

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 20 N. 3 SETTEMBRE 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, Magda Fioravanti, 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 Putortì

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. 3 SETTEMBRE 2012

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- 153 ARCA ANTICIPA IL MINISTRO BALDUZZI**
U. Oliviero, G.B. Zito

ARTICOLI ORIGINALI

- 155 L'ECOCARDIOGRAFIA DOMICILIARE NEL MANAGEMENT DEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA CARDIACA: ALERT-HF ANTEPRIMA**
S. Soreca, S. Aprile, A. Cardone, G. Carella, B. Fimiani, F. Guarnaccia, G. Santoro, V. Carbone, V. Apuzzi, G. Bosso, A. Valvano, G.B. Zito, U. Oliviero
- 162 TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE: ILOPROST CONTRO SILDENAFIL. LA NOSTRA ESPERIENZA**
G. Novo, F.P. Guarneri, E. Bronte, G. Fazio, P. Carità, M. Lunetta, S. Evola, P. Zarcone, S. Novo
- 166 FIBRILLAZIONE ATRIALE E ARTERIOPATIA OBLITERANTE PERIFERICA: ESISTE UNA CORRELAZIONE?**
C. Radellini, E. Corrado, C. Nugara, P. Carità, F. Macaione, G. Coppola, A. Faraci, G. Novo, S. Novo

RASSEGNE

- 174 LA DISFUNZIONE ERETTILE COME SPIA DI UN DANNO CARDIOVASCOLARE**
G. Pinna, C. Pascale
- 182 SCORE CLINICI NEL DOLORE TORACICO: UNO STRUMENTO UTILE PER LA DECISIONE CLINICA, UN'UTILE CHECK-LIST O UN INUTILE ORPELLO?**
F. Cosmi, D. Cosmi, M.G. Pinzagli
- 193 SCLEROSI VALVOLARE AORTICA (E ALTRE CALCIFICAZIONI CARDIACHE) E ATROSCLEROSI POLIDISTRETTUALE**
P. Faggiano, E. Locantore, G. Faden, F. Vassanelli, S. Frattini, L. Dei Cas
- 202 PROGNOSI A MEDIO E LUNGO TERMINE DELLA CARDIOMIOPATIA DA STRESS: CONFRONTO CON LA CARDIOPATIA ISCHEMICA**
A.G. Faraci, M. Caruso, P. Licata, G. Novo, E. Corrado, A. Mignano, C. Radellini, C. Montaina, E. Incalcaterra, S. Novo

CASISTICA CLINICA

- 209 LA TERAPIA ANTICOAGULANTE NELL'ENDOCARDITE DI LIBMAN-SACKS**
C. Di Nardo, M.A. Losi, C. Contaldi, A. Giamundo, V. Smarrazzo, A. Scatteia, E. Chiacchio, A. Caputi, S. Betocchi
- 211 DISSECAZIONE CORONARICA SPONTANEA IN GIOVANE DONNA: SUCCESSO DI UNA STRATEGIA CONSERVATIVA**
S. Alban, E. Brscic, M. Scorsin, M. Di Leo
- 215 RECIDIVA DELLA SINDROME TAKO-TSUBO IN UN PAZIENTE CON DISTURBO DISTIMICO E DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATA**
A.G. Faraci, M. Caruso, P. Licata, E. Incalcaterra, S. Novo

ECOCARDIOGRAFIA

- 218 RUOLO DELL'ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL DOLORE TORACICO: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO**
F. del Giudice, S. del Giudice

CARDIOLOGIA FORENSE

- 222 LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE: PRINCIPI GIURISPRUDENZIALI IN IPOTESI DI COLPA PROFESSIONALE**
P. Piras

- 227 ARCA: IERI, OGGI, DOMANI ...**
A. Lillo

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.

ARCA anticipa il Ministro Balduzzi

Ugo Oliviero¹, Giovanni Battista Zito²

¹ARCA Campania

²Presidente Nazionale ARCA

Recentemente il Governo Monti ha emanato un decreto legge proposto dal Ministro Balduzzi: tale decreto nasce dall'esigenza di conciliare le nuove sfide assistenziali con la contrazione delle risorse finanziarie destinate alla spesa sanitaria.

Punto cardine di tale provvedimento è la riorganizzazione dell'assistenza territoriale, nella consapevolezza che il processo di deospedalizzazione, ritenuto indispensabile per il contenimento della spesa sanitaria, non è attuabile senza il contestuale rafforzamento del sistema delle cure territoriali.

Il punto qualificante del riordino delle cure primarie è l'integrazione monoprofessionale e multiprofessionale per favorire il coordinamento operativo tra medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e specialisti ambulatoriali al fine di far fronte alle esigenze di continuità assistenziale e di decongestione degli ospedali.

Oltre che per il contenimento della spesa sanitaria, il processo di deospedalizzazione rappresenta la giusta soluzione ai problemi di gestione domiciliare dei pazienti anziani, una popolazione ad alta morbilità con un notevole tasso di disabilità che spesso è impossibilitata a servirsi delle strutture ospedaliere di riferimento, per lo più localizzate in contesti periferici, semplicemente per l'impossibilità a raggiungerle con facilità.

In tale ottica l'ARCA, sezione Campania, si è mossa con largo anticipo con il progetto ALERT-HF (Aderenza alle Linee Guida nel Trattamento dei Pazienti affetti da *Heart Failure*).

La prima fase di questo progetto (ALERT-HF Anteprema, *Cardiol Amb* 2012; 3: 155-161) si è proposta

di caratterizzare l'impatto dell'ecocardiografia domiciliare nella storia naturale di pazienti anziani in classe NYHA III che non potevano raggiungere il distretto sanitario di pertinenza per la presenza di barriere architettoniche o per la mancanza dell'assistenza necessaria.

La gestione domiciliare dello scompenso cardiaco con l'ausilio dell'ecocardiografo portatile, in linea con i grandi *trial* internazionali, tutti incentrati sull'*home monitoring* dei pazienti scompensati, rappresenta a nostro avviso un modello che, coinvolgendo per la prima volta gli specialisti ambulatoriali nella gestione di problematiche sanitarie finora di stretta competenza ospedaliera, anticipa i contenuti dell'attuale riforma del Sistema sanitario nazionale.

Il decreto legge del Ministro Balduzzi interviene anche nel regolare la responsabilità professionale dei medici, rendendo obbligatoria tra un anno l'assicurazione che tutela gli operatori sanitari nell'esercizio della propria funzione. Tale indirizzo di legge è finalizzato a evitare il fenomeno della cosiddetta medicina difensiva, ovvero la prescrizione di esami diagnostici inappropriati al solo scopo di evitare responsabilità civili, con gravi conseguenze sia sulla salute dei cittadini sia sui costi.

Nel valutare la responsabilità dei professionisti si terrà conto della circostanza che essi abbiano svolto la propria prestazione secondo le linee guida elaborate dalla comunità scientifica nazionale e internazionale.

In tal senso ancora una volta ARCA Campania si è mossa con largo anticipo, elaborando il progetto ALERT-HF, incentrato sulla valutazione dell'aderenza alle linee guida da parte dei Cardiologi Ambulatoriali campani nella gestione dello scompenso cardiaco. La

prima fase del progetto si è conclusa nell'aprile 2012, e ha previsto il coinvolgimento di 668 pazienti in classe NYHA II o III afferenti consecutivamente agli Ambulatori di Cardiologia della Regione Campania, in cui l'aderenza alle linee guida è stata caratterizzata attraverso la compilazione di una scheda con item quali i fattori di rischio, l'eziologia, la terapia in atto, la sintomatologia, i parametri elettrocardiografici, ecocardiografici eccetera.

Dati preliminari molto interessanti che provengono da quest'indagine sul *real world* sono quelli relativi alla terapia anticoagulante orale: dei 668 pazienti sottoposti a *screening*, 184 sono pervenuti alla nostra osservazione con un'anamnesi di fibrillazione atriale. Tra essi, solo 119 (64%) erano in trattamento anticoagulante al momento del reclutamento.

Altrettanto interessanti i dati relativi alla terapia farmacologica: solo 462 (69%) pazienti assumevano beta-bloccanti (controindicati in altri 25 pazienti), e solo 192 pazienti (29%) assumevano antialdosteronici.

Assolutamente bassa, poi, è risultata la percentuale dei pazienti portatori di *device* ICD (*Implantable Cardioverter Defibrillator*) o CRT (*Cardiac Resincronization*

Therapy): solo 31/195, pari al 16% dei pazienti con FE <35%, avevano un *device* ICD (9) o CRT (22), e addirittura 3/31, pari al 6,5% dei pazienti con FE <35% e BBS, avevano un *device* ICD (1 paziente) o CRT (2 pazienti). Questi risultati preliminari saranno esposti durante il Congresso Regionale dell'ARCA Campania (5 e 6 ottobre 2012).

Ma ALERT-HF procede: l'obiettivo della prossima fase dello studio sarà verificare se la valutazione ecocardiografica periodica possa migliorare l'aderenza alle linee guida, modificare la storia naturale della malattia dei pazienti con CHF, identificare le raccomandazioni la cui mancata osservazione comporti la peggiore prognosi.

La sfida futura, e l'ARCA Campania lo ha immediatamente recepito, sarà quella di rendere sempre più autonomi e qualificati i distretti sanitari per l'assistenza dei pazienti con insufficienza cardiaca, riservando ai centri ad alta specializzazione l'esecuzione di indagini complesse e gli eventuali ricoveri per la riacutizzazione della sintomatologia, in maniera da migliorare la storia naturale dell'insufficienza cardiaca congestizia e ottimizzarne i costi di gestione.

L'ecocardiografia domiciliare nel management dei pazienti con insufficienza cardiaca: ALERT-HF anteprima

Role of home echocardiography in management of chronic heart failure: ALERT-HF preview

Silvia Soreca¹, Sergio Aprile¹, Andrea Cardone¹, Giovanni Carella¹, Biagio Fimiani¹, Franco Guarnaccia¹, Giosuè Santoro¹, Vincenzo Carbone¹, Valentina Apuzzi², Giorgio Bosso², Antonio Valvano², Giovanni Battista Zito¹, Ugo Oliviero²

¹Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali, Campania

²Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Abstract

Background - Al fine di ridurre l'incidenza delle ospedalizzazioni e abbattere i costi di gestione dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica sono stati proposti programmi di monitoraggio domiciliare, attraverso i quali è possibile migliorare l'aderenza dei pazienti alle linee guida terapeutiche vigenti. Scopo del presente studio è stato verificare il possibile ruolo dell'ecocardiografia domiciliare nel monitoraggio dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica.

Materiali e metodi - Sono stati arruolati prospetticamente 118 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, recentemente dimessi dall'ospedale con diagnosi d'insufficienza cardiaca classe III NYHA, che avessero difficoltà a raggiungere il distretto sanitario di pertinenza. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi e monitorati a domicilio con visita cardiologica, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma (Gruppo A), o esclusivamente con visita cardiologica ed elettrocardiogramma (Gruppo B). In tutti i casi è stata compilata una scheda di aderenza alle linee guida utilizzando indicatori predefiniti (terapia farmacologica e anticoagulante quando richiesto, terapia resincronizzante quando indicata, dieta, controllo peso corporeo).

Risultati - Al termine dei 18 mesi di *follow-up* non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi relativamente all'*endpoint* primario (quattro ospedalizzazioni nel gruppo A e sei nel gruppo B, due eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo A e tre nel gruppo B) e all'*endpoint* secondario (un unico evento cardiovascolare in entrambi i gruppi, tre morti cardiovascolari nel gruppo A e 2 nel gruppo B). Per quanto riguarda l'aderenza alle linee guida, all'inizio del *trial* 69 (58%) pazienti erano trattati con ACE inibitori, 58 (49%) con sartani, 31(26%) con antialdosteronici, 95 (80%) pazienti assumevano beta-bloccanti, 99 (84%) diuretici, senza differenze significative tra i due gruppi.

Conclusioni - L'ecocardiografia eseguita a domicilio non ha migliorato la storia naturale dei pazienti con insufficienza cardiaca rispetto a un programma di *home monitoring* eseguito con le sole valutazioni cliniche ed elettrocardiografiche. E tuttavia, è stata confermata l'importanza del controllo periodico da parte del cardiologo ambulatoriale che, verificata l'aderenza alle linee guida dei pazienti affetti, può eseguire gli opportuni aggiustamenti terapeutici, con importanti implicazioni prognostiche. Nei nostri pazienti, con elevato *burden* cardiovascolare, infatti, sono stati registrati un tasso di mortalità e un'incidenza di eventi più bassi rispetto a quelli riportati in letteratura. Studi clinici su un più ampio campione di pazienti (Studio ALERT-HF) sono in corso di svolgimento per meglio definire quanto la gestione ambulatoriale e l'attenta aderenza alle linee guida possa migliorare la storia naturale dell'insufficienza cardiaca cronica.

Parole chiave: ecocardiografia, insufficienza cardiaca cronica, gestione domiciliare, linee guida

Background - In order to decrease the incidence of rehospitalization, reduce the direct costs and obtain the highest compliance to the evidence based treatments, the recent chronic heart failure (CHF) management programs have been based on the home monitoring of the affected patients. Aim of this study is to identify a possible role of home echocardiography for monitoring CHF patients.

Methods - We prospectively investigated 118 patients hospitalized during the last year for Chronic Heart Failure (CHF) who could not easily reach the pertaining Healthcare Center. In all cases the Cardiologists compiled a questionnaire focusing on the compliance of the patients to the current therapy guidelines (pharmacological approaches, anticoagulation therapy as

indicated, resynchronization therapy as useful). The patients were followed up with two home management programs: one including clinical and electrocardiographic evaluations and also periodic home echocardiographic examinations (Group A), the other including clinical and electrocardiographic evaluations only (Group B).

Results - At the end of the 18-months follow-up no significant differences were observed between the two groups as regards the primary endpoint: rehospitalization occurred in four patients of the group A and in six patients of the group B; major cardiovascular events occurred in two and in three patients, respectively. No significant differences were observed with respect to the secondary endpoints: one vascular event appeared in both the groups, three cardiovascular deaths occurred in Group A and two in Group B. No significant differences were observed between the two groups at the beginning as regards the compliance to the evidence based guidelines: 69 (58%) out of the patients were treated with ACE inhibitors, 58 (49%) with angiotensin receptor blockers, 31 (26%) out of the patients were treated with antialdosterone agents; 95 (80%) out of the patients took betablockers, 99 (84%) diuretics, without significant differences between the two groups.

Conclusions - Home echocardiography for monitoring of CHF patients did not improve the cardiovascular endpoints. Otherwise, our study confirms the importance of periodical clinical assessment conducted by experienced Cardiologists who can assess the "compliance" with the current guidelines and provided the required therapeutic modifications, with consequent improvement of the natural history of CHF patients.

Key words: Echocardiography, chronic heart failure, home monitoring, guidelines

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca (*chronic heart failure*, CHF) è uno dei più importanti problemi di salute pubblica nei Paesi occidentali¹, con costi che attualmente coprono l'1-2% dell'intera spesa sanitaria². E tuttavia, rispetto alle altre patologie cardiovascolari, la reale epidemiologia dell'insufficienza cardiaca non è completamente nota, a causa della mancanza di definizioni pratiche e dello scarso numero di tecniche diagnostiche semplici ed economiche adottate³. Gli studi epidemiologici recenti confermano che i costi maggiori della gestione dell'insufficienza cardiaca sono legati principalmente al numero di ospedalizzazioni⁴. Per tale motivo i programmi più recenti di gestione dell'insufficienza cardiaca sono programmi di prevenzione secondaria, basati sul controllo ambulatoriale, sul monitoraggio telefonico, sulla periodica valutazione anche domiciliare dello stato funzionale e della terapia dei pazienti affetti⁵.

ARCA (Associazione Regionale Cardiologi Ambulatoriali) Campania si è proposta di caratterizzare l'aderenza alle linee guida di un'ampia casistica di pazienti affetti da CHF e verificare se vi fosse un rapporto tra aderenza alle linee guida e storia naturale della malattia (ALERT-HF, Aderenza alle Linee Guida nel Trattamento di Pazienti Affetti da HF).

A tale proposito sono stati recentemente pubblicati i risultati del progetto pilota ALERT-HF Anteprima, in cui una coorte di 118 pazienti arruolati prospettica-

mente, già ospedalizzati nel corso dell'anno precedente per scompenso cardiaco, sono stati monitorati secondo due diversi programmi di gestione domiciliare, uno basato su periodiche valutazioni cliniche ed elettrocardiografiche, l'altro con l'ausilio di periodiche valutazioni ecocardiografiche domiciliari⁶. *Endpoint* primario è stato considerato il numero di reospedalizzazioni per riacutizzazione dell'insufficienza cardiaca e/o per la comparsa di un evento cardiovascolare maggiore durante i 18 mesi di *follow-up*; *endpoint* secondari sono stati considerati il numero di eventi cardiovascolari trattati a domicilio, le morti cardiovascolari, e l'*endpoint* composito morte+reospedalizzazione per tutte le cause.

In questo gruppo selezionato di pazienti sottoposti a uno stretto programma di *home monitoring* è stata poi valutata l'aderenza alle linee guida ESC (*European Society of Cardiology*) attraverso la misurazione di "indicatori chiave" predefiniti (terapia farmacologica e anticoagulante quando richiesto, terapia resincronizzante quando indicata, dieta, controllo peso corporeo).

METODI

Selezione del campione

Sono stati arruolati prospetticamente pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, di età maggiore o uguale a 70 anni, che avessero firmato il

consenso informato, afferenti al distretto sanitario di pertinenza nel periodo compreso tra il 30 gennaio e il 30 luglio 2009. Per essere inclusi nello studio, tutti i pazienti dovevano essere stati ricoverati almeno una volta nell'anno precedente per scompenso cardiaco o per la comparsa di un evento cardiovascolare acuto, e dimessi con la diagnosi di insufficienza cardiaca in classe NYHA III. Inoltre, i pazienti non dovevano poter raggiungere con facilità il distretto sanitario di pertinenza per differenti motivi (presenza di barriere architettoniche, assenza di ascensori in stabili vetusti, mancanza di familiari disponibili all'accompagnamento). Al termine del periodo di reclutamento, della durata di sei mesi, sono stati arruolati 118 pazienti, 60 maschi e 58 femmine, di età media 78 ± 8 anni (tabella 1). L'insufficienza cardiaca aveva un'eziologia ischemica in 49 pazienti (42%), ipertensiva in 25 pazienti (21%); in 21 pazienti (18%) era riconducibile a una valvulopatia; infine, 23 soggetti erano affetti

da cardiopatia dilatativa idiopatica (19%). Inoltre, 24 pazienti (20%) erano diabetici, 58 (49%) erano ipertesi e 28 (24%) erano affetti da fibrillazione atriale permanente. Settantuno pazienti (14%) erano affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva e 32 (27%) riportavano gli esiti di un pregresso evento ischemico cerebrale. I dati ecocardiografici raccolti all'inizio dello studio sono mostrati nella tabella 2.

Follow-up

I pazienti arruolati sono stati randomizzati in due gruppi di 60 e 58 soggetti:

- il primo gruppo (Gruppo A), di 60 pazienti, è stato monitorato a domicilio con visita ed elettrocardiogramma ogni tre mesi ed esecuzione di ecocardiografia domiciliare a 6, 12 e 18 mesi (*Vivid E General Electric Medical System, Milwaukee*);

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio dei pazienti arruolati

	Gruppo A	Gruppo B
Sesso (M/F)	31/29	29/29
Età (anni)	77 ± 7	78 ± 6
Peso (kg)	73 ± 16	75 ± 20
Altezza (cm)	164 ± 4	162 ± 8
BMI	28 ± 4	26 ± 6
Pressione arteriosa sistolica (mm Hg) arteriosa diastolica (mm Hg)	140 ± 12 81 ± 8	136 ± 10 83 ± 10
Creatinina (mg/dl)	$1,8 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,6$
Azotemia (mg/dl)	62 ± 12	59 ± 10
Uricemia (mg/dl)	$6,5 \pm 3,0$	$6,6 \pm 2,6$
Na (mmol/l)	143 ± 5	141 ± 8
K (mmol/l)	$5,0 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,8$
Proteina C Reattiva (mg/dl)	$0,9 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,6$
BNP (pg/dl)	586 ± 260	600 ± 244

Dati espressi come media $\pm$ DS. Le differenze tra le variabili considerate non sono risultate statisticamente significative.

Tabella 2 - Parametri ecocardiografici nei due gruppi all'inizio dello studio

	Gruppo A	Gruppo B
Volume telediastolico (ml) telesistolico (ml)	$170,8 \pm 72,8$ $106,3 \pm 64,2$	$166,8 \pm 78,4$ $105,3 \pm 70,2$
Stroke Volume (ml)	$60,2 \pm 15,8$	$57,6 \pm 18,2$
Frazione di eiezione (%)	$35,8 \pm 11,8$	$35,0 \pm 14,0$
Tempo di rilassamento isovolumetrico (msec)	$97,2 \pm 25,6$	$93,9 \pm 29,7$
Picco velocimetrico dell'onda E (m/sec) dell'onda A (m/sec)	$0,86 \pm 0,98$ $0,67 \pm 0,69$	$0,85 \pm 0,68$ $0,66 \pm 0,19$
Tempo di decelerazione dell'onda E (msec)	$187,6 \pm 67,2$	$190,4 \pm 64,4$
Picco velocimetrico dell'onda E' al TDI (m/sec) dell'onda A' al TDI (m/sec)	$0,09 \pm 0,06$ $0,08 \pm 0,05$	$0,08 \pm 0,09$ $0,08 \pm 0,07$
Rapporto E/E'	$10,75 \pm 6,31$	$10,62 \pm 5,14$
Pressione arteriosa sistolica polmonare (mmHg)	24 ± 8	28 ± 6

Dati espressi come media $\pm$ DS. Le differenze tra le variabili considerate non sono risultate statisticamente significative.

- il secondo gruppo (Gruppo B), di 58 pazienti, è stato monitorato a domicilio con visita ed elettrocardiogramma ogni tre mesi.

L'aderenza alle linee guida è stata caratterizzata all'inizio e alla fine dello studio attraverso la compilazione di una scheda raccolta dati. Tutti i pazienti hanno compilato, inoltre, all'inizio e alla fine del *trial* il *Minnesota living heart failure questionnaire* e sono rimasti in contatto telefonico con lo specialista cardiologo di riferimento. Gli eventi cardiovascolari e le ospedalizzazioni verificatisi nel corso dei 18 mesi di *follow-up* e i risultati degli esami ecocardiografici effettuati in tutti i pazienti alla fine dello studio sono stati comunicati in cieco a un osservatore indipendente. Al termine dello studio è stata aperta la chiave di randomizzazione e gli eventi registrati sono stati ripartiti nei due gruppi di pazienti. Allo stesso modo i dati ecocardiografici raccolti sono stati attribuiti ai pazienti dei due gruppi.

Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media $\pm$ deviazione standard. Le differenze tra le variabili continue sono state valutate usando il test t di Student per dati non appaiati. Le variabili discrete sono state indicate come frequenze percentuali, e le relative differenze sono state valutate utilizzando il test chi-quadro; il test esatto di Fisher è stato usato quando opportuno. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Durante i 18 mesi di *follow-up*, quindici pazienti sono stati ospedalizzati, sei appartenenti al Gruppo A (quattro per scompenso cardiaco, uno per infarto acuto del miocardio, uno per ictus ischemico) e nove appartenenti al Gruppo B (sei per scompenso cardiaco, tre per infarto acuto del miocardio). Inoltre, sono stati trattati a domicilio un soggetto con infarto acuto del miocardio nel gruppo A e un soggetto con ictus nel gruppo B. Infine, tre pazienti del gruppo A (un maschio e due femmine) e due pazienti del gruppo B (1 maschio e 1 femmina) sono morti per cause cardiovascolari (tabella 3).

Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda le analisi di laboratorio di *routine*, effettuate all'inizio e al termine dello studio. Rispetto al valore iniziale complessivo di BNP di 580 ± 269 pg/dl, alla fine del *trial* sono stati riscontrati valori di BNP di 360 ± 205 nel gruppo A, e 420 ± 260 nel gruppo B, con differenze statisticamente non significative.

Non sono state registrate differenze significative per quanto riguarda l'aderenza alle linee guida all'inizio dello studio: 69 (58%) pazienti erano trattati con ACE inibitori, 58 (49%) con sartani, 31 (26%) erano in terapia con antialdosteronici; 95 (80%) pazienti assumevano beta-bloccanti; 99 (84%) diuretici, senza differenze significative tra i due gruppi (tabella 4). L'aderenza

Tabella 3 - Endpoint nei due gruppi di pazienti

Endpoint	Gruppo A	Gruppo B
Primari		
Ospedalizzazioni (%)	6 (10%)	9 (15,5%)
Insufficienza cardiaca riacutizzata	4	6
Eventi cardiovascolari maggiori	2	3
Secondari		
Eventi cardiovascolari trattati a domicilio (%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Morti cardiovascolari (%)	3 (5%)	2 (3,4%)
Combinato		
Morti cardiovascolari + ospedalizzazioni	9 (15%)	11 (18,9%)

Le differenze tra le variabili considerate non sono risultate statisticamente significative.

Tabella 4 - Aderenza alle linee guida nei due gruppi all'inizio dello studio

	Totale (n=118)	Gruppo A (n=60)	Gruppo B (n=58)
ACE inibitori	69 (58%)	34 (57%)	35 (60%)
Sartani	58 (49%)	29 (48%)	29 (50%)
Antialdosteronici	31 (26%)	16 (27%)	15 (26%)
Beta-bloccanti	95 (80%)	47 (78%)	48 (83%)
Ivabradina	8 (7%)	3 (5%)	5 (9%)
Diuretici	99 (84%)	53 (88%)	46 (79%)
Digossina	19 (16%)	11 (18%)	8 (14%)
Anticoagulanti	23 (19%)	13 (22%)	10 (17%)
Antiaggreganti	54 (46%)	29 (48%)	25 (43%)
Defibrillatori	7 (6%)	4 (7%)	3 (5%)
Pacemaker	7 (6%)	4 (7%)	3 (5%)
Terapia resincronizzante	5 (4%)	3 (5%)	2 (3%)

Le differenze tra le variabili considerate non sono risultate statisticamente significative.

alle linee guida è rimasta pressoché invariata nei due gruppi alla fine del *trial*. Allo stesso modo le risposte al *Minnesota living heart failure questionnaire* all'inizio e al termine dello studio sono risultate simili nei due gruppi. I dati ecocardiografici registrati alla fine del *trial* nei due gruppi sono mostrati nella tabella 5.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I programmi di controllo ambulatoriale e monitoraggio domiciliare dell'insufficienza cardiaca sono pensati per ridurre le frequenti e ripetute ospedalizzazioni e per migliorare la gestione della disabilità dei pazienti negli ultimi stadi della malattia. Nel nostro studio ALERT-HF Anteprima è stato adottato un programma di *home monitoring* con esecuzione periodica di ecocardiogrammi domiciliari. Questo tipo di approccio potrebbe risultare utile per la precoce identificazione di disfunzioni sistoliche improvvise così da impostare le corrette strategie terapeutiche, come per esempio l'istituzione della terapia resincronizzante, o per chiarire la causa di segni clinici di nuova comparsa, come per

Tabella 5 - Parametri ecocardiografici nei due gruppi al termine dello studio

	Gruppo A	Gruppo B
Volume telediastolico (ml) telesistolico (ml)	168,8 ± 71,4 108,1 ± 60,1	170,1 ± 74,2 109,3 ± 60,8
Stroke Volume (ml)	56,2 ± 15,4	57,3 ± 18,3
Frazione di eiezione (%)	35,7 ± 10,8	35,8 ± 12,6
Tempo di rilassamento isovolumetrico (msec)	97,6 ± 26,2	94,1 ± 30,6
Picco velocimetrico dell'onda E (m/sec) dell'onda A (m/sec)	0,83 ± 0,52 0,66 ± 0,49	0,88 ± 0,44 0,69 ± 0,32
Tempo di decelerazione dell'onda E (msec)	187,9 ± 63,2	191,7 ± 69,2
Picco velocimetrico dell'onda E' al TDI (m/sec) dell'onda A' al TDI (m/sec)	0,08 ± 0,04 0,06 ± 0,09	0,08 ± 0,05 0,07 ± 0,04
Rapporto E/E'	10, 5 ± 5,3	11,08 ± 6,2
Pressione arteriosa sistolica polmonare (mmHg)	26 ± 12	30 ± 10

Dati espressi come media ± DS; le differenze tra le variabili considerate non sono risultate statisticamente significative.

esempio una stenosi aortica di recente insorgenza, con le relative indicazioni (TAVI o sostituzione valvolare chirurgica). Lo studio si proponeva, inoltre, di verificare se una stretta aderenza alle linee guida in pazienti gravati da elevato *burden* cardiovascolare, garantita in entrambi i bracci dal monitoraggio domiciliare, potesse modificarne la storia naturale. Nei due gruppi di 60 e 58 pazienti, seguiti con i due programmi di *home monitoring* previsti, non sono state osservate differenze statisticamente significative relativamente all'*endpoint* primario (la reospedalizzazione per peggioramento dello scompenso cardiaco si è verificata in quattro pazienti nel gruppo A e in sei pazienti del gruppo B; l'ospedalizzazione per la comparsa di eventi cardiovascolari maggiori è stata riscontrata in due e in tre pazienti, rispettivamente). Allo stesso modo, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli *endpoint* secondari: un singolo evento vascolare maggiore trattato a domicilio è stato rilevato nel gruppo A e uno nel gruppo B, le morti cardiovascolari sono state tre (5%) nel gruppo A e due (3,4%) nel gruppo B, rispettivamente. Infine, tra i due gruppi seguiti con i diversi programmi di *home monitoring* non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'*endpoint* composito morte+ospedalizzazione, verificatosi in nove pazienti del gruppo A (15%) e undici pazienti del gruppo B (18,9%). Questi dati concordano con quelli di altri gruppi che, utilizzando differenti e più costosi programmi di gestione domiciliare dell'insufficienza cardiaca, non hanno osservato una significativa riduzione delle ospedalizzazioni e degli eventi cardiovascolari⁷⁻¹⁰.

Un dato molto interessante è che nei nostri pazienti, il più possibile aderenti alle linee guida in entrambi i gruppi in studio, sono stati registrati un tasso di mortalità e un'incidenza di eventi cardiovascolari più bassi rispetto a quelli riportati in letteratura per una popolazione a elevato rischio cardiovascolare. Per esempio, i nostri risultati differiscono sostanzialmente da quelli dell'*EuroHeart Failure Survey*¹¹, in cui il 24% dei 11.327 pazienti arruolati è stato nuovamente ricoverato entro dodici settimane da una precedente dimissione ed è stato osservato un più alto tasso di mortalità (13,5%). Diverse possono essere le spiegazioni di risultati così

inaspettati. Innanzitutto, tutti i pazienti sono stati seguiti a domicilio da cardiologi altamente qualificati nella gestione ambulatoriale dello scompenso cardiaco e sono stati sottoposti a visite di controllo e valutazione degli esami di laboratorio a intervalli prestabiliti. In secondo luogo, il protocollo di gestione domiciliare è stato proposto per quei pazienti che a causa della loro malattia e della presenza di barriere architettoniche avevano difficoltà a raggiungere il distretto sanitario di pertinenza. Infine tutti i pazienti, la maggior parte dei quali dimessi dall'ospedale con un trattamento adeguato, hanno mantenuto un'adeguata aderenza alle linee guida ESC con tutti gli aggiustamenti terapeutici necessari a ogni visita. L'ecocardiografia eseguita a domicilio non ha migliorato la storia naturale dei pazienti con insufficienza cardiaca rispetto a un programma di *home monitoring* eseguito con le sole valutazioni cliniche ed elettrocardiografiche periodiche, almeno nel nostro campione di pazienti. E tuttavia ha confermato l'importanza del controllo sistematico da parte del cardiologo ambulatoriale, che può verificare la *compliance* dei pazienti ed eseguire gli opportuni aggiustamenti terapeutici e dello stile di vita.

Studi clinici su un più ampio campione di pazienti (Studio ALERT-HF) sono in corso di svolgimento per ulteriormente chiarire quanto la gestione ambulatoriale e l'attenta aderenza alle linee guida possa migliorare la storia naturale dell'insufficienza cardiaca cronica.

Bibliografia

1. Redfield MM. Heart failure- An epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med* 2002; 347:1442-44.
2. Szucs TD. The growing healthcare burden of CHF. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1:2-6.
3. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22:623-26.
4. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:428e34.
5. Akosah KO, Schaper AM, Haus LM, et al. Improving outcomes in heart failure in the community: long-term survival benefit of a disease-management program. *Chest* 2005; 127:2042-48.
6. Soreca S, Aprile S, Cardone A, et al. Management of chronic heart failure: Role of home echocardiography in monitoring care programs. *World J Cardiol* 2012; 26:72-6.
7. Dar O, Riley J, Chapman C, et al. A randomized trial of home telemonitoring in a typical elderly heart failure population in North

West London: results of the Home-HF study. *Eur J Heart Failure* 2009; 11:319-25.

8. Mortara A, Pinna GD, Johnson P, et al. Home telemonitoring in heart failure patients: the HHH study (Home or Hospital in Heart Failure). *Eur J Heart Failure* 2009; 11:312-8.
9. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363:2301-9.
10. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011; 123:1873-80.
11. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure Survey Programme: survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part I: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24:424-63.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Ugo Oliviero
Dipartimento di Medicina Clinica
Scienze Cardiologiche ed Immunologiche
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Via Pansini 5,
80131 Napoli
Tel/Fax: 0817463369
E-mail: ugo.oliviero@unina.it

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare: iloprost contro sildenafil. La nostra esperienza

Treatment of pulmonary arterial hypertension: iloprost versus sildenafil. Our experience

Giuseppina Novo¹, Francesco Paolo Guarneri¹, Enrico Bronte¹, Giovanni Fazio¹,
Patrizia Carità¹, Monica Lunetta¹, Salvatore Evola¹, Paolo Zarcone¹, Salvatore Novo¹

¹Cattedra e Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Centro per la Diagnosi di Aterosclerosi Preclinica e Multifocale e per la Prevenzione Cardiovascolare, Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Sezione di CardioAngiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Università degli Studi di Palermo

Abstract

L'ipertensione arteriosa polmonare è una panvasculopatia complessa che colpisce prevalentemente le piccole arterie polmonari e che può evolvere in insufficienza cardiaca. Il sintomo principale è la dispnea progressiva, dapprima durante lo sforzo ma anche a riposo nelle fasi avanzate. Pertanto, tale condizione può compromettere seriamente la qualità della vita. Vi sono inoltre solo poche strategie terapeutiche, e, a causa della scarsa attenzione per questa malattia e il coinvolgimento delle sezioni destre del cuore (spesso trascurate), non ci sono opinioni uniche sul trattamento. Su questo argomento riportiamo il caso clinico di un soggetto affetto da ipertensione polmonare idiopatica, che ci ha permesso di confrontare l'efficacia del sildenafil e dell'iloprost attraverso una valutazione clinica ed ecocardiografica, dopo aver escluso possibili eziologie alternative. In un primo momento abbiamo applicato un'associazione di questi due farmaci, ma dopo il raggiungimento dei primi miglioramenti clinici e strumentali abbiamo continuato la terapia solo con Iloprost. Dopo un'interruzione del trattamento a causa di problemi logistici abbiamo osservato una regressione dei benefici prima ottenuti. Tuttavia, dopo il reinserimento di tale farmaco, il paziente ha ottenuto rapidamente un nuovo miglioramento. Questa è un'ulteriore prova dell'efficacia dell'iloprost. Quindi nella nostra esperienza l'iloprost è risultato essere il farmaco più efficace, sebbene richieda una spiegazione attenta al paziente del corretto metodo d'uso e un'adeguata *compliance* da parte del paziente stesso. Tale risultato indica comunque la necessità di approfondire le linee guida già esistenti.

Parole chiave: ipertensione arteriosa polmonare, ecocardiogramma, sildenafil, iloprost

The pulmonary arterial hypertension (PAH) is a complex panvasculopathy which predominantly affects the small pulmonary arteries and which could lead to heart failure. The main symptom is progressive dyspnoea, at first in effort but after also in rest. Therefore, this condition can seriously affect the quality of life. Moreover there are a few therapeutic strategies, and, due to the poor attention to this disease and the implications in affections of right sections of heart (often overlooked), there are no unique opinions on the treatment. About this topic we report a clinical case with idiopathic pulmonary hypertension that has allowed us to compare the efficacy of sildenafil and inhaled iloprost to clinical and echocardiographic evaluation, after excluding alternative causal disorders. At first we applied an association of these two drugs, but after the achievement of some benefits we continued only iloprost therapy. After stopping treatment with iloprost for logistical reasons we have seen a regression of the benefits first obtained. However, after reinserting this drug, the patient had rapidly a new improvement. This is a further proof of the effectiveness of iloprost. So in our experience iloprost is the most effective drug, although it requires careful explanation to the patient of the proper method of use and compliance by the patient himself. This however indicates the need to deepen the existing guidelines.

Key words: pulmonary arterial hypertension, echocardiogram, sildenafil, iloprost

INTRODUZIONE

L'ipertensione polmonare arteriosa (IAP) è una sindrome complessa e di approccio multidisciplinare, la cui eziologia e le cui basi fisiopatologiche non sono attualmente del tutto chiare¹⁻². La IAP è una panvasculopatia che colpisce prevalentemente le piccole arterie polmonari (chiamate anche "vasi di resistenza", poiché regolano il flusso ematico regionale nella circolazione polmonare). L'incremento delle resistenze vascolari polmonari porta alla riduzione dei flussi, con incremento delle pressioni polmonari e ventricolari destre e quindi progressivamente a insufficienza cardiaca destra. Dunque, la conseguenza finale è l'insufficienza cardiaca (in un primo tempo solo una disfunzione isolata del ventricolo destro, secondariamente una disfunzione biventricolare), riducendo i meccanismi emodinamici di compenso³⁻⁶.

L'incremento progressivo della pressione polmonare può avvenire in pochi mesi o in diversi anni: durante tale periodo le condizioni cliniche e la classe funzionale NYHA cominciano a deteriorarsi¹⁻⁶.

In un primo momento, la malattia non determina manifestazioni cliniche importanti e particolarmente evidenti. Tuttavia, il sintomo più comune di IP è la dispnea progressiva: all'inizio in concomitanza con sforzi moderati, quindi per sforzi minori e poi anche a riposo¹.

È molto importante cominciare a trattare prima possibile l'incremento della resistenza polmonare. Le linee guida AHA/ACC, che sono state pubblicate in *Circulation* nel mese di aprile 2009, consigliano l'utilizzo di alcuni vasodilatatori polmonari (che in primo luogo devono essere usati da soli, ma poi in associazione) come trattamento farmacologico per tale condizione patologica. In particolare, tali linee guida si riferiscono all'impiego di tre classi di vasodilatatori: prostanoidei (endoprost, teraprost e ilprost); antagonisti dei recettori dell'endotelina (bosentan, ambrisentan eccetera); sildenafil (un inibitore selettivo della PD-E5 che è storicamente utilizzato per la disfunzione erettile).

Recentemente, un soggetto di 56 anni con IAP idiopatica è venuto alla nostra attenzione per una

valutazione clinica. Il paziente era stato precedentemente trattato con sildenafil. Tuttavia, a causa dei pochi benefici che ne derivavano, sussisteva un razionale scientifico nell'uso di un trattamento di combinazione con ilprost. Il prostanoide, dopo una prima associazione con il sildenafil, è stato successivamente usato da solo. È stato così ottenuto un miglioramento della classe funzionale da III a I-II.

CASE REPORT

Un paziente di 56 anni, affetto da dispnea progressiva, è pervenuto alla nostra Divisione di Cardiologia presso il Centro di *day hospital* per una valutazione clinica. Al momento del ricovero, è stato sottoposto a un'accurata indagine anamnestica su fattori personali e su dati clinici, a un esame fisico e a ECG. I principali fattori di rischio (soprattutto, l'abitudine tabagica) erano assenti e non è stata riscontrata alcuna precedente storia di malattie cardiovascolari o polmonari. I sintomi erano cominciati circa dieci mesi prima ed erano progressivamente aumentati, portando il paziente a ridurre i suoi sforzi fisici. Anche lo svolgimento di attività di *routine* era diventato molto difficile. L'esame fisico e l'ECG non hanno mostrato comunque nulla di rilevante.

Così è stato eseguito un ecocardiogramma transtoracico. Esso ha mostrato una normale funzione e contrazione del ventricolo sinistro (FE: 55%). Le sezioni sinistre del cuore avevano inoltre dimensioni normali. Tuttavia, la misurazione delle dimensioni del cuore destro ha consentito di evidenziare un leggero allargamento dell'atrio destro e del ventricolo destro. Nell'atrio destro le misurazioni del diametro e dell'area sono state rispettivamente di 41 mm (in scansione parasternale asse lungo) e di 210 mm² (nella scansione a quattro camere). Nel ventricolo destro è stato stimato un volume di 90 ml in fase telediastolica. L'ecocardiogramma Doppler ha poi evidenziato un'insufficienza tricuspide moderata e una pressione sistolica ventricolare destra di 58 mmHg. Escursioni respiratorie ridotte sono state rilevate in vena cava inferiore. Il flusso sanguigno

transpolmonare è risultato leggermente accelerato (velocità massima di 1,4 m/s). Come conseguenza di tali risultati ecografici, il paziente è stato sottoposto a scintigrafia ventilatoria-perfusionale (che non ha riportato anomalie importanti) e a una tomografia computerizzata ad alta risoluzione che escludeva la presenza di embolia polmonare o di fibrosi. Infine, è stata effettuata la valutazione della eventuale presenza di malattie del tessuto connettivo (CTD, *connective tissue disease*) attraverso test sierologici: la ricerca di marcatori per la sclerodermia (per esempio: ANA, ENA, ANCA eccetera) aveva mostrato assenza di anomalie bioumorali. L'infezione da HIV e l'ipertensione portale sono state poi escluse attraverso i rispettivi test. Secondo l'algoritmo diagnostico consigliato dalle linee guida, quando la diagnosi di ipertensione polmonare è suggerita da dati ecocardiografici e le principali possibilità eziologiche sono escluse da test non invasivi, proprio come nel nostro caso, metodiche più invasive divengono necessarie per confermare la diagnosi e per definire più accuratamente il pattern emodinamico, prima dell'inizio di una terapia.

Dunque, il nostro paziente è stato sottoposto a cateterizzazione del cuore destro, finalizzata alla misurazione della pressione arteriosa polmonare (PAP), calcolando la pressione del ventricolo destro e testando possibili trattamenti. La cateterizzazione del cuore destro ha confermato i risultati delle prove a ultrasuoni e ha riportato una PAP media di circa 60 mmHg, con una pressione venosa ai limiti superiori. Il test acuto di vasodilatazione, di solito eseguito durante la cateterizzazione diagnostica, è finalizzato a individuare quei pazienti (*responder*) che potrebbero avere maggiori benefici (rispetto ai *non-responder*) dal trattamento con i bloccanti del canale di calcio somministrati per via orale (un farmaco meno costoso). Successivamente, abbiamo rilevato l'assenza di risposta al test di somministrazione acuta di adenosina per via endovenosa. Sulla base di questi risultati, il paziente ha iniziato la terapia con sildenafil (20 mg per via orale tre volte al dì per un totale di 60 mg al giorno). Dopo sei settimane, è stato riscontrato un miglioramento nella capacità di esercizio, della classe funzionale NYHA nonché nei

parametri ecocardiografici (il valore di PAP, circa 55-60 mmHg, non era significativamente differente dai livelli di normalità). Considerando questi risultati, è stato associato l'ilprost (somministrato attraverso un dispositivo aerosol adatto sei volte al giorno, per un totale di 15 microgrammi). Il corretto funzionamento di questo sistema aerosol è stato accuratamente spiegato al paziente al fine di aumentare il suo profilo di tolleranza. Due settimane più tardi, durante la visita periodica, il paziente ha riportato miglioramenti nei sintomi clinici e nella tolleranza all'esercizio. La classe funzionale NYHA è migliorata dal III al I-II stadio. La PAP stimata ecocardiograficamente era di 28-30 mmHg e, nonostante il persistere dell'ingrandimento dell'atrio destro, è stata dimostrata una dimensione normale del ventricolo destro (volume telediastolico: 80 ml). A causa della sua scarsa efficacia sulla prognosi del paziente e per il suo elevato costo, la terapia con sildenafil è stata interrotta, nonostante i suggerimenti delle linee guida. Alla valutazione seguente, eseguita due settimane dopo, i sintomi e reperti ecografici sono rimasti invariati, attestando e confermando l'avvenuto miglioramento clinico. Purtroppo, a causa di un problema logistico nel prelievo del farmaco dalla farmacia ospedaliera, dopo sette mesi la terapia con ilprost è stata interrotta. A questo punto, il paziente era in classe funzionale NYHA I-II, aveva una PAP di 35 mmHg, un allargamento dell'atrio destro, ma con ventricolo destro di normale dimensione. Due settimane più tardi il paziente è tornato alla nostra attenzione per una nuova diminuzione della tolleranza allo sforzo (classe NYHA II). La valutazione ecografica ha mostrato una PAP di 50 mmHg. Il trattamento diuretico prescritto (dosi elevate di furosemide: 125 mg x 2) non ha ottenuto alcun miglioramento clinico. Infine, dopo un totale di tre settimane senza terapia con ilprost, è stato ripristinato questo trattamento. Una settimana dopo, abbiamo rilevato nuovamente una buona capacità di sforzo fisico (classe NYHA I-II) e, nella valutazione strumentale, una PAP di 35 mmHg. Attualmente, dopo altri sei mesi di terapia, gli esami medici di *routine* (eseguiti ogni due mesi) non hanno riportato alcuna recidiva clinica e/o strumentale.

DISCUSSIONE

L'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica è una sindrome complessa che abbraccia molte discipline mediche, la cui eziologia non è ancora del tutto chiara. A causa della sua complessa natura, la diagnosi e il trattamento sono stati considerati settori esclusivi di professionisti ed esperti riconosciuti. Inoltre, pochi sono i centri autorizzati alla prescrizione del trattamento. Fino a oggi i cardiologi hanno di solito dato scarsa attenzione a questa malattia. Tuttavia, la gestione IAP richiede un'attenta valutazione del ventricolo destro, che talora viene definito la "Cenerentola del cuore"¹⁻⁷. A causa della sua lunga storia naturale, questo disturbo è in grado di influenzare la qualità di vita dei pazienti in misura notevole e in modo rapido. Dunque tale patologia dovrebbe essere diagnosticata prima possibile. Inoltre, nell'opinione corrente, il trattamento farmacologico dovrebbe essere preso in considerazione al più presto e attualmente sono disponibili solo quattro approcci farmacologici. I calcio-antagonisti danno alcuni benefici solo quando le modifiche fibrotiche della tunica media delle arterie polmonari si sono già verificate⁷. Inoltre, a causa della bassa incidenza e dell'elevata mortalità, sono limitati i dati relativi ai benefici delle varie terapie esistenti somministrate per tutta la vita. La nostra esperienza ha previsto il confronto di due delle tre classi di farmaci vasodilatatori raccomandate e ciò sembra dimostrare un'efficacia maggiore di ilprost (rispetto a sildenafil).

CONCLUSIONI

Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che i prostanoidi sono uno strumento importante nella gestione e nella terapia dell'ipertensione polmonare. L'impiego di un prostanoide somministrabile attraverso un dispositivo aerosol adatto, con una maggiore *compliance* da parte del paziente e un profilo di tollerabilità più

favorevole, ci ha condotto ad applicare tale farmaco sul nostro paziente. Abbiamo così ottenuto risultati incoraggianti e duraturi. Tuttavia una nota di cautela è doverosa, poiché sono necessari altri studi di popolazione a più lungo termine, volti a comparare le varie classi di farmaci nelle diverse forme di ipertensione polmonare. Tuttavia, la nostra opinione prevede che debba essere applicato più di un approccio terapeutico, così come accade per l'ipertensione sistemica. Come conseguenza di ciò, sono richieste linee guida più mirate e affidabili.

Bibliografia

1. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023-30.
2. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. *Eur Respir J*. 2007; 30: 1103-10.
3. McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:14S–34S.
4. Friedman WF. Proceedings of National Heart, Lung, and Blood Institute paediatric cardiology workshop: pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1986; 20: 811-24.
5. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006; 114: 1883-91.
6. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
7. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119: 2250-94.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Francesco Paolo Guarneri
 AOU Policlinico "Paolo Giaccone"- Palermo
 Via Giuseppe Pagano 14
 90129 Palermo
 E-mail: francescoguarneri@hotmail.it

Fibrillazione atriale e arteriopatia obliterante periferica: esiste una correlazione?

Atrial fibrillation and peripheral artery disease: there is a correlation?

Carmelo Radellini, Egle Corrado, Cinzia Nugara, Patrizia Carità, Francesca Macaione, Giuseppe Coppola, Andrea Faraci, Giuseppina Novo, Salvatore Novo

Unità operativa complessa di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche, AOU Policlinico "Paolo Giaccone", Università degli Studi di Palermo

Abstract

Obiettivi - La fibrillazione atriale (FA), l'aritmia sostenuta di più frequente riscontro nella pratica clinica, è associata a un alto tasso di morbidità e mortalità. Il decorso clinico della FA è spesso complicato da eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari che riconoscono un'eziopatogenesi sia cardioembolica sia aterotrombotica. Lo scopo del nostro studio è stato dimostrare l'esistenza di una correlazione tra aterosclerosi sistemica e FA. Più in particolare abbiamo analizzato la prevalenza dell'Arteriopatia Obliterante Periferica (AOP) degli arti inferiori in una popolazione di fibrillanti e abbiamo valutato se la coesistenza di FA e AOP possa conferire un aumento del rischio cardiovascolare.

Metodi - Lo studio è stato condotto su 200 pazienti arruolati consecutivamente e divisi in pazienti con e senza FA. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione del profilo del rischio cardiovascolare, misurazione dell'indice pressorio caviglia-braccio (ABI), stima della prevalenza di eventi cerebrovascolari e cardiovascolari.

Risultati - I risultati ottenuti hanno evidenziato che la prevalenza della AOP risulta maggiore nei pazienti con FA, i quali hanno mostrato avere anche una maggiore prevalenza di eventi cerebro- e cardiovascolari. Inoltre, avendo stratificato i casi e i controlli in base alla presenza di AOP, è stata riscontrata una maggiore prevalenza di eventi avversi cerebro- e cardiovascolari nei soggetti che presentano entrambe le condizioni associate.

Conclusioni - I risultati ottenuti nel nostro studio, supportando l'idea che la fibrillazione atriale debba essere considerata nell'ottica del rischio cardiovascolare globale, suggeriscono come metodiche semplici quali la stima dell'ABI possano aiutarci a ottimizzare eventuali strategie terapeutiche e preventive.

Parole chiave: fibrillazione atriale, arteriopatia obliterante periferica, indice caviglia-braccio

Objectives - Atrial fibrillation (AF), the most frequently sustained arrhythmia, is associated with a high rate of morbidity and mortality. The clinical course of AF is often complicated by cardiovascular and cerebrovascular adverse events that recognize a dual etiology: cardioembolic and atherothrombotic. The aim of our study was to demonstrate the existence of a relationship between systemic atherosclerosis and AF. More specifically, we have analyzed the prevalence of lower limb Peripheral Artery Disease (PAD) in a population of fibrillating and we have assessed whether the coexistence of AF and PAD might confer increased cardiovascular risk.

Methods - The study was conducted on 200 patients, consecutively engaged, divided into patient with and without AF. All patients were subjected to cardiovascular risk profile evaluation, measurement of ABI, estimates of the prevalence of cerebrovascular and cardiovascular events.

Results - The obtained results showed that the prevalence of PAD is higher in patients with AF, this patients have also shown a higher prevalence of cerebrovascular and cardiovascular events. In addition, having stratified cases and controls according to the presence of PAD, we showed that there was a higher prevalence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events in people with both conditions associated.

Conclusions - This results supporting the hypothesis that AF must be considered from the prospective of global cardiovascular risk, suggesting that simple methods such as measurement of ABI, may help to optimize therapeutic strategies for prevention.

Key words: atrial fibrillation, peripheral artery disease, ankle brachial index

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia sostenuta di più frequente riscontro nella pratica clinica, con una prevalenza nella popolazione generale poco inferiore all'1% e un'incidenza dello 0,2% annuo¹.

È associata a un aumentato rischio di mortalità e morbilità, richiedendo quindi un impegno massiccio di risorse sanitarie. In particolare, la fibrillazione atriale è un fattore di rischio per eventi ischemici cardio- e cerebrovascolari, fatali e non fatali²⁻³, nella cui patogenesi sembrano giocare un ruolo importante non solo meccanismi tromboembolici ma anche aterotrombotici⁴. Molti fattori di rischio cardiovascolari tradizionali (quali per esempio ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità e fumo) risultano connessi, infatti, alla comparsa di FA⁵.

Recentemente anche nuovi fattori di rischio (per esempio, l'elevata concentrazione ematica di marker infiammatori) sono stati associati alla FA⁶. È, quindi, ipotizzabile che il *background* di fondo a elevato "rischio cardiovascolare globale" nel quale la FA insorge, possa in parte influire sull'*outcome* clinico dei pazienti. Meno definito è invece il ruolo "pro-aterosclerotico" giocato dall'aritmia stessa.

L'obiettivo del nostro studio è stato, innanzitutto, valutare la prevalenza dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOP) in una popolazione eterogenea di pazienti con FA.

Per ciascun paziente è stato, inoltre, valutato il profilo di rischio cardiovascolare globale e il peso di ciascun fattore di rischio. L'ipotesi di partenza è che la FA, attraverso la variabilità delle gittate pulsatorie, possa costituire un fattore di rischio "indipendente" per l'accelerazione della malattia aterosclerotica pluridistrettuale.

In tale costrutto fisiopatologico, cruciale importanza assume il fattore "tempo", in termini d'insistenza dell'aritmia. Abbiamo infine valutato se l'associazione FA e AOP possa esporre la popolazione analizzata a un più alto rischio aterotrombotico (prevalenza di concomitante malattia coronarica e/o cerebrovascolare cronica) rispetto alle due condizioni, FA e AOP, considerate separatamente.

MATERIALI E METODI

Lo studio da noi effettuato è uno studio caso controllo di tipo osservazionale condotto su pazienti afferiti consecutivamente presso la Divisione di Cardiologia del Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo per una valutazione clinica tra gennaio e giugno 2011. Sono stati inclusi nello studio soggetti di età maggiore ai 18 anni, con e senza fibrillazione atriale. I pazienti fibrillanti inclusi sono stati considerati affetti da fibrillazione atriale non valvolare in quanto privi di malattia valvolare congenita o acquisita (stenosi di qualsiasi grado, insufficienza mitralica moderata e severa, sostituzione valvolare). Inoltre, sono stati esclusi i pazienti con FA e ipertiroidismo.

È stata quindi campionata una popolazione totale di 200. I pazienti presi in esame sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo "Casi", costituito da pazienti con riscontro anamnestico di fibrillazione atriale e/o fibrillazione atriale in atto, e gruppo "Controlli" costituito da pazienti in ritmo sinusale (RS) e con anamnesi negativa per fibrillazione atriale.

In un secondo momento, suddividendo i soggetti appartenenti ai gruppi Casi e Controlli in base alla presenza/assenza di AOP, sono stati individuati quattro sottogruppi: Casi con AOP, Controlli con AOP, Casi senza AOP, Controlli senza AOP.

Infine la FA, in accordo con le linee guida ESC 2010, è stata stratificata in parossistica, persistente e permanente⁷.

Tutti i pazienti al momento dell'arruolamento hanno espresso il loro consenso informato alla partecipazione allo studio. Sono stati quindi sottoposti a indagine anamnestica, al fine di valutare la familiarità per malattie cardiovascolari e la presenza dei fattori di rischio cardiovascolare maggiori. Un attento esame fisico ha permesso di valutare peso corporeo, altezza, pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Ciascun paziente è stato, inoltre, sottoposto dopo un digiuno di 12 ore a prelievo venoso per riscontro ematochimico.

La familiarità per malattia cardiovascolare è stata definita se presente storia di cardiopatia coronarica prima dei 55 anni nel padre e prima dei 65 anni nella madre. La prevalenza di pregressi eventi cardio- o

cerebrovascolari è stata indagata in base alla documentazione esibita al momento del ricovero e alla storia clinica riferita.

La pressione arteriosa è stata misurata in posizione seduta, al braccio destro, con sfigmomanometro a mercurio, dopo 4 minuti di riposo; sono state documentate due letture consecutive e nell'analisi è stata considerata la media delle misurazioni. Sono stati considerati ipertesi i soggetti con valori di pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg o con pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mmHg oppure sotto regolare trattamento farmacologico⁸.

Le misurazioni di peso e altezza sono state effettuate utilizzando uno staturimetro a muro e una bilancia al piano. L'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI = kg/m^2) è stato calcolato come il rapporto tra peso e altezza. L'obesità⁹ è stata definita come BMI ≥ 30 kg/m^2 .

In base alle linee guida dell'*American Diabetes Association* sono stati considerati diabetici i soggetti in regolare terapia ipoglicemizzante o insulinica e i soggetti con glicemia a digiuno da almeno dodici ore >126 mg/dl¹⁰.

Colesterolo totale (CT), colesterolo-HDL (HDL-C) e trigliceridi (TG) sono stati quantificati con metodo enzimatico-colorimetrico, mentre il colesterolo LDL (LDL-C) è stato calcolato attraverso la formula di Friedewald. Sono stati considerati ipercolesterolemici i pazienti con livelli di colesterolemia ≥ 190 mg/dl o in trattamento¹¹.

Valutazione dell'arteriopatia degli arti inferiori

La prevalenza di AOP è stata valutata attraverso l'indice pressorio caviglia-braccio (*ankle brachial index*, ABI o indice di Winsor). La misurazione dell'ABI è una metodica di facile esecuzione e a basso costo. Tale misurazione richiede infatti poco tempo e il semplice utilizzo di un comune sfigmomanometro e di un apparecchio Doppler portatile con sonda di 8 MHz. L'ABI è il rapporto tra la pressione sistolica misurata all'arto inferiore e la pressione sistolica omerale. Per le

misurazioni è stata considerata la pressione più elevata tra quelle rilevate a livello dell'arteria pedidia anteriore e della tibiale posteriore. L'indice è stato ricavato dal rapporto tra la pressione misurata all'arto inferiore e quella omerale ipsilaterale.

In condizioni normali, la pressione misurata alla caviglia è leggermente più alta di quella misurata al braccio; di conseguenza, un valore di ABI vicino a 1 è indice di una buona situazione emodinamica e di un asse vascolare verosimilmente indenne.

Valori più alti ($> 1,30$) potrebbero essere correlati alla presenza di un'arteria incomprimibile a causa d'ispessimento e/o calcificazione della parete, condizione frequente nei pazienti diabetici. Infine, anche nei pazienti asintomatici, valori $< 0,90$ sono ampiamente accettati come *cut-point* per confermare la diagnosi di aterosclerosi preclinica dell'asse vascolare iliaco-femoropopliteo¹².

Nel nostro studio è stata adottata la seguente interpretazione:

- ABI $> 1,30$ = arteria incomprimibile;
- ABI compreso tra $0,91$ - $1,30$ = normale;
- ABI compreso tra $0,41$ - $0,90$ = arteriopatia ostruttiva lieve o moderata;
- ABI compreso tra $0,00$ - $0,40$ = arteriopatia ostruttiva severa.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata usando il programma Statview 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 o con l'analisi della varianza (ANOVA) qualora i gruppi a confronto fossero più di due.

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. La significatività statistica è stata considerata per valori di $p < 0,05$. Per valutare le variabili indipendentemente associate agli eventi cerebro- e cardiovascolari, è stato costruito un modello di regressione logistica inserendo

le variabili risultate significative all'analisi univariata. I risultati di questo modello sono stati espressi come *odds ratio* (OR) con intervallo di confidenza al 95%.

RISULTATI

Nella tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche cliniche dei due gruppi (Casi *vs* Controlli).

Il gruppo Casi comprendeva un totale di 100 pazienti, 53 maschi e 47 femmine, con età media di $74,78 \pm 9,23$ anni. Il gruppo Controlli comprendeva un totale di 100 pazienti, 55 maschi e 45 femmine, con età media $72,83 \pm 9,19$ di anni. I due gruppi sono risultati omogenei per età media, distribuzione nei due sessi, e per i fattori di rischio cardiovascolare analizzati.

Nell'intera popolazione campionata è stata evidenziata una prevalenza di AOP (definita da un ABI $\leq 0,9$) del 34,5%. Nonostante il valore medio dell'ABI sia risultato sostanzialmente sovrapponibile nei due gruppi ($0,95 \pm 0,18$ *vs* $0,97 \pm 0,14$), la prevalenza di AOP appare significativamente più alta nei Casi rispetto ai

Controlli (42% *vs* 27%; $p = 0,037$). Similmente, anche la prevalenza di malattia coronarica cronica (49% *vs* 26%; $p = 0,0013$) e di malattia cerebrovascolare cronica (34% *vs* 16%; $p = 0,0055$) appare più alta nei pazienti con FA in anamnesi o in atto.

Nella tabella 2 sono riportate e messe a confronto le caratteristiche cliniche del campione di pazienti divisi nei seguenti sottogruppi: Casi con AOP ($n = 42$), Controlli con AOP ($n = 27$), Casi senza AOP ($n = 58$), Controlli senza AOP ($n = 73$). Dai risultati ottenuti, è emersa una significatività statistica per diabete mellito ($p < 0,0001$), ipercolesterolemia ($p < 0,0001$) e fumo di sigaretta ($p < 0,0001$), fattori di rischio nettamente più rappresentati nel sottogruppo dei Controlli con AOP (figura 1). Inoltre, è da evidenziare un'importante significatività statistica, anche per gli eventi cerebro- e cardiovascolari ($p = 0,0016$; $p < 0,0001$), entrambi maggiormente rappresentati nel sottogruppo dei Casi con AOP (figura 2). Al fine di individuare le variabili indipendentemente associate agli eventi vascolari avversi, abbiamo costruito un modello di regressione logistica. Per fare ciò abbiamo preventivamente condotto delle

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche del gruppo dei casi (fibrillanti) e dei controlli (ritmo sinusale)

	Casi (n=100)	Controlli (n=100)	p-value <0,05
Età (n $\pm$ DS)	74,78 $\pm$ 9,23	72,83 $\pm$ 9,19	0,23
Maschi	53	55	0,89
Femmine	47	45	0,89
Ipertensione	91%	92%	0,99
Diabete mellito	48%	40%	0,32
Ipercolesterolemia	37%	35%	0,88
Fumo di sigaretta	34%	30%	0,65
Obesità	16%	14%	0,84
Familiarità per MCV	19%	20%	0,99
ABI (n $\pm$ DS)	0,95 $\pm$ 0,18	0,97 $\pm$ 0,14	0,37
AOP	42%	27%	0,037
Malattia coronarica	49%	26%	0,0013
Malattia cerebrovascolare	34%	16%	0,0055

MCV, malattie cardiovascolari; ABI, *ankle brachial index*; AOP, arteriopatia obliterante periferica.

Tabella 2 - Caratteristiche cliniche del gruppo dei casi e dei controlli stratificati in base alla presenza/assenza di AOP

	Casi con AOP (n = 42)	Controlli con AOP (n = 27)	Casi senza AOP (n = 58)	Controlli senza AOP (n = 73)	p-value <0,05
Età (n ± DS)	72,6 ± 9,73	74,22 ± 9,7	75,45 ± 8,75	72,1 ± 8,99	0,18
Maschi	23 (54,76%)	15 (55,55%)	30 (51,72%)	40 (54,79%)	0,98
Femmine	19 (45,24%)	12 (44,45%)	28 (49,12%)	33 (45,2%)	0,98
Ipertensione	35 (83,33%)	25 (92,59%)	56 (96,55%)	67 (91,78%)	0,13
Diabete mellito	20 (47,61%)	21 (77,77%)	28 (48,27%)	19 (26,02%)	< 0,0001
Ipercolesterolemia	19 (45,23%)	22 (81,48%)	18 (31,03%)	13 (17,80%)	<0,0001
Fumo di sigaretta	15 (35,71%)	20 (74,07%)	19 (32,75%)	10 (13,69%)	<0,0001
Obesità	5 (11,90%)	7 (25,92%)	11 (18,96%)	7 (9,59%)	0,15
Familiarità	10 (2,38%)	5 (18,52%)	9 (15,52%)	15 (20,54%)	0,76
Eventi cardiovascolari	28 (66,66%)	12 (44,44%)	21 (36,20%)	14 (19,18%)	<0,0001
Eventi cerebrovascolari	16 (38,09%)	9 (33,33%)	18 (31,03%)	7 (9,59%)	0,0016

AOP, arteriopatia obliterante periferica.

analisi univariate sul campione stratificato in base alla presenza/assenza di pregressi eventi cerebrovascolari e cardiovascolari (tabella 3), isolando le variabili che

hanno raggiunto la significatività statistica. Dalla suddetta analisi è emerso che il ritmo sinusale (OR =0,20; 95% IC 0,87-0,48) risulta essere un fattore protettivo per

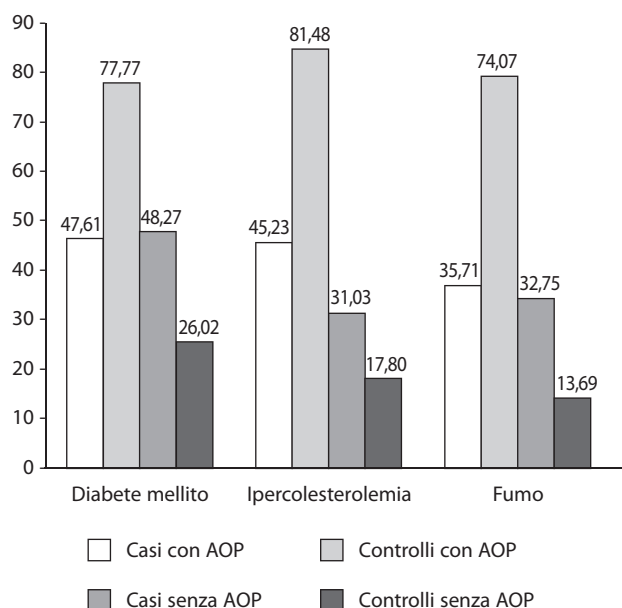


Figura 1 - Dal grafico è evidente una significatività statistica per diabete mellito ($p < 0,0001$), ipercolesterolemia ($p < 0,0001$) e fumo di sigaretta ($p < 0,0001$), fattori di rischio nettamente più rappresentati nel sottogruppo dei Controlli con AOP.

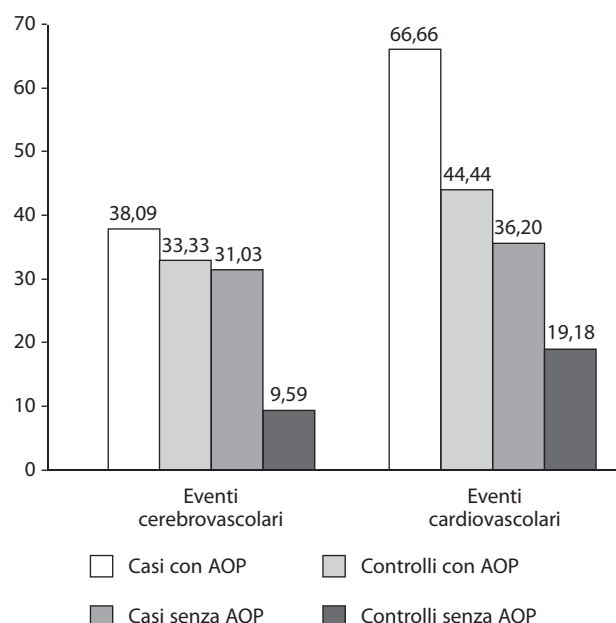


Figura 2 - Nel grafico è evidente un'importante significatività statistica per gli eventi cerebro- e cardiovascolari ($p = 0,0016$; $p < 0,0001$), entrambi maggiormente rappresentati nel sottogruppo dei Casi con AO.

Tabella 3 - Caratteristiche cliniche della popolazione stratificata in base alla presenza/assenza di riscontro anamnestico di eventi cerebrovascolari e cardiovascolari

	Eventi cerebrovascolari (n=50)	No eventi cerebrovascolari (n=150)	P value<0,05	Eventi cardiovascolari (n=75)	No eventi cardiovascolari (n=125)	p-value <0,05
Età (n ± DS)	74,40 ± 9,69	73,15 ± 9,07	0,41	74,13 ± 9,02	73,06 ± 9,35	0,43
Maschi	26 (52%)	82 (54,6%)	0,87	41 (55%)	67 (53,6%)	0,1
Femmine	24 (48%)	68 (45,3%)	0,87	34 (45,33%)	58 (46,4%)	0,1
Ipertensione	47 (94%)	136 (90,67%)	0,66	68 (90,67%)	115 (92%)	0,95
Diabete mellito	23 (46%)	65 (43,33%)	0,87	33 (44%)	55 (44%)	0,88
Ipercolesterolemia	17 (34%)	55 (36,67%)	0,86	37 (49,33%)	35 (28%)	0,004
Fumo di sigaretta	17 (34%)	47 (31,33%)	0,86	24 (32%)	40 (32%)	0,87
Obesità	10 (20%)	20 (13,33%)	0,36	8 (10,67%)	22 (17,6%)	0,26
Familiarità per MCV	11 (22%)	28 (18,67%)	0,76	12 (16%)	27 (21,6%)	0,43
ABI (n ± DS)	0,91 ± 0,18	0,96 ± 0,16	0,047	0,89 ± 0,14	0,99 ± 0,18	<0,0001
AOP + FA	16 (32%)	26 (17,33%)	0,045	28 (37,33%)	14 (11,2%)	<0,0001
FA - AOP	18 (68%)	40 (27%)	0,28	21 (28%)	37 (29,6%)	0,93
RS + AOP	9 (18%)	18 (12%)	0,40	12 (16%)	15 (12%)	0,55
RS - AOP	7 (14%)	66 (44%)	0,0003	14 (18,67%)	59 (47,2%)	0,0001
Eventi cardiovascolari	20 (40%)	30 (20%)	0,80			
cerebrovascolari	20 (40%)	55 (44%)	0,8			

ABI, ankle brachial index; AOP, arteriopatia obliterante periferica; FA fibrillazione atriale; FA + AOP, presenza di FA e AOP; FA - AOP, presenza di FA/assenza di AOP; MCV, malattie cardiovascolari; RS, ritmo sinusale; RS + AOP, presenza di AOP/ assenza di FA; RS - AOP, assenza di AOP e di FA.

gli eventi cerebrovascolari (p=0,0003)(tabella 4). Invece predittori indipendenti per gli eventi cardiovascolari sono risultate la coesistenza di FA e AOP (p <0,0001; OR= 4,67; 95% IC 2,22-9,82) e l'ipercolesterolemia (p =0,005; OR =2,47; 95% IC 1,31-4,63)(tabella 5).

Nel gruppo dei Casi, i pazienti sono stati infine stratificati per la tipologia di fibrillazione atriale: parossistica (n=12), persistente (n=36), e permanente (n=52). Dall'analisi statistica non sono emerse differenze significative per quasi tutte le variabili considerate. Il riscontro di AOP è risultato tendenzialmente più frequente nei pazienti con FA persistente (47,22% persistente vs 40,38% permanente vs 33,33% parossistica). Tale *trend* non ha comunque raggiunto la significatività statistica. La prevalenza di malattia

Tabella 4 - Analisi regressione logistica, variabili predittive di eventi cerebrovascolari

Variabile	OR	95% IC	p-value <0,05
Ritmo sinusale	0,20	0,87-0,48	0,0003

IC, Intervallo di confidenza; OR, Odds Ratio.

Tabella 5 - Analisi regressione logistica, variabili predittive di eventi cardiovascolari

Variabile	OR	95% IC	p-value <0,05
AOP&FA	4,67	2,22-9,82	<0,0001
Ipercolesterolemia	2,47	1,31-4,63	0,005

AOP, arteriopatia obliterante periferica; IC, intervallo di confidenza; FA, fibrillazione atriale; OR, Odds Ratio.

Tabella 6 - Caratteristiche cliniche del gruppo dei casi stratificati per il tipo di FA

	Parossistica (n=12)	Persistente (n=36)	Permanente (n=52)	p-value
Età (n ± DS)	74,9 ± 6,2	72,1 ± 8,9	75,7 ± 9,3	0,19
Sesso	M 6 (50%) F 6 (50%)	M 19 (52,8%) F 17 (47,2%)	M 28 (54,9%) F 24 (45,1%)	0,97
Iperensione	12 (100%)	33 (91,7%)	46 (88,46%)	0,44
Diabete mellito	7 (58,3%)	16 (44,44%)	25 (48,08%)	0,70
Ipercolesterolemia	5 (41,7%)	13 (36,11%)	19 (36,54%)	0,93
Abitudine al fumo	3 (25%)	14 (38,9%)	17 (32,69%)	0,65
Obesità	1 (8,3%)	5 (13,9%)	10 (19,23%)	0,59
Familiarità	0	7 (19,44%)	12 (23,08%)	0,18
AOP	4 (33,33%)	17 (47,22%)	21 (40,38%)	0,66
ABI	0,89±0,16	0,94±0,18	0,95±0,17	0,64
Malattia coronarica	3 (25%)	14 (38,88%)	32 (61,53%)	0,023
Malattia cerebrovascolare	4 (33,3%)	12 (32,4%)	18 (35,3%)	0,01

ABI, ankle-brachial-index; AOP, arteriopatia obliterante periferica.

coronarica e cerebrovascolare cronica è risultata invece significativamente più elevata nei pazienti con FA permanente (rispettivamente $p=0,02$ e $p=0,01$) (tabella 6).

DISCUSSIONE

Molti pazienti con FA vanno incontro ad atero-trombosi favorita dalla presenza di diversi fattori di rischio per aterosclerosi che aumentano altresì il rischio di FA. In un recente studio prospettico, 14.598 soggetti di mezza età, membri della coorte dello studio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), sono stati seguiti per 17 anni. Nel complesso, il 56,5% dei Casi di FA potrebbero essere (erano) spiegati dalla presenza di più di un fattore di rischio *borderline* o elevato. Tra questi l'ipertensione giocava un ruolo predominante⁵. Meno chiaro era il ruolo della FA come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo e la progressione della malattia aterosclerotica. Dal nostro studio, nonostante la popolazione considerata sia risultata abbastanza omogenea per quanto riguarda il

background di rischio cardiovascolare globale, è emersa un'associazione statisticamente significativa tra FA e prevalenza di aterosclerosi pluridistrettuale. Rispetto ai pazienti in ritmo sinusale, nel gruppo dei pazienti fibrillanti è stata, infatti, osservata una maggiore prevalenza di arteriopatia obliterante degli arti inferiori e un riscontro anamnestico più frequente di malattia ischemica coronarica e cerebrovascolare. È interessante notare come, focalizzando l'attenzione sul solo gruppo di pazienti con arteriopatia periferica, fibrillanti e non, sia stato possibile evidenziare un *trend* di maggiore prevalenza di fattori di rischio negli arteriopatici non fibrillanti. L'associazione tra FA e AOP sembrerebbe inoltre comportare un rischio aterotrombotico coronarico aumentato rispetto alle due condizioni separatamente considerate: FA senza AOP e AOP senza FA. Il peggior impatto prognostico legato a tale associazione è stato recentemente postulato anche da altri Autori¹³. Tuttavia, diversamente da quanto ci si sarebbe potuto aspettare al fine di attribuire alla variabilità delle gittate pulsatorie un ruolo nella progressione dell'aterosclerosi indipendente dai fattori di rischio cardiovascolare,

L'AOP è risultata tendenzialmente più rappresentata nel sottogruppo di pazienti con FA persistente piuttosto che in quelli con FA permanente. Il nostro studio presenta comunque limiti insiti nell'esiguità del campione analizzato e nella natura non prospettica e quindi poco idonea per convalidare nessi fisiopatologici. Ulteriori evidenze sarebbero auspicabili per chiarire l'esistenza e i meccanismi del rischio aterotrombotico della fibrillazione atriale.

CONCLUSIONI

Tenendo presenti i limiti del nostro studio, siamo comunque convinti che esso fornisca spunti interessanti, individuando nuove potenzialità in strumenti clinici semplici e da sempre disponibili, come la valutazione dell'indice caviglia-braccio, che possano aiutare a ottimizzare eventuali strategie preventive nella gestione del paziente fibrillante.

Bibliografia

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285(18):2370-5.
2. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-96.
3. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004; 109: 1973-80.
4. Depta JP, Bhatt DL. Atherothrombosis and atrial fibrillation : important and often overlapping clinical syndromes. *Thromb Haemost* 2010 ; 104 :657-63.
5. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011; 123(14):1501-8.
6. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108: 3006-10.
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation : the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2010 ; 31 :2369-429.
8. 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). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
10. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 31 (suppl.1):S5-11, 2008.
11. ESC. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical executive summary. Fourth Joint, Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28:2375-414.
12. Perlstein TS, Creager MA. The ankle-brachial-index as a biomarker of cardiovascular risk : it's not just about the legs. *Circulation* 2009; 120: 2033-5.
13. Violi F, Lip GY, Basili S. Peripheral artery disease and atrial fibrillation: a potentially dangerous combination. *Inter Emerg Med* 2011.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Carmelo Radellini

Via F. La Fata, 2 - 90100 Palermo

E-mail: carmelo_radellini@libero.it

La disfunzione erettile come spia di un danno cardiovascolare

The erectile dysfunction as marker of cardiovascular risk

Giuliano Pinna¹, Claudio Pascale²

¹già Direttore UO Medicina Interna, Dipartimento Emergenza Ospedale "Cardinal Massaia", Asti;
Consulente Ospedale "Cottolengo", Torino

²Direttore UO Medicina Interna, Ospedale "Cottolengo", Torino

Abstract

Background - La disfunzione erettile (DE) è una condizione molto frequente, anche se le statistiche in questo non sono concordanti. Il ciclo fisiologico dell'erezione è incentrato principalmente sulla funzione endoteliale, tanto che la DE può essere considerata un aspetto della disfunzione endoteliale, e siccome la disfunzione endoteliale è considerata il cardine delle patologie cardiovascolari, ne deriva che la DE può essere considerata una spia di una sottostante patologia cardiovascolare.

Scopo dello studio - Ricercare nella letteratura argomenti per avvalorare questa tesi.

Metodica - È stata effettuata un'ampia ricerca bibliografica della letteratura internazionale utilizzando come parole chiave disfunzione erettile, rischio cardiovascolare, ipertensione, diabete.

Risultati - Dalla letteratura emerge lo stretto rapporto tra DE e rischio cardiovascolare e la DE può essere considerata una spia precoce di un danno cardiovascolare iniziale. L'ipertensione, che prima non si considerava associata alla DE, è anch'essa responsabile di una maggiore prevalenza di DE, ma la patologia che più frequentemente è associata a DE è il diabete. Recentemente si è visto che anche l'obesità e la sindrome delle apnee notturne sono associate a DE.

Conclusioni - Il rapporto tra DE e rischio cardiovascolare è molto stretto e indagare sulla funzione erettile dell'uomo, cosa spesso trascurata, può fornire al medico elementi molto importanti, a costo zero, sullo stato delle arterie del suo paziente.

Parole chiave: Disfunzione erettile, rischio cardiovascolare, disfunzione endoteliale, ossido nitrico, diabete, ipertensione, OSAS

Background - The erectile dysfunction is a very frequent condition even if statistics differ on the point. The physiological cycle of erection is essentially focused on endothelial function of man; therefore the erectile dysfunction can be considered as an aspect of endothelial dysfunction and, since the endothelial dysfunction is considered the basis of cardiovascular diseases, the erectile dysfunction can be considered as a sign of an underlying cardiovascular pathology.

Aim of the study - Seeking in the literature grounds to substantiate this allegation.

Method - A broad bibliographical research has been undertaken in the international literature using as keywords: erectile dysfunction, cardiovascular risk, hypertension, diabetes.

Results - Literature shows the strict connection between erectile dysfunction and cardiovascular risk; erectile dysfunction can be an sign of an initial cardiovascular disease. Hypertension, that was not supposed to be connected to the erectile dysfunction in the past, is also responsible for a higher prevalence of erectile dysfunction, but the disease that is most connected to erectile dysfunction is diabetes. Studies have recently showed that obesity and OSAS are also connected to erectile dysfunction.

Conclusions - The connection between erectile dysfunction and cardiovascular disease is very strict and studying the man's erectile function, often overlooked, can provide the physician very important elements concerning his patient's arteries, at zero cost.

Key words: Erectile dysfunction, cardiovascular risk, endothelial dysfunction, nitric oxide, diabetes, hypertension, OSAS

INTRODUZIONE

La disfunzione erettile (DE), intesa come incapacità del soggetto di sesso maschile a raggiungere e/o mantenere un'erezione sufficiente a condurre un rapporto

soddisfacente (*Majo Clinic New York*), è una condizione piuttosto comune. È diversa dalla disfunzione sessuale, che può colpire anche il sesso femminile e che, secondo la definizione dell'OMS, è "l'insieme di tutti quei problemi per cui un individuo è incapace a

partecipare a una relazione sessuale come vorrebbe”.

Come accennato, è una condizione piuttosto comune nel sesso maschile, anche se le statistiche non sono concordanti, sia perché esistono varie forme di gravità di DE, sia perché i dati sono difficilmente oggettivabili e sono basati sulla compilazione di questionari, che possono essere soggetti a molteplici interpretazioni, almeno da parte di chi li compila.

Comunque possiamo affermare che nella forma più severa colpisce intorno al 12-13% della popolazione, anche se ci sono delle statistiche che affermano che il 52% dei maschi in età compresa tra i 40 e i 70 anni soffre di un qualche problema erettile¹.

Negli ultimi tempi, forse per la pressione dell'industria a seguito della scoperta degli inibitori delle fosfodiesterasi, si è molto insistito sull'argomento, anche da parte della stampa laica; ma relativamente poco si è detto su una proprietà della disfunzione erettile: essa può essere una spia di un più generale danno al sistema cardiovascolare, può essere una spia precoce di rischio cardiovascolare. Il pene è infatti l'unico organo del corpo umano che, secondo il suo diverso stato funzionale (flaccidità o erezione), passa da valori interni di pressione vascolare di pochi mmHg, tipici di una “vena”, a valori anche intorno a 100 mmHg, cioè di tipo “arterioso”: ecco perché la funzionalità del pene diventa una spia molto importante della salute

cardiovascolare e metabolica dell'individuo.

Per meglio capire il senso di questa affermazione bisogna spendere qualche parola sulla fisiologia dell'erezione.

FISIOLOGIA DELL'EREZIONE

A seguito di stimoli erotici (tattili, visivi, olfattivi) dalle aree mesencefaliche e ipotalamiche parte una serie di impulsi che raggiungono i corpi cavernosi attraverso le vie spinali e i nervi periferici. Questo porta a un rilasciamento della muscolatura dei corpi cavernosi, a una vasodilatazione e a un aumento del flusso arterioso. Infine, si ha un ingorgo degli spazi sinusoidali, aumento della pressione intracavernosa, allargamento del pene che provoca una compressione delle vene subtunicali (l'albuginea è relativamente poco elastica) e quindi un ostacolo al deflusso (figura 1). In termini biochimici, a seguito dello stimolo erotico, a livello della cellula muscolare liscia del corpo cavernoso si ha un rilasciamento di ossido nitrico (NO) dalle terminazioni nervose non adrenergiche e non colinergiche e dalle cellule endoteliali attraverso la nitrossido sintetasi (eNOS), l'acetilcolina (ACH), il *vascular endothelial growth factor* (VEGF), lo *shear stress* e lo stiramento meccanico. Quindi l'NO stimola l'enzima

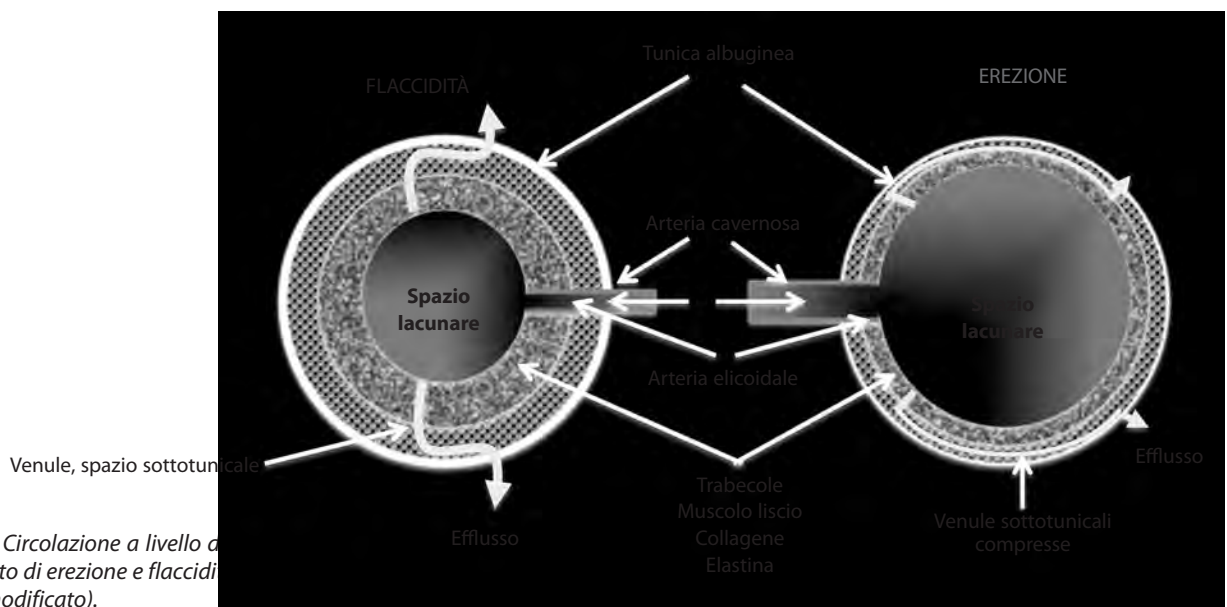


Figura 1 - Circolazione a livello del pene in stato di erezione e flaccidità (Krane¹⁰, modificato).

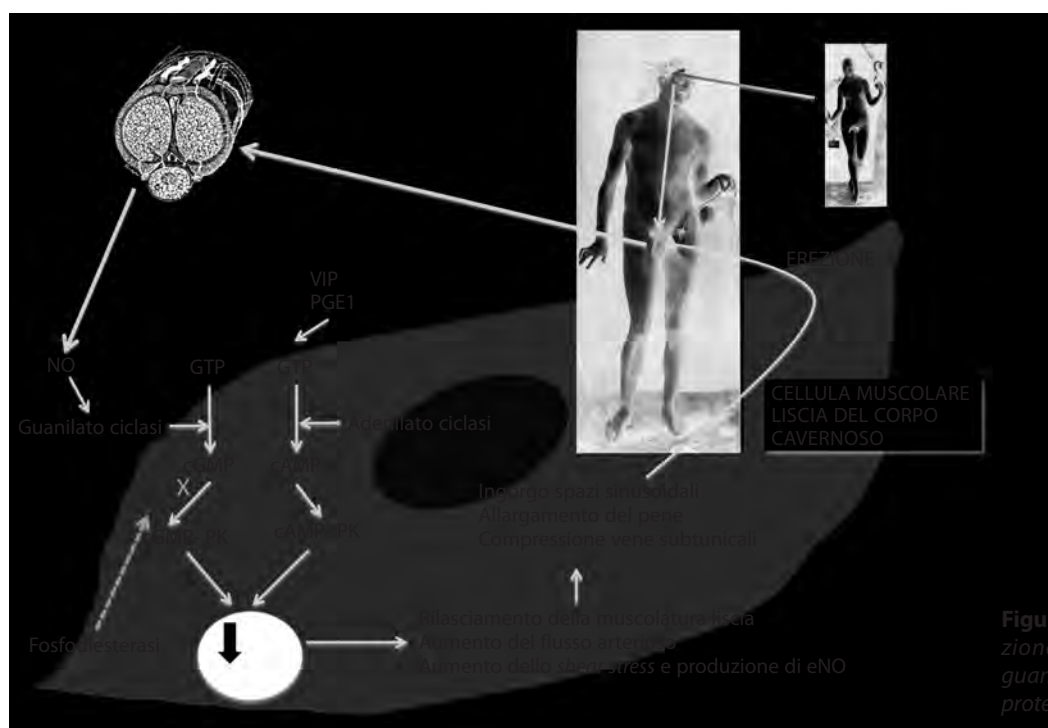


Figura 2 - Aspetti biochimici dell'erezione (NO, ossido nitrico; cGMP, guanosin monofosfato ciclico; PK, protein chinasi).

citosolico guanilato ciclasi a produrre un secondo messaggero, il guanosin monofosfato ciclico (cGMP). Il cGMP determina una riduzione del Ca^{2+} intracellulare. Anche la prostaglandina E1 (PGE1) e il *vasoactive intestinal peptide* (VIP) attivano l'adenilciclasi che converte l'adenosintrifosfato (ATP) in adenosinmonofosfato ciclico (cAMP), che si lega alla sua proteinchinasi (cAMP PK) con il risultato finale di diminuiti livelli intracellulari di Ca^{2+} (figura 2).

I diminuiti livelli di Ca^{2+} determinano un rilassamento della muscolatura liscia, un aumento del flusso arterioso e quindi l'erezione. Dopo l'eiaculazione si ha una massiccia scarica simpatica e di ormoni vasoattivi, con vasocostrizione arteriosa, diminuzione del flusso, sblocco dei sinusoidi venosi e detumescenza².

RAPPORTO TRA DISFUNZIONE ERETTILE E DISFUNZIONE ENDOTELIALE

Emerge quindi da tutto questo il ruolo fondamentale dell'NO e più in generale dell'endotelio, che

– come sappiamo – anche a livello sistemico regola il tono vascolare, attraverso un complesso equilibrio di fattori vasocostrittori e vasodilatatori. L'endotelio infatti produce una serie di sostanze ad azione vasocostrittrice (EDCF, *endothelium derived contracting factor*), ma anche proaggregante e promitogena, in seguito a stimolazione con sostanze naturali quali acetilcolina, acido arachidonico, noradrenalina, prostaglandina H₂, trombina, alte concentrazioni di ioni potassio, o forze fisiche, quali *stretch* e pressione. Fra gli EDCF si annoverano: metaboliti dell'acido arachidonico, endoteline e angiotensina. Tali fattori controbilanciano gli effetti vasodilatanti degli EDRF (*endothelium derived relaxing factor*) [NO, EDHF (fattore iperpolarizzante di derivazione endoteliale), prostaglandine vasodilatatrici].

Da quanto sopra è evidente che la disfunzione endoteliale si pone al centro di una serie di patologie vascolari che vanno dall'aterosclerosi all'ipertensione, all'angiopatia diabetica al vasospasmo coronarico e cerebrale, alla vasculopatia periferica, allo scompenso cardiaco. Ma se la funzione erettile e, quindi, la disfunzione erettile dipendono così strettamente dalla funzione (e disfunzione) endoteliale, si capisce

come la disfunzione erettile possa essere semplicemente un'espressione della disfunzione endoteliale e quindi essa stessa spia di un danno vascolare sistemico (figura 3).

Una migliore comprensione di quest'associazione viene dall'osservazione della figura 4: in essa si nota che quando nell'arteria peniena si è già instaurata un'ostruzione, sia nelle arterie coronariche sia in quelle cerebrali e ancor meno in quelle periferiche, la circolazione non è ancora ostacolata e i sintomi, che si presentano dopo un'ostruzione del 50%, sono ancora assenti³.

Montorsi ha evidenziato che su 300 pazienti con CAD documentata dalla coronarografia, 147 (49%) avevano una DE e di questi 99 (67%) avevano la DE prima dell'evento coronarico. Ma si può avere l'IMA anche senza avere prima una DE (in un 30-40% dei pazienti). Il fatto è che la soglia della manifestazione dell'IMA è costituita da un'ostruzione del 50%, e i pazienti che sviluppano un IMA non necessariamente hanno un'aterosclerosi estesa alla prima diagnosi (figura 4). Questo potrebbe spiegare l'evento coronarico con una normale attività sessuale.

Altri studi dimostrano l'associazione disfunzione erettile rischio cardiovascolare⁴⁻⁵. In un sottostudio prespecificato dei trial ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) e TRANSCEND (*Telmisartan Randomised*

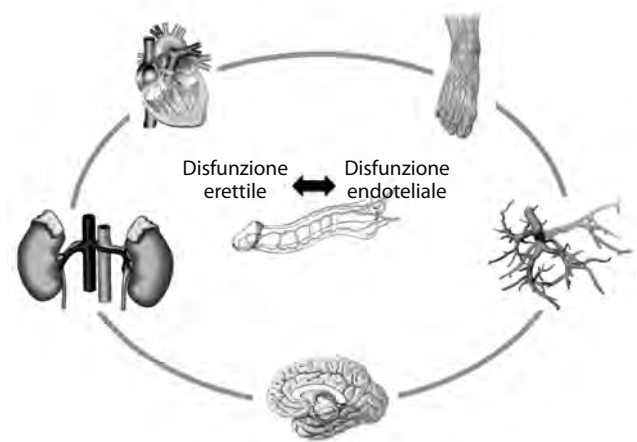
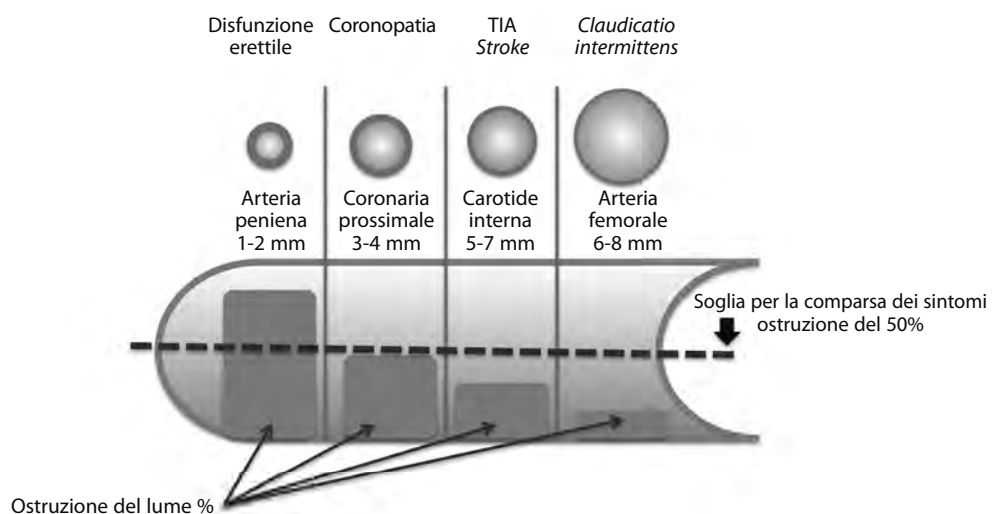


Figura 3 - È possibile considerare la disfunzione erettile equivalente alla disfunzione endoteliale.

Assessment Study in Angiotension converting Enzyme inhibitor intolerant subjects with Cardiovascular Disease), 1549 pazienti sottoposti a una randomizzazione in doppio cieco con ramipril, telmisartan e associazione si è visto che la DE è un potente predittore di morte per tutte le cause e di un *end point* composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus, e scompenso. Per inciso, il trattamento non ha influito significativamente in senso né positivo né negativo sulla DE.

Ma curare i fattori di rischio cardiovascolare nella mezza età può diminuire il rischio di una futura DE

Figura 4 - Confronto tra arterie del pene e di altri importanti distretti vascolari. Quando nelle arterie peniene s'instaura un'ostruzione sintomatica, negli altri distretti non si è ancora raggiunto il valore soglia (modificato da Montorsi³).



insieme a quello di CHD. Lo dimostra uno studio californiano che ha seguito per 25 anni una popolazione comunitaria di maschi di età compresa tra i 39 e i 69 anni⁶.

DISFUNZIONE ERETTILE E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI E METABOLICHE

Ipertensione e disfunzione erettile

Vecchi studi affermavano che la DE era presente negli ipertesi allo stesso modo che nei normotesi, ma dati più recenti indicano che in realtà è più frequente negli ipertesi.

Lo studio TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*) è stato il primo studio su larga scala a riscontrare un rapporto tra ipertensione e disfunzione erettile, ma senza una grande correlazione, anche perché aveva escluso i pazienti diabetici e gli ipertesi severi e aveva postulato solo una domanda sull'attività sessuale senza uno specifico interesse per l'argomento⁷. Anche ora comunque, alla luce di altri studi, alcuni più piccoli, altri più grandi, c'è solo una generica convinzione che i pazienti ipertesi abbiano con maggiore frequenza DE, ma i dati sono discordanti. Uno studio effettuato su una popolazione greca ha confrontato la prevalenza di DE

in pazienti ipertesi confrontati con soggetti normotesi su 634 soggetti giovani o di mezza età (31-65 anni). I normotesi avevano una normale funzione erettile nell'86% dei casi, mentre gli ipertesi nel 65% dei casi e tra gli ipertesi il 9% aveva una grave DE, mentre tra i normotesi solo il 2% (figura 5)⁸.

Naturalmente i farmaci antipertensivi hanno una grande responsabilità nelle DE dell'ipertensione. Praticamente tutti possono influenzarla negativamente, ma quelli più comunemente coinvolti sono i diuretici tiazidici, i beta-bloccanti, i centrali. Meno comunemente sono coinvolti i calcioantagonisti, i bloccanti alfa adrenergici periferici, gli ACE inibitori, i sartani, che sembrano proprio i meno interessati⁵.

Diabete e disfunzione erettile

Se l'ipertensione ha un rapporto forse non perfettamente definito con la DE, un'altra patologia molto frequente – il diabete tipo 2 – ha un rapporto strettissimo. La DE è presente nel 75% dei diabetici⁹ ed esiste un rapporto tra severità della DE e severità della malattia metabolica. La causa può essere ricercata in una compromissione nervosa¹⁰, nell'aterosclerosi certamente più frequente nel diabetico¹¹, in alterazioni del tessuto erettile, in una degenerazione del muscolo liscio, anormali depositi di collagene, disfunzione endoteliale¹².

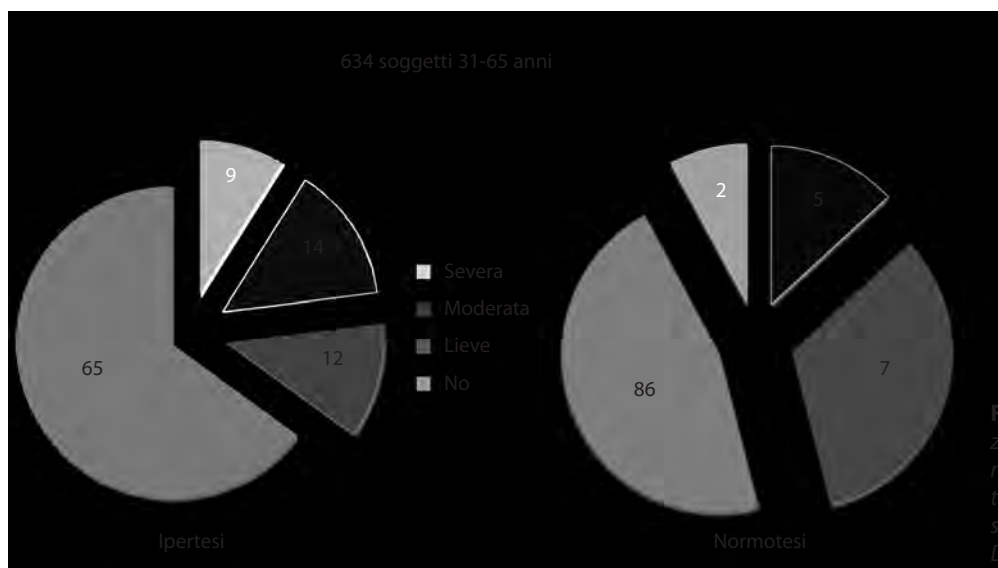


Figura 5 - Prevalenza della disfunzione erettile (severa, moderata, lieve, nessuna) in pazienti ipertesi confrontati con soggetti normotesi in uno studio greco (modificato da Doulas)⁸.

In effetti, la disfunzione endoteliale gioca un ruolo fondamentale anche nel diabete: alti livelli glicemici inducono la formazione di prodotti finali glicati (AGEs, *advanced glycation end products*) che interferiscono sulla funzione endoteliale attraverso vari meccanismi, includendo l'eNO peniena, la generazione di ROS (*reactive oxygen species*) e l'espressione di fattori di crescita endoteliale. Gli AGEs sono elevati nel tessuto penieno del diabetico e interferiscono con la produzione di eNO direttamente attivando la fosforilazione della eNOS. La formazione di ROS, dal canto suo, aumenta lo stress ossidativo associato all'AGEs, causa alterazioni dei corpi cavernosi anche con un aumento della perossidazione lipidica, di una *up-regulation* degli anioni superossidi (O₂⁻) e diminuzione degli antiossidanti¹³⁻¹⁵. Ancor più che nei soggetti non diabetici, la DE predice la cardiopatia coronarica nei soggetti diabetici. In una popolazione cinese di 2036 diabetici¹⁶ si è vista una predizione di eventi coronarici anche in assenza di sintomatologia ed è interessante che secondo questo studio la DE è superiore, nel predire il rischio cardiovascolare, alla microalbuminuria e inferiore solo alla macroalbuminuria.

Disfunzione erettile e dislipidemie

Vari studi dimostrano che l'ipercolesterolemia causa una riduzione della normale vasoreattività dei corpi cavernosi, soprattutto diminuendo l'attività locale e la biodisponibilità del eNOS/eNO. Le probabilità di sviluppare una DE moderata in soggetti dai 40 ai 55 anni che vanno dal 6,7 al 25% (in rapporto a un HDL che va da 90 a 30 mg/dl) e una DE completa in soggetti da 56 a 70 anni da 0 al 16% per un HDL che va da 90 a 30 mg/dl¹⁷. Un riscontro dell'interferenza tra dislipidemia e DE è dato dal buon risultato che si otterrebbe con le statine¹⁸, anche se il dato non è confermato¹⁹.

Il meccanismo con cui le dislipidemie possono favorire la DE è da ricercare, probabilmente, nell'aumento delle LDL ossidate (oxLDL)²⁰: esse possono inibire il rilascio endotelio dipendente NO mediato e aumentare la contrazione della muscolatura vascolare liscia. Una responsabilità è dovuta anche alla diminuzione delle frazioni HDL e ai trigliceridi, che probab-

mente hanno effetti negativi sulla risposta contrattile e sul rilascio della muscolatura liscia vascolare. Bisogna riconoscere che la responsabilità dei trigliceridi è in realtà controversa²¹⁻²². Infine, nell'obesità si ha un incremento dell'endotelina.

Disfunzione erettile e obstructive sleep apnea syndrome

Ormai è chiaro un rapporto tra DE e *obstructive sleep apnea syndrome* (OSAS), tanto che secondo gli atti dell'*American Urological Association* (AUA) del 2011 la DE dovrebbe essere sempre ricercata nei pazienti con OSAS.

Queste sono almeno le conclusioni di uno studio presentato al Congresso in cui è stato esaminato il link tra DE e OSAS in 870 maschi di media età del *Law Enforcement Cardiac Screening Program*. Lo studio, che è il più numeroso finora eseguito, dimostra un'associazione indipendente tra DE e OSAS anche al netto di altri fattori di rischio conosciuti. Numerosi meccanismi sono stati proposti per spiegare quest'associazione: per esempio, la privazione del sonno può provocare diminuzione del testosterone durante la notte. Altri pensano che l'ipossia possa aumentare i livelli di endotelina, quindi compromettendo la vasodilatazione a livello penieno e l'erezione²³.

Trattamento della disfunzione erettile in pazienti con malattie cardiovascolari

Se c'è stato l'evento cardiovascolare, qual è il comportamento da osservare, sia da parte del paziente sia da parte del medico, riguardo all'attività sessuale?

Non c'è un comportamento univoco da consigliare. In linea di massima si possono dividere i pazienti in soggetti a rischio basso, medio, elevato.

- nei soggetti a basso rischio si può incoraggiare la ripresa dell'attività sessuale, trattare la DE, salvo naturalmente evitare di usare gli inibitori della PDE-5 se il paziente è in terapia con nitrati;

- nei soggetti a rischio intermedio bisogna rivalutare il rischio e stratificarlo a livello di basso rischio o alto rischio;
- nei pazienti a rischio elevato bisogna prima di tutto stabilizzare la malattia cardiovascolare prima che venga ripresa l'attività sessuale e venga instaurato un trattamento per la DE²⁴.

Naturalmente conta molto la situazione affettiva del paziente. Un conto è un'attività sessuale con il partner abituale, un altro è l'attività sessuale con un partner nuovo in cui in genere è presente un maggior coinvolgimento emotivo. Sono importanti anche i fattori stressanti aggiuntivi (pasti abbondanti o alcol)²⁵. Infine, il rischio di morte durante il coito è probabilmente basso se il paziente può svolgere una moderata attività fisica (5-6 METS; 1 MET = consumo di 250 ml/min di O₂) senza avere ischemia.

A parte, naturalmente, i nitrati, si possono usare gli altri farmaci cardiologici? Secondo la *Consensus Conference*²⁵ non c'è motivo di temere per l'eparina, i beta-bloccanti, i calcioantagonisti, i tranquillanti, l'aspirina e gli antiaggreganti in genere.

CONCLUSIONI

Anche se sottovalutato, esiste uno stretto rapporto tra DE e rischio cardiovascolare e la DE può essere considerata una spia precoce di un danno cardiovascolare iniziale. È probabile che l'ipertensione svolga un ruolo negativo nella DE, ma la patologia che più frequentemente è associata a DE è il diabete. Recentemente si è visto che anche l'obesità e la sindrome delle apnee notturne sono associate a DE.

Indagare sulla funzione erettile dell'uomo, argomento spesso trascurato, può fornire al medico elementi molto importanti, a costo zero, sullo stato delle sue arterie.

Bibliografia

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Urology*, 1994;151:54-61.

2. Manolis A, Doulas M. Sexual dysfunction: the "prima ballerina" of hypertension related quality-of-life complications. *J Hypertens*, 2008; 26:2074-2084.
3. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemicvascular disorder. *European Urology*, 2003; 44: 352-54.
4. Shabsigh R, Perelman Ma, Lockart DC, et al. Health issues of men: prevalence and correlates of erectile dysfunction. *The Journal of Urology*, 2005; 174: 662-7.
5. Böhm M, Baumhäkel, Teo K, et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both. The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-INtolerant Subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation*, 2010; 121: 1439-46.
6. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later. *The Rancho Bernardo Study*. *JACC*, 2004; 43:1405-11.
7. Grimm R, Gregory A, Grandits GA, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Hypertension*, 1997; 29:8-14.
8. Doulas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in greek hypertensive compared with normotensive subjects. *Journal of Andrology*, 2006; 27(3):469-77.
9. Böhm M, Baumhäkel M, Probstfeld J, et al. Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients: Substudy of the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-INtolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND.) *Am Heart J*, 2007; 154 (1): 94-101.
10. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Medical progress: Impotence. *N Engl J Med* 1989; 321:1648-59.
11. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*, 1995; 75:191-3.
12. Saenz de Tejada. Diabetic penile neuropathy. *J Clin North Am*, 1988; 15:17-22.
13. Costa C, Virag R. The Endothelial-Erectile Dysfunction Connection: An Essential Update. *J Sex Med*, 2009; 6 (9):2390-404.
14. Bivalacqua TJ, Usta MF, Kendirci M, et al. Superoxide anion production in the rat penis impairs erectile function in diabetes: influence of in vivo extracellular superoxide dismutase gene therapy. *J Sex Med* 2005; 2:187-97.
15. Tuncayengin A, Biri H, Onaran M, et al. Cavernosal tissue nitrite, nitrate, malondialdehyde and glutathione levels in diabetic and non-diabetic erectile dysfunction. *Int J Androl* 2003; 26:250-4.
16. Ching R, Ma W, So WY, et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 2045-50.
17. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Urology*, 1994; 151:54-61.
18. Herrmann HC, Levine LA, Macaluso J, et al. Can atorvastatin improve the response to sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil? Hypothesis and pilot trial results. *The Journal of Sexual Medicine*, 2006; 3 (2): 303-8.
19. Mastalir ET, Carvalhal GF, Portal VL. The effect of simvastatin in penile erection: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (Simvastatin treatment for erectile dysfunction-STED TRIAL). *Int J Impot Res*, 2011; 23(6) :242-8.

20. Kim SC. Hyperlipidemia and erectile dysfunction. *Asian J Androl*, 2000; 2: 161-6.
21. Chowienzyk PJ, Watts GF, Wierzbicki AS, et al. Preserved endothelial function in patients with severe hypertriglyceridemia and low functional lipoprotein lipase activity. *J Am College Cardiol* 1997; 29: 964-8.
22. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP. Endothelium-dependent relaxation by acetylcholine is impaired in hypertriglyceridemic humans with normal levels of plasma LDL cholesterol. *J Am College Cardiol* 1999; 33: 805-12.
23. Berookhim B. American Urological Association (AUA) 2011 Annual Scientific Meeting: Abstract 1325. Presented May 16, 2011.
24. DeBusk R, Drory Y, Goldstein R, et al. Management of sexual dysfunction

- in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton consensus panel. *Am J Cardiology*, 2000; 86(2): 175-181
25. AHA/ACC expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *JACC*, 1999; 33: 273-82.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuliano Pinna

Via Bertola 86

10122 Torino

E-mail: giuliano.pinna@gmail.com

Score clinici nel dolore toracico: uno strumento utile per la decisione clinica, un'utile *check-list* o un inutile orpello?

*Clinical scores in chest pain: an useful tool for clinical decision,
an useful check-list or useless tinsel?*

Franco Cosmi¹, Deborah Cosmi², Maria Gabriella Pinzagli³

¹Cardiologia Valdichiana, Cortona (AR)

²Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Perugia

³Cardiologia Territoriale, Città di Castello (PG)

Abstract

Nella mente di ogni medico l'esperienza personale è molto più convincente degli *score* clinici, degli *odd ratio* e degli intervalli di confidenza. Le scelte diagnostiche e terapeutiche dipendono molto dalla casistica personale, soprattutto da quella sfavorevole. Si è tentati di farsi guidare più da quello che viene ritenuto il proprio buon senso clinico che dalle prove di efficacia. L'accuratezza diagnostica dipende molto dalla prevalenza della malattia in una determinata popolazione con un determinato sintomo o segno. Gli *score* clinici servono a selezionare gruppi di pazienti, con un determinato sintomo nell'ambito di un complesso sintomatologico, e selezionarne il grado di rischio per una determinata sindrome clinica (basso, medio, alto). Il dolore toracico è un sintomo frequentemente alla base di alcune patologie cardiovascolari a elevato rischio di eventi in tempi brevi, come la sindrome coronarica acuta, l'embolia polmonare e la sindrome aortica acuta. Alcuni *score* clinici come il *chest pain score* congiuntamente allo *score* di Bosner a livello territoriale e al *TIMI-score* a livello ospedaliero, lo *score* di Wells semplificato e l'*ADD-score* possono essere uno strumento per supportare il clinico nelle sue decisioni, soprattutto per quanto riguarda il percorso diagnostico-assistenziale più appropriato.

La valutazione complessiva degli *score* clinici del dolore toracico richiede dai 5 ai 10 minuti di tempo, dipendente dalla complessità del caso e dalle capacità comunicative del medico e del paziente. Al di là del loro valore intrinseco, comunque, gli *score* clinici potrebbero essere usati come utili *check-list*.

Parole chiave: dolore toracico, *score* clinici

In human mind personal experience is more convincing than clinical scores, odds ratio, confidence intervals. Diagnostic and therapeutic choices largely depend on personal case record, especially the negative one. We are tempted to believe what we think is our clinical good sense more than efficacy data. Diagnostic accuracy depends on the prevalence of a disease in a population with a particular symptom or sign.

Clinical scores can be used to select groups of patients with a peculiar symptom and select the grade of risk for a certain clinical syndrome (low, medium, high).

Chest pain frequently underlies some cardiovascular diseases at high risk of events in short times, like acute coronary syndrome, lung embolism, acute aortic syndrome.

Some clinical scores like chest pain score, jointly with Bosner score at a territorial level and the TIMI score in hospital, simplified Wells score and ADD score can be an useful tool to support the clinician in his decisions, particularly about the more appropriate diagnostic and therapeutic course.

The evaluation of clinical scores of chest pain requires from 5 to 10 minutes according to the complexity of the case and clinician and patient's communicative capacities.

In any case, beyond their intrinsic value, clinical scores could be an useful check-list.

Key words: chest pain, clinical scores

*La vita è breve, l'arte lunga,
l'esperienza ingannevole, il giudizio difficile
(Ippocrate, 460-377 a.c.)*

INTRODUZIONE

Il dolore toracico viene definito come qualsiasi dolore che si verifichi anteriormente tra la base del naso e l'ombelico e posteriormente tra la nuca e la dodicesima vertebra dorsale, che non abbia causa traumatica o chiaramente identificabile¹.

È un sintomo molto comune nella medicina territoriale (1-3% delle visite)², nella cardiologia ambulatoriale (11% delle visite)³, nel Pronto soccorso (5% degli accessi) e rappresenta il 25% di motivo dei ricoveri urgenti in ospedale¹. L'obiettivo nel percorso diagnostico-assistenziale dei pazienti che manifestano questo sintomo, oltre alla valutazione della presenza di una malattia, è l'esclusione di patologie gravi, prevalentemente di origine cardiovascolare. In più del 50% dei casi il dolore è causato da patologie banali. Negli altri casi è riferibile a patologie toraciche o extratoraciche che richiedono un'osservazione prolungata del paziente o un'ospedalizzazione. In una *Chest Pain Unit* il dolore toracico è attribuibile nel 45% dei casi a sindrome coronarica acuta, nel 4% dei casi a embolia polmonare, nel 3% dei casi a pneumotorace spontaneo, nell'1% dei casi complessivamente a sindrome aortica acuta e pericardite acuta¹. Nelle patologie d'interesse cardiologico il dolore è presente nel 90% dei casi di sindrome coronarica acuta⁴, nel 65% dei casi di embolia polmonare⁵ e nell'85% dei casi di sindrome aortica acuta⁶.

Il dolore toracico può essere un sintomo isolato o accompagnato da altri sintomi nell'ambito di un quadro clinico di varia complessità. Non sempre la severità del dolore e del quadro clinico complessivo è pari alla gravità della malattia. Il ricorso sistematico a esami strumentali può talvolta complicare il problema più che risolverlo. Il giudizio clinico complessivo è dirimente nella decisione tra ricovero, osservazione breve o dimissione. Una dimissione inappropriata può causare un danno soprattutto al paziente, un ricovero

o un'osservazione breve inappropriata causa un danno soprattutto alla società aumentando i costi sanitari. Il medico è chiamato ad assumersi la responsabilità di questa decisione in un contesto di imprevedibilità.

La medicina è sempre stata ritenuta la scienza dell'incertezza e l'arte della probabilità (Osler)⁷. Uno stesso sintomo o segno o una stessa alterazione strumentale in un paziente ha un significato, in altro paziente un significato diverso. Anche l'insieme di più sintomi e segni non sempre sono indicativi di una stessa malattia.

Si verifica in medicina ciò che è noto in fisica come "Principio di indeterminazione di Heisenberg", cioè tanto più si determina la velocità di un elettrone, tanto meno è possibile definirne la posizione e viceversa⁸. In medicina, si potrebbe così formulare: tanto più si aumenta la sensibilità di un intervento medico, tanto meno si acquisisce in specificità e viceversa.

La valutazione clinica, e il successivo trattamento, da sola non sempre riflette accuratamente il rischio del paziente e spesso il paziente a basso rischio viene trattato più aggressivamente di un paziente a rischio più elevato (cosiddetto *treatment-risk paradox*)⁹.

Gli *score* clinici sono nati con l'obiettivo di essere uno strumento utile al clinico per aiutarlo nelle sue decisioni. Non rappresentano una certezza matematica ma possono supportare una decisione clinica o quanto meno possono essere una *check-list* di facile consultazione. Essi sono uno strumento e in alcun modo possono sostituirsi alla clinica, poiché ogni caso è unico e irripetibile. D'altra parte la clinica deve essere umile e avere coscienza che nella moderna medicina non si può fare a meno né degli esami strumentali e di laboratorio né dei percorsi decisionali. Tutti dobbiamo ricordare che il medico più bravo è quello che sbaglia di meno. La standardizzazione della valutazione permette di ridurre la soggettività anche se l'intuito e soprattutto l'esperienza del medico sono sempre fondamentali in quanto permettono la valutazione della sintomatologia anche nel contesto del linguaggio non verbale del paziente, a volte fondamentale nel cogliere gli aspetti emotivi nella descrizione di un sintomo.

In questo studio abbiamo revisionato gli *score* clinici delle più importanti patologie di interesse car-

diologico che spesso si presentano con la comparsa di dolore toracico (sindrome coronarica acuta, embolia polmonare, sindrome aortica acuta) inserendoli nell'ambito del *setting* assistenziale di valutazione (territorio, ambulatorio specialistico, pronto soccorso ospedaliero).

DOLORE TORACICO NELLA MEDICINA TERRITORIALE

Nella medicina territoriale, data l'elevata frequenza di esordio della sintomatologia in modo atipico, bisogna preferire la sensibilità alla specificità nella diagnostica del dolore toracico, anche se questo comporta molti invii inutili al Pronto soccorso. In questo *setting* assistenziale bisogna sempre escludere che il dolore sia di origine cardiovascolare.

Il dolore toracico viene riferito complessivamente nell'1-3% delle visite². Nella maggioranza dei casi è dovuto a disturbo della parete toracica (nel 45% dei casi è attribuibile alla cosiddetta *chest wall syndrome* o più comunemente a dolore intercostale), nel 16% dei casi a malattie cardiovascolari, nel 10% a disordini gastrointestinali e nei restanti casi a disturbi vari di tipo psichiatrico, respiratorio, traumatico e varie altre patologie¹⁰. In altre casistiche il reflusso gastroesofageo è riportato con una frequenza più elevata. Complessivamente la *chest wall syndrome* è presente nel 1,2% di tutte le consultazioni e la coronaropatia nello 0,34% dei casi. L'esclusione di una patologia

cardiovascolare è imperativa data l'elevata mortalità che comporta una mancata diagnosi, soprattutto nei primi tre giorni¹¹. La sintomatologia talvolta è tipica e in questi casi il paziente è da inviare immediatamente al Dipartimento di emergenza-urgenza, ma il più delle volte è atipica e in questo caso la decisione è impegnativa e difficile. Gli *score* clinici possono aiutare il medico a intraprendere un percorso diagnostico-terapeutico per evitare da una parte un eccessivo allarme per il paziente e accessi inappropriati al Pronto soccorso e da un'altra di mancare una diagnosi che può portare a gravi conseguenze per la salute del paziente e a conseguenze medico-legali onerose sia per l'immagine del professionista, sia per le possibili ripercussioni economiche.

Il punteggio clinico messo a punto del gruppo tedesco di Bosner (tabella 1)¹² ha il vantaggio di un'estrema semplicità in quanto basato su sintomi e segni di facile acquisizione ma anche di un'elevata sensibilità e specificità con un'area sottesa alla curva ROC (*receiver operating characteristic*) di 0,90 nella coorte di validazione. Il miglior valore discriminante è un punteggio >2, con una sensibilità dell'87% e una specificità dell'81%. Come in tutti gli altri *score*, il problema è quello di un valore predittivo positivo basso (40%), mentre quello negativo è del 98%. In questo punteggio si tiene conto anche dell'opinione del paziente e questo va nella direzione della nuova proposta di definizione della salute di alcuni Autori (*the ability to adapt and to self manage*)¹³.

Nella valutazione dell'angina pectoris stabile una pietra miliare è stato il lavoro di Diamond e Forrester del 1979¹⁴. Recentemente il gruppo di lavoro CAD Consortium ha rivisto questo modello riscontrando una sopravvalutazione della presenza di coronaropatia soprattutto nella donna ed estendendolo anche per pazienti di età superiore a 70 anni¹⁵. I pazienti vengono classificati in tre categorie (<30%, ≥30-70%, >70% di probabilità pretest) in base alla presenza di dolore non anginoso, atipico e tipico, con la possibilità di calcolare il punteggio *on line* in base a età, sesso e caratteristiche del dolore. Nei pazienti con probabilità bassa è indicata una sorveglianza senza esecuzione di altri test, nei pazienti con probabilità elevata verosimilmente è

Tabella 1 - Risk-score di Bosner del dolore toracico nella medicina territoriale

Componente	Punteggio
Età (F ≥ 65 anni; M ≥ 55 anni)	1
Patologia vascolare clinica già presente	1
Angina da sforzo	1
Dolore non riproducibile dalla palpazione	1
Dolore ritenuto dal paziente di origine cardiaca	1

Rischio medio-elevato se punteggio >2.

indicata direttamente una valutazione invasiva. Una valutazione non invasiva è indicata nei pazienti a rischio intermedio.

Gli *score* sopra riportati si riferiscono all'esclusione della patologia coronarica (stabile ed instabile), mentre lasciano scoperto l'importante problema di altre patologie come la sindrome aortica acuta e l'embolia polmonare. Nel contesto della medicina territoriale potrebbero essere applicati gli *score* validati a livello di Pronto soccorso e ospedale in quanto costituiti da elementi clinici di agevole riscontro da parte del medico territoriale.

Bisogna ricordare che il dolore toracico nell'embolia polmonare è più frequentemente di tipo pleuritico (52% delle embolie confermate) che retrosternale (12%)⁵. La classica triade dolore toracico, dispnea, emoftoe è presente in meno del 10% dei casi. I fattori di rischio maggiori, predittori di tromboembolismo venoso, mancano nel 40% dei casi e i segni di trombosi venosa profonda sono presenti solo nel 15% dei casi¹⁶. Il punteggio di Wells semplificato è costituito da sette parametri e recentemente in un confronto che valutava quattro *score* è risultato quello di più agevole applicazione rispetto agli altri (tabella 2)¹⁷. Addirittura è stato ipotizzato un trattamento ambulatoriale dell'embolia polmonare a basso rischio con uno *score* messo a punto nell'Università di Berna in Svizzera (tabella 3)¹⁸. I pazienti a basso rischio (Classe I e II) hanno solo lo 0,6% di probabilità di avere un tromboembolismo venoso ricorrente e quindi potrebbero essere trattati ambulatorialmente senza la necessità di un ricovero ospedaliero.

Indubbiamente la patologia che maggiormente crea problemi diagnostici a livello sia territoriale sia ospedaliero è la sindrome aortica acuta, anche perché la frequenza di questa patologia è rara (3 casi per 100.000 persone/anno) e la mortalità è dell'1-2% per ora subito dopo l'inizio dei sintomi, nei pazienti non trattati¹⁹. Il dolore è presente nel 80% dei casi ed è subito intenso all'insorgenza nel 73% dei casi. È descritto come lacerante, tagliente, insopportabile, terebrante nel 22%. Nel registro IRAD (Registro internazionale delle dissezioni aortiche) l'ADD-score (*aortic dissection detection risk score*) ha dimostrato una sensibilità del

Tabella 2 - Score di Wells semplificato per embolia polmonare

Pregressa embolia polmonare o tromboembolismo venoso	1
Frequenza cardiaca > 100 b/min	1
Chirurgia o immobilizzazione nelle quattro settimane precedenti	1
Emoftoe	1
Cancro in fase attiva	1
Segni clinici di trombosi venosa profonda	1
Diagnosi alternativa a embolia polmonare poco probabile	1

Embolia polmonare: poco probabile ≤ 1; probabile > 1

96% nell'identificazione di questa patologia, ma resta ancora da valutare la specificità²⁰ (tabella 4). I pazienti con questo tipo di sospetto vanno inviati in ogni caso al Pronto soccorso.

Tabella 3 - Score per la valutazione della gravità del tromboembolismo venoso

Componenti	Punteggio
Età	+1 per anno
Sesso maschile	+ 10
Cancro	+ 30
Insufficienza cardiaca	+ 10
Malattia polmonare cronica	+ 10
Frequenza cardiaca ≥110 b/min	+ 20
Pressione arteriosa sistolica <100 mmHg	+ 30
Frequenza respiratoria ≥30/min	+ 20
Temperatura <36 °C	+ 20
Stato mentale alterato	+ 60
Saturazione ossigeno <90%	+ 20
Classi di punteggio: <66: I 66-85: II 86-105: III 106-125: IV >125: V	I pazienti con classe di punteggio I e II hanno un basso rischio di eventi quando sono trattati ambulatorialmente

Tabella 4 - ADD-score per aneurisma dissecante aortico

Quadro clinico ad alto rischio (1)	Caratteristiche del dolore (toracico, dorsale o addominale) (1)	Esame clinico (1)
Sindrome di Marfan	Insorgenza improvvisa e subito intenso	Deficit di perfusione (assenza di polso, differenza di pressione sistolica, deficit neurologico focale in concomitanza del dolore)
Patologie del connettivo	Dolore lacerante, tagliente, insopportabile, terebrante	Soffio da insufficienza aortica (nuovo, non conosciuto prima)
Storia familiare di malattia valvolare aortica Valvulopatia aortica già diagnosticata Recente manipolazione aortica Aneurisma aorta toracica già diagnosticato		Ipotensione o shock

Con un *risk score* di 2-3: valutazione immediata con TAC torace, ecografia transesofagea, risonanza magnetica.

Con un *risk score* di 0-1: RX torace per valutazione ombra mediastinica ed ECG per ischemia.

Alcune nostre valutazioni sul campo hanno calcolato che la valutazione del dolore toracico utilizzando gli *score* clinici riportati (*Chest Pain Score*, *Score* di Benson, *Wells Score* e *ADD-Score*) richiede dai 5 ai 10 minuti di tempo, secondo la complessità del caso e le attitudini comunicative del medico e del paziente. È un tempo congruo per la pratica clinica quotidiana considerando che si tratta di un sintomo di estrema importanza per la prognosi del paziente che richiede decisioni precise in tempi rapidi. Purtroppo nel 15% dei casi è impossibile un'anamnesi complessiva per tutti gli item e quindi è difficile una definizione precisa dello *score*.

Tabella 5 - Cause di richiesta di visita ambulatoriale con relativa percentuale nei sei mesi di osservazione

Richiesta	n.	%
Dolore toracico	241	11
Dispnea	129	6
Cardiopalmò	128	6
Lipotimia	86	4
Altro	150	7
Controllo	752	35
Accertamenti	665	31
Totale	2151	100

DOLORE TORACICO NELLA CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

La probabilità di eventi a un anno nei pazienti con dolore toracico non specifico è del 1%, in quelli con dolore atipico del 2%, mentre quando il dolore è tipico per ischemia sale al 8%²¹.

Non esistono studi epidemiologici sistematici e di vasta portata nei pazienti con dolore toracico riferito, visitati in regime ambulatoriale specialistico cardiologico. In un nostro studio relativamente numeroso condotto in un ambulatorio cardiologico generalista (2.151 soggetti visitati nell'arco di sei mesi), più del 10% dei pazienti visitati (236) richiedeva la consulenza per aver presentato nei giorni o nelle settimane precedenti una sintomatologia caratterizzata dalla presenza di dolore toracico (tabella 5)³. Con la valutazione mediante il *Chest Pain Score* (tabella 6)²² nella maggioranza dei casi (86%) si tratta di un dolore toracico atipico per ischemica (48%) o chiaramente non anginoso (38%) (tabella 7), insorto generalmente tra due settimane e due mesi dalla richiesta (tabella 8). Nel caso di dolore toracico tipico (14% dei casi) la frequenza di coronaropatia è elevata (70%) soprattutto in concomitanza di età superiore a 65 anni, presenza

di diabete mellito, anamnesi di cardiopatia ischemica, ricorrenza del dolore nelle ultime 24 ore. Dei pazienti con dolore toracico atipico ed ECG negativo, il 5% presentava una coronaropatia e lo 0,5% andava incontro nei successivi sei mesi a sindrome coronarica acuta.

In questi pazienti è importante tenere presente la probabilità pre-test della presenza di una coronaropatia avendo come informazione l'età, il sesso e la caratteristica clinica del dolore (non anginoso, atipico e tipico). Partendo da queste informazioni bisogna valutare l'utilità di un test diagnostico (in genere l'elettrocardiogramma da sforzo) per decidere circa la diagnosi e la prognosi. Nell'approccio bayesiano considerando la prevalenza della coronaropatia nella popolazione generale e in quella con dolore toracico nella fascia di età tra 60-69 anni, la probabilità di angina in presenza di dolore toracico tipico è del 94% negli uomini e 91% nelle donne²¹. In questo caso, la coronarografia è ritenuta l'esame *gold standard*, per cui la positività o negatività di uno *stress test* ha scarsa influenza nella decisione del percorso diagnostico-assistenziale.

Nella fascia di età tra 30-39 anni, in presenza di un dolore riconosciuto come non anginoso, la probabilità di coronaropatia è del 5% negli uomini e 1% nelle donne. In questi pazienti l'esecuzione di uno *stress test* dunque è probabilmente inappropriata. In genere è ritenuto appropriato inviare il paziente dal cardiologo se il rischio di coronaropatia è superiore al 10%.

Il punteggio di Wells in caso di sospetta embolia polmonare¹⁷ e l'*ADD-score*²⁰ in caso di sospetta sindrome aortica acuta sono facilmente somministrabili anche in regime ambulatoriale e, in caso di dubbio (*score* > 1), è necessario inviare il paziente in Pronto soccorso.

DOLORE TORACICO AL PRONTO SOCCORSO

Il 5% dei pazienti che si presentano al Pronto soccorso ha un dolore toracico non traumatico¹. In questi pazienti è fondamentale escludere la presenza di una sindrome coronarica acuta, dell'embolia polmonare e della sindrome aortica acuta. Altre patologie cardio-

Tabella 6 - Chest Pain Score (ANMCO-SIMEU 2009)¹

Localizzazione	
Retrosternale, precordiale	+3
Emitorace sinistro, collo, mandibola, epigastrio	+2
Apice	-1
Carattere	
Oppressivo, strappamento, morsa	+3
Pesantezza, restringimento	+2
Puntorio, pleuritico, pinzettante	-1
Irradiazione	
Braccia, spalla, posteriore, collo, mandibola	+1
Sintomi associati	
Dispnea, nausea, sudorazione	+2

Risultato:

score <4= dolore atipico, bassa probabilità di angina pectoris;
score ≥4= dolore tipico, intermedio-alta probabilità di angina.

Tabella 7 - Dolore toracico: caratteristiche nei 236 pazienti con ECG normale e/o ritenuto non indicativo di ischemia

Dolore	n.	%
Tipico (CPS ≥ 4)	33	14
Atipico (CPS < 4)	114	48
Non anginoso	89	38

CPS, Chest Pain Score

Tabella 8 - Valutazione del dolore toracico in ambulatorio: linee guida 2008 ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement)

Sintomi ad alto rischio	Procedura
Negli ultimi due giorni	Inviare al Pronto soccorso
Riferiti da più di due giorni a due settimane o a insorgenza imprecisata	Valutazione clinica nello stesso giorno
Riferiti da più di due settimane a due mesi	Valutazione clinica entro 72 ore
Riferiti da più di due mesi	Valutazione clinica entro due settimane

Tabella 9 - TIMI score

Componente	Punteggio
Età ≥ 65 anni	1
Tre o più fattori di rischio per coronaropatia (fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, familiarità)	1
Uso di aspirina negli ultimi 7 giorni	1
Stenosi coronarica ≥ 50% già conosciuta	1
Angina severa (due o più episodi nelle ultime 24 ore o dolore persistente)	1
Deviazione segmento ST di 0,05 mV o più all'elettrocardiogramma	1
Aumento troponina o CK-MB	1

Rischio: basso 0-2; moderato 3-4; alto 5-7
CK-MB, Creatinichinasi Isoenzima MB

Tabella 10 - Fattori determinanti il GRACE risk score

- Età
- Creatinina
- Frequenza cardiaca
- Pressione sistolica
- Insufficienza cardiaca
- Arresto cardiaco
- Deviazione ST
- Aumento marcatori

Calcolo on line: www.outcomes-umassmed.org/grace/

Tabella 11 - GRACE risk score. Mortalità in ospedale e a 6 mesi

Grado di rischio	GRACE risk score	Mortalità in ospedale
Basso	≤108	<1%
Medio	109-140	1-3%
Alto	>140	>3%
Grado di rischio	GRACE risk score	Mortalità post-dimissione a 6 mesi
Basso	≤88	<3%
Medio	89-118	3-8%
Alto	>118	>8 %

logiche (come la pericardite o la miocardite) e non cardiovascolari (pneumotorace, rottura esofago) hanno una frequenza nettamente inferiore.

Il riconoscimento clinico di un dolore toracico sospetto per patologia cardiovascolare acuta aiuta il medico nel percorso diagnostico-assistenziale, nel contenimento del tempo di permanenza dei pazienti in Pronto soccorso, nell'evitare ricoveri inappropriati. Il *Chest Pain Score* è stato ampiamente validato a questo scopo con un'ottima sensibilità (91%), ma una scarsa specificità (28%) nella versione di Wu²³. Ha un valore additivo rispetto al *Framingham score* e al *Dukes score*.

Nello studio ASPECT²⁴ in 3582 pazienti la negatività del *TIMI-score* (tabella 9)²⁵, troponina a 0 e 2 ore ed elettrocardiogramma (*accelerated diagnostic protocol*, ADP), permette di identificare in due ore il 10% di pazienti con dolore toracico a rischio molto basso di eventi coronarici. Solo lo 0,9% di questi pazienti ha avuto eventi coronarici non fatali a 30 giorni dalla dimissione dal Pronto soccorso con un valore predittivo negativo del 99,1 %.

Escludendo il dolore toracico chiaramente non anginoso, la valutazione della troponina, oltre l'esecuzione dell'ECG, va effettuata in tutti i pazienti con dolore toracico sia tipico sia atipico. Nei pazienti con dolore toracico tipico la probabilità di coronaropatia è elevata anche se la troponina e l'ECG risultassero negativi, anche se la prognosi è migliore rispetto ai pazienti con ECG e/o troponina positivi.

Secondo le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia i pazienti con dolore toracico insorto da meno di sei ore con normale ECG e troponina ultrasensibile negativa all'ingresso, con variazioni inferiori a quelle dei limiti stabiliti dopo tre ore, con un GRACE-score <140 (tabelle 10 e 11)²⁶, senza dolore attuale, possono essere dimessi dal Pronto soccorso o avviati a uno stress-test²⁷.

Nel sospetto di embolia polmonare lo *score* di Wells semplificato permette di identificare un quadro poco probabile e in questo caso il percorso ulteriore è l'esecuzione del D-dimero, mentre in caso di quadro probabile è indicata la diretta esecuzione di una TAC del torace. Nei pazienti con quadro di elevata probabilità ed emodinamicamente instabili è indicata l'ecocardiografia.

grafia transtoracica per la valutazione del ventricolo destro e l'inizio del trattamento immediato²⁸. Anche a livello di Pronto soccorso la sindrome aortica acuta non è molto frequente. Riguarda un caso su 300-350 accessi con dolore toracico. Per ogni sindrome aortica acuta si presentano 100 pazienti con infarto acuto del miocardio e 25 con embolia polmonare. L'ADD-score ricavato dal registro IRAD è molto utile soprattutto in Pronto soccorso in quanto il riscontro di un punteggio di 2-3 impone l'esecuzione immediata di una TAC al torace. In caso di punteggio inferiore invece può essere eseguito il D-dimero come snodo decisionale verso altri esami strumentali.

La mediana del ritardo tra l'arrivo al Pronto soccorso e la diagnosi è di 4,3 ore e quella tra diagnosi e intervento chirurgico di altre 4,3 ore. Tuttavia in caso di dolore atipico, soprattutto nelle donne, la mediana del ritardo arriva a 17 ore²⁹.

Uno dei più importanti problemi nella diagnostica di laboratorio applicata alla pratica clinica è il valore predittivo positivo del test, ovvero la probabilità che un soggetto con risultato positivo al test sia realmente affetto da malattia. Dipende dalla specificità e dalla prevalenza della malattia nella popolazione a cui viene applicato il test. Quanto più alta è la prevalenza e la specificità, tanto maggiore sarà il valore predittivo positivo di un test.

Il valore predittivo positivo della troponina ultrasensibile in una popolazione con dolore toracico suggestivo per sindrome coronarica acuta è del 77% nella popolazione complessiva e dell'82% in quelli che si presentano entro tre ore dall'insorgenza del dolore²⁴. Questo significa che nella popolazione complessiva con dolore toracico suggestivo per sindrome coronarica acuta e troponina positiva il 23% (quasi il 25% della popolazione non ha la sindrome coronarica acuta). Tuttavia questi pazienti hanno comunque una prognosi peggiore rispetto a quelli con troponina negativa.

Nell'embolia polmonare il D-dimero ha un valore predittivo positivo del 60% con il metodo dell'agglutinazione su sangue intero. Quindi il 40% della popolazione nonostante il test positivo non avrà nella diagnostica per immagini un'embolia polmonare (quasi un caso su due)¹⁷.

Nella sindrome aortica acuta questo stesso test ha un valore predittivo positivo del 38% (più del 60% della popolazione selezionata, nonostante il test positivo, non avrà la dissecazione aortica)³⁰.

RIFLESSIONI

I test diagnostici, tanto quelli che si basano sulla sintomatologia clinica, quanto quelli che si basano sulla diagnostica per immagine o di laboratorio, sono imperfetti. Esiste sempre la possibilità di sbagliare, nonostante una scrupolosa applicazione delle conoscenze disponibili in una determinata epoca.

La definizione e la condivisione di determinati livelli di soglia di un sintomo o di un complesso sintomatologico possono essere di aiuto nel processo decisionale clinico.

Gli *score* clinici non piacciono al medico in quanto istintivamente ha la percezione di una riduzione della propria libertà clinica. Essere costretto ad applicare un punteggio rigido per effettuare una scelta clinica va un po' contro la tendenza individualistica del medico. L'esperienza personale è più convincente degli *odds ratio* o degli intervalli di confidenza (si è parlato di livello di evidenza IV)³¹. L'esperienza personale, soprattutto se sfavorevole, contribuisce a modificare più rapidamente la pratica clinica rispetto alla letteratura scientifica.

In un articolo del 1983 Hampton parlava della fine della libertà clinica (*"the end of clinical freedom"*) parlando di un'attività clinica che doveva tener conto delle prove di efficacia, della complessa tecnologia disponibile ma anche dell'aspetto economico³². Tuttavia anche in questo contesto modificato, il medico gioca un ruolo decisivo in quanto qualsiasi intervento non è efficiente o efficace di per sé, ma lo diventa quando viene applicato concretamente nella pratica clinica, in un determinato contesto e in uno specifico paziente (*"il mio paziente"*).

Per essere un bravo medico occorrono una buona preparazione, un buon *"fiuto clinico"* e una grande esperienza. Queste qualità vanno combinate con le prove di efficacia disponibili in letteratura, le preferenze del paziente e probabilmente anche con le

possibilità economiche della società o del paziente (anche se il medico non deve “degradare la propria professionalità e la propria missione a livello ragionieristico” come recita una recente sentenza della Cassazione a sezioni riunite)³³. Tuttavia oggi l’enorme massa di nuove informazioni disponibili impone un aggiornamento continuo che può essere fatto solo attingendo alle stesse fonti su cui si fonda la Medicina basata sull’evidenza. L’esperienza da sola non basta più, perché sono proposte continuamente nuove metodologie e procedure diagnostiche e terapeutiche, indicati nuovi snodi decisionali, immessi sul mercato nuovi farmaci e tolti vecchi farmaci, cambiati i parametri di valutazione degli esami di laboratorio e strumentali. È difficile che ogni singolo medico possa star dietro a questa mole di informazioni. In pratica, secondo alcune stime, in cinque anni il 50% delle conoscenze di un medico è obsoleto³². Nei 40 anni che vanno dal 1960 al 2000 abbiamo assistito a importanti innovazioni nel campo sanitario che hanno contribuito ad aumentare la speranza di vita di ben sette anni. Di questi il 70% (cinque anni) è attribuibile alle innovazioni in campo cardiologico per quanto riguarda sia la prevenzione sia il trattamento (a confronto la riduzione della mortalità per cancro ha contribuito solo per il 3%)³⁴.

Nel contempo stesso è esplosa però anche la cosiddetta “medicina difensiva” che vede il medico impegnato a non esporsi a errori che possano esporlo a procedimenti medico-legali. Il fiuto, l’intuito e i ragionamenti nei casi clinici che non hanno buon esito spesso servono a poco, se non si dimostra che si è fatto tutto il necessario per la diagnosi e il trattamento di un determinato caso clinico. Spesso la “medicina difensiva” a cui si affida il medico è l’esame di laboratorio o quello strumentale che in qualche modo oggettivizzano il suo ragionamento. Quando però la richiesta di questi esami non è inquadrata nell’ambito di un quadro clinico e un percorso diagnostico non suffragato da prove di efficacia, si rischia di innescare meccanismi che paradossalmente possono accentuare il contenzioso medico-legale oltre che non essere di aiuto per la salute del paziente ed estremamente costosi per la società. L’esempio tipico è quello della richiesta della troponina e del D-dimero anche in pazienti che non

presentano delle motivazioni razionali per eseguire queste valutazioni. Anzi si concentra l’attenzione e l’iter diagnostico e terapeutico su questi esami mentre il paziente potrebbe avere patologie (quali shock settico, insufficienza respiratoria acuta, insufficienza renale acuta eccetera) che nulla hanno a che fare con quanto inopportuno si va ricercando.

Gli *score* clinici possono essere di aiuto per non intraprendere percorsi inutili facendo vagare il paziente da uno specialista a un altro (la cosiddetta sindrome di Ulisse)³⁵ e possono evitare di concentrare l’attenzione su particolari di poco peso, come per esempio la risposta ai nitrati o alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche che nulla aggiungono o tolgono alla decisione clinica se non in presenza di sintomi o segni di peso maggiore riportati negli stessi *score*³⁶. Anche se presi come semplice *check-list*, gli *score* possono aiutare il medico a ricordare quali sono gli elementi salienti da valutare, sfumando invece su particolari che possono confondere il ragionamento. Naturalmente spetta al giudizio clinico valutare se invece un particolare ha un rilievo importante nell’ambito del complesso sintomatologico che si va esaminando.

Importante per i risvolti medico-legali è la dimostrazione di aver usato tutte le conoscenze e gli strumenti attualmente utili nella valutazione di una patologia toracica in quanto anche con l’uso oculato di tutte le risorse attualmente a nostra disposizione una piccola percentuale di pazienti sfugge alla diagnosi.

Solo il 10% dei pazienti con dolore toracico suggestivo per ischemia in Pronto soccorso è a basso rischio. Tuttavia anche in questi pazienti nel successivo *follow-up* viene riscontrata una coronaropatia nello 0,9% dei casi²⁴. Anche nei pazienti che eseguono una coronarografia e non viene riscontrata una patologia ostruttiva nel *follow-up* a un anno la mortalità è dell’1% e la comparsa di infarto miocardico non fatale dell’1,2%. In questi pazienti la mortalità o l’infarto è 0 con un *TIMI score* basale di 0, dello 0,6% con un *TIMI score* di 1, del 1,2% con uno *score* di 2, del 2,8% con uno *score* di 3, del 4,1% se ≥ 4 ³⁷. L’incidenza degli eventi in questi pazienti è più frequente in quelli con maggiore estensione della componente di placca non calcifica valutata con la TC 64-detector³⁸.

La valutazione iniziale del *Chest Pain Score* insieme a quello di Bosner, al *Wells-score* semplificato e all'*ADD-score* permette di individuare il più favorevole percorso diagnostico-assistenziale nei pazienti con dolore toracico nell'obiettivo di escludere le patologie cardiovascolari più pericolose a breve tempo, solo con un approccio puramente clinico. Questi *score* dovrebbero integrare l'esame e il giudizio clinico del medico come strumenti per una più corretta diagnosi. Certamente non possono sostituirsi né all'esame né al giudizio clinico che esigono delle conoscenze che non possono essere sintetizzate in un punteggio, qualunque sia la sua validità dal punto di vista statistico. Gli *score* clinici cercano quindi di rendere oggettiva e in qualche modo misurabile la soggettività clinica per arrivare a quella che il Machiavelli definiva la "verità effettuale della cosa" piuttosto che "la immaginazione di essa"³⁹. Probabilmente gli *score* clinici non rappresentano la fine della libertà clinica, ma l'inizio di essa con la fine della soggettività delle opinioni finì a se stesse talvolta nell'ambito di ragionamenti fisiopatologici accattivanti ma poco realistici e soprattutto senza prove concrete⁴⁰.

Bisogna sempre ricordare comunque che la medicina è a cavallo tra arte e scienza e che ciascun paziente presenta un quadro clinico irripetibile. Di là degli *score* clinici, esiste la sensibilità del medico, la sua esperienza, il suo rapporto con il paziente. Gli *score* clinici rappresentano un mezzo utile, ma non certamente il fine.

Bibliografia

- Ottani F, Binetti N, Casagrande I, et al. Percorso di valutazione del dolore toracico. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 46-63.
- Nilsson S, Scheike M, Englbom D, et al. Chest pain and ischaemic heart disease in primary care. *Br J Gen Pr* 2003; 53: 378-82.
- Cosmi F, Cosmi D, Pinzagli MG. Il dolore toracico nell'ambulatorio cardiologico. *Cardiologia ambulatoriale* 2010; 2: 81-7.
- Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S et al. Epidemiology of acute myocardial infarction in Italian CCU network. The BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-29.
- The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
- Nianaber CA, Powell JT. Management of acute aortic syndromes. *Eur Heart J* 2011; doi:10.1093/eurheartj/ehrl86 (first published on line 2 agosto 2011).
- Bliss M. William Osler: A life in medicine. New York: Oxford University Press, 1999.
- Heisenberg W. Indeterminazione e realtà, Napoli: Guida editori, 1991.
- Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients. The treatment risk paradox. *JAMA* 2004; 291: 1864-70.
- Verdon F, Burnand B, Herzig L, et al. Chest wall syndrome among primary care patients: a cohort study. 2007; *BMC Family Practice* 2007; 8: 51-8.
- Bruyninx R, Dan den Bruel A, Buntinx F, et al. Excess of mortality in patients with chest pain peaks in the first 3 days period after the incident and normalizes after 1 month. *Family Practice* 2010; 27: 604-8.
- Bosner S, Haasenritter J, Becker A, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010; 182: 1295-300.
- Huber M, Knottnerus JA, Green L, et al. How should we define health? *BMJ* 2011; 343: d4163.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-8.
- Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating and extension. *Eur Heart J* 2011; 32: 1316-30.
- Meyer G, Roy GM, Gilbert S, et al. Pulmonary embolism. *BMJ* 2010; 340: 974-6.
- Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2011; 154: 709-18.
- Aujeski D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41-8.
- 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. *Circulation* 2010; 121:1544-79.
- Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation. Results from the IRAD. *Circulation* 2011; 123: 2213-8.
- Jelinek M, Barraclough K. Chest pain. *BMJ* 2009; 339: 1083-5.
- Conti A, Paladini B, Toccafondi S, et al. Effectiveness of a multidisciplinary chest pain unit for the assessment of coronary syndromes and risk stratification in the Florence area. *Am Heart J* 2002; 144: 630-5.
- Wu EB, Hodson F, Chambers JB. A simple score for predicting coronary artery disease in patients with chest pain. *Q J Med* 2005; 98: 803-11.
- Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; 377: 1077-84.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/nonST-elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH, et al. for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345-53.
- Hamm CV, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 2(23):2999-3054.
- Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 266-74.

29. Harris KM, Strass CE, Eagle KA, et al. Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection. *Circulation* 2011; 124(18):1911-8.
30. Ranasinghe AM, Bonser RS. Biomarker in acute aortic dissection and other aortic syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1535-41.
31. Stuebe AM. Level IV evidence. Adverse anecdote and clinical practice. *N Engl J Med* 2011; 365: 8-9.
32. Hampton JR. The end of clinical freedom. *BMJ* 1983; 287: 1237-8.
33. Corte suprema di Cassazione. Sentenza 8254/11. IV Sezione Penale. Udienza pubblica del 23/11/2010.
34. Cutler DM, Rosen AB, Vijan S. The value of medical spending in the United States, 1960-2000. 2006; 355: 920-7.
35. Picano E. Sustainability of medical imaging. Education and debate. *BMJ* 2004; 328: 578-80.
36. Henrikson CA, Hovell EE, Bush DE, et al. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003; 139: 979-86.
37. Manfrini O, Bugiardini R. Barriers to clinical risk scores adoption. *Eur Heart J* 2007; 28: 1045-6.
38. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1642-50.
39. Machiavelli N. *De principatibus*. 1513, cap. XV.
40. Sacristan JA, Costi M, Valladares A et al. Health economics: the start of clinical freedom. *BMC Health Ser Research* 2010; 10: 183-6.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Franco Cosmi
Cardiologia
Ospedale di Cortona (AR)
Via N.A. Fratta 145
52044 Cortona (AR)
E-mail: francocosmi@virgilio.it

Sclerosi valvolare aortica (e altre calcificazioni cardiache) e aterosclerosi polidistrettuale

Aortic valve sclerosis (and other cardiac calcifications) and systemic atherosclerosis

Pompilio Faggiano¹, Elisa Locantore¹, Giacomo Faden¹,
Francesca Vassanelli¹, Silvia Frattini², Livio Dei Cas¹

¹*Cattedra di Cardiologia, Università di Brescia e UO Cardiologia, Spedali Civili di Brescia*

²*UO Cardiologia, Istituti Ospitalieri di Cremona*

Abstract

La malattia degenerativo-calcifica della valvola aortica (con o senza stenosi valvolare) è la valvulopatia più comune, con una prevalenza del 25-30% nei soggetti al di sopra dei 65 anni. Sono numerose le evidenze in letteratura che ne suggeriscono un possibile ruolo diagnostico e prognostico nell'ambito di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica. La sclerosi valvolare aortica (fibrocalcificazione della valvola, senza stenosi, SVAO) sembra infatti condividere con l'aterosclerosi polidistrettuale fattori di rischio e meccanismi patogenetici. Numerosi studi hanno dimostrato l'associazione tra SVAO e fattori di rischio cardiovascolare: età, ipertensione, fumo, dislipidemia, diabete mellito e sindrome metabolica. Inoltre, le manifestazioni più precoci della malattia aterosclerotica (riduzione della *flow-mediated vasodilatation* o aumento dello spessore medio-intimale delle carotidi) risultano spesso presenti nei soggetti con SVAO. Il *Cardiovascular Health study* ha documentato che la presenza di SVAO comporta un rischio significativamente aumentato di infarto miocardico, di scompenso cardiaco e di morte nel corso di un *follow up* di 5 anni. In anni recenti la tomografia computerizzata ha permesso di visualizzare le calcificazioni lungo il decorso delle coronarie, esprimendone in modo quantitativo l'entità tramite il *coronary calcium score* e dimostrando un'ottima correlazione con la malattia aterosclerotica a livello coronarico ed extracoronarico. Diversi studi hanno ipotizzato che il trattamento aggressivo dei fattori di rischio aterosclerotico possa rallentare la SVAO utilizzando farmaci come le statine, gli inibitori del sistema renina-angiotensina aldosterone e i bifosfonati.

Parole chiave: sclerosi valvolare aortica, aterosclerosi, fattori di rischio cardiovascolare, calcificazioni intracardiache

The degenerative calcific aortic valve disease is the most frequent valvular heart disease, affecting 25% of the population > 65 years. Numerous studies have suggested that aortic valve sclerosis (AVS) is a marker of subclinical atherosclerosis and of worse prognosis. As a matter of fact, various risk factors and pathophysiological mechanisms of AVS are similar to those involved in systemic atherosclerosis. Great amounts of data have demonstrated the association between AVS and various cardiovascular risk factors: age, smoking, arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and metabolic syndrome. Moreover the earliest markers of atherosclerotic disease (i.e. reduced flow-mediated vasodilation and/or increased carotid intima-media thickness) are often present in patients with AVS. Furthermore, the Cardiovascular Health Study has showed a significant correlation between AVS and increased risk of myocardial infarction, heart failure and death at 5 years. Recently, cardiac computed tomography has led to the detection and quantification of coronary artery calcification through the coronary calcium score (CACS) that has proven to strictly correlate with cardiac and systemic atherosclerosis. As a consequence, several studies have proposed that an aggressive pharmacological treatment of atherosclerotic risk factors with statins, inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and bisphosphonates could slow and delay the progression of AVS.

Key words: aortic valve sclerosis, atherosclerosis, cardiovascular risk factors, coronary calcium score

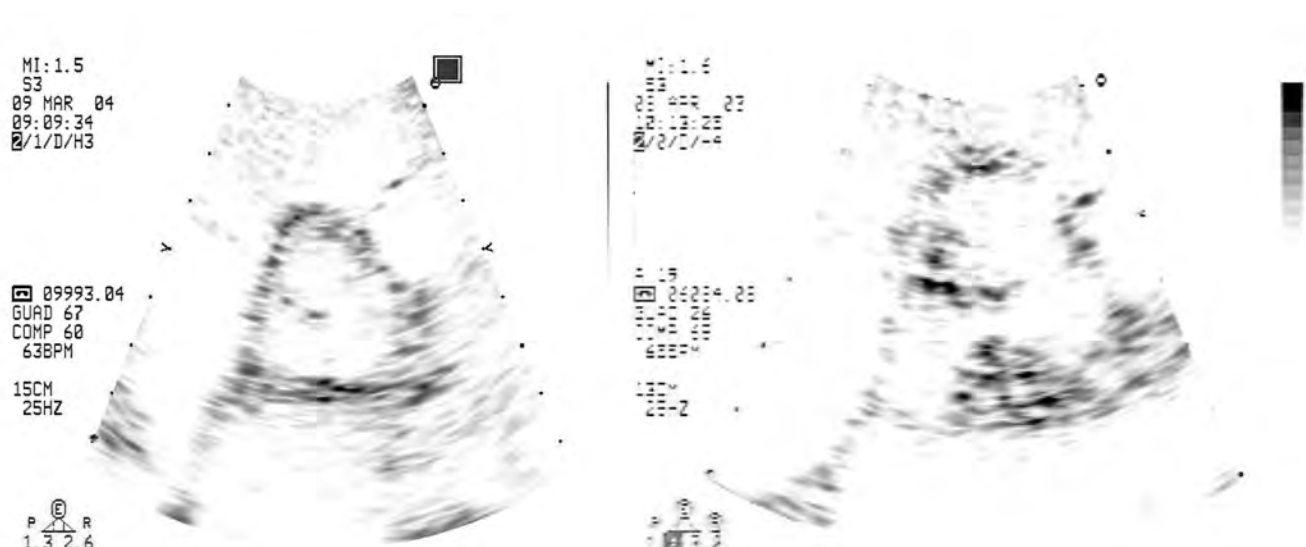


Figura 1 - Esame ecocardiografico 2-D, proiezione asse corto a livello dei grossi vasi. A sinistra, valvola aortica tricuspide normale. A destra, valvola aortica tricuspide con ispessimento delle semilunari e presenza di noduli calcifici a livello della base d'impianto.

La malattia degenerativo-calcifica della valvola aortica è la valvulopatia di più frequente riscontro nella pratica clinica, soprattutto nei soggetti anziani, e comprende un ampio e variegato spettro di condizioni cliniche che, da focali calcificazioni valvolari, possono condurre progressivamente ad un quadro conclamato di stenosi valvolare aortica severa.

In quest'ambito si colloca la sclerosi valvolare aortica, caratterizzata dall'ispessimento più o meno esteso delle cuspidi aortiche, per fibrosi e deposito di calcio, in assenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro (figura 1).

EPIDEMIOLOGIA

La sclerosi aortica e le calcificazioni valvolari aortiche sono presenti in almeno il 25-30% dei soggetti d'età superiore ai 65 anni¹⁻². La loro prevalenza aumenta significativamente se si considerano casistiche di soggetti d'età più avanzata (circa 40% oltre i 75 anni)³ o con elevato profilo di rischio cardiovascolare. Nello studio di Chandra et al.⁴, condotto su 425 pazienti (età media 68 anni) ricoverati in ospedale per dolore toracico, una sclerosi valvolare aortica è stata documentata nel 50% dei casi. Analogamente in una sottoanalisi dello

studio LIFE, riguardante 960 pazienti ipertesi, d'età compresa tra 55-80 anni, la prevalenza della sclerosi aortica è stata pari al 40,4%⁵.

La sclerosi aortica per molto tempo è stata considerata una condizione clinica "benigna" secondaria all'invecchiamento e al deposito passivo di calcio a livello degli apparati valvolari; tuttavia sono ormai numerose le evidenze in letteratura che ne attestano la rilevanza clinica, che va ben oltre il dato di fatto che una significativa percentuale di pazienti con sclerosi aortica svilupperà nel tempo una stenosi aortica severa⁶, suggerendone anche un possibile ruolo prognostico e diagnostico nell'ambito delle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica.

La sclerosi valvolare aortica sembra, infatti, condividere con la malattia aterosclerotica polidistrettuale fattori di rischio e meccanismi patogenetici.

PATOGENESI

Numerosi studi hanno dimostrato l'associazione tra la presenza di calcificazioni valvolari aortiche e i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare: età, ipertensione arteriosa, fumo, dislipidemia, diabete mellito, sindrome metabolica. L'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia

e il fumo sono associati a una maggiore prevalenza di sclerosi/ stenosi aortica^{1-2,4,7-9}. Anche il diabete mellito tipo 2 e la sindrome metabolica correlano con un'aumentata prevalenza di calcificazioni valvolari aortiche¹⁰⁻¹².

Per quanto riguarda invece l'insufficienza renale cronica – un noto marker “intermedio” di aterosclerosi (espressione di danno d'organo) e un fattore di rischio cardiovascolare indipendente sia nella popolazione generale sia in soggetti con cardiopatia conclamata – è stato documentato che le calcificazioni valvolari sono particolarmente frequenti e costituiscono un importante predittore di morte cardiovascolare e totale nei soggetti nefropatici¹³⁻¹⁴. Tuttavia non è stata dimostrata una correlazione tra l'entità del filtrato glomerulare e la prevalenza della valvulopatia degenerativa aortica¹⁵⁻¹⁶.

Diversi studi di coorte, inoltre, hanno documentato un'associazione statisticamente significativa tra le calcificazioni valvolari aortiche e l'aterosclerosi coronarica, sia essa documentata da manifestazioni cliniche (storia di angina o infarto miocardico), angiografiche (stenosi coronariche emodinamicamente significative), o tomografiche (calcificazioni estese dell'albero coronarico - espresse da un elevato *calcium score* alla TAC cardiaca)¹⁷⁻¹⁹.

Recentemente, è stato riportato in vari studi che la sclerosi valvolare aortica è stata riscontrata con particolare frequenza anche in soggetti con manifestazioni extracoronariche dell'aterosclerosi, per esempio in soggetti con evidenza strumentale di ateromasia carotidea o renale. Inoltre, le manifestazioni più precoci della malattia aterosclerotica, quali una riduzione della *flow-mediated vasodilation* o un aumento dello spessore medio-intimale delle arterie carotidi, considerati marker di aterosclerosi subclinica, risultano spesso presenti nei soggetti con sclerosi valvolare aortica²⁰⁻²².

Da un punto di vista patogenetico la formazione e la progressione della sclerosi valvolare aortica presentano molte analogie con il processo di evoluzione della placca aterosclerotica: in entrambe le situazioni, l'attivazione e la proliferazione delle cellule infiammatorie e il processo di calcificazione svolgono un ruolo determinante. È stato ipotizzato che l'elevato stress meccanico a livello della valvola aortica, unitamente ai fattori di rischio tipici dell'aterosclerosi, siano responsabili

dapprima della disfunzione endoteliale e successivamente della deposizione di particelle costituite da LDL ossidate, il principale trigger del complesso processo infiammatorio che culmina nella trasformazione delle cellule interstiziali valvolari in osteoblasti²³. Otto et al.²⁴ hanno dimostrato con eleganti studi istochimici che questo processo attivo di tipo infiammatorio consiste in un ispessimento sottoendoteliale sul lato aortico delle semilunari, caratterizzato da accumulo di lipidi, proliferazione di cellule muscolari lisce, infiltrazione di macrofagi e linfociti T, che a loro volta promuovono la sintesi di proteine specifiche del metabolismo osseo, tra cui l'osteopontina e l'osteonectina, determinando una progressiva deposizione di calcio. In vitro è stato documentato che le molecole di colesterolo ossidato stimolano il processo di calcificazione della valvola aortica. Negli esseri umani è stato osservato che il processo di calcificazione valvolare ha luogo elettivamente nei siti di accumulo lipidico²⁵.

Il progressivo accrescimento delle lamelle di calcio così formatesi, soprattutto alla base della valvola, determina la formazione di noduli facilmente visibili all'esame ecocardiografico. L'estensione delle calcificazioni, col tempo, può limitare la mobilità delle cuspidi durante il ciclo cardiaco, portando a gradi variabili di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro.

La progressione da sclerosi a stenosi aortica costituisce il fenomeno evolutivo del processo fisiopatologico descritto in precedenza. Studi di *follow-up* hanno documentato che, in un intervallo di tempo di 5-10 anni, nel 25-30% circa dei soggetti affetti da sclerosi aortica si assiste alla progressione verso una stenosi valvolare generalmente di grado lieve-moderato; una volta instauratasi una stenosi aortica, la velocità di progressione verso un'ostruzione di grado severo è, come è noto in letteratura, generalmente più rapida, con l'inevitabile comparsa di sintomi^{6,26}.

DIAGNOSI

La diagnosi di sclerosi valvolare aortica è prettamente ecocardiografica e basata sul riscontro di aumentata ecogenicità a livello delle cuspidi aortiche, in

Tabella 1 - Scala semiquantitativa di severità della sclerosi aortica (Chandra et al.⁴)

Punteggio	Caratteristiche
0	Valvola morfologicamente normale
1	Sclerosi lieve (iniziale coinvolgimento fibro-calcifico di una semilunare aortica)
2	Sclerosi moderata (iniziale coinvolgimento di due semilunari, o esteso interessamento di una)
3	Sclerosi severa (estesa calcificazione di due semilunari o interessamento di tutte e tre)

presenza tuttavia di una preservata, o solo lievemente ridotta, mobilità delle stesche, e di una normale, o solo lievemente aumentata, velocità di flusso sistolico trans valvolare al Doppler continuo: una velocità $\leq 2-2,5$ m/s (pari a un gradiente istantaneo di 16-25 mmHg) è il *cut-off* di riferimento per distinguere la sclerosi valvolare aortica da una stenosi di grado lieve²⁷.

Il limite maggiore attuale della metodica ecocardiografica è la mancanza di metodi quantitativi univoci e universalmente condivisi per valutare l'entità delle calcificazioni valvolari aortiche. L'identificazione o meno di depositi calcifici sulle cuspidi e la differenziazione tra fibrosi e calcificazione vera e propria hanno una rilevante componente soggettiva, influenzata a sua

volta sia da vari fattori tecnici, tra cui la regolazione dei "guadagni" della strumentazione ecografica e l'impiego della seconda armonica (che, come è noto, rende le valvole "più spesse"), sia dalla sensibilità alla problematica da parte dell'operatore. Chandra et al.⁴, hanno proposto una scala semi-quantitativa di severità della sclerosi aortica, da 0 a 3, basata sull'estensione delle calcificazioni a livello delle cuspidi aortiche valutabili ecocardiograficamente in proiezione parasternale - asse corto (tabella 1).

Altri Autori hanno utilizzato classificazioni analoghe in studi monocentrici su casistiche limitate che tuttavia necessitano di essere validati in studi multicentrici²⁸⁻³⁰.

RUOLO PROGNOSTICO

La rilevanza clinica della sclerosi aortica non è riferibile unicamente alla sua progressione verso la stenosi aortica, ma anche e soprattutto al suo potenziale ruolo prognostico in termini di mortalità e morbilità cardiovascolare.

Il *Cardiovascular Health Study*, uno studio prospettico condotto su una casistica di 5.888 soggetti d'età ≥ 65 anni senza storia di cardiopatia, ha documentato che la presenza di sclerosi aortica comporta un rischio significativamente aumentato d'infarto miocardico,

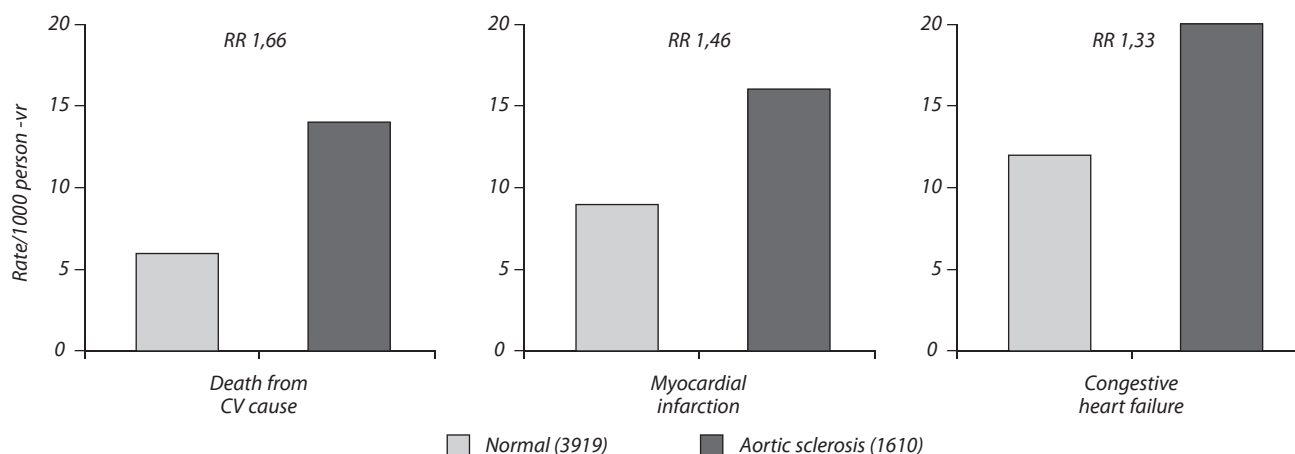


Figura 2 - Risultati del Cardiovascular Health Study. Rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali in soggetti di età >65 anni, nel corso del follow-up. Modificata da Otto et al.³²

di scompenso cardiaco e di morte per cause cardiovascolari o per tutte le cause nel corso di un *follow-up* medio di cinque anni (figura 2). Sorprendentemente, l'aumentato rischio correlato alla sclerosi aortica risultava particolarmente rilevante nei soggetti senza coronaropatia associata³¹⁻³².

Altri studi epidemiologici su grandi numeri, tra cui il recente SHIP (*Study of Health in Pomerania*)³³, hanno confermato il ruolo prognostico della sclerosi aortica.

Un analogo valore predittivo per eventi cardiovascolari fatali e non fatali è stato ampiamente riportato in letteratura anche per la calcificazione dell'annulus mitralico (MAC, *mitral annular calcification*; figura 3), ipotizzando gli stessi fattori di rischio e gli stessi meccanismi patogenetici proposti per la sclerosi aortica.

Una sottoanalisi dello studio Framingham ha dimostrato che la presenza di un annulus mitralico calcifico ha un valore prognostico indipendente in termini sia di morbilità sia di mortalità cardiovascolare³⁴ (figura 4).

In soggetti con insufficienza renale di grado avanzato sottoposti a trattamento dialitico, le calcificazioni, soprattutto se presenti contemporaneamente a livello degli apparati valvolari mitro-aortico, costituiscono un potente predittore di mortalità per cause cardiovasco-

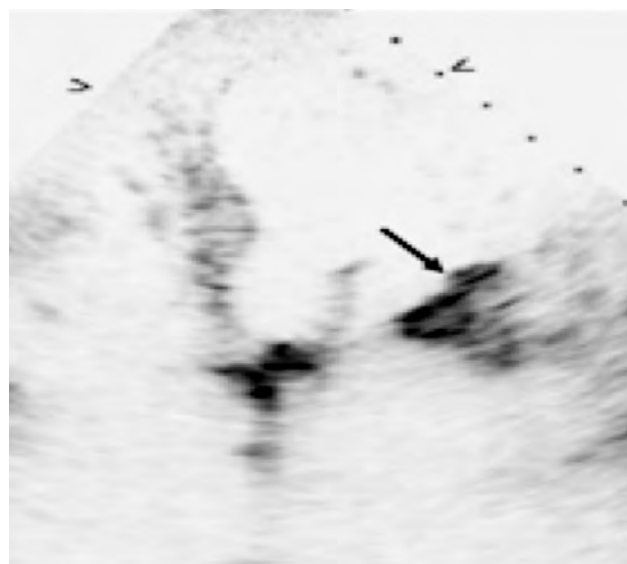


Figura 3 - Immagine ecocardiografica 2-D, proiezione quattro camere apicale. È visibile una grossolana calcificazione dell'annulus mitralico.

lari, la principale causa di morte per questi pazienti.

I fenomeni di calcificazione intracardiaca possono coinvolgere anche altre strutture, quali i muscoli papillari e la radice aortica, entrambe agevolmente esplorabili durante l'esame ecocardiografico. Già nel 1986 William

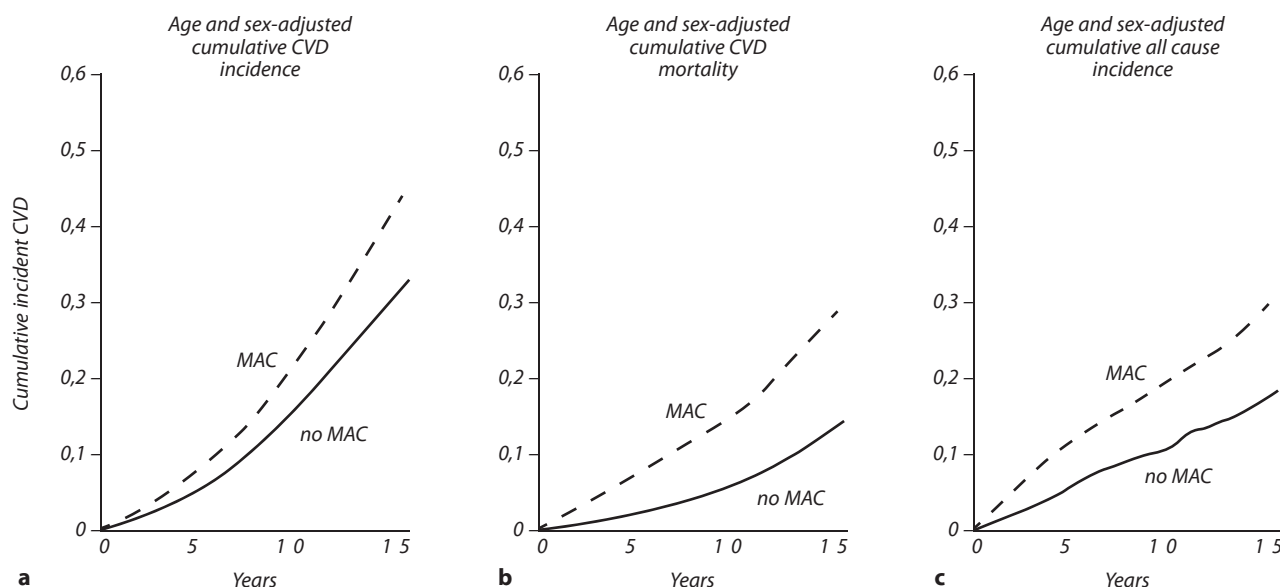


Figura 4 - Il ruolo prognostico della calcificazione dell'annulus mitralico nel Framingham Heart Study. I grafici riportano il rischio aumentato di malattie cardiovascolari (a), mortalità cardiovascolare (b) e mortalità totale (c) in presenza (MAC, linea tratteggiata) e assenza (no MAC, linea continua) di calcificazione dell'annulus mitralico durante un periodo di follow-up fino a 15 anni. CVD, cardiovascular disease; MAC, mitral annular calcification (ridisegnata da Fox et al.³⁴).

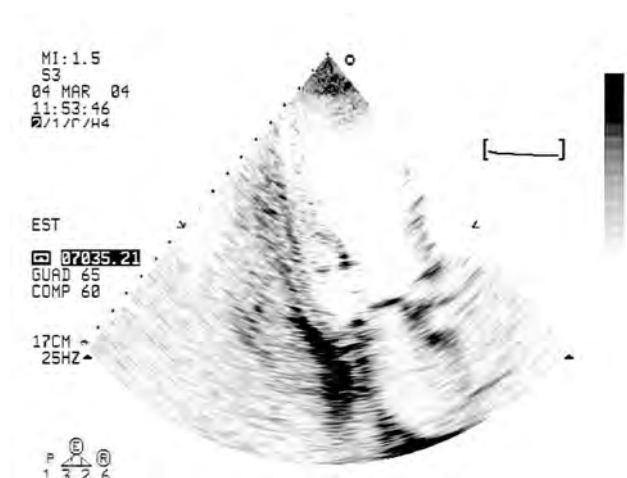


Figura 5 - Immagine ecocardiografica 2-D, proiezione apicale tre camere. Sono evidenti calcificazioni a livello della valvola aortica e dell'apparato valvolare mitralico, compresa la testa del muscolo papillare postero-mediale. Le pareti dell'aorta ascendente sono ispessite ed ecoriflettenti.

C. Roberts, editor dell'*American Journal of Cardiology*, coniava il termine di Sindrome da calcificazione cardiaca senile per indicare la simultanea presenza di calcificazioni a livello delle sopradescritte strutture cardiache

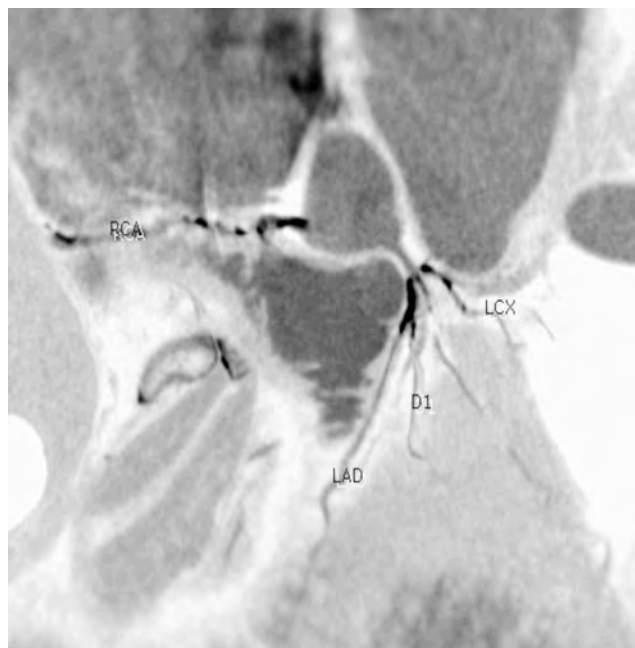


Figura 6 - Tomografia computerizzata del cuore. Sono visibili diffuse calcificazioni lungo il decorso delle arterie coronarie (D1, diagonal branch; LAD, left anterior descending; LCX, left circumflex artery; RCA, right coronary artery).

e delle coronarie epicardiche, quale espressione di un processo generalizzato di aterosclerosi, riconducibile agli stessi meccanismi patogenetici (figura 5).

In anni recenti la tomografia computerizzata ha permesso di visualizzare agevolmente le calcificazioni lungo il decorso delle arterie coronarie e di esprimere in modo quantitativo l'entità delle stesse, con un sistema a punteggio, il *Coronary calcium score* (figura 6).

Il *Calcium score* coronarico è stato utilizzato in molti studi nel corso degli ultimi 10-15 anni, soprattutto negli Stati Uniti dimostrando un'ottima correlazione con la diffusione della malattia a livello coronarico ed extracoronarico (il *burden* aterosclerotico) e un elevato potere predittivo negativo: soggetti senza evidenza di calcificazioni sulle arterie coronarie (*Coronary calcium score* = 0) sono generalmente a bassissimo rischio di eventi cardiovascolari negli anni successivi, mentre soggetti asintomatici con valori crescenti di *Coronary calcium score* sono a rischio progressivamente aumentato di eventi nel corso del *follow-up*.

A fronte di un'alta sensibilità e di un elevato potere predittivo negativo, il *Calcium coronary score* presenta tuttavia solo una discreta specificità, ovvero non ha una forte correlazione con la severità delle stenosi coronariche riscontrate all'esame angiografico³⁵.

Il *Coronary calcium score* ha dimostrato un valore prognostico indipendente e additivo, rispetto alla stratificazione del rischio basata sugli approcci tradizionali (carte o punteggi di rischio). Una società scientifica statunitense di prevenzione cardiovascolare, SHAPE (*Screening for Heart Attack Prevention and Education*)³⁶, ha proposto recentemente un ampio utilizzo del *Coronary calcium score* nei soggetti adulti asintomatici, per identificare precocemente un quadro di aterosclerosi preclinica e avviare programmi personalizzati di riduzione del rischio. Quest'approccio tuttavia non è condiviso da altre Società scientifiche per molteplici ragioni tra cui l'elevato costo di un simile programma di *screening*, il rischio biologico correlato all'utilizzo di radiazioni ionizzanti su soggetti apparentemente esenti da malattia e la non univoca interpretazione dei risultati ottenuti con questa metodica. È ipotizzabile che altri *marker* di aterosclerosi subclinica, esenti dal rischio di radiazioni, a costi più contenuti e con simile

capacità di ristrutturazione del rischio individuale, possano avere più ampia ed efficace diffusione.

Tra questi marcatori, l'aumento dello spessore medio-intimale carotideo, soprattutto se associato alla presenza di placche, sembra essere potenzialmente il più adatto a essere incluso in un programma di screening. In questo contesto, sebbene per la sclerosi valvolare aortica e le altre calcificazioni intracardiache non siano ancora state dimostrate capacità di discriminazione e di ristrutturazione del rischio cardiovascolare simili al *coronary calcium score*, è possibile che il loro riscontro, generalmente abbastanza rapido e agevole anche durante un esame ecocardiografico eseguito per altre ragioni (per esempio, valutazione della massa e della funzione ventricolare sinistra in un soggetto iperteso), possa contribuire a un più attento inquadramento prognostico, soprattutto del soggetto a rischio cardiovascolare intermedio.

IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Le linee guida attuali non prevedono raccomandazioni riguardanti possibili strategie di prevenzione in pazienti affetti da sclerosi valvolare aortica isolata. Tuttavia, considerando le numerose analogie patogenetiche esistenti tra l'aterosclerosi e la valvulopatia degenerativa aortica, è stato ipotizzato che il trattamento aggressivo dei fattori di rischio aterosclerotico possa rallentare l'accumulo di calcio e quindi la progressione emodinamica della stenosi aortica e/o ridurre l'incidenza di nuovi eventi, analogamente a quanto osservato negli studi di prevenzione primaria e secondaria. Le principali classi farmacologiche analizzate sono le statine, gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) e i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi (bifosfonati).

Statine

Nonostante l'iniziale entusiasmo per la potenziale "modificabilità" della stenosi valvolare aortica indotta dalla terapia con statine, derivante essenzialmente

da studi retrospettivi³⁷⁻³⁸ e da uno solo studio prospettico (RAAVE)³⁹, i trial clinici randomizzati con l'uso di statine finora pubblicati (SALTIRE, SEAS, ASTRONOMER)⁴⁰⁻⁴² non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di riduzione della progressione della valvulopatia, probabilmente perché l'intervento farmacologico è stato adottato in una fase avanzata della valvulopatia (presenza di calcificazioni valvolari grossolane ed estese). È da notare come sia stato comunque documentato un significativo effetto delle statine sulla riduzione degli eventi vascolari anche in questi studi⁴³. È da verificare su ampia scala se l'impiego di statine in una fase più "precocemente" del processo di calcificazione della valvola possa risultare efficace nel rallentarne la progressione.

Inibitori sistema RAA

Ancora più limitati e contrastanti sono i dati riguardanti i farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Gli ace-inibitori sono relativamente controindicati nei pazienti affetti da stenosi aortica avanzata: la vasodilatazione periferica non controbilanciata da un aumento della portata cardiaca, in presenza di un'ostruzione ventricolare all'efflusso, potrebbe infatti indurre ipotensione arteriosa e una riduzione del flusso coronarico⁴⁴. Uno studio ha tuttavia dimostrato che in soggetti asintomatici affetti da stenosi aortica di vario grado (da lieve a severa) con preservata funzione sistolica ventricolare sinistra, l'impiego degli ace-inibitori non è solo sicuro, ma aumenta anche lo *stroke volume* durante esercizio⁴⁵. Nella stenosi aortica severa sintomatica, dati preliminari suggeriscono che questa classe farmacologica può migliorare la capacità funzionale dell'individuo, aumentando tuttavia il rischio d'ipotensione arteriosa⁴⁶. Alcuni studi retrospettivi hanno inoltre ipotizzato che gli ace-inibitori possano rallentare l'accumulo di calcio nei soggetti con calcificazioni valvolari aortiche⁴⁷. Per quanto riguarda invece gli antagonisti dell'angiotensina 2, nello studio LIFE il trattamento con losartan non si è dimostrato efficace nel rallentare la progressione della sclerosi aortica⁴⁸.

Bifosfonati

Dati sperimentali suggeriscono che i bifosfonati possano limitare la formazione e l'evoluzione delle calcificazioni, costituendo pertanto un potenziale presidio farmacologico preventivo. Tradizionalmente utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, poiché prevengono il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti inibendo così il rilascio in circolo del calcio fosfato, i bifosfonati hanno anche molte altre proprietà, cosiddette pleiotropiche, simili a quelle delle statine, che giustificherebbero la loro efficacia nel ritardare la progressione delle calcificazioni cardiache.

I bifosfonati infatti riducono del 5% circa il colesterolo LDL, aumentano dal 10 al 18% il colesterolo HDL, inibiscono la secrezione di numerose citochine infiammatorie.

Sholnick et al.⁴⁹ hanno riportato una stretta correlazione tra il trattamento dell'osteoporosi e la riduzione della progressione della valvulopatia aortica. Nello studio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)⁵⁰ l'impiego di bifosfonati determinava una ridotta prevalenza di calcificazioni valvolari e vascolari nelle donne d'età ≥ 65 anni. Si tratta indubbiamente di dati molto interessanti e promettenti, che necessitano tuttavia di conferme da altri studi.

CONCLUSIONI

Le calcificazioni cardiache, tra cui in particolare la sclerosi valvolare aortica, sono anomalie morfologiche generalmente di agevole riconoscimento nel corso di un esame ecocardiografico di *routine*, e sono di comune riscontro nella pratica clinica, spesso associate ai fattori di rischio tradizionali della malattia aterosclerotica, con la quale condividono i meccanismi patogenetici. La loro presenza suggerisce una coesistenza frequente con una malattia coronarica significativa e costituisce un predittore indipendente di prognosi sfavorevole.

Pertanto, la loro identificazione dovrebbe essere utilizzata per una migliore stratificazione del rischio cardiovascolare dei soggetti asintomatici.

Bibliografia

1. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:630-4.
2. Allison MA, Cheung P, Criqui MH, et al. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113:861-6.
3. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21 (5): 1220-5.
4. Chandra HR, Goldstein JA, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:169-75.
5. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol* 2005; 95:132-6.
6. Faggiano P, Antonini-Canterin E, Erlicher A, et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:99-101.
7. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:821-34.
8. Peltier M, Trojette F, Sarano ME, et al. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003; 91:97-9.
9. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1992-8.
10. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:642-8.
11. Katz R, Wong ND, Kronmal R, et al. features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113:2113-9.
12. Katz R, Budoff MJ, Takasu J, et al. Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes* 2009; 58:813-9.
13. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:159-68.
14. Varma R, Aronow WS, McClung JA, et al. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease and all cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2005; 95:742-3.
15. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:521-7.
16. Ix JH, Shlipak MG, Katz R, et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2007; 50:412-20.
17. Adler Y, Vaturi M, Herz I, et al. Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002;161:193-7.
18. Yamamoto H, Shavelle D, Takasu J, et al. Valvular and thoracic aortic calcium as a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease. *Am Heart J* 2003; 146:153-9.
19. Wong ND, Sciammarella M, Arad Y, et al. Relation of thoracic aorta

- and aortic valve calcium to coronary artery calcium and risk assessment. *Am J Cardiol* 2003; 92:951-5.
20. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, Jambrik Z, Baroncini LA, Picano E. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(1):136-41.
 21. Yamaura Y, Nishida T, Watanabe N, et al. Relation of aortic valve sclerosis to carotid artery intima-media thickening in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2004; 94:837-9.
 22. Antonini-Canterin F, et al. Relation of carotid intima-media thickness and aortic valve sclerosis (from the ISMIR Study ("Ispezzimento Medio Intimale e Rischio Cardiovascolare") of the Italian Society of Cardiovascular Echography). *Am J Cardiol* 2009; 103:1556.
 23. Akat K, Borggreffe M, kaden JJ. Aortic valve calcification: basic science to clinical practice. *Heart* 2009; 95:616-623
 24. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90:844-53.
 25. O'Brien KD, Reichenbach DD, et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:523-32.
 26. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol* 1992; 70:229-33.
 27. Baumgartner H, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22 (1): 1-23.
 28. Faggiano P, et al. Usefulness of cardiac calcification on two-dimensional echocardiography for distinguishing ischaemic from nonischaemic dilated cardiomyopathy: a preliminary report. *J Cardiovasc Med* 2006; 7:182-7.
 29. Nucifora G, et al. Usefulness of echocardiographic assessment of cardiac and ascending aorta calcific deposits to predict coronary artery calcium and presence and severity of obstructive coronary artery disease. *Am J Card* 2009; 103:1045.
 30. Corciui AI, et al. Cardiac calcification by transthoracic echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2010; 142(3):288-95.
 31. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991; 1:263-76.
 32. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341:142-7.
 33. Völzke H, Haring R, Lohrbein R, et al. Heart valve sclerosis predicts all-cause and cardiovascular mortality. *Atherosclerosis* (2010);209: 606-10.
 34. Fox CS, Vasan RS, Parise H, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 1492-6.
 35. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(2) 315-24.
 36. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) task force report. *Am J Cardiol* 2006; 98(2 Suppl 1):2-15.
 37. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110:1291-5.
 38. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1723-30.
 39. Moura LM; Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (5):554-61.
 40. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. for the Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized Trial Of Intensive Lipid-lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *New Engl J Med* 2005;352:2389-97.
 41. Rossebbo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359 (13):1343-56.
 42. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010; 121 (2):306-14.
 43. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatment: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Cardiol* 2009; 53 (24):2312.
 44. Shavelle DM. Are angiotensin converting enzyme inhibitors beneficial in patients with aortic stenosis? *Heart* 2005; 91:1257-9.
 45. O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Investig Med* 2004;52:185-91.
 46. Chockalingam A, Venkatesan S et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J* 2004; 147:E19.
 47. O'Brien KD, Probstfield JL, Caufield MT, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005;165:858-62
 48. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al. Effect of losartan versus atenolol on aortic valve sclerosis(a LIFE substudy). *Am J Cardiol* 2004; 94:1076-80.
 49. Skolnick AH, et al. Osteoporosis treatment and progression of aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;104:122-4.
 50. Elmariah S, et al. Bisphosphonate use and prevalence of valvular and vascular calcification in women MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC* 2010; 56 (21):1752-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Pompilio Faggiano
 UO Cardiologia, Spedali Civili
 Piazza Spedali Civili, Brescia
 E-mail: faggiano@numerica.it

Prognosi a medio e lungo termine della cardiomiopatia da stress: confronto con la cardiopatia ischemica

Medium and long-term prognosis of patients with stress cardiomyopathy: a comparison with patients with ischemic heart disease

Andrea Giuseppe Faraci, Marco Caruso, Pamela Licata, Giuseppina Novo, Egle Corrado, Antonino Mignano, Carmelo Radellini, Carla Montaina, Egle Incalcaterra, Salvatore Novo

Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefro-Urologiche, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo

Abstract

Background - La cardiomiopatia da stress è una sindrome caratterizzata dall'ipocinesia transitoria del ventricolo sinistro. La presentazione clinica è simile a quella della sindrome coronarica acuta, la prognosi a medio-lungo termine è dibattuta. L'obiettivo dello studio è di valutare la prognosi di questi pazienti, confrontandoli con pazienti con cardiopatia ischemica.

Materiali e metodi - Sono stati valutati dieci pazienti con cardiomiopatia da stress (casi) e 57 con cardiopatia ischemica.

Risultati - I pazienti interessati dalla cardiomiopatia da stress avevano un'età media di $64,4 \pm 9,1$ anni ed erano soprattutto donne. Non è stata riscontrata una differenza tra casi e controlli in relazione alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare. La malattia coronarica multivasale non è stata osservata nei pazienti con la sindrome, mentre è stata riscontrata nei pazienti ischemici (63,2%) ($p = 0,00017$). La frazione d'eiezione media era più bassa nei casi alla presentazione ($40,6 \pm 5,8\%$ vs $50,2 \pm 10,3\%$) ($p = 0,006$). Al follow-up non vi era differenza per quanto concerne ricoveri, eventi cardiovascolari e mortalità. La frazione d'eiezione era più alta nei casi ($60 \pm 7,1\%$ vs $50,9 \pm 9,6\%$) ($p = 0,04$). La presenza di malattia coronarica multivasale è risultata essere l'unico fattore associato agli eventi cardiovascolari ($p = 0,01$), mentre la mortalità era legata a una frazione d'eiezione inferiore al 35% alla presentazione ($p = 0,002$).

Conclusioni - I dati emersi dal nostro studio: 2/10 casi con arresto cardiocircolatorio e una frazione d'eiezione bassa alla presentazione; una mortalità più alta al follow-up potrebbero suggerire che la prognosi della sindrome non è favorevole come precedentemente riportato.

Parole chiave: cardiomiopatia da stress, prognosi, tako-tsubo, sindrome del pallone apicale

Background - Stress cardiomyopathy is a condition characterized by transient hypo-akinesis of the left ventricle. Clinical characteristics at onset are similar to those of acute coronary syndrome, long-term prognosis is largely unknown. The objective of this study was to assess the outcome in patients with stress cardiomyopathy comparing them with those of patients with ischemic heart disease.

Material and methods - We evaluated 10 patients (cases) with stress cardiomyopathy and 57 patients with ischemic heart disease.

Results - The mean age of the patients with SC was 64.4 ± 9.1 years and they were predominantly female. There was no difference between cases and controls in relation to the presence of cardiovascular risk factors. Multi-vessel coronary artery disease was not observed in patients with the syndrome, while it was found in ischemic patients (63.2%) ($p = 0,00017$). The mean ejection fraction was lower in cases at presentation ($40.6 \pm 5.8\%$ vs $50.2 \pm 10.3\%$) ($p = 0.006$). Follow-up data revealed no differences between cases and controls in hospitalizations, cardiovascular events and deaths. The ejection fraction was higher in cases ($60 \pm 7.1\%$ vs $50.9 \pm 9.6\%$) ($p = 0.04$) with a greater recovery. The presence of multi-vessel coronary artery disease was the only factor associated with cardiovascular events ($p = 0.01$). Otherwise, mortality was related to an ejection fraction lower than 35% at presentation ($p = 0.002$).

Conclusions - Data emerging from our study (two out of ten cases presented with cardio-circulatory arrest and lower ejection fraction at presentation; higher mortality at follow-up) might suggest that the SC prognosis is not favourable as previously reported.

Key words: stress cardiomyopathy, prognosis, tako-tsubo, apical ballooning syndrome

INTRODUZIONE

La cardiomiopatia da stress (SC) è una cardiomiopatia acuta e reversibile caratterizzata dalla presenza d'ipoacinesia o discinesia transitoria dei segmenti medio-apicali del ventricolo sinistro (al di là del territorio di distribuzione di una singola coronaria), in assenza di malattia coronarica (CAD) ostruttiva o di evidenza angiografica di rottura di placca, e con alterazioni elettrocardiografiche (elevazione del tratto ST e/o inversione dell'onda T) e modesto aumento della troponina tali da entrare in diagnosi differenziale con la sindrome coronarica acuta (SCA)¹.

La prevalenza fra i pazienti con sospetta SCA varia tra lo 0,6%² e il 2,5%³. Nella maggior parte dei casi la sindrome colpisce le donne nel periodo post-menopausale con un'età compresa tra 59 e 75 anni⁴.

Spesso uno stress psichico o fisico precede l'insorgenza dei sintomi, tuttavia il meccanismo patogenetico alla base della sindrome non è stato completamente chiarito: sembrerebbe che un ruolo centrale sia svolto dalla presenza di eccessivi livelli di catecolamine in circolo⁵. Questo indurrebbe cardiotossicità a carico dei segmenti medio-apicali del ventricolo sinistro, cui da un punto di vista anatomo-patologico corrisponderebbe una necrosi a bande di contrazione con infiltrazione di neutrofili⁶.

L'obiettivo del presente studio è di valutare le caratteristiche demografiche, cliniche, di laboratorio, strumentali, terapia e prognosi a medio e lungo termine di pazienti affetti dalla SC, confrontandoli con un gruppo omogeneo, per età e sesso, di pazienti con cardiopatia ischemica acuta e cronica [infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), angina instabile (UA), angina stabile] sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea (PTCA).

MATERIALI E METODI

Pazienti arruolabili

I casi arruolabili per lo studio sono pazienti ricoverati consecutivamente presso il nostro reparto con

diagnosi di SC in accordo con i criteri proposti dalla Mayo Clinic nel 2008¹.

I controlli sono pazienti ricoverati presso il nostro reparto per cardiopatia ischemica acuta (STEMI, UA-NSTEMI) o cronica (angina stabile) e sottoposti a PTCA, aventi caratteristiche omogenee al gruppo dei casi per età e sesso.

Valutazione clinica alla presentazione

Alla presentazione sia nei casi (pazienti presentanti SC) sia nei controlli (pazienti con cardiopatia ischemica) sono stati valutati le caratteristiche demografiche (età e sesso) e i fattori di rischio per malattie cardiovascolari (MCV) quali: ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito, familiarità per MCV, dislipidemia, obesità e tabagismo. È stata raccolta l'anamnesi patologica remota relativa a pregressi infarti miocardici (IM) e rivascolarizzazioni tramite PTCA o by-pass aorto-coronarico (BAC).

In tutti i pazienti sono state valutate con test quantitativi alcune caratteristiche bioumorali quali: eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) tramite la formula dello studio *modification of diet in renal disease* (MDRD)⁷, il picco della proteina C reattiva (PCR) e della troponina I (TnI) durante il ricovero.

I pazienti sono stati sottoposti a coronarografia (CNG) e ventricolografia usando le tecniche standard (una CAD significativa è stata definita quella con almeno una stenosi luminale maggiore del 50%).

È stato inoltre stimato il valore della frazione d'eiezione (FE) del ventricolo sinistro tramite studio ecocardiografico transtoracico (ETT) a due dimensioni ricorrendo per la misurazione della FE alla finestra con quattro camere in accordo con il metodo di Simpson⁸.

Infine è stato annotato se la terapia medica prescritta alla dimissione comprendesse: acido acetilsalicilico (ASA), tienopiridine (clopidogrel o ticlopidina), doppia antiaggregazione (DAG) (ASA + tienopiridine), *angiotensin converting enzyme-inhibitors* (ACE-I) o bloccanti del recettore II dell'angiotensina (ARB), beta-bloccanti e statine.

Valutazione clinica al follow-up

Al *follow-up* sia nei casi sia nei controlli è stata valutata la presenza di nuovi ricoveri, di nuovi eventi cardio- e cerebrovascolari (angina, IM, ictus, attacchi ischemici transitori), di nuovi eventi non cardio- e cerebrovascolari e la mortalità per tutte le cause.

È stata stimata la FE del ventricolo sinistro all'ETT. Inoltre nei due gruppi è stata valutata la presenza nella terapia praticata al domicilio di: ASA, tienopiridine (clopidogrel o ticlopidina), DAG (ASA + tienopiridine), ACE-I o ARB, beta-bloccanti e statine.

Analisi statistica

Tutti i valori sono espressi come media $\pm$ deviazione standard per le variabili continue e come

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche e fattori di rischio cardiovascolare

	Tako-tsubo (n. 10)	Ischemici (n. 57)	p
Età (media $\pm$ DS)	64,4 $\pm$ 9,1	64,4 $\pm$ 9,3	NS
Sesso femminile [n (%)]	8 (80)	34 (59,6)	NS
Iperensione [n (%)]	8 (80)	48 (84,2)	NS
Diabete mellito [n (%)]	1 (10)	23 (40,4)	NS
Familiarità per MCV [n (%)]	3 (30)	26 (45,6)	NS
Dislipidemia [n (%)]	7 (70)	47 (82,5)	NS
BMI [(media $\pm$ DS)]	28,1 $\pm$ 6,7	27,8 $\pm$ 4,6	NS
BMI >30 [n (%)]	2 (22)	12 (21,8)	NS
Pregresso IM [n (%)]	0	15 (26,3)	NS
Pregresso PTCA [n (%)]	0	11 (19,3)	NS
Pregresso BAC [n (%)]	0	4 (7)	NS

BAC, by-pass aorto-coronarico; BMI, *body mass index*; DS, deviazione standard; IM, infarto del miocardio; MCV, malattia cardiovascolare; NS, non significativo; PTCA, angioplastica coronarica percutanea.

frequenze per le variabili dicotomiche. L'eventuale presenza di un'associazione per le variabili continue è stata verificata con il test t di Student, mentre per le variabili dicotomiche con il test del chi quadro, di Fischer e di regressione lineare. Sono stati considerati significativi valori di probabilità (p) inferiori allo 0,05. Tutte le analisi statistiche sono state fatte utilizzando Epi Info 3.5.1.

RISULTATI

Pazienti arruolati

Dal gennaio 2007 all'agosto 2011 al nostro reparto sono afferiti dieci pazienti consecutivi con sospetta SCA, identificati successivamente all'angioventricolografia come pazienti affetti da SC e costituenti il gruppo dei casi.

Nello stesso periodo sono stati altresì arruolati 57 pazienti (controlli) sottoposti a PTCA per cardiopatia ischemica acuta e cronica STEMI (n. 15), NSTEMI-UA (n. 28) e angina stabile (n. 14) e aventi caratteristiche omogenee, per quanto riguarda età e sesso, al gruppo di pazienti con la SC.

Caratteristiche demografiche e profilo di rischio cardiovascolare

Alla presentazione, i pazienti con SC avevano un'età media di 64,4 $\pm$ 9,1 anni (*range* da 49 a 75) e di questi 8 (80%) erano di sesso femminile. I controlli, selezionati per simili caratteristiche, presentavano un'età media di 64,4 $\pm$ 9,3 anni (*range* da 48 a 76) e 34 (59,6%) erano di sesso femminile.

Non vi erano differenze statisticamente significative tra casi e controlli, in relazione alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare. Tuttavia, la differenza nell'incidenza di diabete mellito (10 *vs* 40,4%), pregressi IM (0 *vs* 26,3%) e rivascolarizzazione tramite PTCA (0 *vs* 19,3%) era ai limiti della significatività statistica risultando questa maggiore negli ischemici (tabella 1).

Esami di laboratorio, coronarografia, ecocardiografia alla presentazione e terapia alla dimissione

Alla presentazione la TnI era positiva (superiore a 0,2 ng/ml) in tutti i pazienti con SC. Non vi sono state differenze significative tra casi e controlli per quanto concerne le caratteristiche bioumorali alla presentazione (eGFR calcolato con la formula MDRD⁷, picco della PCR e della TnI).

La presenza di malattia multivasale (stenosi signifi-

cativa di due o tre vasi coronarici) non è stata riscontrata nei pazienti con SC, mentre si è avuta nel 63,2% dei pazienti ischemici con differenza statisticamente significativa ($p = 0,00017$).

La FE media era significativamente ($p = 0,006$) più bassa all'esordio nei casi ($40,6 \pm 5,8\%$) che nei controlli ($50,2 \pm 10,3\%$) (tabella 2).

Per quanto riguarda la terapia alla dimissione, la prescrizione di ACE-I o ARB e di beta-bloccanti è stata simile nei due gruppi, mentre negli ischemici è stata più frequente la prescrizione di farmaci antiaggreganti (differenza statisticamente significativa; tabella 2).

Tabella 2 - Caratteristiche esami di laboratorio e strumentali; mortalità alla presentazione; terapia alla dimissione

	Tako-tsubo (n.10)	Ischemici (n. 57)	p
TnI ng/dl (media $\pm$ DS)	4,7 $\pm$ 5,8	11,8 $\pm$ 21,6	NS
PCR (media $\pm$ DS)	1,6 $\pm$ 1,2	2,4 $\pm$ 3,9	NS
PCR >1,5 mg/dl n (%)	3 (37,5)	19 (37,3)	NS
eGFR MDRD (media $\pm$ DS)	77,1 $\pm$ 23,8	79,8 $\pm$ 31,7	NS
eGFR MDRD <60 [n (%)]	3 (30)	12 (21,1)	NS
eGFR MDRD <30 [n (%)]	0	6 (10,5)	NS
CAD multi-vasale [n (%)]	0	36 (63,2)	0,00017
VTD (media $\pm$ DS)	88,1 $\pm$ 14,9	87,7 $\pm$ 19	NS
FE% (media $\pm$ DS)	40,6 $\pm$ 5,8	50,2 $\pm$ 10,3	0,006
FE<35% [n (%)]	2 (20)	7 (12,7)	NS
Mortalità intraospedaliera	0	1 (1,8)	NS
ASA [n (%)]	6 (60)	51 (92,7)	0,015
Tienopiridine [n (%)]	2 (20)	54 (98,2)	0,00000007
DAG [n (%)]	0	50 (90,9)	0,000000016
ACE-I o ARB [n (%)]	10 (100)	49 (89,1)	NS
Beta-bloccante [n (%)]	7 (70)	40 (72,7)	NS
Statina [n (%)]	6 (60)	49 (89,1)	0,039

ACE-I, *angiotensin converting enzyme-inhibitor* (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina); ARB, *angiotensin II receptor blocker* (bloccanti del recettore II dell'angiotensina); ASA, acido acetilsalicilico; CAD, *coronary artery disease* (malattia coronarica); DAG, *double antiaggregation* (doppia antiaggregazione); eGFR MDRD, *estimated glomerular filtration rate using Modification of diet in renal disease formula* (filtrazione glomerulare stimata usando la formula dello studio MDRD); PCR, proteina C reattiva; VTD, volume telediastolico.

Follow-up

I dati al *follow-up* sono stati raccolti nei mesi di agosto e settembre del 2011 a una media di $18,7 \pm 14,4$ mesi dalla presentazione (*range* da 53 a 1), in particolare nei casi la durata al *follow-up* è stata di $18,1 \pm 16,1$ mesi (50 – 1), nei controlli di $18,8 \pm 14,3$ mesi (53 – 1).

Dei 10 pazienti consecutivi presentanti la SC, 9 (90%) sono stati sottoposti a rivalutazione clinica, 5 (50%) a studio ecocardiografico e di 7 (70%) è stata annotata la terapia praticata a domicilio.

Dei pazienti con cardiopatia ischemica, 49 (86%) sono pervenuti al *follow-up*, in 40 (70%) è stato effettuato studio ecocardiografico e di 40 (70%) è stata

annotata la terapia praticata al domicilio.

Al *follow-up* non vi erano differenze statisticamente significative tra casi e controlli, ma una media di ricoveri ($0,6 \pm 1,1$ vs $1 \pm 1,4$) e una frequenza di eventi cardiovascolari ($44,9$ vs $22,2\%$) più elevate fra i pazienti ischemici e una mortalità più elevata nei soggetti con SC ($11,1\%$ vs $4,1\%$; tabella 3).

All'ETT la FE risultava più alta nei casi ($60 \pm 7,1\%$) rispetto ai controlli ($50,9 \pm 9,6\%$) in maniera statisticamente significativa ($p = 0,04$); inoltre una FE al di sotto del 35% è stata ritrovata esclusivamente nei pazienti con cardiopatia ischemica ($7/57 = 12,5\%$).

Per quanto concerne la terapia praticata al domicilio, in accordo alla terapia prescritta alla dimissione, è stato

Tabella 3 - *Follow-up* clinico

	Tako-tsubo (n. 9)	Ischemici (n. 49)	p
Ospedalizzazioni (media $\pm$ DS)	$0,6 \pm 1,1$	$1 \pm 1,4$	NS
Eventi CV [n (%)]	2 (22,2)	22 (44,9)	NS
Eventi non CV [n (%)]	2 (22,2)	9 (18,4)	NS
Mortalità totale [n (%)]	1 (11,1)	2 (4,1)	NS

CV, cardiovascolari

Tabella 4 - Ecocardiografia transtoracica e terapia praticata a domicilio

Ecocardiografia	Tako-tsubo (n. 5)	Ischemici (n. 40)	p
VTD (media $\pm$ D.S.)	$90 \pm 12,7$	$89,6 \pm 20,9$	NS
FE% (media $\pm$ D.S.)	$60 \pm 7,1$	$50,9 \pm 9,6$	0,04
FE<35% [n (%)]	0	5 (12,5)	NS
Terapia	Tako-tsubo (n. 7)	Ischemici (n. 40)	p
ASA n (%)	4 (57,1)	37 (92,5)	0,034
Tienopiridine [n (%)]	2 (28,6)	33 (82,5)	0,008
DAG [n (%)]	0	30 (75)	0,0007
ACE-I o ARB [n (%)]	6 (85,7)	32 (80)	NS
Beta-bloccante [n (%)]	6 (85,7)	30 (75)	NS
Statina [n (%)]	5 (71,4)	36 (90)	NS

ACE-I, *angiotensin converting enzyme-inhibitor* (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina); ARB, *angiotensin II receptor blocker* (bloccanti del recettore II dell'angiotensina); ASA, acido acetilsalicilico; CAD, *coronary artery disease* (malattia coronarica); DAG, *double antiaggregation* (doppia antiaggregazione); FE, frazione d'eiezione; VTD, volume telediastolico.

osservato un maggior uso di farmaci antiaggreganti fra i controlli (differenza statisticamente significativa; tabella 4).

DISCUSSIONE

Dal nostro studio, come atteso, è emerso che sono risultati più frequenti fra i pazienti con cardiopatia ischemica: diabete mellito, una storia di pregressi IM e rivascolarizzazioni, una malattia multivasale e terapia con farmaci antiaggreganti (dati, gli ultimi due, statisticamente significativi). Tuttavia i casi hanno avuto similmente ai controlli un'elevata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare quali: ipertensione arteriosa sistemica (80%), familiarità per MCV (30%), dislipidemia (70%), obesità (22%) e tabagismo (50%). Si è verificata spesso nei casi (60%) una labilità pressoria con aumento dei valori alla misurazione da parte del personale sanitario (rispetto a quelli riscontrati dai pazienti a domicilio) o in seguito a stress emotivi.

All'esordio si sono verificati anche due arresti cardiocircolatori (ACC) (20% dei casi) con frequenza più alta di quella riportata da altri Autori⁹⁻¹⁰, mentre non vi è stato alcun decesso intraospedaliero.

Al *follow-up* è stata riscontrata una percentuale più alta di eventi cardiovascolari negli ischemici (22,2 vs 44,9%), mentre era simile la percentuale di eventi non cardiovascolari (22,2 vs 18,4%). La mortalità è risultata lievemente più alta nei casi (11,1 vs 4,1%). Tutte queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica. Abbiamo inoltre valutato quali fattori fossero correlati agli eventi cardiovascolari e alla mortalità al *follow-up*. Relativamente agli eventi cardiovascolari, sia all'analisi univariata ($p = 0,01$) sia all'analisi di regressione lineare ($p = 0,01$) la presenza di malattia multivasale era l'unico fattore associato all'*endpoint*. Mentre relativamente alla mortalità, all'analisi univariata, questa era associata a un picco della PCR superiore a 1,5 mg/dl ($p = 0,039$) e una FE inferiore al 35% ($p = 0,002$) alla presentazione; fra questi solo una FE inferiore al 35% manteneva una significatività statistica ($p = 0,001$) all'analisi di regressione lineare.

Dai dati emersi dal nostro studio (due casi di ACC all'esordio, presenza di una bassa FE alla presentazione, nonché una mortalità lievemente superiore a quella dei controlli al *follow-up*), si può dedurre che la prognosi della sindrome non sembrerebbe benigna. Due recenti studi¹¹⁻¹² hanno infatti evidenziato come non sia trascurabile la mortalità precoce, così come quella a lungo termine, essendo la sopravvivenza non migliore di quella dei pazienti con infarto miocardico come evidenziato dagli studi di Sharkey e di Burgdorf et al.¹³⁻¹⁴.

Un discorso a parte merita la valutazione tramite ETT della FE: questa è risultata più bassa ($p = 0,006$), in maniera statisticamente significativa nei pazienti con la cardiomiopatia al momento del ricovero ($40,6 \pm 5,8\%$ vs $50,2 \pm 10,3\%$ nei controlli), per poi risultare invece più elevata, in maniera statisticamente significativa ($p = 0,04$), al momento del *follow-up* rispetto agli ischemici ($60 \pm 7,1\%$ nei casi vs $50,9 \pm 9,6\%$ nei controlli). Per cui confrontando i valori della FE rilevati al *follow-up* con quelli del ricovero, è emerso che il recupero della FE stessa è stato significativamente più marcato nei casi (da $40,6 \pm 5,8$ a $60 \pm 7,1\%$) che nei controlli (da $50,2 \pm 10,3$ a $50,9 \pm 9,6$; figura 1).

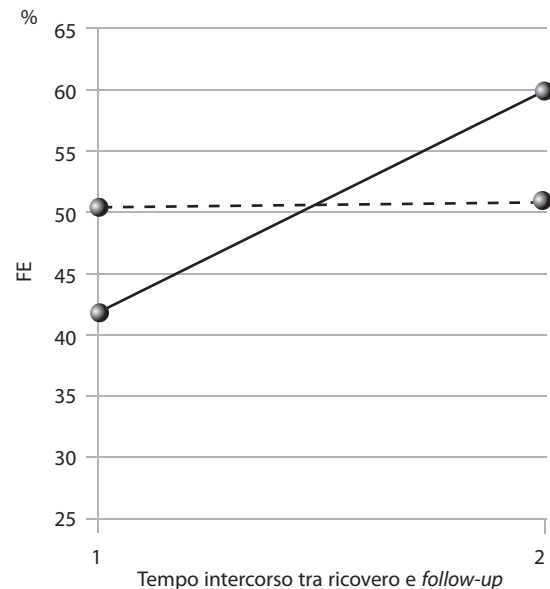


Figura 1 - Variazione della FE media dal ricovero al follow-up nei pazienti con SC (linea continua) e nei pazienti con IC (linea tratteggiata). IC, ischemic cardiopathy (cardiopatia ischemica); SC, stress cardiomyopathy (cardiomiopatia da stress).

Infatti, la transitorietà della disfunzione è *conditio sine qua non* della sindrome come enunciato nei criteri diagnostici proposti¹.

CONCLUSIONI

La SC rientra nella diagnostica differenziale della SCA, in quanto è spesso indistinguibile da quest'ultima dal punto di vista clinico, biumorale ed elettrocardiografico. Dovrebbe essere presa in considerazione nelle donne in post-menopausa che presentino sintomi d'ischemia miocardica dopo uno stress emotivo o fisico.

Nella nostra esperienza, sono emerse differenze tra casi (pazienti con SC) e controlli (pazienti con cardiopatia ischemica acuta e cronica) nella distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare, nelle caratteristiche strumentali (presenza di malattia multivasale) e nella terapia (utilizzo di farmaci antiaggreganti) che sono intrinseche ai differenti momenti patogenetici e terapeutici delle patologie in esame.

Dall'altro lato i pazienti con SC non hanno mostrato di avere una prognosi migliore rispetto ai pazienti ischemici, e – in entrambi i gruppi – l'unico fattore correlato alla mortalità era una FE inferiore al 35%, mentre correlata ai nuovi eventi cardiovascolari è risultata la presenza di malattia multivasale.

Dunque la prognosi della cardiomiopatia da stress non è benigna, come precedentemente riportato in alcuni studi. Inoltre i dati ecocardiografici che hanno evidenziato un significativo recupero della FE nei pazienti parrebbero indicare che la prognosi a medio e lungo termine di tale patologia verosimilmente non è legata al danno cardiaco in sé, ma a qualche patologia di base, spesso misconosciuta, che l'ha determinata. Comunque ulteriori studi necessitano al fine di meglio delineare la patogenesi della sindrome, la sua prognosi e la possibile terapia a medio e a lungo termine.

Bibliografia

1. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (tako-tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2008; 155:408-17.
2. Keller T, Zeller T, Peetz D et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009; 361:868-77.
3. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T et al. Right ventricular involvement in tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2006; 27:2433-439.
4. Gianni M, Dentali F, Grandi AM et al. Apical ballooning syndrome or tako-tsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27:1523-9.
5. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*, 2005; 352:539-48.
6. Nef HM, Möllmann H, Troidl C et al. Expression profiling of cardiac genes in tako-tsubo cardiomyopathy: insight into a new cardiac entity. *J Mol Cell Cardiol*, 2008; 44: 395-404.
7. National Kidney Foundation: clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney*, 2002; Dis 2 (suppl 1):S46.
8. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation*, 1979; 60:760-6.
9. 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.
10. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina pectoris-myocardial infarction investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38:11-8.
11. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2010;50:448-52.
12. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest*, 2007; 132:809-16.
13. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR et al (nd). Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:333-41.
14. Burgdorf C, Kurowski V, Bonnemeier H, Schunkert H, Radke PW. Long-term prognosis of the transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): Focus on malignancies. *European Journal of Heart Failure*, 2008; 10:1015-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Andrea Giuseppe Faraci

Via Di Martino,

90047 Partinico (PA)

E-mail: an3farax@hotmail.it

La terapia anticoagulante nell'endocardite di Libman-Sacks

Libman-Sacks' endocarditis: anticoagulant therapy

Carlo Di Nardo, Maria Angela Losi, Carla Contaldi, Alessandra Giamundo, Vittorio Smarrazzo, Alessandra Scatteia, Elena Chiacchio, Armando Caputi, Sandro Betocchi

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche, Università degli studi di Napoli "Federico II"

CASO CLINICO

Una paziente di 28 anni con recenti eventi ischemici cerebrali, che avevano portato a diagnosi di sindrome da anticorpi-antifosfolipidi (*antiphospholipid syndrome*, APS), arrivava alla nostra osservazione per eseguire un ecocardiogramma. L'esame evidenziava una massa filamentosa aderente alla faccia atriale del lembo posteriore della valvola mitrale, suggestiva di endocardite di Libman-Sacks (figura 1a). La paziente iniziava terapia con warfarin con target INR >3. All'ecocardiogramma, eseguito dopo tre mesi, le dimensioni della vegetazione erano nettamente ridotte (figura 1b). Veniva

data indicazione a continuare terapia anticoagulante ma con target di INR <3. Dopo un *follow-up* di 7 mesi a un ulteriore ecocardiogramma (figura 1c) la vegetazione era scomparsa e residuava solo un lieve ispessimento localizzato sul lembo posteriore in assenza di manifestazioni neurologiche durante il periodo di osservazione.

DISCUSSIONE

L'APS può essere primitiva o secondaria a una sottostante condizione patologica, come il lupus

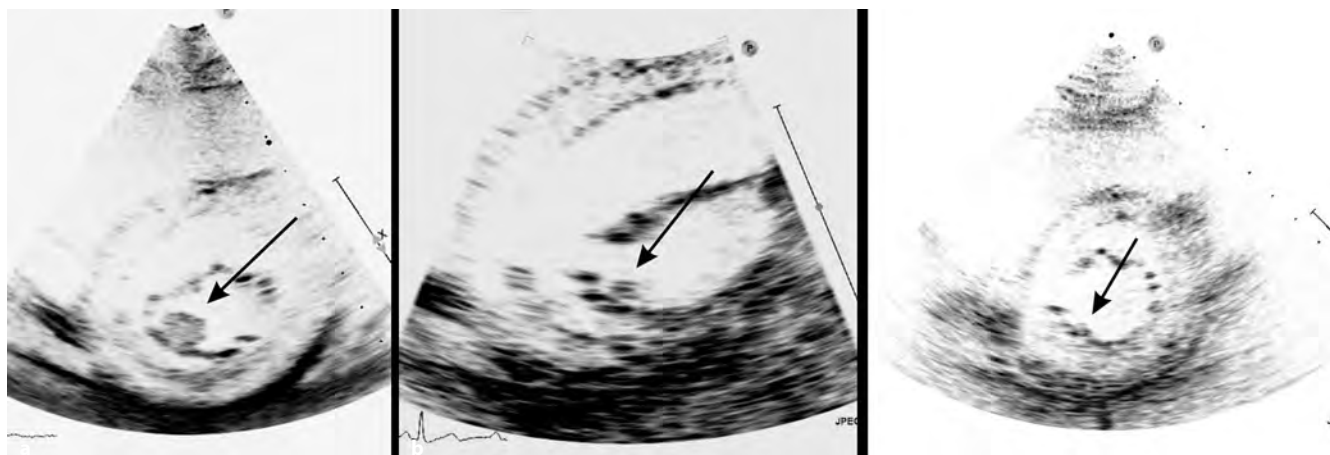


Figura 1 - Proiezione short-axis della valvola mitrale. A, struttura filamentosa (freccia) di 12 mm di diametro; b, dopo tre mesi, riduzione della massa (freccia), con diametro massimo di 5 mm; c, dopo altri sette mesi, evidenza d'ispessimento valvolare (freccia).

eritematoso sistemico. L'APS si caratterizza per uno stato procoagulativo con tendenza allo sviluppo di trombosi¹. Il tipico paziente con APS è una giovane donna con aborti ripetuti, patologie cerebrali, come convulsioni o eventi cerebrovascolari, e vegetazioni (endocardite di Libman-Sacks) o ispessimenti valvolari cardiaci¹. L'eziopatogenesi della malattia non è ancora completamente nota, anche se è stato ipotizzato che l'APS sia causata da un'interazione fra un anticorpo e la glicoproteina $\beta 2$ -Gp1². Il meccanismo patogenetico dell'endocardite è legato agli anticorpi antifosfolipidi, che, mediante la deposizione d'immunocomplessi, determinano un danno valvolare favorendo la formazione di trombi di fibrina e piastrine con conseguente fibrosi, distorsione e successiva disfunzione valvolare³. L'endocardite colpisce fino al 50% dei pazienti con APS; la valvola mitrale è la più colpita, anche se possono essere coinvolte tutte le valvole e tutte le superfici endocardiche⁴. Raramente la valvulopatia che ne risulta è emodinamicamente significativa, ma l'endocardite può avere complicanze tromboemboliche importanti, quali eventi di *transient ischemic attack* (TIA) e *stroke* che nel 7% e nel 13% rispettivamente dei casi, rappresentano le prime manifestazioni della sindrome⁵. In assenza di tali eventi non vi è indicazione alla terapia con anticoagulanti. Quest'ultima al momento è indicata nei soggetti in prevenzione secondaria, cioè in quei pazienti che hanno già avuto un evento trombotico⁶⁻⁷. Il target di INR è certamente alto (>3) nella fase acuta della trombosi⁸, ma sulla terapia a lungo termine, resta il problema dell'assenza di studi randomizzati. Nel nostro caso l'evidenza di recenti eventi tromboembolici associati a endocardite di Libman-Sacks ci ha fatto optare per un target di INR alto, mentre la stabilizzazione della vegetazione, la morbidità legata ad alte dosi di warfarin e più recenti suggerimenti dalla letteratura⁹ ci hanno indotto, dopo tre mesi, a

ridurre il target di INR. Questo schema ha portato nel breve termine a una stabilizzazione del quadro clinico ed ecocardiografico, suggerendo che dopo la fase acuta potrebbe essere efficace l'utilizzo di una terapia con warfarin a basso dosaggio per la prevenzione secondaria di nuovi eventi.

Bibliografia

1. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376:1498-509.
2. Pierangeli SS, Chen PP, Gonzalez EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006; 13:366-75.
3. Ford SE, Charette EJ, Knight J, Pym J, Ford PA. A possible role for antiphospholipid antibodies in acquired cardiac valve deformity. *J Rheumatol* 1990; 17:1499-503.
4. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-63.
5. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1019-27.
6. Brito FA, Tofani ML, Tofani FA, et al. Libman-Sacks endocarditis and oral anticoagulation. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82:378-83.
7. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-7.
8. Braunwald E, Bonow RO, Libby P, Zipes PD. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Amsterdam: Elsevier; 2005.
9. Páramo JA, García R, Rodríguez P, Panizo E, Lecumberri R. Treatment of antiphospholipid syndrome. *Rev Med Univ Navarra*. 2007; 51:38-41.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Maria Angela Losi
Dipartimento di Medicina Clinica,
Scienze Cardiovascolari e Immunologiche
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
Tel. 081.746.22.32
E-mail: losi@unina.it

Dissecazione coronarica spontanea in giovane donna: successo di una strategia conservativa

*Spontaneous coronary artery dissection in a young woman:
successful of medical treatment*

Sandra Alban¹, Elvis Brscic², Marcio Scorsin², Margherita Di Leo³

¹ Clinica Cellini, Torino

² Maria Pia Hospital, Torino

³ Presidio Sanitario Gradenigo, Torino

INTRODUZIONE

La dissecazione coronarica spontanea è una rara e spesso fatale causa d'ischemia miocardica acuta la cui reale incidenza è quindi sottostimata per il frequente riscontro *post mortem*. Dal 1931 a oggi sono stati descritti in letteratura circa 350 casi; la maggior parte di questi è relativo a soggetti di sesso femminile (70-80%) con età media di 40 anni e in un terzo dei casi l'evento è correlabile con l'ultimo trimestre di gravidanza, il primo periodo *post partum* o l'assunzione di estroprogestinici¹⁻².

Segnaliamo la nostra esperienza relativa a una donna di 48 anni giunta per sindrome coronarica acuta da dissezione spiraliforme spontanea della coronaria discendente anteriore per la quale è stato scelto con successo un approccio conservativo.

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di una donna di 48 anni senza familiarità per cardiopatia ischemica, non fumatrice, normotesa, non diabetica né dislipidemica, con anamnesi negativa per assunzione di sostanze stupefacenti ed estroprogestinici; non traumi toracici o stress fisici recenti, non vasculopatie o connettivopatie note; non gravidanza in corso. Unico dato anamnestico di rilievo la presenza d'iperprolattinemia nota da circa trent'anni

e ripetutamente trattata con bromocriptina.

La paziente è giunta alla nostra osservazione per episodio di angor protratto a riposo con successivo riscontro di ischemia elettrocardiografica antero-laterale e incremento della troponina. La coronarografia eseguita in fase subacuta ha dimostrato la dissezione spiraliforme spontanea della discendente anteriore con ematoma parietale esteso dal tratto paraostiale al tratto distale del vaso, determinante una stenosi funzionalmente critica; conservata funzione ventricolare sinistra (figura 1).

Lo screening emocoagulativo e autoimmune ha evidenziato unicamente la positività degli anticorpi antinucleo (1/160 a fluorescenza punteggiata) risultati poi negativi a successivi controlli.

In considerazione della stabilità del quadro clinico (non recidive anginose, buon compenso emodinamico) la paziente è stata trattenuta in osservazione, invitata al riposo psicofisico e trattata con ASA e beta-bloccanti; non terapia con statine per valori di colesterolo totale 160 mg/dl con LDL 90 mg/dl. Il controllo angiografico a 18 giorni ha dimostrato la completa risoluzione della dissezione e dell'ematoma parietale con flusso TIMI 3 (figura 2).

A distanza di tre anni dall'evento acuto la paziente si è mantenuta asintomatica anche dopo ripresa di normale attività fisica e il *follow-up* non ha evidenziato rilievi strumentali di ischemia.

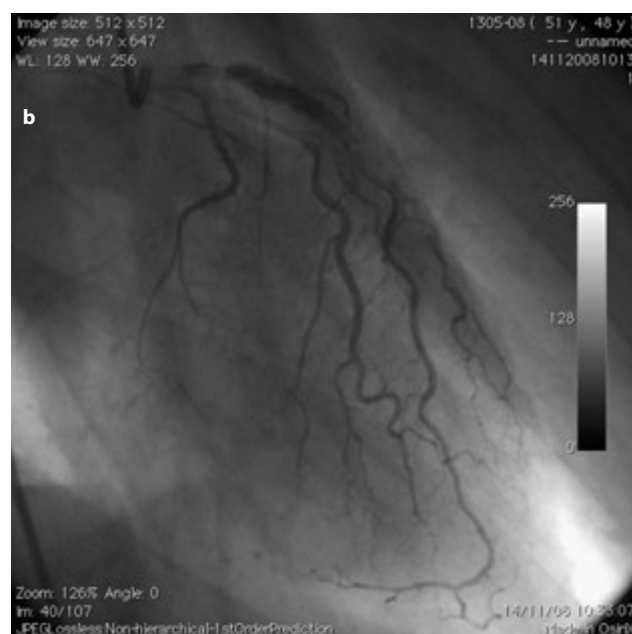
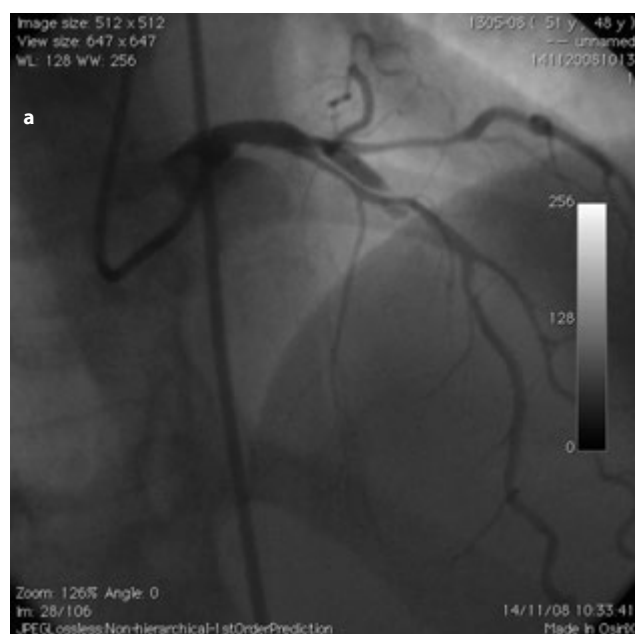


Figura 1 - Immagini angiografiche della dissecazione spiraliforme con ematoma intramurale della coronaria discendente anteriore sinistra: **a**, proiezione postero-anteriore; **b**, proiezione obliqua anteriore destra.

DISCUSSIONE

Anche se l'aterosclerosi rappresenta la causa più frequente di malattia coronarica, altre condizioni

possono essere responsabili di tale patologia; la dissecazione arteriosa spontanea è tra queste una delle più subdole e la sua bassa incidenza, valutata da Nishikawa³ del 0,28%, è sicuramente da considerarsi

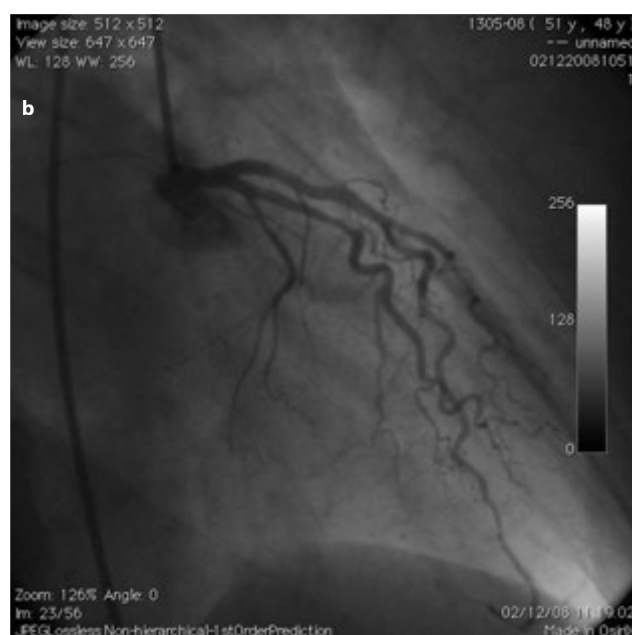


Figura 2 - Controllo angiografico a 18 giorni: completa risoluzione della dissecazione coronarica e dell'ematoma intramurale.

sottostimata per il frequente riscontro *post mortem*⁴.

Per dissecazione coronarica s'intende la separazione della media dalle adiacenti tuniche vascolari a opera di un ematoma che, spingendo lo strato medio-intimale verso il lume del vaso, determina una limitazione più o meno grave del flusso ematico. La dissecazione coronarica può essere spontanea o secondaria a dissecazione aortica, sindrome di Marfan, traumi toracici, sforzi fisici⁵, cause iatrogene (chirurgia cardiovascolare, coronarografie o angioplastiche coronariche).

Dei circa 350 casi descritti in letteratura, la maggior parte sono soggetti di sesso femminile (70-80%) con età media di 40 anni e in un terzo dei casi l'evento è correlabile con l'ultimo trimestre di gravidanza, il primo periodo *post partum* o l'assunzione di estroprogestinici⁶.

Usualmente le dissecazioni coronariche spontanee possono essere suddivise in tre gruppi⁷. Il primo è composto da giovani donne in periodo *peri-partum* e presenta il maggior riscontro in letteratura; il secondo è rappresentato da pazienti con malattia coronarica aterosclerotica in cui, con molta probabilità, la dissecazione è unicamente un fenomeno associato all'evoluitività della placca. Il terzo gruppo di pazienti, definito idiopatico, è composto da soggetti in cui la dissecazione coronarica è la sola lesione evidenziabile.

L'arteria coronarica discendente anteriore è il vaso più comunemente interessato nella donna, mentre nell'uomo è la coronaria destra.

Nelle forme associate alla gravidanza, è stato ipotizzato che le modificazioni ormonali della gestazione possano alterare la sintesi dei mucopolisaccaridi acidi e delle proteine strutturali della tonaca media delle arterie coronarie, così come avviene a livello dell'aorta, indebolendo la parete vasale e favorendo la rottura intimale. Analogamente, l'iperestrogenismo è stato ritenuto responsabile della fragilità strutturale coronarica nei casi in cui la dissecazione spontanea è stata riscontrata in donne che assumevano cronicamente contraccettivi orali. Inoltre, la dissecazione spontanea delle coronarie è stata rilevata in pazienti con un'alterata sintesi del collagene, come nel caso della sindrome di Ehlers-Danlos.

Nel caso da noi descritto l'assenza dei comuni fattori di rischio coronarico, quali la familiarità per

cardiopatia ischemica, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa sistemica, il diabete mellito e l'abitudine al fumo, nonché la mancata relazione con uno stato gestazionale o l'assunzione di estroprogestinici fanno verosimilmente pensare a una forma idiopatica di dissecazione coronarica.

A oggi varie sono le opzioni terapeutiche consigliate per il trattamento della dissecazione coronarica spontanea; la limitata esperienza clinica unitamente alle incertezze eziopatologiche e alla mancanza di studi clinici controllati non hanno tuttavia portato alla validazione di percorsi terapeutici e la decisione di intraprendere un trattamento conservativo piuttosto che interventistico non trova unanimità di consensi.

Le opzioni terapeutiche riportate in letteratura comprendono la terapia medica (eparina, acido acetilsalicilico, clopidogrel, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, statine, beta-bloccanti, nitrati e ACE-inibitori), i trombolitici (anche se alcuni Autori riportano la possibile estensione della dissecazione per aumento del sanguinamento intraparietale), il trattamento percutaneo con applicazione di stent e la rivascolarizzazione chirurgica mediante *bypass*.

La scelta tra le varie strategie terapeutiche dovrebbe quindi essere valutata caso per caso tenendo conto della presentazione clinica e dei dati anatomici⁸⁻¹⁰.

Il caso da noi riportato dimostra come la terapia medica possa rappresentare, in pazienti con stabilità clinico-strumentale, un'eccellente e talora risolutiva strategia terapeutica, riservando il trattamento invasivo alla persistenza di sintomi o di dissezione.

Bibliografia

1. Manoj KR, Pushpendra KG, Vuppaladachiam H. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection presenting as acute myocardial infarction in a young boy. *Indian Heart J* 2008; 60: 346-8.
2. Evangelou D, Letsas KP, Korantzopoulos P. Spontaneous coronary artery dissection associated with oral contraceptive use: a case report and review of the literature. *Int J Cardiol* 2006; 112: 380-2.
3. Nishikawa F, Nakanishi S, Nishimura S, Seki A, Yasumaguchi H. Primary coronary artery dissection observed at coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1988; 61: 645-50.
4. Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischemia and sudden death. *Heart* 1996; 75: 451-4.

5. Sherrid MV, Mieres J, Mogtader A, et al. Onset during exercise of spontaneous coronary artery dissection and sudden death: occurrence in a trained athlete: case report and review of prior cases. *Chest* 1995; 108: 284-7.
6. Azam MN, Roberts DH, Logan WFWE: Spontaneous coronary artery dissection associated with oral contraceptive use. *Int J Cardiol* 1995; 48: 195-8.
7. Vale PR, Baron DW. Coronary artery stenting for spontaneous coronary artery dissection: a case report and review of literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45: 280-6.
8. Thompson EA, Ferraris S, Gress T, Ferraris V. Gender differences and predictors of mortality in spontaneous coronary artery dissection: a review of reported cases. *J Invasive Cardiol* 2005; 17 (1): 59-61.
9. Schroder C, Stoler RC, Branning GB, Choi JW. Postpartum multivesel spontaneous coronary artery dissection confirmed by coronary CT angiography. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006; 19: 338-34.

10. Mortensen K.H., Thuesen L, Kristensen I.B., Christiansen E.H. Spontaneous coronary artery dissection: a western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 710-7

INDIRIZZO PER CORRISPONDENZA

Sandra Alban
Clinica Cellini
Via Cellini 5
10100 Torino
tel. +393382928789
fax +3901130275027
E-mail: sandra.alban@email.it

Recidiva della sindrome tako-tsubo in un paziente con disturbo distimico e disturbo d'ansia generalizzata

Recurrence of Tako-Tsubo Syndrome in a patient with dysthymic disorder and generalized anxiety disorder

Andrea Giuseppe Faraci, Marco Caruso, Pamela Licata,
Egle Incalcaterra, Salvatore Novo

*Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari
e Nefro-Urologiche, AOUN "Paolo Giaccone" Palermo*

INTRODUZIONE

La sindrome *tako-tsubo* (TTS) è una cardiomiopatia acuta e reversibile caratterizzata dalla presenza d'ipocinesia o discinesia transitoria dei segmenti medio-apicali del ventricolo sinistro (al di là del territorio di distribuzione di una singola coronaria), in assenza di malattia coronarica ostruttiva o di evidenza angiografica di rottura di placca, e con alterazioni elettrocardiografiche (elevazione del tratto ST e/o inversione dell'onda T) e modesto aumento della troponina tali da entrare in diagnosi differenziale con la sindrome coronarica acuta (SCA)¹.

La prevalenza fra i pazienti con sospetta SCA varia tra lo 0,6%² e il 2,5%³. Nella maggior parte dei casi la sindrome colpisce le donne nel periodo post-menopausale con un'età compresa tra 59 e 75 anni⁴.

Spesso uno stress psichico o fisico precede l'insorgenza dei sintomi, tuttavia il meccanismo patogenetico alla base della sindrome non è stato completamente chiarito: sembrerebbe che un ruolo centrale sia svolto dalla presenza di eccessivi livelli di catecolamine in circolo⁵. Questo indurrebbe cardiotossicità a carico dei segmenti medio-apicali del ventricolo sinistro cui, da un punto di vista anatomopatologico, corrisponderebbe una necrosi a bande di contrazione con

infiltrazione di neutrofili⁶. Questo *case report* presenta un caso di TTS con peculiarità che possono essere spunto di riflessione.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Il caso che riportiamo è quello di un paziente di sesso femminile, 49 anni e con i seguenti fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione arteriosa sistemica con labilità pressoria (frequenti rialzi pressori per stress psicofisici anche di piccola entità), tabagismo, obesità marcata (*body mass index* di 40 kg/m²) e familiarità per malattie cardiovascolari; inoltre la paziente è un ex-fumatrice (2-3 sigarette/die).

La paziente presentava, inoltre, un'anamnesi positiva per disturbo distimico dell'umore e disturbo d'ansia generalizzata, disturbi per i quali assumeva un ansiolitico (una benzodiazepina).

Giungeva alla nostra osservazione per intenso dolore retrosternale irradiato al giugulo e a livello interscapolare, il dolore era associato a profonda astenia, dispnea, diaforesi e pallore. All'esame obiettivo presentava buone condizioni di compenso emodinamico con pressione arteriosa sistemica di 160/80 mmHg.

All'elettrocardiogramma si rilevava sopraslivell-

VENTRICOLOGRAFIA SINISTRA



Diastole

Sistole

Figura 1 - Coronarografia che mostra coronarie indenni (sopra) e ventricolografia (in basso) che mostra il ballooning dei segmenti medio-apicali del ventricolo sinistro in diastole (a sinistra) e sistole (a destra).

lamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali antero-laterali (da V2 a V5), inoltre la troponina I risultava positiva con picco di 21 ng/ml durante il ricovero. Veniva posta perciò indicazione a effettuare coronaro-ventricolografia che mostrava coronarie indenni e ipoacinesia dell'apice e dei segmenti medi del ventricolo sinistro (figura 1), in base ai quali era posto il sospetto di TTS.

L'ecocardiografia transtoracica confermava la presenza dell'ipoacinesia e rilevava un lieve versamento pericardico e una frazione d'eiezione del ventricolo sinistro del 40%.

La paziente veniva dimessa dopo sei giorni di ricovero con elettrocardiogramma che mostrava risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST e comparsa di un'onda T bifasica nelle derivazioni periferiche laterali sinistre (I e aVL) e d'inversione dell'onda T nelle derivazioni periferiche inferiori (II, III, aVF) e nelle precordiali (da V1 a V6), mentre all'ecocardiografia si aveva un recupero della frazione d'eiezione (dal 40 al

50%) con normalizzazione della cinesi segmentaria del ventricolo sinistro. Veniva pertanto posta diagnosi di TTS (in accordo con i criteri diagnostici proposti dalla Mayo Clinic nel 2008¹).

A un elettrocardiogramma di controllo, eseguito a un mese dalla dimissione, si rilevava onda T bifasica in I e V2 e negativa nelle derivazioni periferiche inferiori (II, III, aVF) e nelle precordiali da V3 a V6. A un ulteriore controllo elettrocardiografico dopo 20 giorni la paziente presentava ancora onda T negativa in III e aVF e piatta da V4 a V6 nelle precordiali.

Inoltre, a 15 giorni dalla dimissione la paziente veniva ricoverata per un nuovo episodio di dolore toracico con caratteristiche e sintomatologia d'accompagnamento simili al precedente, elettrocardiogramma con onde T negativa e TnI negativa (inferiore a 0,2 ng/ml) per il quale, vista la precedente diagnosi di TTS, non effettuava coronarografia. L'episodio si è risolto con somministrazione di *puff* sublinguali di nitroglicerina.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il caso da noi riportato presenta delle caratteristiche sovrapponibili a quelle di altri casi di TTS, tuttavia vi sono alcune peculiarità che portano a spunti di riflessione.

In primo luogo, il caso in questione interessa una donna nel periodo pre-menopausale, mentre il più delle volte la sindrome interessa donne in climaterio⁷.

Analogamente ad altri casi l'episodio si è verificato durante un periodo d'intenso stress emotivo per la paziente (conflitti in ambito familiare). La presenza di fattori *trigger* di tipo emotivo è una caratteristica di questa patologia⁸. Inoltre il caso aveva un'anamnesi positiva per disturbo distimico dell'umore e disturbo d'ansia, il cui potenziale ruolo predisponente è stato già descritto in letteratura⁹.

Da sottolineare che la TTS si è avuta nella nostra paziente nonostante assumesse regolarmente terapia con un betabloccante e un'antagonista del recettore dell'angiotensina a scopo antipertensivo, mentre non praticava alcuna terapia per i disagi psichici presenti (a parte l'uso della benzodiazepina). Questo pone dubbi sull'utilità a lungo termine di questi farmaci nella profilassi dell'insorgenza e delle recidive della cardiomiopatia (mentre sembrerebbero più utili nella fase acuta e subacuta), come già supposto da altri Autori¹⁰⁻¹². Dall'altro lato, probabilmente, si avrebbe un beneficio da un adeguato trattamento farmacologico e psicologico dei disturbi mentali spesso coesistenti.

Possiamo concludere che la relativa giovane età della paziente e le comorbidità della stessa, insieme all'insorgenza della sindrome, nonostante adeguata terapia cardio-protettiva, pongono l'accento sul probabile ruolo centrale giocato dai disturbi psichici come fattori predisponenti la cardiomiopatia *tako-tsubo* e sul

potenziale effetto protettivo che potrebbe svolgere un'adeguata terapia psichiatrica.

Bibliografia

1. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155:408-17.
2. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-77.
3. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:2433-9.
4. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523-9.
5. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-48.
6. Nef HM, Möllmann H, Troidl C, et al. Expression profiling of cardiac genes in Tako-Tsubo cardiomyopathy: insight into a new cardiac entity. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44:395-404.
7. Pilliere R, Mansencal N, Digne F, et al. Prevalence of takotsubo syndrome in a large urban agglomeration. *Am J Cardiol* 2006; 98:662-5.
8. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27:1523-9.
9. Summers R, Lennon RJ, Prasad A. Pre-Morbid Psychiatric and Cardiovascular Diseases in Apical Ballooning Syndrome (Tako-Tsubo/ Stress-Induced Cardiomyopathy) Potential Pre-Disposing Factors? *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:700-1.
10. Novo S, Akashi Y, Arbustini E, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a consensus document. *G Ital Cardiol* 2008;9:785-97.
11. Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G, et al. Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;127:121-3.
12. Fazio G, Novo G, Barbaro G, et al. Treatment of Tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130:475-6.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Andrea Giuseppe Faraci

Via Di Martino

90047 Partinico (PA)

E-mail: an3farax@hotmail.it

Ruolo dell'ecocardiografia transtoracica nella diagnosi differenziale del dolore toracico: presentazione di un caso clinico

Role of the transthoracic echocardiography in chest pain differential diagnosis: presentation of a case study

Federica del Giudice¹, Sergio del Giudice²

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

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

Abstract

Il dolore toracico costituisce una delle principali cause di accesso al Pronto soccorso. Tale sintomatologia in alcuni casi può essere espressione di una patologia potenzialmente pericolosa per la vita del paziente e che pertanto richiede una diagnosi puntuale e interventi terapeutici immediati. Tra gli strumenti utili per porre una corretta diagnosi differenziale nel paziente con dolore toracico, l'ecocardiografia transtoracica rappresenta una metodica diagnostica non invasiva, universalmente disponibile e in grado di fornire risultati diagnostici indispensabili, e talora inattesi, per una più corretta decisione terapeutica nell'ambito di un processo patologico.

Parole chiave: dolore toracico, diagnosi differenziale, ecocardiografia

Chest pain is one of the most frequent reasons for presentation to the Emergency Department. The possible causes of chest pain are numerous and diverse, but several conditions, such as acute coronary syndrome, pulmonary embolism and aortic dissection, require urgent management and, in some cases, may be life-threatening. In such situations, a prompt and accurate diagnosis is vital. Echocardiography plays an important role in emergency medicine because this non-invasive method is universally available and provides crucial diagnostic findings for acute decision making.

Key words: Chest pain, differential diagnosis, echocardiography

INTRODUZIONE

Il dolore toracico costituisce una delle principali cause di accesso al Pronto soccorso. Tale sintomatologia seppur spesso di natura benigna, in alcuni casi può essere espressione di una patologia potenzialmente pericolosa per la vita del paziente e che pertanto richiede una diagnosi puntuale e interventi terapeutici immediati. Non sempre, inoltre, l'entità del dolore toracico correla con la gravità del caso clinico; pertanto tale situazione clinica rappresenta un problema da non sottovalutare, ma da definire attraverso un'attenta valutazione clinico-strumentale,

completata da opportuni esami strumentali e di laboratorio. In tal contesto, l'ecocardiografia rappresenta una metodica diagnostica che offre numerosi vantaggi rappresentati da una rapida accessibilità, dalla possibilità di effettuare diagnosi direttamente al letto del malato, dall'elevato valore predittivo negativo nell'ambito di alcune patologie come nel caso di embolia polmonare.

In questo lavoro presentiamo il caso di un paziente maschio, caucasico, 54 anni giunto in Pronto soccorso per dolore toracico acuto, insorto improvvisamente accompagnato da intensa astenia, sudorazione profusa e dispnea.

CASO CLINICO

È giunto alla nostra osservazione un uomo di 54 anni di razza caucasica con storia clinica contrassegnata da intenso e prolungato dolore toracico retrosternale, irradiato al giugulo, associato a sudorazione profusa, intensa astenia e dispnea, insorto un'ora prima dell'arrivo in Pronto soccorso in corso di sforzo fisico. All'esame obiettivo il paziente si presentava in discrete condizioni generali, ancora sintomatico per angor, ipoteso (PA: 105/60 mmHg). All'auscultazione cardiaca si rilevavano toni parafronici, ritmici e bradicardici (FC: 50 bpm) con soffio sistolo-diastolico in area aortica. Le obiettività toracica e addominale erano del tutto negative. Polsi arteriosi periferici presenti e simmetrici. In anamnesi si rilevava ipertensione arteriosa da circa quattro anni in trattamento farmacologico.

L'elettrocardiogramma, eseguito in Pronto soccorso all'arrivo del paziente, mostrava ritmo sinusale (50/min), segni di ipertrofia ventricolare sinistra e di sovraccarico sistolico in assenza di segni di ischemia in atto. Negativa la concomitante valutazione dei livelli sierici degli enzimi cardiaci. Data la persistenza del dolore toracico e il riscontro obiettivo di soffio aortico, si decideva di eseguire direttamente in Pronto soccorso un esame ecocardiografico transtoracico il quale, dall'approccio parasternale sinistro e apicale, metteva in evidenza la presenza di significativa dilatazione dell'aorta ascendente, specie nella porzione tubolare, con al suo interno un'immagine ecogena, lineare e serpiginosa, mobile con il ciclo cardiaco, suggestiva per *flap* intinale (figura 1).

La valvola aortica appariva tricuspide con presenza al color Doppler di rigurgito severo (figura 2) che occupava, in diastole, oltre il 60% del tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Inoltre l'approccio parasternale destro asse corto (figura 3), spesso utile per una migliore visualizzazione della porzione aortica ascendente, confermava la presenza di dissezione di tipo A permettendo una più precisa visualizzazione del *flap* intinale e la separazione del vero dal falso lume aortico.

Si è deciso pertanto di trasferire il paziente in un centro di Cardiochirurgia per completare gli accerta-

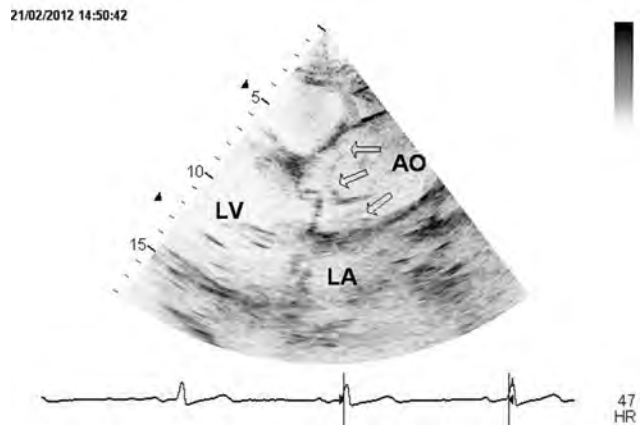


Figura 1 - Immagine ecocardiografica transtoracica. Proiezione parasternale asse lungo: immagine ecogena, lineare e serpiginosa, suggestiva per *flap* intinale. AO, aorta; LA, left atrium; LV, left ventricle.

menti diagnostici necessari e per le cure tempestive del caso.

DISCUSSIONE

Tra le tecniche d'*imaging* non invasivo, l'ecocardiografia riveste un ruolo fondamentale in medicina d'urgenza, essendo una metodica diagnostica facilmente disponibile, in grado di fornire dati diagnostici indispensabili, e talora inattesi, per una corretta decisione terapeutica nell'ambito di un processo patologico acuto.

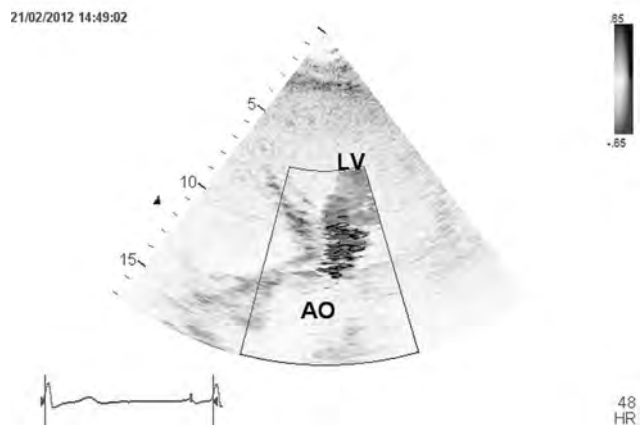


Figura 2 - Immagine ecocardiografica transtoracica. Proiezione parasternale asse lungo: presenza al color Doppler di rigurgito aortico severo. AO, aorta; LV, left ventricle.

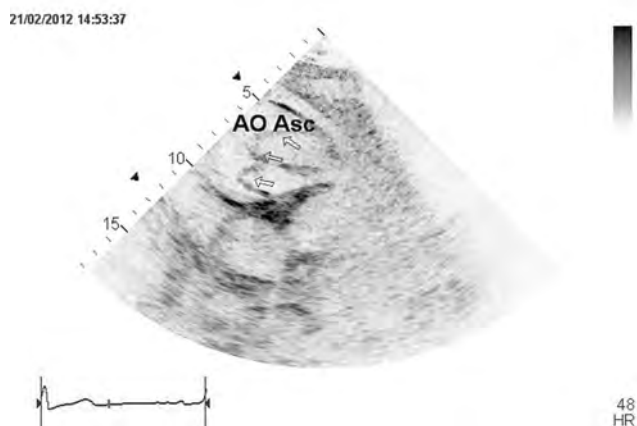


Figura 3 - Approccio parasternale destro asse corto: conferma di flap intimale. AO Asc, aorta ascendente.

Tra gli strumenti utili a porre una corretta diagnosi differenziale nel paziente con dolore toracico acuto, le ultime linee guida dell'*European Society of Cardiology* sottolineano come "l'ecocardiografia deve essere impiegata routinariamente nei Dipartimenti di emergenza o nelle *Chest pain unit* e deve essere eseguita in tutti i pazienti", in quanto in corso di ischemia miocardica possono essere individuate ipo-acinesie segmentarie talora transitorie, anche quando l'ECG non è diagnostico, oppure possono essere individuate patologie correlate al sintomo, quali dissecazione aortica, embolia polmonare, stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica o versamento pericardico.

Nel caso specifico, la dissezione aortica è spesso un'emergenza chirurgica che può presentarsi con dolore toracico improvviso, lancinante e lacerante, a volte migrante, e come tale richiede una diagnosi accurata e un trattamento immediato. Essa viene classificata in due tipi: tipo A, che comprende tutte le forme che interessano la porzione ascendente dell'aorta, e tipo B, che comprende le forme non a carico dell'aorta ascendente. Il tipo A richiede una diagnosi e un trattamento di emergenza di tipo chirurgico a differenza del tipo B dove il trattamento può essere talora medico e conservativo.

L'ecocardiografia transtoracica è spesso sufficiente per diagnosticare la dissezione di tipo A, meno frequentemente quella di tipo B, pur con i limiti di una bassa sensibilità (84%) che può essere migliorata con l'uso

della metodica transesofagea, in grado anche di stimare l'estensione della dissezione, o con l'uso di mezzi di contrasto utilizzabili per via venosa. Nonostante ciò, considerando la facile disponibilità, i tempi di esecuzione e la possibilità di aggiungere informazioni utili quali la funzione valvolare aortica e quella ventricolare sinistra, l'ecocardiografia transtoracica deve essere considerata uno strumento di riferimento nell'iniziale inquadramento clinico del paziente con dolore toracico da sospetta dissezione aortica.

Il segno diagnostico caratteristico di dissezione all'ecocardiogramma transtoracico è rappresentato dalla presenza di un *intimal flap* (figura 1 e 3), ovvero di un lembo intimale in grado di assumere diversa forma e aspetto durante il ciclo cardiaco secondo le sue dimensioni. Occorre però ricordare che altre condizioni possono essere erroneamente scambiate per un *flap* da dissezione come per esempio calcificazioni valvolari e/o aortiche o un piccolo versamento pericardico. Tuttavia il riscontro ecocardiografico di un'aorta ascendente dilatata con doppio contorno di parete o lembo intimale mobile è fortemente suggestivo di dissezione aortica.

La diagnosi di dissezione aortica acuta può servirsi di altre metodiche d'*imaging* non invasive, quali la TC o la RMN, comunque spesso indispensabili per il chirurgo, ma non sempre di facile disponibilità nella realtà dei nostri Pronto soccorso, dove l'ecocardiografia transtoracica può essere utilizzata ovunque, al letto del paziente, spesso instabile, in monitoraggio continuo e soggetto a terapia endovenosa.

Il caso clinico presentato descrive un esempio di iter diagnostico in caso di paziente che giunge in Pronto soccorso con dolore toracico acuto in dissezione aortica acuta. Esso dimostra come l'ecografia cardiaca, nonostante presenti i limiti precedentemente esposti, sia uno strumento di riferimento nell'iniziale inquadramento clinico della malattia.

Bibliografia

1. Hagendorff A, Echocardiography in emergency diagnostics. Herz 2012 Jul 28 [Epub ahead of print].
2. Shah BN, Ahmadvazir S, Pabla JS, Zacharias K, Senior R. The role of

- urgent transthoracic echocardiography in the evaluation of patients presenting with acute chest pain. *Eur J Emerg Med* 2012; 19 (5):277-83.
3. Cecconi M, Chirillo F, Costantini C, et al. The role of transthoracic echocardiography in the diagnosis and management of acute type A aortic syndrome. *Am Heart J*. 2012; 163 (1): 112-8.
4. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, et al; European Association of Echocardiography. Document Reviewers; *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11 (8): 645-58.
5. Janosi RA, Buck T, Erbel R, Eggebrechet H. Role of echocardiography in the diagnosis of acute aortic syndrome. *Minerva Cardioangiol*; 58 (3): 409-20.

6. Henein M, Sheppard M, Pepper J, Rigby M, *Ecocardiografia clinica*, Milano: Springer Verlag Italia, 2006.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice

Via Stradella 35/a

29121 Piacenza

E-mail: sergio.delgiudice@ao.lodi.it

Forse in ambito giudiziario non si è mai pensato al percorso metodologico che il medico instaura durante la soluzione di un caso clinico che comporti rischi per la vita del paziente a lui affidato. Se molto spesso è chiaro che il medico ha errato analizzando l'esito finale (lesioni o decesso del paziente) del suo comportamento, non è altrettanto certo che l'imputazione e la condanna siano da mettere in relazione con un'errata diagnosi differenziale che il sanitario formula e men che meno sul fatto che egli non applichi, durante tale impegnativo sforzo, il criterio di esclusione.

Probabilmente il vero errore del medico sta proprio nell'eludere questo processo mentale e professionale che contraddistingue il clinico di una volta dai molti fautori di una medicina basata sempre più sull'apporto tecnico-strumentale.

Paolo Piras, apprezzato magistrato e oramai conosciuto nei nostri convegni nazionali, disquisisce su questo argomento descrivendo due casi giudiziari paradigmatici presi in considerazione dalla Suprema Corte di Cassazione.

Il lavoro vuole essere, anche, di stimolo per tanti medici nel riappropriarsi di quell'*ars medica* che è fondata non solo sul sapere, ma anche sull'esperienza puntualizzando che "l'esperienza che vale è solo quella che cresce insieme allo studio, per fondersi insieme nella competenza professionale".

Salvatore Cocuzza

La diagnosi differenziale: principi giurisprudenziali in ipotesi di colpa professionale

Paolo Piras

*Sostituto Procuratore della Repubblica
Sassari*

INTRODUZIONE

Pochi sono i sintomi, ma molte le malattie. I sintomi più o meno sono sempre gli stessi, ma le malattie sono le più varie. Per esempio, dolore toracico e respiro accelerato: infarto del miocardio o ansia somatizzata? O qualcos'altro ancora?

Questa evenienza è alquanto frequente nell'attività medica. Ci si trova cioè dinanzi a un quadro sintomatologico che può essere dovuto a più cause alternative, a più malattie. In questa evenienza l'individuazione della malattia è (*rectius*: dovrebbe essere) la tappa di arrivo di un percorso intellettuale per esclusione. La malattia viene quindi individuata per via residuale, una volta che le ipotesi alternative sono state eliminate.

Eliminazione che avviene sia mediante l'esame diretto sul paziente, la cosiddetta clinica, sia mediante le indagini strumentali (analisi di laboratorio o immagini diagnostiche). E l'individuazione della malattia altro non è che la diagnosi.

Quando si parla di diagnosi differenziale si fa appunto riferimento a questo percorso per esclusione. In realtà nel momento in cui si pone una diagnosi differenziale il retroscena mentale è: la causa del quadro potrebbe essere A, B, C o D. Una diagnosi vera e propria ancora non è stata posta, non si sa ancora da quale patologia è generato il quadro. Più propriamente si parla quindi non di diagnosi, ma di diagnostica differenziale: il sostantivo "diagnostica" descrive, infatti, non la tappa di arrivo, ma l'iter, il percorso. L'espressione "diagnosi differenziale" è

peraltro quella comunemente usata, sia in medicina sia in giurisprudenza.

Di per sé l'individuazione di una causa mediante un procedimento per esclusione non è certo peculiare della medicina, ma comune a svariate attività intellettuali. Anche il pubblico ministero, per esempio, procede per esclusione quando cerca d'individuare l'omicida fra più soggetti aventi un movente per la soppressione della vittima. O il giardiniere quando vuole capire perché in un arbusto le rose stanno fiorendo e in un altro no. Non solo: anche nella vita quotidiana

seguiamo spesso lo stesso percorso per esclusione, quando, per esempio, qualcuno non ci risponde a un sms e ci chiediamo quale può essere, fra alcuni, il perché della mancata risposta.

Nel presente lavoro vengono riportati due casi giurisprudenziali che hanno appunto a oggetto la diagnosi differenziale.

Per comodità espositiva chiamiamo il primo caso dell'embolia polmonare (Cassazione sentenza n. 34729/2011) e il secondo caso dell'emorragia cerebrale (Cassazione sentenza n. 37043/2011).

DUE CASI GIURISPRUDENZIALI

Primo caso - Embolia polmonare

Un paziente si presenta in un Pronto soccorso ospedaliero lamentando episodi di mancanza di respiro, capogiri e dolore all'emicostato sinistro; all'anamnesi recente figura un politraumatismo da incidente stradale. Il medico che si occupa del caso effettua un esame radiografico del torace, a seguito del quale esclude l'origine traumatica del quadro sintomatologico e dimette il paziente con l'annotazione "dolore toracico sn.". Il paziente decede qualche giorno dopo per embolia polmonare da trombosi venosa profonda degli arti inferiori. Tramite esame autopsico si accerta, infatti, l'avvenuta *poussée* tromboembolica: dagli ematomi formati a seguito dell'incidente stradale si è liberato materiale trombotico, poi migrato mortalmente nel distretto polmonare attraverso il ritorno venoso. Della morte viene ritenuto responsabile per colpa il medico, per non avere proceduto a un esame clinico degli arti inferiori e a ogni altro esame che avrebbe potuto svelare la presenza della malattia circolatoria, cioè per non averla posta in diagnosi differenziale. Viene applicato il principio secondo il quale: *"Versa in colpa il medico che, in presenza di sintomatologia idonea a porre una diagnosi differenziale, rimanga arroccato su diagnosi inesatta, benché posta in forte dubbio dalla sintomatologia, dall'anamnesi e dalle altre notizie comunque pervenute, omettendo così di porre in essere la dovuta terapia"*.

Secondo caso - Emorragia cerebrale

Un medico di medicina generale viene chiamato a visitare a domicilio una paziente che presenta un quadro d'improvvisa e ingravesciente cefalea nucale, vomito e ipertensione. Diagnostica un "attacco cervicale" e prescrive un farmaco contro l'ipertensione. Qualche giorno dopo la visita il quadro precipita e la paziente viene ricoverata in ospedale dove avviene il decesso per emorragia cerebrale. Il medico di medicina generale è ritenuto responsabile di omicidio colposo, per non avere proceduto al ricovero della paziente e non avere posto in diagnosi differenziale un'emorragia cerebrale all'esordio. Si richiama anche in questo caso il principio per il quale versa in colpa il medico che non opera la diagnosi differenziale e si specifica che l'obbligo di porre tale diagnosi *"...vale non soltanto per le situazioni in cui la necessità della diagnosi differenziale è già in atto, ma anche quando è prospettabile che vi si debba ricorrere nell'immediato futuro a seguito di una prevedibile modificazione del quadro o della significatività del perdurare del quadro già esistente"*. Situazione, quest'ultima, riscontrata nel caso di specie, per il quadro di esordio della malattia, suscettibile quindi sia di defervescenza e poi di risoluzione, sia di evoluzione peggiorativa.

COMMENTO AI CASI GIUDIZIARI

Le sentenze in esame non indicano il momento in cui si può interrompere l'indagine su una patologia alternativa. Tuttavia la Cassazione ha precisato, in

altre occasioni, quale sia tale momento per il medico e cioè quello della *"...raggiunta certezza che la patologia medesima possa essere esclusa..."* e ha indicato anche il criterio: *"...in base alle conoscenze dell'arte medica da lui esigibili..."*.

I due casi presentano in comune un dato, peraltro alquanto frequente, e cioè una diagnosi che tale non è, ma una pseudodiagnosi. Infatti “dolore toracico sn.” e “attacco cervicale” non sono diagnosi, non sono l’individuazione della malattia, ma sono la rilevazione di un sintomo. L’indagine diagnostica rimane ancora da fare o, come nel caso dell’embolia polmonare, è stata fatta, ma è incompleta, perché è stata solo esclusa l’origine traumatica del dolore, mentre c’era da indagare sull’ipotesi circolatoria. Proprio nel caso dell’embolia polmonare, questo modo di refertare è oggetto di stigma da parte della Corte d’Appello e il ragionamento è poi condiviso dalla Cassazione. Si scrive, infatti, che, con l’annotazione “dolore toracico sn.”, il medico ha restituito al paziente la sintomatologia da questi riferita, semplicemente gli ha fatto l’eco.

Ci si trova in sostanza di fronte a due casi di diagnosi omessa o quantomeno a una diagnosi che non è resa esplicita, che è stata fatta solo mentalmente dal medico.

Talvolta la diagnosi, invece, non viene omessa, viene posta ma è errata, perché non viene indagata cioè posta in diagnosi differenziale la malattia che invece costituisce la causa dei disturbi accusati dal paziente. Anche casi come questi sono presenti in giurisprudenza. Per esempio: viene diagnosticata erroneamente una virosi intestinale e non posta in diagnosi differenziale un’appendicite acuta. O anche: viene diagnosticata erroneamente una colica addominale e non posta in diagnosi differenziale una perforazione intestinale.

Tuttavia, sia che la diagnosi venga omessa sia che venga posta ma sia errata, le cose non cambiano: non si è posta comunque in diagnosi differenziale la malattia che costituiva la causa del quadro clinico e quindi la diagnosi corretta è sfuggita. E in questo consiste la colpa del medico.

DIFFICOLTÀ A PORRE UNA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Vanno peraltro tenute nel debito conto le difficoltà nell’effettuazione di una diagnosi differenziale.

Difficoltà che si accentuano quando il paziente presenta un quadro paucisintomatico e c’è quindi la necessità di evocare uno o più segni clinici. O quando il quadro è falsato dall’assunzione di un farmaco somministrato precedentemente alla visita. O quando s’interviene in urgenza o addirittura in emergenza. O quando il paziente non riferisce un sintomo invece importante, per esempio, una recente momentanea perdita di coscienza, perché non può o peggio non vuole riferirlo, cioè non collabora con il diagnosa. O quando il paziente non è conosciuto personalmente dal diagnosa: si sa quanto sia importante in linea generale la conoscenza personale del paziente per l’esclusione d’ipotesi alternative, per esempio, per l’esclusione dell’origine organica dei disturbi e la riconduzione invece a origine funzionale, senza cioè che alla base vi sia un’alterazione organica, come nelle somatizzazioni.

Ma anche quando il quadro è ricco, chiaro, c’è tutto il tempo a disposizione e il paziente è collaborante e conosciuto, può comunque risultare difficile discriminare fra diverse ipotesi diagnostiche. Pensiamo alla difficoltà di distinguere una demenza vascolare da una demenza Alzheimer: non sempre le immagini diagnostiche risultano dirimenti e una diagnosi davvero certa può essere fatta solo al tavolo autoptico, quando ovviamente ciò non è più utile a fini terapeutici, ma solo medico-legali. O pensiamo ancora alla difficoltà, talvolta estrema, di distinguere fra attacchi di panico e ansia generalizzata.

D’altra parte gli incasellamenti diagnostici sono talvolta molto discutibili e si risolvono in una semplice etichetta nosografica. L’inserimento in una o in un’altra categoria può anche non avere rilevanti conseguenze sotto il profilo terapeutico. Questo avviene soprattutto in psichiatria, dove l’intervento farmacologico tende di regola più a contenere i sintomi che ad agire sull’eziopatologia, cosicché la terapia può risultare comunque efficace, a prescindere dalla diagnosi.

L’importanza della diagnosi corretta non va quindi enfatizzata: la diagnosi non è fine a se stessa, ma è a sua volta finalizzata a una terapia. Ciò che importa, a conti fatti, è solo la cura del paziente.

Spesso però la diagnosi, corretta s'intende, è il passaggio obbligato per stabilire qual è la terapia idonea. E in queste ipotesi all'errore diagnostico segue, come logica conseguenza, quello terapeutico e a cascata quello prognostico. Come è avvenuto nel caso dell'embolia polmonare, nel quale l'omessa diagnosi ha impedito la somministrazione di un antiaggregante e anche nel caso dell'emorragia cerebrale, nel quale l'omesso ricovero ospedaliero ha impedito il necessario trattamento neurochirurgico.

RIFERIMENTI GIURISPRUDENZIALI

La giurisprudenza non è ricca di pronunce nelle quali viene richiamato in modo esplicito il principio in esame, per il quale cioè versa in colpa il medico che non pone in diagnosi differenziale la malattia che genera il quadro clinico. Eppure, come sopra detto, la diagnostica differenziale è il normale processo seguito dal medico nell'indagine sulla malattia che genera il quadro clinico e quindi dovrebbero essere in numero più consistente le pronunce che richiamano il principio. Qual è il perché della relativa povertà di pronunce?

La risposta a questa domanda comporta che si ponga in chiaro rilievo che la colpa per omessa diagnosi differenziale consiste in definitiva in un mancato approfondimento diagnostico, che preclude di giungere a una diagnosi corretta. Manca una diagnosi corretta, alla quale invece poteva approdarsi. Ecco quindi perché il principio giurisprudenziale sulla diagnosi differenziale non viene il più delle volte richiamato: perché rimane assorbito nel più generale principio per il quale versa in colpa il medico che non pone la diagnosi corretta. Di tale generale principio quello sulla diagnosi differenziale altro non è che una precisazione. Anche quando si statuisce, come nel caso dell'emorragia cerebrale, che l'obbligo di porre tale diagnosi "...vale non soltanto per le situazioni in cui la necessità della diagnosi differenziale è già in atto, ma anche quando è prospettabile che vi si debba ricorrere nell'immediato futuro a seguito di una prevedibile modi-

ficazione del quadro...", altro non si sta facendo che indicare una modalità, cioè l'osservazione dell'evoluzione del quadro clinico, attraverso la quale poter sciogliere i dubbi diagnostici e giungere quindi a una diagnosi corretta. Ancora una volta quindi il principio di carattere generale.

Quindi, pur essendo alquanto frequente il caso della colpa per omessa diagnosi differenziale, il relativo principio non viene esplicitamente richiamato per motivare la sussistenza della colpa, che viene invece motivata con riguardo all'omessa corretta diagnosi. Il principio non è stato richiamato, per esempio, in un caso di attribuzione di un quadro addominale a un disturbo psichiatrico, senza indagare l'ipotesi organica, risultata poi fondata, perché la paziente è deceduta per evoluzione perforativa intestinale da morbo di Crohn. O in un caso di dissecazione aortica non posta in diagnosi differenziale una volta esclusa l'ipotesi infartuale.

Il principio sulla colpa per l'omessa diagnosi differenziale non appare però superfluo, anche se compreso nell'altro di carattere più generale sull'omessa diagnosi corretta. Tutt'altro: il principio pone la netta pretesa per la diagnosi differenziale e offre una precisazione che rende chiarezza sia agli operatori giuridici sia ai medici. E per questa ragione è auspicabile in giurisprudenza un suo più frequente richiamo.

Con il principio gli operatori giuridici dispongono di un criterio di giudizio che, proprio per la sua chiarezza, evita i noti discorsi confusiogeni, basati sul fatto che il medico si è comunque impegnato, in ipotesi anche facendo tanto, nell'approfondimento del caso clinico.

CONCLUSIONI

Dai casi giudiziari citati emerge per i medici, in modo chiaro, l'obbligo di approfondire dal punto di vista diagnostico e l'obbligo di escludere un'ipotesi di malattia soltanto quando questa sia da escludere in base alle conoscenze scientifiche. Un perentorio messaggio giurisprudenziale che funge da monito,

ma non mortifica di certo l'esperienza che il medico a mano a mano acquisisce e che pure gioca un ruolo fondamentale nell'esclusione di ipotesi diagnostiche alternative.

È noto, e non solo in medicina, che l'esperienza che vale è solo quella che cresce insieme allo

studio, per fondersi insieme nella competenza professionale.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Paolo Piras

E-mail: paolo.piras@giustizia.it

Il ricordo di un amico dell'ARCA

Fin da quando il Consiglio Nazionale dell'ARCA decise di inserire all'interno del suo Congresso Nazionale una sessione dedicata alla Cardiologia Forense, fu necessario prevedere stabilmente un magistrato che non solo avesse esperienza dei problemi legali legati alla professione del medico, ma che, contemporaneamente, avesse l'entusiasmo di percorrere un cammino di crescita culturale in tal senso, onde apportare contributi utili nella risoluzione di uno dei problemi che allora si affacciavano sull'orizzonte giudiziario. La lungimiranza del Consiglio Nazionale dell'ARCA fu testimoniata dal fatto che il tema della *malpractice* è diventato, oggi più che mai, problema attuale e spesso fonte di avvillimento per il medico stesso.

Nel 2012 chi scrive organizzò a Piazza Armerina in provincia di Enna, unitamente all'INPS, un primo convegno dedicato alla cardiologia forense, branca piuttosto sconosciuta e ancora agli albori.

Per l'occasione fu invitato tra gli altri, Michele Barillaro, un giovane giudice del Tribunale di Nicosia, arrivato nell'entroterra della Sicilia per intraprendere il suo servizio. Già da subito ci si accorse delle sue qualità ma soprattutto dall'entusiasmo nell'intraprendere il percorso già citato.

Negli anni successivi e quasi ogni anno lo abbiamo visto come Relatore al nostro Congresso nazionale e Autore di diversi lavori pubblicati sulla nostra rivista. Che dire di lui: lo abbiamo conosciuto sempre allegro, malgrado i suoi problemi di lavoro che ogni anno diventavano sempre più delicati e gravosi. Era sempre scortato, ma non traspariva mai in lui un benché minimo segno di paura, imbarazzo o preoccupazione.

Michele, nel 2010, è stato anche coautore della monografia di cardiologia forense contenente tanti lavori sul tema pubblicati sulla rivista "Cardiologia ambulatoriale" nei cinque anni precedenti. In questi anni ci ha aiutato molto e le sue relazioni sono state apprezzate così come il suo lavoro e la sua attività nei confronti della criminalità organizzata.

Caratterialmente molto esuberante e ancora con la voglia fanciullesca di vivere la sua vita anche se complicata dal lavoro, intransigente nel suo lavoro, ma spensierato durante le pause, conviviale e goioso. Aveva il pallino della "caccia grossa" e spesso si recava all'estero anche per brevi periodi forse anche per sfuggire dalla routine quotidiana.

Nel luglio 2012, durante una battuta di caccia in Africa, è stato coinvolto in un incidente della strada: si è spento così quel sorriso lunare che lo ha sempre contraddistinto.

Che dirti Michele? Grazie per tutto quello che hai fatto per noi, ti ricorderemo sempre con tanto affetto e simpatia.

Giovanni Zito e Tito Cocuzza

Riceviamo da una giovane cardiologa e volentieri pubblichiamo questa lettera di apprezzamento e di stimolo per la nostra società. Adele Lillo ha focalizzato in poche righe le peculiarità dell'ARCA: la democrazia interna, la pari dignità degli appartenenti, perché l'impegno dei soci ARCA non è quello di far carriera, ma di esercitare al meglio la loro professione, l'impegno per l'aggiornamento, lo studio e la ricerca, con un'apertura ai giovani.

I giovani sono portatori di alcuni valori irrinunciabili come l'entusiasmo, l'amore per il nuovo e l'interesse per la ricerca, la voglia di essere protagonisti. Una società scientifica che rinunciasse al loro apporto non avrebbe futuro.

Il nostro Presidente, cui la lettera è indirizzata, saprà valutare attentamente l'invito della dottoressa Lillo per costituire formalmente l'ARCA Giovani che, sono certo, darà un contributo importante all'ulteriore crescita della nostra Società.

Sandro Fontana

ARCA: ieri, oggi, domani ...

Adele Lillo

ARCA Puglia

Un giorno di quasi tre anni fa mi telefona Umberto Rizzo per propormi un seminario a Roma dell'ARCA sul management del paziente cardiopatico anziano. In tale occasione avrei conosciuto il Presidente nazionale Giovanni Zito. Immaginavo di interfacciarmi con il classico presidente di una Società scientifica, di intrattenere un dialogo di diplomazia cortesia e di ascoltare tanti elogi sull'Associazione.

Alla presentazione di Umberto mi ritrovo invece una persona sorridente e felice di avere un potenziale giovane membro del gruppo, che mi parla per venti minuti delle carenze di quest'Associazione e della necessità di incrementare il numero di colleghi giovani che abbiano volontà, entusiasmo e impegno a sostenere incontri, progetti di ricerca e stesura di articoli scientifici. Rientrata a casa decido il mese successivo di iscrivermi all'ARCA Puglia, felice finalmente di appartenere per scelta e non per dovere di categoria o obbligo di istituto a un'associazione, che non mi ha considerata solo come un potenziale voto durante le elezioni o per pagare una quota, ma come una mente da sfruttare. Oggi sono passati quasi tre

anni durante i quali la mia appartenenza all'ARCA si è radicata e sviluppata grazie alla filosofia di chi ha pensato a mettere nel proprio gruppo non il classico nome che conta o collega trentennale, ma una figura felice ed entusiasta di progetti, d'idee e del proprio lavoro.

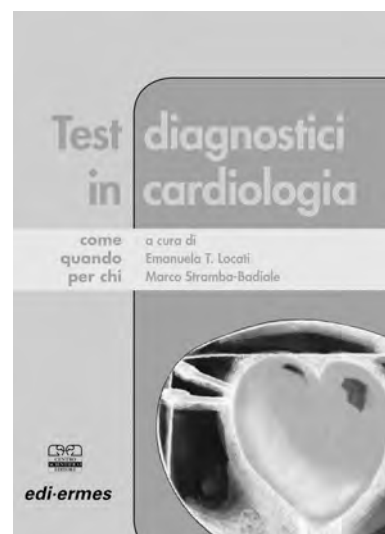
È così che vedo oggi l'ARCA. Un'associazione che, a differenza di tutte le altre, è desiderosa di dare spazio ai giovani colleghi e di far sì che giovani e meno giovani si prendano per mano, gli uni mettendo la freschezza di idee e la volontà, gli altri l'esperienza e la solidità, senza creare barriere isolanti che non hanno più ragion d'essere, alla luce della definizione sempre più interattiva e globale, del pensiero scientifico.

Ciò che vorrei dall'ARCA è la realizzazione dell'ARCA Giovani, di un gruppo complementare e parallelo all'attuale ARCA, che permetta già a specializzandi dell'ultimo anno, ormai già abituati a pubblicare settimanalmente, di avere una seconda realtà dopo la specializzazione, dove poter continuare la realizzazione pratica di progetti di ricerca, e la stesura di articoli scientifici.



Opera in due volumi
Formato 19 x 26 cm, cartonato olandese
Pagine totali 900, riccamente illustrato
ISBN 978-88-7640-724-6
€ 148,00

Formato 17 x 24 cm,
cartonato olandese
Pagine totali 584,
riccamente illustrato
ISBN 978-88-7640-854-0
€ 80,00



Spettabile Ufficio Abbonamenti **Edi.Ermes** Viale E. Forlanini 65 - 20134 Milano



Ordini telefonici al numero
02.70.21.12.74

(segreteria telefonica attiva durante la chiusura degli uffici)



per telefax 24 ore su 24
02.70.21.12.83



per posta c.c.p.
n. **51059202**



E-mail
eeinfo@eenet.it



On line
www.ediermes.it

Abbonamento annuale

- ☐ **Cardiologia ambulatoriale - Persone fisiche € 50,00**
- ☐ **Cardiologia ambulatoriale - Enti e Società € 60,00**

DAL CATALOGO

- ☐ Cacciatore, Miceli - Infermiere e scompenso cardiaco - € 28,50
- ☐ Cirrincione - Appropriatazza in cardiologia: percorsi pratici - € 38,00
- ☐ D'Cruz - Atlante di anatomia ecocardiografica - € 123,95
- ☐ Gaita, Oreto - La sindrome di Wolff-Parkinson-White - € 23,24
- ☐ Garcia, Holtz - ECG. L'arte dell'interpretazione - € 24,00
- ☐ Giammaria - Dizionario degli algoritmi dei pacemaker - Manuale per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00

- ☐ Lenzi et al. - Fibrillazione atriale - Scelte, strategie e trattamenti. Dalle domande più frequenti alle risposte più attuali - € 15,00
- ☐ Locati, Stramba-Badiale - Test diagnostici in cardiologia - Come, quando, per chi - € 80,00
- ☐ Oreto - I disordini del ritmo cardiaco - € 145,00
- ☐ Oreto - L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere - € 148,00
- ☐ Santini, Ricci - Diagnosi e terapia elettrica delle aritmie cardiache - Manuale per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00
- ☐ Santini, Ricci - Manuale di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca - Per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00
- ☐ Stein - Le aritmie - Manuale di autoapprendimento - € 29,50
- ☐ Topol - Cardiologia interventistica - € 123,95
- ☐ Tozzi - Manuale di accreditamento professionale all'eccellenza delle strutture cardiologiche - € 22,72
- ☐ Vergara - Il seno coronarico ed i suoi rami tributari - Da collettori venosi a nuova frontiera in cardiologia - € 30,98

Spese di spedizione DA AGGIUNGERE A QUALSIASI ORDINE: € 7,00 (esclusi gli abbonamenti pagati anticipatamente)

- ☐ *Allego assegno n. _____
 - ☐ *Pago anticipatamente attraverso c.c.p. n. **51059202** (Allego ricevuta)
 - ☐ *Bonifico bancario: Bancoposta IBAN IT40A076010160000051059202 intestato a Edi.Ermes s.r.l.
 - ☐ *Bonifico bancario: Intesa San Paolo Spa, Rete San Paolo IMI, filiale 04, IBAN: IT10 Q0306901604100000012831 intestato a Edi.Ermes s.r.l.
 - ☐ *Addebitate l'importo sulla mia carta di credito:
 - ☐ American Express ☐ Visa ☐ Carta Si ☐ Diners
 - n. _____ data di scadenza _____
 - autorizzando l'organizzazione emittente all'addebito sul mio conto
- Fattura ☐ SÍ ☐ NO ☐
C.F. _____
P. IVA _____
(entrambi necessari se richiesta fattura)

- ☐ *Contrassegno

***Aggiungere al totale dell'acquisto € 7,00 per le spese di spedizione**
(gli ordini senza il contributo delle spese non saranno evasi)

I prezzi indicati sono soggetti a variazioni: pertanto farà fede l'ultima proposta pubblicata

Diritto di recesso. L'acquirente ha la facoltà di revocare gli ordini di libri unicamente mediante l'invio di una lettera raccomandata, datata e firmata dall'acquirente, con ricevuta di ritorno o telefax o telegramma (confermato con raccomandata con ricevuta di ritorno entro le successive 48 ore) atti a consentire l'identificazione del cliente e dell'ordine (merce, data, luogo, ecc.) al seguente indirizzo: Edi.Ermes s.r.l. Viale E. Forlanini, 65 - 20134 Milano. La disdetta deve essere spedita entro e non oltre il settimo giorno successivo alla data di sottoscrizione dell'ordine del ricevimento dei volumi richiesti quando trattasi di prodotti editoriali.

Nome o ragione sociale _____
C/o (ragione sociale o persona interessata) _____
Indirizzo (via e n.) _____
Città + Provincia _____
C.A.P. _____ Pref. + Telefono _____
e-mail _____
Data di nascita _____ gg _____ mm _____ aa _____ Firma _____
QUALIFICA
☐ Medico, specialità _____
☐ Studente in _____
☐ Altro (specificare) _____

Consento che i miei dati siano utilizzati per l'invio di comunicazioni della Casa Editrice e di altre operazioni di marketing; i dati saranno trattati nel rispetto del DL n. 196/2003 - Codice della privacy.
Barri questa casella solo se intende rinunciare a questa opportunità ☐