke o embolizzazione periferica. Il sistema più utilizzato per determinare il rischio è il CHADS₂ (*Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke*) score⁴.

Le linee guida propongono anche un altro score, per la categoria che cade in una zona di rischio intermedio, il CHA₂DS₂-VASc, che prende in considerazione anche l'età tra i 65-75 anni, il genere femminile e la malattia vascolare (tabella 1)⁵.

FIBRILLAZIONE ATRIALE E TRATTAMENTO ANTIPERTENSIVO

Il trattamento antipertensivo di per sé riduce il rischio di FA. Tuttavia, alcuni farmaci sembrano più efficaci di altri per caratteristiche indipendenti dall'abbassamento della PA. I farmaci che bloccano il RAAS riducono il rischio di FA di nuova insorgenza. Questo effetto è stato osservato principalmente nei pazienti ad alto rischio, soprattutto in quelli con disfunzione ventricolare, IVS o post IMA. I meccanismi potrebbero esser dovuti al fatto che il blocco del RAAS può prevenire la dilatazione atriale sinistra, la fibrosi dell'atrio, la disfunzione e il rallentamento della velocità di conduzione. Forse i bloccanti del RAAS hanno anche proprietà antiaritmiche dirette⁶⁻⁷. Bisogna però considerare che la maggior parte dei dati proviene da analisi post-hoc.

I betabloccanti (BB), riducendo il *drive* simpatico, prevengono il rimodellamento e l'ischemia; sono utili nel mantenere bassa la frequenza e probabilmente anche nel mantenere il ritmo sinusale, non c'è però sufficiente evidenza della loro utilità nella prevenzione della FA⁸.

I calcioantagonisti non diidropiridinici (verapamil, diltiazem) abbassano la risposta ventricolare nella FA e il verapamil sembra utile nel mantenere il ritmo sinusale dopo la cardioversione. Nel complesso però questa classe sembra meno efficace delle precedenti⁹.

Simile discorso vale per i diuretici tiazidici o similiazidici, che servono solo in quanto abbassano la PA. Un posto a parte spetta agli antagonisti dell'aldosterone, che possono ridurre la fibrosi atriale e l'inducibilità della FA. Sono in corso dei trial con spironolattone ed eplerenone.

Tabella 1

CHADS₂

	Fattori di rischio	Score
C	Recente scompenso cardiaco congestizio	1
H	Ipertensione	1
A	Età ≥ 75 aa	2
D	Diabete mellito	1
S	Storia di stroke o TIA	2

CHA₂DS₂-VASc

	Fattori di rischio	Score
C	Recente scompenso cardiaco congestizio	1
H	Ipertensione	1
A ₂	Età ≥ 75 aa	2
D	Diabete mellito	1
S ₂	Storia di stroke o TIA	2
V	Malattia vascolare (precedente IMA, malattia vascolare periferica o placche aortiche)	1
A	Età 65-74	1
Sc	Sesso femminile	1

TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO

I pazienti con CHADS₂ uguale a 1 dovrebbero ricevere aspirina o anticoagulanti orali (TAO), ma considerato che quelli con ipertensione hanno *score* di almeno 2, la maggioranza di loro dovrebbe ricevere la TAO. Bisogna inoltre considerare che la TAO va instaurata anche nei pazienti con FA parossistica.

Fino agli anni più recenti la TAO era limitata all'uso degli antagonisti della vitamina K mantenendo l'INR in un *range* di 2-3. Questi valori non sono assoluti, perché va valutato il rischio di sanguinamento del paziente prima d'iniziare il trattamento. L'uso dello *score* HAS-BLED dà delle buone risposte e uno *score* almeno di 3 indica che bisogna usare molte precauzioni (tabella 2)¹⁰.

L'aspirina nella FA non regge il confronto con la TAO. Recentemente è stato provato il clopidogrel in associazione all'aspirina, ma la TAO è stata superiore anche a quell'associazione nella prevenzione dell'ictus. Invece, l'associazione si è dimostrata superiore all'aspirina da sola, ma con un più elevato rischio di sanguinamenti maggiori¹¹.

Recentemente sono stati sviluppati nuovi anticoa-

gulanti orali che potrebbero drammaticamente cambiare la terapia, se non altro perché non necessitano dei continui controlli della coagulazione che richiede invece il warfarin. Essi si dividono in due categorie: gli inibitori diretti della trombina (dabigatran, ximelagatran) e gli inibitori del fattore Xa (rivaroxiban, apixaban, edoxaban). Sono stati pubblicati diversi trial, alcuni sono ancora in corso e le indicazioni che hanno fornito hanno già influenzato le nuove linee guida. Attualmente sono in commercio il dabigatran (D) e il rivaroxiban (R)

Nelle linee guida non ci sono formali raccomandazioni per l'uso del D, perché al momento della loro pubblicazione non c'era l'approvazione in Europa, tuttavia esse includono il risultato del RELY (*The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), trial che ha testato l'uso di D *b.i.d.* 110 e 150 mg in relazione allo stroke e al rischio di sanguinamento. Nel trial il trattamento con 150 mg di D *b.i.d.* è stato superiore al warfarin (W). Il tasso di sanguinamento è stato simile, mentre è stato significativamente minore con il dosaggio 110 mg *b.i.d.* del D (P=0,003). Bisogna ricordare che il dosaggio del D va adattato alla funzione renale.

Sul D le varie Società scientifiche, pur essendo tendenzialmente favorevoli, non si sono ancora espresse in modo concorde e sono molto prudenti: alcune esprimono delle riserve e non ne raccomandano l'uso in pazienti con protesi valvolari e grave insufficienza renale o epatica. Bisogna inoltre considerare il maggior costo del D, anche se nei costi bisogna comprendere quelli dovuti ai controlli periodici, non necessari con i nuovi farmaci. Se si decide comunque di passare dal W al D bisogna ricordare che il D dev'essere iniziato quando l'INR scende sotto 2,0. Se invece si programma il passaggio dal D al W, bisogna considerare la funzione renale: se è normale si embricano per 3 giorni le due terapie, se è ridotta (BCC 30-50 ml/min) il D va interrotto al giorno 0 e il W iniziato il giorno 1.

Il rivaroxiban è stato approvato dalla *Federal Drug Association* nel 2010 e dall'*European Medicines Evaluation Agency* nel 2011. Nello studio ROCKET-FA (*Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) il R è stato confrontato col W

Tabella 2 - HAS BLED Score

Patologia	Score
PAS $\geq$ 160 mmHg	1
Insufficienza renale	1
Epatopatia	1
Età $\geq$ 65 aa	1
Pregresso stroke	1
Sanguinamenti	1
INR difficilmente controllabile	1
Assunzione anche di altri farmaci	1
Assunzione di alcool	1

Uno score di 3 indica un aumento di rischio di sanguinamenti a un anno con la terapia anticoagulante che richiede cautela e controlli regolari

Tabella 3 - Trial con i nuovi anticoagulanti

TRIAL	Farmaci	Numerosità	% Ipertesi	CHADS2	Conclusioni	
RELY ¹²	D vs W	18.113	80	2,1	D 110 mg bid non inferiore al W con meno sanguinamenti D150 mg bid sup al W con simili tassi di sanguinamenti	FDA: approvato EMA: parere positivo
ROCKET-AF ¹³	R vs W	14.000	90	2,1	Non inferiorità in ITT ma sup in un'analisi di trattamento	FDA-EMA: sotto esame
ARISTOTLE ¹⁵	A vs W	18.201	85	2,1	A sup al W su rischio di stroke, embolismo, sanguinamento, mortalità totale	
SPORTIF ¹⁶	X vs W	Sospeso per epatotossicità				
AVERROES ¹⁴	A vs ASA	Interrotto per eccesso di beneficio dell'A su stroke ed embolismo sistemico e non significativa differenza di sanguinamento				
APPRAISE-2	A nella prevenzione di eventi ischemici acuti Interrotto quando è stato chiaro che l'aumento del sanguinamento non era controbilanciato dalla riduzione degli eventi ischemici					

A: Apixaban; ASA: aspirina; D: dabigatran; EMA: European Medicines Evaluation Agency; FDA: Federal Drug Association; R: rivaroxiban; W: warfarin; X: ximelagratran

e ha ottenuto un risultato di non inferiorità e nel lungo termine superiore in termini di prevenzione dello stroke. I sanguinamenti maggiori sono stati simili (tabella 3).

CONCLUSIONI

Queste indicazioni del Gruppo di lavoro europeo "Ipertensione, Aritmie e Trombosi" ricalcano in gran parte le linee guida sulla FA, forniscono un aggiornamento soprattutto sui trial con i nuovi anticoagulanti e puntualizzano il rapporto tra IA e FA, sia per la fisiopatologia sia per le indicazioni terapeutiche, pur non portando grandi innovazioni.

I pazienti con IA presentano un maggiore rischio di FA e hanno una prognosi peggiore. Bisogna quindi trattare sia l'ipertensione sia la FA, che di per sé tende a peggiorare l'*outcome* cardiovascolare e in genere peggiora con il tempo (la FA produce FA) attraverso il rimodellamento atriale. I farmaci antipertensivi più efficaci sembrano essere gli ACEI, gli ARB e i BB, soprattutto dopo un IMA, nello scompenso e nei pazienti ad alto rischio.

Oltre ai farmaci antiaritmici, non oggetto di queste linee guida, bisogna considerare la terapia antitrombotica, molto efficace nella prevenzione dello stroke. I nuovi farmaci antitrombotici orali che non richiedono il controllo dell'INR sembrano particolarmente promettenti, ma ancora occorre prudenza: è posteriore a questo "*position paper*" una metanalisi pubblicata sugli *Archives of Internal Medicine* sicuramente destinata a sollevare molte polemiche, che nel confermare l'efficacia complessiva del D nella FA per la riduzione dello stroke ha riscontrato un maggior rischio di eventi coronarici¹⁷.

Bibliografia

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*, 2004; 22: 11-19.
2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 1998; 82: 2N-9N.
3. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace*, 2006; 8: 943-9.
4. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford

- MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001; 285: 2864-70.
5. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 827-37.
6. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547-59.
7. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 1174-83.
8. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007; 28: 457-62.
9. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 159-64.
10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010; 138: 1093-100.
11. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVEW): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1903-12.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
16. Halperin XL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J*, 2003; 146: 431-8.
17. Uchino K, Hernandez A. Dabigatran associated with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012; 172(5): 397-402.