

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 21 N. 1 MARZO 2013

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

REDAZIONE
Adriana Lombardi, Maria Grazia Mattavelli

PROGETTO GRAFICO
Roberto De Gregorio

STAMPA
Arti Grafiche Colombo - Gessate (MI)

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

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* è pubblicata trimestralmente; il costo annuo è di 50,00 euro per le persone fisiche e di 60,00 euro per Enti e Società, da pagarsi tramite versamento sul conto corrente postale n. 51059202 intestato a Edi.Ermes S.r.l., Viale Forlanini 65, 20134 Milano. Il costo per l'estero è di 62,00 euro (persone fisiche) e di 72,00 euro (Enti e Società). I fascicoli singoli arretrati hanno un costo di 21,00 euro.

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

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento.

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

© by Edi.Ermes S.r.l.

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

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



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata
Antonio Giovanni Cardinale

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Luciano Arcari

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 21 N. 1 MARZO 2013

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- I LE PICCOLE RIVISTE MEDICO-SCIENTIFICHE
HANNO ANCORA UN RUOLO?
S. Fontana

RASSEGNE

- 3 RIPOLARIZZAZIONE PRECOCE E ARITMIE
A. Bianchi, S. Fontana, G.B. Zito
- 11 LA STRATEGIA RATE-CONTROL
HA ANCORA UN GRANDE SPAZIO
NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE
AFFETTO DA FIBRILLAZIONE ATRIALE
*P. Alboni, K. Al Yassini, G. Baggioni,
A. Holzl, N. Stucci, P. Coppola*

ARTICOLI ORIGINALI

- 18 LE CRISI IPERTENSIVE IN PRONTO SOCCORSO:
SAPPIAMO DAVVERO DI COSA STIAMO PARLANDO?
A. Ferrero, M.T. Spinnler, F. Passet
- 23 ANALISI DELLO SPESSORE MEDIO INTIMALE
CAROTIDEO MEDIANTE SOFTWARE
DI DETEZIONE SEMIAUTOMATICA
*R. Di Miceli, G. Novo, D. Orlando, M. Lunetta,
M. Pugliesi, M. Fiore, P. Spatafora, S. Novo*
- 28 STUDIO DEL MICROCIRCOLO CORONARICO
MEDIANTE MYOCARDIAL BLUSH GRADE
E TISSUE DOPPLER IMAGING-PW IN PAZIENTI
SOTTOPOSTI A RIVASCULARIZZAZIONE PERCUTANEA
PER INFARTO DEL MIOCARDIO
*O.F. Triolo, G. Novo, M.A. Galifi, F.P. Guarneri,
S. Evola, D. Piraino, C. Montaina, A. Quagliana,
V. Sucato, D. Mancuso, F. Castellano, A. Mignano,
P. Assennato, S. Novo*
- 34 SINDROME DI TAKO-TSUBO: INDAGINE PILOTA
SUL VISSUTO DI MALATTIA IN ALCUNI PAZIENTI
*E. Storti, G. Fanchin, A. Cogolato, C. Sellaro,
M. Lampreda, R. Marangoni, P. Segala, M. Storti*

CASISTICA CLINICA

- 39 ALTERAZIONE GENETICA DEL FATTORE V DI LEIDEN
E LUPUS ANTICOAGULANTE, INFARTO MIOCARDICO
GIOVANILE E TROMBOSI ACUTA INTRASTENT
*G. Inga, D. Piraino, S. Evola, V. Bonomo,
N. Manzullo, C. Vicari, G. Ruvolo, S. Novo*

- 47 ANOMALIE CORONARICHE SINGOLE: CORONARIA
SINGOLA A ORIGINE DALL'OSTIO CORONARICO DESTRO
*S. Evola, D. Piraino, G. Inga, V. Bonomo, A. Lupo, V. Sucato,
C. Montaina, C. Vicari, M. Montaina, N. Manzullo, G. Andolina,
P. Assennato, S. Novo*
- 53 PERICARDITE COSTRITTIVA:
IL PUNTO DI VISTA ANGIOGRAFICO
*M. Caruso, K. Fattouch, E. Incalcaterra, G. Pace,
G.R. Tona, A. Sansone, S. Novo*

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 57 COMPLESSI LARGHI TELEDIASTOLICI, ISOLATI E RIPETITIVI:
PREECCITAZIONE INTERMITTENTE O ECTOPIA?
V. Carbone, G. Oretto

ECOCARDIOGRAFIA

- 61 ECOCONTRASTOGRAFIA CARDIACA:
TECNICHE ECOGRAFICHE CONTRASTO-SPECIFICHE
E APPLICAZIONI CLINICHE
F. del Giudice, S. del Giudice

CARDIOLOGIA FORENSE

- 66 IN CULPA SINE CULPA
P. Piras

UP TO DATE SULL'IPERTENSIONE

- 70 DENERVAZIONE RENALE CON RADIOFREQUENZE:
I RISULTATI DEL SYMPLECTIC HTN-2 A UN ANNO
G. Pinna

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

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

RUBRICHE

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

PREPARAZIONE DELL'ARTICOLO

Il manoscritto va organizzato come segue:

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

Bibliografia

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

ESEMPI:

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

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

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

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

ESEMPIO:

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

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

ESEMPIO:

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

Figure

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

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

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

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

Tabelle

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

I manoscritti vanno indirizzati a:

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

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

Le piccole riviste medico-scientifiche hanno ancora un ruolo?

Sandro Fontana

Direttore scientifico di "Cardiologia ambulatoriale"

"Cardiologia ambulatoriale", organo ufficiale dell'ARCA, ha una cadenza trimestrale e una tiratura di 3500 copie: è pertanto una piccola rivista nel panorama affollato delle riviste medico-scientifiche. Ha un discreto indice di gradimento da parte dei Soci che la ricevono e anche della comunità dei cardiologi italiani appartenenti sia al mondo accademico sia a quello ospedaliero, sia operanti sul territorio come dimostrato dai contributi che arrivano alla Redazione.

Fin qui le note positive; ci sono però alcuni aspetti non esattamente negativi, ma che meritano di essere presi in esame.

Primo fra questi il costo: fino a qualche anno fa il costo era coperto almeno in parte dalla pubblicità dell'industria farmaceutica, ma recentemente questa ha ridotto grandemente l'investimento in questa forma di promozione, avendone valutato come scarso l'impatto sul mondo medico. A questo punto il costo è quasi totalmente a carico della Società scientifica che pubblica la rivista stessa.

Un altro problema sono i tempi che intercorrono fra il ricevimento di un articolo e la sua pubblicazione: da un minimo di sei mesi a un massimo di due anni. In un mondo scientifico che corre a grande velocità, questi tempi sono male accettati e infatti sono frequenti i solleciti che provengono dagli Autori dopo l'invio di un articolo. Questi tempi sono dovuti in gran parte alla revisione degli articoli, alla *peer review* tradizionale. Un tempo incredibilmente lungo: due anni – dice Richard Price in un articolo citato da Antonio Sgobba su "La lettura" – è quanto impiegava una lettera tre

secoli fa per arrivare al destinatario. Richard Price è il fondatore di un *social network* a cui oltre un milione di ricercatori invia i propri lavori per commenti, critiche e condivisioni.

È probabile che il futuro della *peer review* passi attraverso le piattaforme *social* come quella citata, anche se alcuni valutano criticamente quest'evenienza, perché la rete è rapida, non faziosa, ma sicuramente poco selettiva, per cui attraverso le sue maglie possono passare anche informazioni poco credibili.

Recentemente un sito, "The Cost of Knowledge" (thecostofknowledge.com), ha lanciato un attacco contro le riviste che sfrutterebbero il lavoro dei ricercatori i quali fanno gratuitamente la revisione degli articoli per esse, mentre le Case editrici vendono a caro prezzo le riviste alle istituzioni e ai ricercatori stessi. Questo spiega l'utilizzo in prospettiva di strumenti *social* per la valutazione paritaria, aggirando l'iter tradizionale.

Probabilmente il futuro dell'editoria scientifica è nella rete, anzi il futuro è già cominciato: nel maggio 2008 a Berlino è nata "Research Gate" da un'idea di un giovane virologo, Ijad Madisch. Oggi dal suo motore di ricerca si può accedere a 40 milioni di *paper*.

A questo punto è giusto chiedersi se ha ancora senso, se è giustificato, se vale la pena di pubblicare piccole riviste. Questo quesito se lo sono posto due ricercatori croati, Ana e Matko Marusic, in un lavoro pubblicato su "Lancet" e ripreso da "Medicina Interna 33". Secondo questi Autori una piccola rivista (essi citano l'esempio del "Croatian Medical Journal", fondato una ventina di anni fa) può rappresentare lo strumento per presentare

alla comunità scientifica nazionale e internazionale una ricerca di buona qualità svolta in un contesto geografico o sociale limitato. Nel nostro caso la rivista può presentare alla comunità scientifica ricerche svolte sul territorio che riguardano pazienti ambulatoriali in fase di recupero o cronici stabilizzati oppure che riguardano aspetti diagnostici, prevenzione, problematiche di integrazione tra distretto ospedaliero e territorio. Più in generale una piccola rivista come la nostra, in lingua italiana, racconta e stimola la ricerca italiana, può interfacciarsi con le altre società del settore e di fatto informa e contribuisce all'educazione continua specificamente per gli aspetti professionali

peculiari del cardiologo che opera prevalentemente sul territorio.

Credo, quindi, che ancora per qualche tempo valga la pena di sostenere lo sforzo di pubblicare la nostra "piccola rivista" senza tuttavia perdere di vista il mondo dei *social network*. Quello che cercheremo di fare è caratterizzarla di più sulle problematiche del cardiologo del territorio che non possono tuttavia prescindere da una conoscenza approfondita della cardiologia praticata a più alto livello negli ospedali perché è sempre lo stesso ammalato che ha bisogno di cure, delle migliori cure, sia in ospedale sia sul territorio.

Ripolarizzazione precoce e aritmie

Early repolarization and arrhythmic risk

Alfio Bianchi¹, Sandro Fontana², Giovanni Battista Zito³

¹Ospedale "San Luca", Milano

² Direttore Scientifico di "Cardiologia Ambulatoriale"

³Ambulatorio di Cardiologia, Distretto 58, ASL Napoli 3 Sud

Abstract

Il pattern elettrocardiografico di ripolarizzazione precoce è stato ritenuto in passato una variante elettrocardiografica normale, ma dati recenti sembrano confermare come il suddetto reperto possa determinare incremento di mortalità cardiaca e aritmica. Quest'ipotesi sembra infatti confermata da studi di popolazione e di sottogruppi con particolare riferimento a soggetti con fibrillazione ventricolare idiopatica. Le recenti acquisizioni elettrofisiologiche sembrano confermare come il reperto di ripolarizzazione precoce possa aumentare la vulnerabilità ad aritmie, divenendo di per sé un substrato aritmogenico.

L'elettrocardiogramma a riposo e sotto sforzo possono confermare la diagnosi di ripolarizzazione precoce che viene ulteriormente confermata da un'attenta anamnesi familiare e personale con particolare riferimento ad aritmie complesse (ECG dinamico) o sincope insorgente in posizione clinostatica e prevalentemente notturna. I dati anamnestici e strumentali di per sé possono permettere un'adeguata prevenzione primaria sia in termini di stile di vita sia nell'evitare trattamenti farmacologici favorevoli la bradicardia. La prevenzione secondaria può essere condotta con trattamento farmacologico (chinidina) o nei casi ad alto rischio con impianto di ICD.

Parole chiave: ripolarizzazione precoce, mortalità, aritmie, prevenzione

The electrocardiographic pattern of early repolarization in the past years was considered a normal electrocardiographic variant but recent data may confirm that this pattern can be liable for an increase of cardiac and arrhythmic mortality. Studies of population and subgroups (particularly for subjects with idiopathic ventricular fibrillation) confirm the arrhythmic substrate of early repolarization. The electrocardiogram at rest and during exercise can confirm the diagnosis of early repolarization and this diagnosis is more confirmed by personal and familial history particularly as regards arrhythmic storms (ambulatory EKG) and syncope during sleep. The history and diagnostic data can permit a correct primary prevention as regards life-style and in avoiding the drugs that reduce heart rate. The secondary prevention can be performed by pharmacologic treatment (quinidine) and, for high risk cases, by the combination of pharmacologic treatment and ICD implant.

Key words: early repolarization, mortality, arrhythmias, prevention

*Il segreto della medicina non sta solo nell'acquisto
di un gran sapere né nell'aver veduto
un gran numero di malati.
Queste due cose sono certamente utilissime
ma il più essenziale sta nel loro intermedio,
ossia nella facoltà di applicare
le nozioni acquisite ad ogni singolo caso.
Augusto Murri, 1905*

La ripolarizzazione precoce (RP) è una variante elettrocardiografica caratterizzata da un sopraslivella-

mento concavo del punto J (onda J) di almeno 0,1 mV che si può manifestare con ritardo della transizione dal complesso QRS al tratto ST (*slurring*), con una deflessione positiva nella parte terminale del complesso QRS (*notching*) e onde T prominenti in almeno due derivazioni contigue in sede infero-laterale.

L'onda J, descritta già nel 1938 come "onda di Osborne", si può evidenziare anche in disordini extra-cardiaci come l'ipotermia, l'ipercalcemia, disturbi del sistema nervoso centrale, l'ipervagotonia, lesioni delle terminazioni nervose spinali cui può conseguire una

riduzione o perdita del simpaticotono. L'onda J si può peraltro evidenziare anche in presenza di angina microvascolare.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza della RP in soggetti sani adulti è compresa tra 1 e 5% ed è presente tra il 15 e il 70% dei soggetti con fibrillazione ventricolare idiopatica (FVI). La RP è prevalente nei soggetti di sesso maschile e tra questi è maggiormente presente nei soggetti di colore. Il punto J è inoltre maggiormente sopraslivellato nei soggetti di sesso maschile rispetto a soggetti di sesso femminile.

Il riscontro di RP è più frequente in soggetti giovani, con discreta attività fisica e sembra regredire con l'aumento dell'età. È altresì presente nel 20% degli atleti non agonisti e nel 70% di quelli agonisti. In due larghi studi di popolazione come il *Framingham Heart Study* (3995 soggetti) e l'*Health 2000 Survey* (5489 soggetti) la prevalenza della RP è stata rispettivamente del 6,1% e del 3,3%.

La RP ha mostrato correlazione indipendente con più fattori di rischio: sesso maschile, età giovanile, ridotta pressione sistolica e un indice Sokolow-Lyon più elevato. È stata inoltre dimostrata una prevalenza di RP in soggetti che avevano una familiarità positiva per la presenza della stessa RP¹.

BASI ELETTROFISIOLOGICHE

In una recente "rivisitazione" della RP, Wellens² ha messo in evidenza come una marcata accentuazione dell'onda J possa divenire *trigger* di attività ectopica ventricolare, a sua volta responsabile di tachiaritmia ventricolare, e come modificazioni cellulari e di correnti ioniche possano divenire di per sé substrato aritmogenico.

Un'invasione profonda delle fibre di Purkinje fino a livello subepicardico può incrementare l'attivazione transmurale ed essere responsabile del *pattern* elettrocardiografico tipico della RP. L'accorciamento

del tempo di attivazione transmurale sembra favorito da incremento di trabecolazioni a livello della parete ventricolare e la locale disparità della durata del periodo refrattario potrebbe favorire le aritmie da rientro.

Dati sperimentali sembrano confermare che il sopraslivellamento del punto J sia un *marker* di aumentata eterogeneità transmurale della ripolarizzazione ventricolare con conseguente aumento della vulnerabilità alle tachiaritmie ventricolari³.

L'aspetto tipico della RP sull'elettrocardiogramma è dovuto a una più precoce ripolarizzazione di un'area ventricolare rispetto all'altra e pare che un meccanismo ionico durante la ripolarizzazione (fuoriuscita di Na e ingresso di K) sia una delle condizioni per la comparsa del tipico *pattern* elettrocardiografico⁴. Oltre a possibili meccanismi ionici quali responsabili dell'RP, dati recenti sembrano confermare che anche il corredo genico può avere un ruolo nella comparsa del tipico *pattern* elettrocardiografico⁵.

ASPETTI ELETTROCARDIOGRAFICI

Questo *pattern* può comparire nelle derivazioni inferiori, laterali o in ambedue. Il *notching*, quale *marker* di rischio aritmico, sembra essere più importante se presente nelle derivazioni laterali, mentre il sopraslivellamento di ST sembra essere un importante *marker* aritmico quando presente nelle derivazioni inferiori.

In uno studio condotto con un *follow-up* di 46 anni su 5976 sopravvissuti alla bomba atomica di Hiroshima è stata eseguita una rivalutazione degli elettrocardiogrammi; è stato messo in evidenza come soggetti con RP, con *slurring* più *notching* oppure in presenza di RP in sede inferiore e laterale avevano avuto un'incidenza di morte improvvisa (MI) rispettivamente di 1,8, 2,2 e 2,5 volte superiore rispetto ai non portatori di RP⁶ (figura 1).

In un altro studio condotto su 1224 soggetti affetti da RP cui era stato impiantato un ICD, la tachicardia ventricolare o la fibrillazione ventricolare sono state riscontrate in 39 soggetti: di questi, 9 soggetti (23%)

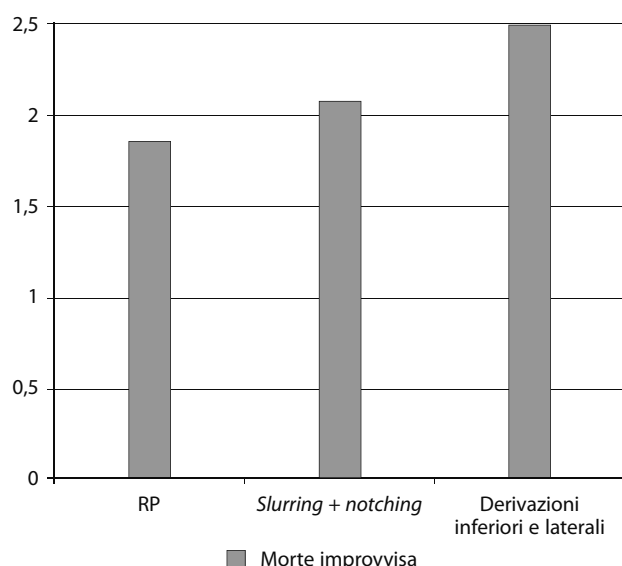


Figura 1 - Tipo, sede e incidenza di morte improvvisa in presenza di ripolarizzazione precoce (RP; dati elaborati da Autori)⁶.

presentavano RP con reperto elettrocardiografico caratterizzato da un *notching* in sede laterale. Sulla base di questo lavoro le conclusioni sono state che il *notching* in sede laterale va considerato con attenzione per le implicazioni di tipo aritmico⁷.

La MI è prevalente in soggetti nei quali l'aspetto elettrocardiografico tipico di RP è presente in sede inferiore rispetto alla sede laterale; quando la RP è presente in più sedi si ritiene che il rischio aritmico sia maggiore.

Il *pattern* elettrocardiografico di RP è reperto talora labile ed è influenzato da modulatori quali il tono autonomo (ipervagotonia) e la frequenza cardiaca (bradicardia).

La FVI, quando associata alla RP, compare con maggior frequenza in un contesto vagale, in particolare durante il sonno (il punto J tende ad aumentare durante la notte) e dopo il pasto. Mentre l'ipervagotonia tende a slantizzare l'RP, la stimolazione adrenergica tende a sopprimerla. Il test ergometrico, infatti, attivando, durante lo sforzo, il simpaticotono può far scomparire l'RP che tende poi a ricomparire durante il recupero; in questa fase vi è, infatti, una spiccata attivazione del tono vagale. La normalizzazione dell'elettrocardiogramma durante la fase attiva del test ergometrico (particolarmente per il

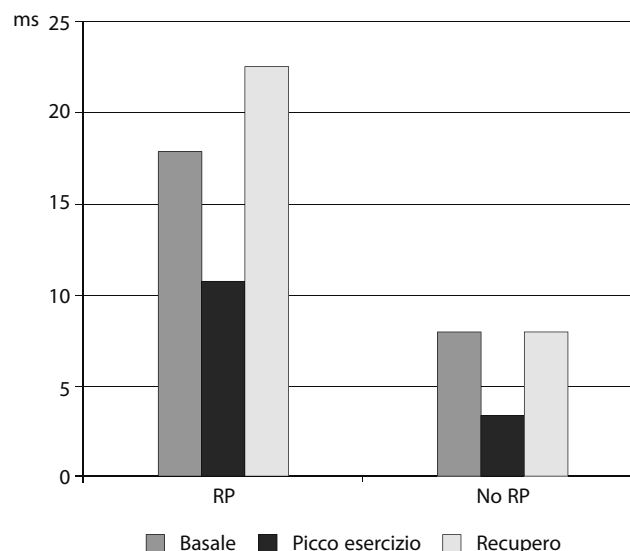


Figura 2 - Indice di eterogeneità di ripolarizzazione ventricolare (dati elaborati da Lestsas)⁹.

tratto ST) può essere un discreto *marker* di conferma della presenza della RP⁸.

Recentemente, il test ergometrico è stato utilizzato per calcolare un indice di eterogeneità di ripolarizzazione ventricolare la cui positività sembra essere espressione di facilitazione aritmica. Infatti, in uno studio condotto su 47 soggetti affetti da RP *versus* 35 soggetti senza RP è stato messo in evidenza che la dispersione del tempo tra apice dell'onda T e fine della stessa (*T peak - T end dispersion*) era nettamente aumentata in soggetti portatori di RP e, nello specifico, questo indice si è dimostrato particolarmente elevato durante la fase di recupero nella quale è nota la prevalenza del tono parasimpatico⁹ (figura 2).

RIPOLARIZZAZIONE PRECOCE, MORTALITÀ E ARITMIE

In base ai dati più recenti si ritiene che la RP possa essere predittore di incremento di mortalità cardiaca e di eventi aritmici anche fatali.

Uno studio, condotto in base alla valutazione ECG di 29.281 pazienti, che non ha, invece, mostrato correlazione tra la RP e la mortalità cardiaca è stato quello di Uberoi et al.¹⁰. In questo studio la RP era presente

prevalentemente nei soggetti giovani, maschi, di colore e con bradicardia; la mortalità cardiaca in soggetti con RP non era aumentata. Vi è però da notare che il dato diventava non statisticamente significativo dopo aggiustamento per l'età ed è noto, altresì, come con l'aumento dell'età si possa avere regressione del tipico *pattern* elettrocardiografico¹⁰.

Un altro studio di popolazione condotto su 15.141 soggetti ha mostrato una prevalenza di RP in soggetti maschi e di colore mentre la mortalità improvvisa risultava aumentata nelle donne e nei soggetti di razza bianca. Nello studio, un po' in controtendenza con la maggior parte degli altri studi, si giunge alla conclusione che occorra una miglior stratificazione del rischio in sottogruppi particolari di popolazione¹¹.

In uno studio, peraltro non recente, di Klatsky et al. è stata fatta una rivalutazione su un ampio numero di ECG e i soggetti con RP non presentavano una mortalità superiore rispetto ai non portatori di RP¹².

In un recente studio, in cui sono stati presi in considerazione soggetti senza malattia cardiaca sottostante e con frazione di eiezione conservata, l'incidenza di arresto cardiaco è stata pari all'8% per i soggetti portatori di RP¹³.

Uno dei primi lavori che ha valutato il rapporto tra RP e aritmie si deve a Haissaguerre et al.¹⁴ che hanno studiato 206 soggetti con FVI; 64 di questi erano portatori di RP e tutto il gruppo è stato confrontato con 412 soggetti senza RP e senza malattia cardiaca manifesta. La RP era più frequente nel gruppo con FVI (31% *versus* 5%) e i soggetti con RP presentavano più frequentemente sincope ed episodi di arresto cardiaco. In *follow-up* di 10 anni i portatori di RP e successivamente sottoposti a impianto di ICD hanno presentato una maggior frequenza di recidive di FVI¹⁴. Le conclusioni di questo studio sono state le seguenti:

- la RP sembrerebbe essere un *marker* di sottostante vulnerabilità elettrica che aumenta il rischio di aritmie fatali (possibile difetto genetico, disturbo dei canali ionici);
- 10 pazienti con RP avevano una familiarità di arresto cardiaco;
- sembra, dunque, opportuno riconoscere l'impor-

tanza nella storia familiare della presenza di sincope o morte improvvisa;

- la chinidina sembra sia stato l'unico farmaco che ha migliorato la disomogeneità elettrica e ridotto le aritmie (anche se condotto in un numero limitato di casi).

Un altro studio che ha valutato il rapporto tra FVI e RP ha preso in considerazione l'incidenza di RP in 1395 soggetti rappresentativi della popolazione generale. Di questi, 15 presentavano FVI e 9 di questi soggetti presentavano RP. L'incidenza di FVI in soggetti con RP fu del 60% a fronte del 2% nel gruppo di controllo; nei soggetti inoltre con RP e FVI è stato dimostrato un incremento dell'onda J¹⁵. In un altro lavoro è stata presa in considerazione l'entità del sopraslivellamento del punto J in 45 soggetti con FVI confrontati con 124 soggetti adulti sani e con 121 atleti.

Il sopraslivellamento del punto J è stato riscontrato più frequentemente in soggetti con FVI rispetto ai soggetti del gruppo controllo (42% *versus* 13%) e ciò era particolarmente vero per le derivazioni inferiori (27% *versus* 8%) e per le derivazioni D1 aVL (13% *versus* 1%). Il sopraslivellamento del punto J in V4 e V6 compariva in uguale frequenza nei soggetti con FVI e nei soggetti di controllo. La presenza di sopraslivellamento del punto J > 0,1 mV negli atleti era sovrapponibile al gruppo di controllo, mentre era decisamente inferiore rispetto ai soggetti con FVI (13% *versus* 41%). In questo studio è stato, inoltre, ipotizzato che il sopraslivellamento del punto J potesse rappresentare un substrato aritmogenico particolarmente sensibile alla presenza di extrasistolia ventricolare a insorgenza dalla sede inferiore e in particolare con accoppiamento breve¹⁶.

Un altro recente studio condotto su atleti ha messo in evidenza come l'aspetto del tratto ST sopraslivellato potesse differenziare atleti a maggior o minor rischio aritmico. Lo studio è stato condotto in Finlandia (62 soggetti) e negli USA (503 soggetti). La RP precoce era presente nel 44% del gruppo finlandese e nel 30% del gruppo americano. Il 96% del gruppo finlandese e l'85% del gruppo americano presentavano ST sopraslivellato ascendente. I soggetti sono stati suddivisi in portatori di

RP con sopraslivellamento di ST in sede infero-laterale ad aspetto orizzontale/discendente oppure ad aspetto francamente ascendente. Il rischio di mortalità aritmica per ST orizzontale/discendente con sopraslivellamento di ST $\geq 0,1$ mV era aumentato di 1,43 volte, mentre per soggetti con sopraslivellamento di ST ad aspetto orizzontale/discendente pari o superiore a 0,2 mV era del 3,14%. I soggetti con sopraslivellamento di ST ascendente, invece, avevano un rischio relativo di mortalità aritmica pari a 0,89 e quindi francamente ridotto rispetto a soggetti con ST sopraslivellato orizzontale o discendente. Le conclusioni di questo studio sono state che l'aspetto ascendente del tratto ST si presentava come *pattern* elettrocardiografico senza incremento di rischio aritmico¹⁷. Un recentissimo lavoro ha anch'esso confermato la benignità del *pattern* elettrocardiografico di RP con ST francamente ascendente conferendo così a questo reperto un utile criterio per stratificare il rischio aritmico¹⁸ (figura 3).

In un altro studio è stata valutata l'importanza dell'accoppiamento breve dell'extrasistolia ventricolare quale *trigger* aritmico in 11 soggetti con RP confrontati con 8 soggetti con sindrome di Brugada (SB). Degli 11 pazienti con RP ben 5 presentavano frequenti episodi di fibrillazione ventricolare (anche quattro in una giornata). Il tempo di accoppiamento tra extrasistole e battito sinusale precedente è stato riscontrato essere più breve in soggetti con RP rispetto a quelli con SB¹⁹.

Una conferma della differenza tra RP e SB viene anche dal test all'ajmalina. Eseguita su 31 soggetti con RP, 21 con sindrome di Brugada e 22 controlli, la somministrazione di ajmalina nel gruppo RP riduceva significativamente l'onda J e prolungava l'ampiezza del QRS in modo meno evidente di quanto non comparisse nella sindrome di Brugada. Questo riscontro sembra indicare una differente patogenesi per le due sindromi²⁰. In un altro studio è stata valutata la correlazione tra RP e sindrome da QT corto (QTC): sono stati confrontati 37 soggetti con sindrome da QTC con eventi aritmici rispetto a 44 soggetti con QTC senza eventi aritmici e 185 soggetti con QT normale. La prevalenza di RP è stata rispettivamente del 65% per soggetti con QTC con eventi aritmici, del 30% per

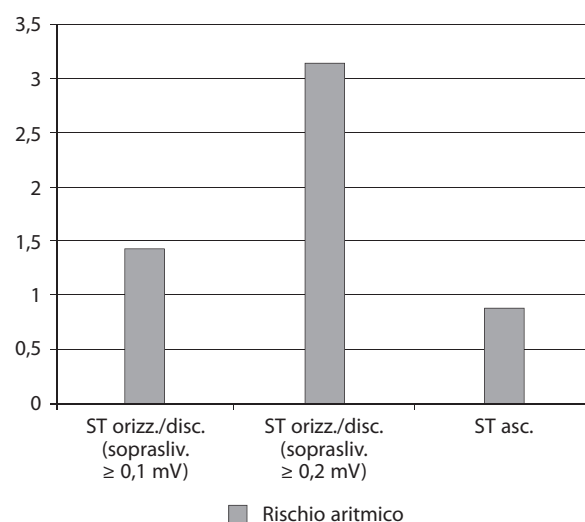


Figura 3 - Atleti e tratto ST (dati elaborati da Autori)¹⁸.

soggetti con QTC senza eventi aritmici e del 10% per soggetti con QT normale²¹ (figura 4).

In uno studio su un gruppo di 10.864 soggetti finlandesi, seguiti con un *follow-up* di 30 anni il 5,8% presentava RP con presenza del *pattern* elettrocardiografico in sede inferiore pari al 3,5% e in sede laterale pari al 2,4%. Durante il *follow-up* il 60% degli arruolati morì, il 32% per cause cardiache e il 40% per causa aritmica. Nei soggetti che presentavano RP in sede inferiore è stato rilevato un incremento di mortalità differenziato in base a incremento di sopraslivellamento di ST.

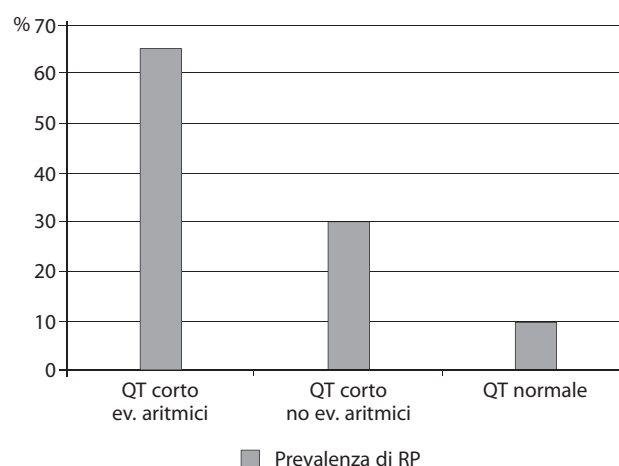


Figura 4 - Ripolarizzazione precoce e QT corto (dati elaborati da Autori)²¹.

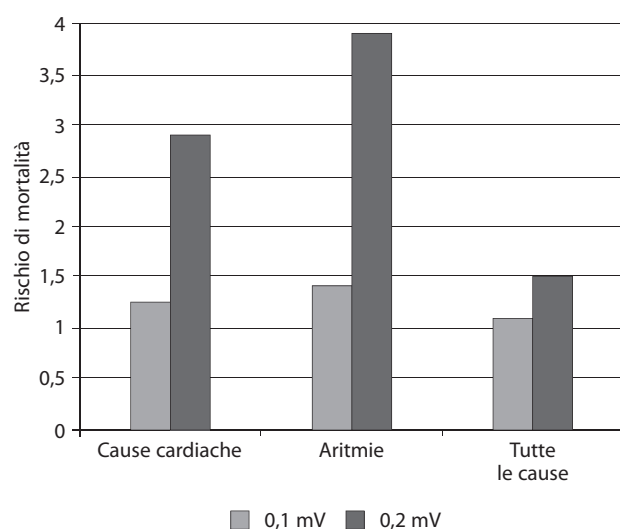


Figura 5 - Mortalità e ampiezza del sopraslivellamento di ST (dati elaborati da Tikkanen)²².

Per un sopraslivellamento di ST di 0,1 mV l'incremento di mortalità cardiaca è stato di 1,2 volte, mentre per un sopraslivellamento di 0,2 mV la mortalità aumentava a tre volte. La mortalità per cause aritmiche aumentava di 1,4 volte per sopraslivellamento di ST di 0,1 mV e di quattro volte per 0,2 mV. La mortalità per tutte le cause era rispettivamente aumentata di 1 e 1,5 volte²² (figura 5).

Un altro studio di popolazione condotto in Germania ha preso in considerazione, in un *follow-up* di 18,9 anni, 6213 soggetti, dei quali 5041 non presentavano RP, che invece era presente in 812 soggetti. Le finalità dello studio erano di valutare da una parte la prevalenza della RP nella popolazione e dall'altra la relazione tra la RP e mortalità cardiaca. La prevalenza della RP era del 13,1% (superiore a quanto segnalato in altri studi) e la mortalità per soggetti tra 35-54 anni era da 2 a 4 volte superiore rispetto a soggetti senza RP; la mortalità, inoltre, tendeva drasticamente a ridursi con l'età. La localizzazione in sede inferiore era prevalente e i maschi presentavano RP più frequentemente dei soggetti di sesso femminile²³.

Del tutto recentemente è stata valutata l'incidenza della RP sulla morte improvvisa in soggetti con sindrome coronarica acuta: 432 soggetti deceduti per morte improvvisa sono stati confrontati con 532 sog-

getti che non avevano presentato tale evento. La RP era presente per il 14,4% nel gruppo "morte improvvisa", mentre nel gruppo di controllo la presenza era del 7,9%. Sembra, secondo le conclusioni dello studio, che la RP possa aumentare la vulnerabilità ad aritmia fatale durante evento ischemico acuto²⁴.

DIAGNOSTICA, PREVENZIONE E ASPETTI TERAPEUTICI

Un corretto approccio preventivo non può non partire da un'anamnesi accurata valutando attentamente, nella storia clinica, la presenza di palpitazioni e sincope, particolarmente se quest'ultima è insorta in posizione supina o di notte.

In prevenzione primaria occorre inoltre tener presente che un sopraslivellamento di ST $\geq 0,2$ mV nelle derivazioni inferiori aumenta di circa tre volte il rischio di morte improvvisa e da un punto di vista di diagnostica strumentale, per stratificare il rischio aritmico, sembrano essere di scarsa utilità la ricerca dell'onda "T" alternante, la dispersione del QT e lo studio elettrofisiologico. L'esecuzione di ECG dinamico è invece un approccio diagnostico appropriato per valutare presenza ed eventuale complessità delle aritmie. Il test ergometrico, per la sua spiccata attivazione adrenergica, può essere utile in termini diagnostici in quanto il *pattern* di RP tende a scomparire durante fase attiva (fase di iperadrenergismo) e a ricomparire in recupero (fase di prevalenza vagale). Ovviamente è di importanza fondamentale tentare di stratificare il rischio aritmico negli atleti, tenuto conto che in soggetti a elevata *performance* atletica la presenza di RP può arrivare fino al 90% dei soggetti e che compare prevalentemente nelle derivazioni laterali. Sembra importante, come già detto, la valutazione del tratto ST che – se francamente ascendente – sembra avere carattere di benignità. Evitare trattamenti farmacologici bradicardizzanti o di tipo simpaticolitico sembra essere un elemento non trascurabile in prevenzione primaria.

In prevenzione secondaria le preliminari esperienze cliniche con chinidina sembrano promettenti, mentre i beta-agonisti sono ritenuti un trattamento utile spe-

cialmente in soggetti che presentano eventi aritmici. L'amiodarone, anche se in alcuni pazienti sembra sia stato efficace, ha dimostrato comunque un'efficacia limitata. Per soggetti resuscitati dopo evento di FVI è necessario l'impianto di ICD; inoltre in soggetti con ICD l'utilizzo di chinidina può essere indicato per prevenire eventi aritmici.

Sembra prudente consigliare a soggetti con RP

e aritmie complesse una riduzione dell'intensità di attività fisica. In fase acuta la somministrazione di isoproterenolo o l'utilizzo di un *pacing* con frequenza cardiaca compresa tra 90 e 120 battiti/m tende a sopprimere gli eventi aritmici.

In pazienti refrattari alla terapia può essere presa in considerazione l'ablazione dei foci ectopici quali possibili responsabili di incremento aritmico.

CASO CLINICO

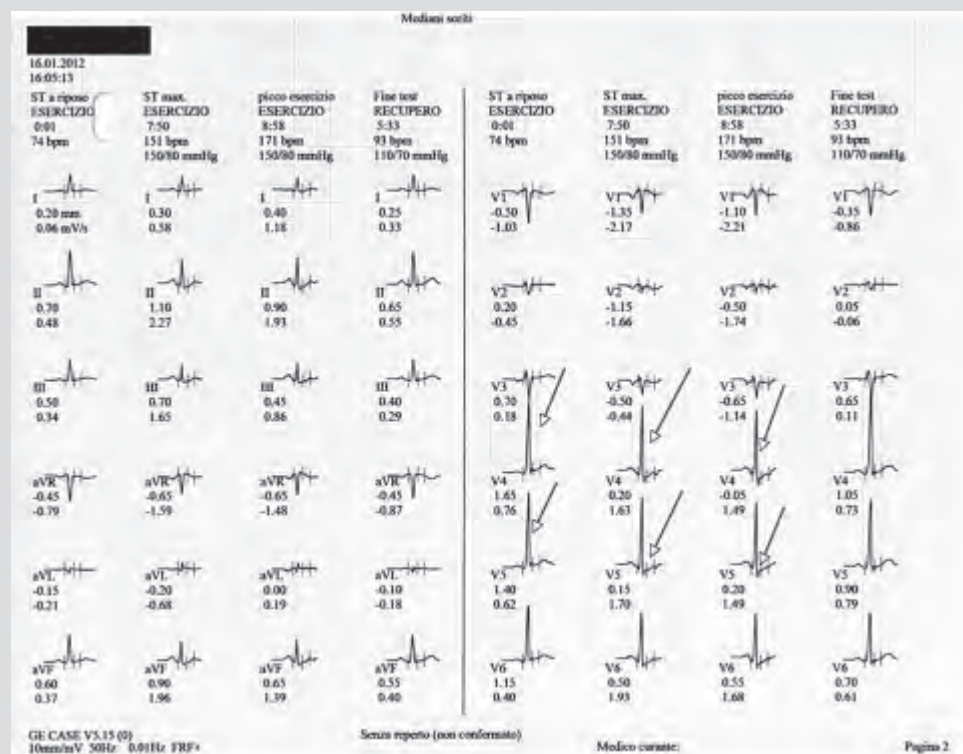
Si tratta di un soggetto di 33 anni portatore di RP e pervenuto a controllo presso la nostra struttura ospedaliera per stratificazione del rischio aritmico.

Il soggetto è completamente asintomatico, senza storia personale e familiare di sincope, aritmie o cardiopatia ischemica. Il soggetto non pratica attività agonistica, è normoteso e ha obiettività cardiologica completamente negativa.

L'ecocardiogramma è risultato nella norma ed è stata eseguita RMN per escludere la presenza di displasia aritmogena di VD (anch'essa risultata negativa.)

L'ECG a riposo, come si può vedere dal tracciato elettrocardiografico, mostra un *notching* ed ST ascendente in sede laterale che scompare durante esercizio (fase adrenergica) e ricompare in recupero (fase di prevalenza vagale). Il *pattern* elettrocardiografico sotto sforzo depone dunque per la presenza di RP, mentre l'aspetto ascendente di ST in basale sembra deporre per un quadro di benignità.

Al soggetto non è stata prescritta alcuna terapia né è stata posta alcuna limitazione; gli è stato, inoltre, consigliato controllo cardiologico con ECG basale annuale (o a comparsa di sintomatologia aritmica/sincope). Il controllo cardiologico annuale è stato consigliato per valutare la persistenza o meno della RP e per valutare la comparsa di RP anche in altre derivazioni.



CONCLUSIONI

Nei soggetti con *pattern* elettrocardiografico di RP è di assoluta importanza un'esauriente anamnesi personale e familiare particolarmente per sincope in posizione supina e per sintomatologia aritmica soggettiva. Altrettanto importante è valutare i parametri di RP: *slurring*, *notching*, entità e tipo di soprasslivellamento del tratto ST e sede elettrocardiografica.

Da un punto di diagnostica non invasiva è utile eseguire ECG dinamico (se possibile di 48 ore) e test ergometrico. È opportuna, inoltre, la rivalutazione periodica anche non in presenza di sintomi.

Nei soggetti ad alto rischio è opportuno valutare l'ipotesi di impianto di ICD ed eventuale trattamento associato con chinidina.

Bibliografia

- Noseworthy PA, Tikkanen MB, Porthan K, et al. The early repolarization pattern in the general population. Clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2284-9.
- Wellens HJ. Early repolarization revisited. *N Engl J Med* 2008; 358 (19):2063-5.
- Boineau JP. The early repolarization variant-an electrocardiographic enigma with both QRS and J-ST anomalies. *J Electrocardiol* 2007; 40(1):3.e1-10.
- Benito B, Guash E, Rivard L, Nattel S. Clinical and mechanistic issues in early repolarization of normal variants and lethal arrhythmia syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1177-86.
- Bastiaenen R, Behr E. Sudden death and ion channel disease: pathophysiology and implications for management. *Heart* 2011; 97(17):1365-72.
- Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, et al. Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2011; 123:2931-7.
- Merchant FM, Noseworthy PA, Weiner RB, Singh SM, Ruskin JN. Ability of terminal QRS notching to distinguish benign from malignant electrocardiographic form of early repolarization. *Am J Cardiol* 2009; 104 (10):1402-6.
- Spratt KA, Borans SM, Michelson EL. Early repolarization: normalization of the electrocardiogram with exercise as clinically useful diagnostic feature. *J Invasive Cardiol* 1995; 8:238-42.
- Lestsas KP, Charalampous C, Korantzopoulos P, et al. Novel indexes of heterogeneity of ventricular repolarization in subjects with early repolarization pattern. *Europace* 2012; 14:877-81.
- Uberoi A, Jain NA, Perez M, et al. Early repolarization in an ambulatory clinical population. *Circulation* 2011; 124:2208-14.
- Olson KA, Viera AJ, Soliman EZ, Crow RS, Rosamond WD. Long-term prognosis associated with J-point elevation in a large middle-aged biracial cohort: the ARIC study. *Eur Heart J* 2011; 32(24):3098-106.
- Klatsky AL, Ohem R, Cooper RA, Udaltsova N, Armstrong MA. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med* 2003; 115:171-7.
- Khran AD, Healey JS, Chauman V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation* 2009; 120:278-85.
- Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358:2016-23.
- Nam GB, Kim YH. Augmentation of J waves and electrical storm in patients with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358:2078-9.
- Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1231-7.
- Tikkanen JT, Junttila J, Anttonen O, et al. Early repolarization. Electrocardiographic phenotypes associated with favourable long-term outcome. *Circulation* 2011; 123:2666-73.
- Junttila MJ, Sager SJ, Tikkanen JT, et al. Clinical significance of variants of J-point and J-waves: early repolarization patterns and risk. *Eur Heart J* 2012; 33:2639-43.
- Nam GB, Ko HK, Kim J, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31:330-9.
- Roten L, Derval N, Sacher F, et al. Atrial premature beats attenuate electrocardiogram characteristic of inferolateral early repolarization. *Heart Rhythm* 2012 9(2):232-9.
- Watanabe H, Makijama T, Koyama T, et al. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2010; 7(5):647-52.
- Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila J, et al. Long term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361; 26:2529-37.
- Sinner MF, Reinhard W, Muller M, et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality. A population based prospective cohort study (Monica-Kora). *Plos Medicine* 2010; 7:e1000314.
- Tikkanen JT, Junttila MJ, Rainio M, et al. Association of early repolarization and sudden cardiac death during an acute coronary event. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(4):714-8.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alfio Bianchi
Ospedale "San Luca"
Istituto Auxologico Italiano, IRCCS
Milano
E-mail: alfiobianchi@tin.it

La strategia rate-control ha ancora un grande spazio nella gestione del paziente affetto da fibrillazione atriale

Rate-control strategy still takes a lot of space in patients with atrial fibrillation

Paolo Alboni, Kamal Al Yassini, Gianfranco Baggioni,
Anna Holzl, Nicola Stucci, Paola Coppola

Sezione di Cardiologia, Ospedale Privato Accreditato "Quisisana", Ferrara

Abstract

Per i pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) sono a disposizione due possibili strategie terapeutiche: strategia *rate-control*, cioè limitarsi a controllare la frequenza cardiaca con i farmaci che rallentano la conduzione nel nodo atrio-ventricolare, e strategia *rhythm-control*, cercare cioè di mantenere il ritmo sinusale utilizzando i farmaci antiaritmici (AA) o l'ablazione transcateretere. Con l'introduzione in questo ultimo decennio di nuovi trattamenti finalizzati al mantenimento del ritmo sinusale, in particolare l'ablazione transcateretere, e per lo spazio che quest'ultima ha nella letteratura corrente e nei convegni scientifici, si può avere l'impressione che la strategia *rhythm-control* abbia soppiantato quella *rate-control* e che quest'ultima possa rappresentare un sotto-trattamento, una gestione inadeguata del paziente affetto da FA.

In realtà vi sono situazioni cliniche nelle quali la strategia *rate-control* appare ancora preferibile: pazienti asintomatici o paucisintomatici; non vi è, a tal proposito, alcuna dimostrazione che né i farmaci AA né l'ablazione transcateretere possano migliorare la prognosi dei pazienti affetti da FA e pertanto non c'è nulla da offrire con la strategia *rhythm-control* a pazienti con le seguenti caratteristiche: senza (o solo lievi) sintomi; pazienti affetti da FA di lunga durata (6-12 mesi o più) nei quali i farmaci AA sono molto poco efficaci nel mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversione elettrica e non vi sono dati consistenti sull'efficacia dell'ablazione; pazienti anziani e/o affetti da importante cardiopatia sottostante, in quanto i risultati di svariati trial randomizzati non hanno evidenziato una superiorità della strategia *rhythm-control* su quella *rate-control* e non disponiamo di dati consistenti sull'efficacia dell'ablazione transcateretere in tale tipologia di pazienti. Considerando che l'età media dei soggetti con FA è di circa 75 anni e che circa il 75% dei pazienti con tale tachiaritmia ha un'età >65 anni, la strategia *rate-control* continua ad avere un grande spazio nella pratica clinica.

Parole chiave: ablazione transcateretere, farmaci antiaritmici, fibrillazione atriale

In patients with atrial fibrillation (AF) we can control heart rate with drugs slowing atrio-ventricular nodal conduction, the rate-control strategy, or try to maintain sinus rhythm with antiarrhythmic drugs or catheter ablation, the rhythm-control strategy. Recently, new treatments aiming to maintain sinus rhythm have been introduced in the clinical setting, including catheter ablation, which has a large space in the current literature and in the cardiological meetings. One can have the feeling that rhythm-control strategy made the rate-control one out-of-date and that the latter represents an under-treatment of patients with AF. Actually, rate-control strategy is still preferable in some clinical situations: asymptomatic patients (or with very light symptoms); in fact, there is no demonstration that neither antiarrhythmic drugs nor catheter ablation can improve prognosis in patients with AF; patients with long-lasting permanent AF, since antiarrhythmic drugs are nearly ineffective in maintaining sinus rhythm after electrical cardioversion in patients with this type of AF and there are no consistent data on the efficacy of catheter ablation; elderly patients and/or patients with relevant heart disease. To this regard, the results of some randomized trials showed that "rhythm-control" strategy is not superior to the "rate-control" one and there are inconsistent data on the efficacy of catheter ablation in these patients. Considering that the mean age of subjects with AF is about 75 years and that about 75% of patients with this tachyarrhythmia are aged >65 years, rate-control strategy still takes a lot of space in the clinical setting.

Key words: catheter ablation, antiarrhythmic drugs, atrial fibrillation

Per i pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) sono a disposizione due possibili strategie terapeutiche: strategia *rhythm-control*, cioè cercare di mantenere il ritmo sinusale, e strategia *rate-control*, cioè limitarsi a controllare la frequenza cardiaca (FC). Per la gestione della prima strategia è possibile utilizzare i farmaci antiaritmici (AA) (flecainide, propafenone, disopiramide, amiodarone, sotalolo, dronedarone) o l'ablazione transcateretere, che consiste principalmente nell'isolamento elettrico delle vene polmonari; per la gestione della seconda, invece, è possibile servirsi di farmaci che rallentano la conduzione nel nodo atrio-ventricolare (A-V) (betabloccanti, digitale, calcioantagonisti non diidropiridinici quali verapamil e diltiazem). Se tali farmaci non riescono a rallentare la FC, è possibile utilizzare la procedura *ablate & pace*, che rappresenta pertanto un trattamento *rate-control* in seconda battuta.

In quest'ultimo decennio sono stati introdotti nuovi trattamenti finalizzati al mantenimento del ritmo sinusale: un nuovo farmaco antiaritmico, il dronedarone, il trattamento *pill-in-the-pocket*¹ e soprattutto l'ablazione transcateretere. L'impressione che si può avere dai programmi dei congressi scientifici e dei corsi di aggiornamento è che la strategia *rhythm-control* abbia soppiantato quella *rate-control* e che quest'ultima possa rappresentare un sotto-trattamento, una gestione inadeguata del paziente affetto da FA, considerando l'armamentario terapeutico attualmente disponibile. Come è sempre successo, le novità hanno un grande spazio nei corsi di aggiornamento, ma è anche noto che un'impostazione sbilanciata dell'aggiornamento può tradursi in una mancanza di equilibrio nelle scelte terapeutiche.

Nella presente rassegna vengono discusse quelle situazioni cliniche nelle quali una strategia *rate-control* appare ancora preferibile. Prima di entrare nei dettagli occorre una premessa di carattere generale. In medicina qualsiasi trattamento può avere due finalità: migliorare la qualità di vita, riducendo i sintomi, o migliorare la prognosi, prolungando la sopravvivenza, riducendo l'incidenza di grossi eventi (infarto miocardico, ictus cerebrale eccetera). Non esiste sul versante clinico una terza finalità. Al momento non vi è alcuna dimostrazione che la strategia *rhythm-control*, utilizzando sia i farmaci AA sia l'ablazione transcateretere, sia in grado di miglio-

rare la prognosi dei pazienti affetti da FA, riducendo la mortalità e l'incidenza di grossi eventi. Solo la warfarina, con il suo effetto antitrombotico, è in grado di ridurre l'incidenza dell'ictus cerebrale e, pur in presenza di alcuni dati contrastanti, anche della mortalità, ma le indicazioni alla somministrazione di tale farmaco sono le stesse, indipendentemente dalla strategia utilizzata (*rate-* o *rhythm-control*). Un trattamento finalizzato al mantenimento del ritmo sinusale è pertanto solo sintomatico, potendo incidere unicamente sulla qualità di vita. Di conseguenza, la scelta della strategia terapeutica si basa sull'entità dei sintomi e sui risultati terapeutici ottenuti nei vari sottogruppi di pazienti affetti da FA, senza alcuna pretesa di bucare il muro prognostico.

STRATEGIA RATE-CONTROL

I pazienti nei quali la strategia *rate-control* appare ancora preferibile sono soggetti asintomatici o paucisintomatici, soggetti affetti da lungo tempo da FA, soggetti anziani e soggetti con importante cardiopatia sottostante.

Pazienti sintomatici o paucisintomatici

Per i motivi sopra riferiti – cioè che la strategia *rhythm-control* non è in grado di migliorare la prognosi nei pazienti affetti da FA – ai soggetti asintomatici non v'è nulla da offrire con tale strategia se non effetti collaterali da farmaci AA o complicanze, a volte gravi, da procedura ablativa. Relativamente ai pazienti paucisintomatici, l'esperienza clinica insegna che, nella quasi totalità dei casi, la sensazione di battito irregolare tende a scomparire nel tempo. Nei pazienti asintomatici e paucisintomatici la strategia *rate-control* appare pertanto quella preferibile. Vi possono essere come sempre eccezioni, per esempio soggetti che non avvertono il cardiopalmo, ma sono fortemente condizionati da un punto di vista psicologico dalla presenza della tachiaritmia e ciò incide sulla loro qualità di vita. In tale evenienza può trovare indicazione un tentativo di mantenimento del ritmo sinusale.

Pazienti affetti da FA di lunga durata

Negli anni Ottanta-Novanta sono stati pubblicati svariati studi nei quali è emerso che pazienti affetti da FA di lunga durata (6-12 mesi o più), se sottoposti a *DC-shock*, possono essere convertiti a ritmo sinusale, ma le probabilità che tale ritmo sia ancora presente dopo un anno sono soltanto del 10-20%, pur con la somministrazione di farmaci AA. Si è di fronte pertanto a un insuccesso e la strategia *rate-control* appare quella preferibile. Per quanto riguarda l'altro trattamento disponibile ai fini del mantenimento del ritmo sinusale, cioè l'ablazione transcatetere, non vi sono al momento dati consistenti sull'efficacia di tale procedura in pazienti con FA di lunga durata. A tal proposito, nelle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia² il livello di evidenza scientifica sull'efficacia dell'ablazione nei pazienti con *long-lasting persistent atrial fibrillation* è stato definito di tipo C, il che significa assenza di dati con un minimo di consistenza.

Pazienti anziani e/o con importante cardiopatia

Sono stati pubblicati sei studi randomizzati nei quali la strategia *rhythm-control* è stata confrontata con quella *rate-control* in pazienti con FA³⁻⁸. In cinque di questi, il PIAF³, il RACE⁴, l'AFFIRM⁵, lo STAF⁶ e l'HOT CAFE⁷, sono stati inclusi pazienti con un quadro clinico

molto variegato, mentre nell'altro, l'AF-CHF⁸, soltanto pazienti con scompenso cardiaco. L'*end-point* primario era diverso nei vari *trial* (tabella 1), ma nonostante differenze nel disegno dello studio, la conclusione di tutti questi *trial* è stata che la strategia *rhythm-control* non è superiore a quella *rate-control* relativamente agli *end-point* predefiniti. Va tuttavia rilevato che in tali studi erano esclusi soggetti fortemente sintomatici nonostante il controllo della FC. Il *trial* di gran lunga più consistente da un punto di vista casistico è l'AFFIRM⁵, nel quale sono stati randomizzati alle due strategie oltre 4000 pazienti affetti da FA. L'età media era 70 anni e la quasi totalità di questi soggetti era affetto da una cardiopatia organica. Dopo un *follow-up* medio di 3,5 anni la prevalenza di pazienti in ritmo sinusale era significativamente più alta nel gruppo *rhythm-control* (62 vs 34%), ma nonostante questo emergeva in tale gruppo un *trend* per una più alta mortalità ($p = 0,08$), che si realizzava esclusivamente nei pazienti anziani (>65 anni). Verosimilmente in questi pazienti i farmaci AA hanno effetti più tossici, sia cardiaci sia extracardiaci⁹. L'incidenza di ictus ischemico o emorragico e di infarto miocardico era simile nei due gruppi, mentre i ricoveri ospedalieri durante il periodo di osservazione erano più frequenti nel gruppo *rhythm-control*, in rapporto prevalentemente alle recidive di FA. La qualità di vita, valutata con appositi questionari, non differiva fra i due gruppi in quanto vi era un miglioramento con entrambe le strategie terapeutiche e l'entità di tale miglioramento era quantitativamente simile. Nello studio AF-CHF⁸, pubblicato recentemente, nel quale

Tabella 1 - Studi nei quali sono state confrontate con disegno randomizzato le strategie *rate-control* e *rhythm-control* in pazienti affetti da fibrillazione atriale

Trial	Pazienti (n.)	Età media (a)	Follow-up (a)	End-point primario	Significatività statistica
PIAF ³	252	61	1	Qualità di vita	No
RACE ⁴	522	68	2,3	Composito	No
AFFIRM ⁵	4060	70	3,5	Mortalità totale	No
STAF ⁶	200	66	1,6	Composito	No
HOT CAFE ⁷	205	61	1,7	Composito	No
AF-CHF ⁸	1376	66	1	Mortalità cardiovascolare	No

oltre 1000 pazienti affetti da FA e scompenso cardiaco sono stati randomizzati alle due strategie terapeutiche, i risultati erano simili a quelli degli studi precedenti. Infatti, la mortalità cardiovascolare, che rappresentava l'*end-point* primario, non differiva fra i due gruppi e non differivano neppure gli *end-point* secondari (mortalità totale, ictus cerebrale, peggioramento dello scompenso cardiaco, qualità di vita). In una metanalisi¹⁰ che includeva cinque di questi studi i risultati erano gli stessi. In soggetti anziani e/o affetti da cardiopatia organica sottostante, la strategia *rhythm-control* con l'utilizzo dei farmaci AA non appare pertanto superiore a quella *rate-control* per quanto riguarda l'incidenza di mortalità, di eventi cardiovascolari e la qualità di vita e la strategia *rate-control* appare di massima quella preferibile in questi pazienti. Questa conclusione non ha valore per i soggetti fortemente sintomatici nonostante il rallentamento della FC, rappresentati in gran parte da soggetti giovani, e per i pazienti nei quali lo scompenso cardiaco è chiaramente precipitato da un accesso di FA.

Strategia rhythm-control con l'utilizzo dell'ablazione transcateretere

Come sopra riferito, disponiamo di un'altra arma terapeutica finalizzata al mantenimento del ritmo sinusale, rappresentata dall'ablazione transcateretere, che è stata introdotta nella pratica clinica circa dieci anni fa e ha un grande spazio nella letteratura corrente. Sono stati pubblicati fino a ora sette *trial*¹¹⁻¹⁷ (tabella 2) nei quali pazienti affetti da FA sono stati randomizzati ad ablazione *versus* farmaci AA; in cinque di questi studi sono stati arruolati pazienti affetti da FA refrattaria a tali farmaci¹¹⁻¹⁵, mentre in due i pazienti sono stati randomizzati ai due trattamenti in prima battuta¹⁶⁻¹⁷. È emersa una superiorità dell'ablazione transcateretere sui farmaci AA per quanto riguarda l'incidenza delle recidive tachiaritmiche, ma occorre analizzare la tipologia dei pazienti arruolati. Anzitutto, la durata del *follow-up* è breve, circa un anno in quasi tutti gli studi, e si sa ben poco sugli effetti a lungo termine della procedura ablativa; ciò rappresenta un limite

in quanto è ben noto che il substrato patologico della FA ha un andamento evolutivo. Tuttavia il dato più interessante è l'età dei pazienti arruolati che, come evidente nella tabella 2, oscilla in gran parte fra 50 e 60 anni; si tratta pertanto di soggetti relativamente giovani, considerando che l'età media dei pazienti con FA è di circa 75 anni¹⁸. Inoltre, circa l'80% dei pazienti arruolati non aveva una cardiopatia sottostante o aveva solo una cardiopatia lieve e la prevalenza di comorbidità era molto bassa. Sulla base di questi dati si può ragionevolmente dedurre che l'ablazione transcateretere appare efficace in soggetti relativamente giovani e senza un'importante cardiopatia sottostante. A tal proposito sono stati pubblicati alcuni studi sugli effetti dell'ablazione in soggetti anziani (>65 anni) con risultati incoraggianti, ma si tratta di studi retrospettivi e condotti su poche decine di pazienti¹⁹⁻²². Al momento, non si dispone pertanto di dati con una consistenza tale da poter porre indicazione all'ablazione transcateretere nei pazienti anziani.

Nella tabella 3 vengono riportati gli studi nei quali l'efficacia dell'ablazione è stata indagata in pazienti affetti da FA e cardiopatia severa e cioè con disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco²³⁻²⁸. I risultati di questi studi appaiono incoraggianti, pur se non omogenei, ma, come per i *trial* sopra riferiti, il *follow-up* è breve, circa un anno, e, soprattutto, sono stati arruolati soltanto pazienti relativamente giovani, con un'età compresa fra 50 e 60 anni. L'ablazione transcateretere rappresenta un progresso nel trattamento della FA, ma sulla base dei dati attualmente disponibili non può rappresentare un'indicazione nella pratica clinica quotidiana nei pazienti anziani e/o con importante cardiopatia.

In conclusione, questi dati suggeriscono che in pazienti asintomatici o paucisintomatici, in pazienti affetti da lungo tempo da FA e in pazienti anziani e/o con importante cardiopatia sottostante, la strategia *rate-control* rappresenta di massima la tecnica terapeutica più adeguata e non una sotto-gestione del paziente. Tale strategia ha ancora uno spazio enorme nella pratica clinica in quanto circa il 75% dei pazienti con FA ha un'età maggiore a 65 anni¹⁸ e tale percentuale è destinata ad aumentare. Grandi *trial* ancora in corso,

Tabella 2 - Fibrillazione atriale: studi nei quali i pazienti sono stati randomizzati ai due trattamenti *rhythm-control*. Farmaci antiaritmici vs ablazione transcateretere

Autore	Pazienti (n.)	Età media (a)	Follow-up (a)
Pappone C ¹¹	198	56	1
Stabile G ¹²	137	62	1
Jais P ¹³	112	51	1
Forleo GB ¹⁴	70	63	1
Wilber DJ ¹⁵	167	55	0,7
Wazni OM ¹⁶	70	53	1
Pappone C ¹⁷	198	56	4

quali il CABANA, l'EAST e il CASTLE-AF, dovrebbero chiarire se l'ablazione transcateretere possa rappresentare un'indicazione anche nei pazienti anziani e/o con importante cardiopatia e, soprattutto, se sia in grado di incidere sulla prognosi.

QUAL È LA FC TARGET CON LA STRATEGIA RATE-CONTROL?

In pazienti affetti da FA la frequenza cardiaca (FC) può essere rallentata con i betabloccanti, la digitale e i calcioantagonisti non diidropiridinici. Un aspetto molto dibattuto è la *FC target* qualora si utilizzi la strategia *rate-control*. Il valore ottimale della FC in corso di FA non è mai stato definito anche perché, molto verosimilmente, varia da soggetto a soggetto. Per esempio, in pazienti che presentano insufficienza aortica o insufficienza mitralica sono opportune FC più elevate, mentre in pazienti affetti da cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco FC più basse. Si è ritenuto per molto tempo che in un paziente affetto da FA la FC dovesse essere simile, o solo leggermente più alta rispetto a quella osservata in ritmo sinusale. Vi è stato per molti anni un consenso, sulla base del buon senso clinico, circa il fatto che nella gran parte dei pazienti affetti da FA la FC dovesse oscillare fra 60 e 80 battiti/minuto a riposo e fra 90 e 110 battiti/

Tabella 3 - Fibrillazione atriale e sottostante cardiopatia severa*: studi nei quali è stata indagata l'efficacia dell'ablazione transcateretere

Autore	Pazienti (n.)	Età media (a)	Follow-up (a)
Chen MS ²³	94	57	1,2
Hsu LF ²⁴	58	56	1
Tondo C ²⁵	40	57	1,2
Gentlesk PJ ²⁶	67	54	0,5
Lutowski BA ²⁷	18	56	0,5
De Potter T ²⁸	36	52	1.3

* Disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco

minuto durante sforzi di moderata entità. Due anni fa il gruppo di Amsterdam ha pubblicato uno studio, il RACE II²⁹, nel quale oltre 600 pazienti affetti da FA permanente sono stati randomizzati a una strategia di controllo lieve della FC (<110 battiti/minuto a riposo) o di controllo più stretto (<80 battiti/minuto a riposo). L'*end-point* primario dello studio era costituito da un composito di mortalità cardiovascolare, ictus cerebrale, embolie sistemiche, emorragie, eventi aritmici gravi e ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco. Durante un *follow-up* medio di due anni e mezzo non è emersa alcuna differenza significativa fra i due gruppi relativamente all'*end-point* primario e neppure la qualità di vita (*end-point* secondario) è risultata diversa. Gli Autori concludono che nei pazienti con FA permanente un controllo lieve della FC (<110 battiti/minuto) è altrettanto efficace di un controllo più stretto della stessa, più facile da conseguire e pertanto preferibile. Questi risultati hanno avuto un impatto anche sulle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia², ma non sono mancate le critiche in svariati editoriali e in convegni scientifici. Anzitutto lascia perplessi la composizione dell'*end-point* primario in quanto non appaiono esservi concreti presupposti affinché eventi quali l'ictus, le embolie sistemiche e le emorragie presentino una diversa incidenza con un controllo più o meno stretto della FC. Infatti in studi precedentemente condotti in pazienti affetti da FA

permanente non è mai emerso che valori alti o bassi della FC potessero rappresentare un predittore di tali eventi³⁰. Di conseguenza, se alcuni componenti di un *end-point* composito non presentano validi presupposti per diversificare in termini di incidenza è più difficile che il raggiungimento dell'*end-point* primario sia diverso nei due gruppi. Il risultato più sorprendente dello studio RACE II è che più contrasta con l'impressione clinica è che con un buon controllo della FC non è stato osservato né un miglioramento dei sintomi né una ridotta incidenza di scompenso cardiaco. In realtà, sintomi quali il cardiopalmo tachicardico sono stati indagati in termini dicotomici (presente/assente) e non in termini quantitativi utilizzando un apposito questionario. A tal proposito l'esperienza clinica insegna che un buon controllo della FC riduce tali sintomi, ma raramente li abolisce; tuttavia, anche una sola riduzione di questi può rappresentare un risultato clinico accettabile. L'aspetto più discutibile di questo studio è la durata del *follow-up* che è soltanto di due anni e mezzo. È stato ampiamente dimostrato che nei soggetti in ritmo sinusale una FC elevata rappresenta nel lungo periodo (almeno un decennio) un fattore indipendente di rischio di mortalità e di eventi cardiovascolari, inclusa la comparsa di una tachicardiomiopatia. L'impatto prognostico della FC non è stato indagato, a nostra conoscenza, nei pazienti affetti da FA permanente, ma è altamente probabile che tale impatto sia il medesimo. Lo studio RACE II non dà una risposta a questo quesito per la brevità del *follow-up*.

In questo momento regna la massima confusione sulla FC *target* nei pazienti con FA permanente e nessuno può trarre conclusioni certe. Noi riteniamo che sulla base delle conoscenze attuali³¹, una FC a riposo compresa fra 60 e 80 battiti/minuto possa rappresentare un *target* accettabile in gran parte dei pazienti. Tuttavia i risultati dello studio RACE II qualcosa hanno insegnato e cioè che non è necessario l'accanimento per ottenere una FC <80 battiti/minuto; se per esempio il raggiungimento di tale *target* comporta la comparsa di prolungate pause cardiache o di sintomi da bradiaritmia che richiedano l'impianto di un *pacemaker*, appare più opportuno ridurre la dose dei farmaci ad

azione sul nodo A-V, soprassedendo all'impianto del dispositivo.

Bibliografia

1. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351:2384-91.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip G YH, 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.
3. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:1789-94.
4. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-40.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33.
6. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1690-6.
7. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126:476-86.
8. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667-77.
9. 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.
10. Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Dello Russo A, Bellocchi F, Crea F. Rate-control vs rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2005; 26:2000-6.
11. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2340-7.
12. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (catheter ablation for the cure of atrial fibrillation study). *Eur Heart J* 2006; 27:216-21.
13. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118:2498-505.
14. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:22-8.
15. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:333-40.
16. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:2634-40.

17. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:808-14.
18. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27:949-53.
19. Corrado A, Potel D, Riedelbauchova L, et al. Efficacy, safety and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:807-11.
20. Zado E, Callans DJ, Riley M, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:621-6.
21. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octuagenarians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33:146-52.
22. Haegeli IM, Duru F, Luscher TF. Moderne technologien in der ablation des vorhofflimmerns. *Cardiovasc Med* 2010; 13:272-80.
23. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1004-9.
24. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:2373-83.
25. Tondo C, Mantica M, Russo G, et al. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:962-70.
26. Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:9-14.
27. Lutomsky BA, Rostock T, Koops A, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging. *Europace* 2008; 10:593-9.
28. De Potter T, Berruezo A, Mont L, et al. Left ventricular systolic dysfunction by itself does not influence outcome of atrial fibrillation ablation. *Europace* 2010; 12:24-9.
29. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1363-73.
30. Disertori M, Alboni P. Lo studio RACE II. *G Ital Cardiol* 2010; 11:795-9.
31. Alboni P, Gianfranchi L, Fucà G, Pacchioni F, Corbucci G. Rate-control of atrial fibrillation: by how much should the ventricular rate be lowered? In: Raviele A. *Cardiac Arrhythmias*. Milan: Springer-Verlag 2004: 99-105.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA:

Paolo Alboni
 Ospedale Privato Accreditato "Quisisana"
 Viale Cavour 128
 44121 Ferrara
 Tel.: 0532 207622
 Fax: 0532 202646
 E-mail: alboni.cardiologia@gmail.com

Le crisi ipertensive in Pronto soccorso: sappiamo davvero di cosa stiamo parlando?

*Hypertensive crisis in Emergency room:
do we know what we are talking about?*

Antonio Ferrero¹, Maria Teresa Spinnler¹,
Federico Passet¹

¹SC Cardiologia ASL TO5 Moncalieri (TO)

Abstract

Le crisi ipertensive (CI) vengono variamente definite, per esempio come “condizioni caratterizzate da improvviso rialzo pressorio di entità e durata variabile, con o senza danno d’organo associato”. In questa ambigua definizione vengono comprese entità molto diverse per gravità e quadro clinico; inoltre, il rapporto di causa-effetto che lega il rialzo pressorio, i sintomi e il danno d’organo è perlomeno controverso. Spesso il paziente e il medico tendono a sopravvalutare i possibili pericoli legati al rialzo pressorio occasionale, magari scatenato da situazioni ambientali di allarme o dalla semplice “ansia per la pressione”, mentre viene trascurato il reale pericolo di un cattivo controllo pressorio nel tempo. Questo conduce a una cattiva gestione del problema ipertensione sia in acuto sia in cronico.

Parole chiave: crisi ipertensiva, ipertensione

Hypertensive crises (HC) are defined in various way, such as a “condition characterized by sudden rise in blood pressure of varying magnitude and duration, with or without target organ damage”. In this ambiguous definition are very different entities including the clinical severity and also the relationship of cause and effect that links the rise in blood pressure, symptoms and the damage of body are at least controversial. Furthermore, often the patient and the physician tend to overestimate the possible dangers of occasional rise in blood pressure maybe triggered by environmental conditions or by simple “anxiety for the pressure”, while it is neglected the real danger of a poor blood pressure control over time. This leads to unsatisfying management of hypertension problem, both acute and chronic.

Key words: hypertensive crisis, hypertension

Una sera di luglio il signor Mario aveva mal di testa, si misurò la pressione e la trovò alta. “Ho mal di testa perché ho la pressione alta”, pensò Mario; andò al Pronto soccorso e gli fecero scendere la pressione. Qualche sera dopo l’Italia vinse i Mondiali all’ultimo calcio di rigore. Mario esultava e si sentiva sottosopra, misurò la pressione e la trovò alta: “Abbiamo vinto i Mondiali perché ho la pressione alta”, pensò Mario; andò al Pronto soccorso e lo fecero visitare da uno psichiatra...

L’ipertensione arteriosa (IA) è un fattore di rischio cardiovascolare che, secondo i dati della letteratura, colpisce in Italia il 28% della popolazione¹. In questo

contesto sono sempre più frequenti i casi di pazienti che si rivolgono alle strutture sanitarie a causa di situazioni genericamente definite come “crisi ipertensiva”.

Talora questa dicitura, peraltro codificata fra i “problemi prioritari” identificabili a livello di triage, è impiegata da sola, altre volte è associata ad altre e diverse condizioni cliniche, a sottolineare il legame in teoria presente fra gli eventi (per esempio: edema polmonare in crisi ipertensiva).

In realtà la definizione di crisi ipertensiva è piuttosto aleatoria, le linee guida 2007 della Società Europea di Cardiologia² non definiscono in modo specifico né le crisi ipertensive né eventuali valori di riferimento;

Tabella 1 - Crisi ipertensive: classificazione del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (2003)

EMERGENZE IPERTENSIVE	URGENZE IPERTENSIVE
• Encefalopatia ipertensiva • Ipertensione arteriosa associata a scompenso cardiaco • Ipertensione arteriosa associata a infarto del miocardio • Ipertensione arteriosa associata ad angina instabile • Ipertensione arteriosa associata a dissecazione aortica • Ipertensione grave associata a emorragia subaracnoidea o a evento cerebrovascolare • Crisi ipertensive da feocromocitoma • Uso di anfetamine, LSD, cocaina, ecstasy • Ipertensione perioperatoria • Eclampsia • Epistassi arteriosa	• Ipertensione severa sintomatica • Ipertensione accelerata/maligna • Ipertensione perioperatoria • Preeclampsia

la classificazione del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (2003) definisce e distingue le emergenze ipertensive dalle urgenze ipertensive in base alla presenza di danno d'organo acuto, caratteristico delle emergenze ipertensive³, o di minaccia di danno d'organo, caratteristico delle urgenze ipertensive (tabella 1).

Infatti, nelle urgenze il rialzo pressorio non è associato a danno d'organo acuto, ma a condizioni cliniche di potenziale rischio associate o concomitanti, nelle quali non necessariamente l'incremento pressorio è la causa principale del quadro clinico³. Nella generica espressione "crisi ipertensive" viene poi compresa una serie di condizioni definite da alcuni Autori pseudourgenze ipertensive⁴, caratterizzate da semplice rialzo pressorio senza segni, sintomi o condizioni cliniche di reale allarme (tabella 2).

È bene osservare che la stessa classificazione delle tre entità sopradescritte varia sensibilmente secondo l'Autore o le linee guida consultate²⁻⁷. Inoltre, inserendo su un qualsiasi motore di ricerca *on-line* le parole chiave "crisi ipertensiva" e "definizione" compaiono – in meno di un terzo di secondo – circa 50.000 risultati, non esattamente concordanti nei contenuti e caratterizzati da una notevole sovrapposizione fra i concetti di "crisi", "urgenza" ed "emergenza".

In ogni caso si ritiene che nelle emergenze ipertensive l'intervento terapeutico debba essere tempestivo

con riduzione controllata dei valori pressori, mentre nell'urgenza ipertensiva la riduzione della pressione arteriosa possa avvenire più gradualmente (ore-giorni)⁸⁻¹⁰. Nelle pseudourgenze ipertensive, infine, il paziente presenta valori pressori aumentati e sintomi o segni solo apparentemente riferibili al rialzo pressorio; in questi casi la terapia farmacologica in acuto è inutile e talvolta addirittura dannosa¹¹⁻¹².

CAMPIONE DI STUDIO

Dati epidemiologici italiani mostrano che le crisi ipertensive, o meglio i pazienti cui viene attribuita questa generica diagnosi, rappresentano il 3% dei passaggi in Pronto soccorso e il 27,5% delle urgenze mediche¹³. Ci si è, perciò, proposti di valutare la tipologia di pazienti che si è presentata in DEA per questa condizione: a questo scopo sono stati raccolti, previa autorizzazione della Direzione Sanitaria e del Comitato Etico, dati delle cartelle cliniche relative a 110 pazienti che di sono presentati (spontaneamente

Tabella 2 - Pseudourgenze ipertensive

- Ipertensione severa asintomatica
- Attacco di panico con stato iperadrenergico
- Sindrome da sospensione dell'alcol
- Epistassi venosa con reazione d'allarme al sanguinamento

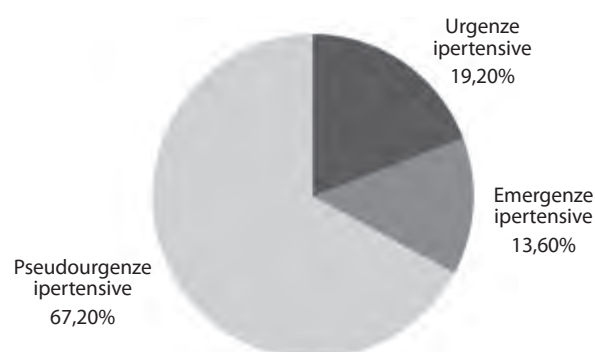


Figura 1 - Crisi ipertensive: casistica dello studio.

o inviati da operatori sanitari) al Pronto soccorso del nostro presidio ospedaliero per riscontro di valori pressori elevati con o senza sintomi associati e identificati dal soggetto inviante (medico curante, 118 o guardia medica, farmacista) o dall'infermiere di *triage* come affetti da "crisi ipertensiva", intesa come problema prioritario o associato (secondo le già descritte modalità di classificazione e definizione del DEA a cui ci si riferisce in questo studio).

ANALISI

In un periodo di dieci giorni sono state selezionate le cartelle di 58 soggetti di sesso maschile e 52 di sesso femminile, età media $63,15 \pm 17,72$ (range 24-93) anni. La casistica è stata rappresentata nella figura 1.

Come si può osservare, la maggioranza assoluta dei pazienti è risultata affetta da pseudourgenze

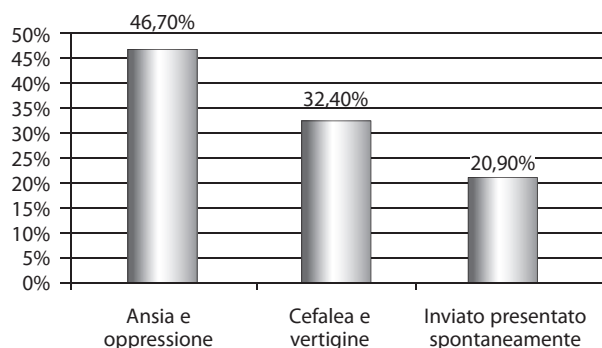


Figura 2 - Pseudourgenze ipertensive in DEA: tipologia di pazienti e relativa sintomatologia.

ipertensive (67,2%): questi soggetti non presentavano sintomi o segni di danno d'organo acuto, né condizioni cliniche associate potenzialmente pericolose. In questo sottogruppo la sintomatologia riferita più di frequente era una sensazione di "ansia e oppressione toracica", lamentata nel 46,7% dei casi, seguita da "cefalea-cerchio alla testa-vertigine" nel 32,4% dei casi, mentre il rimanente 20,9% dei pazienti era stato inviato in DEA o vi si è presentato spontaneamente per il semplice rilievo di pressione arteriosa (PA) elevata, in assenza di qualsivoglia sintomo (figura 2).

La pressione sistolica (PAS) in questo gruppo di pazienti è stata pari a $154,11 \pm 15,4$ mmHg, la pressione diastolica (PAD) pari a $89,15 \pm 11,15$ mmHg.

Le urgenze ipertensive sono state rappresentate nel 71,5% da casi d'ipertensione severa mal controllata, nel 23,8% da crisi ipertensiva con associata tachiaritmia atriale. Si è altresì registrato un caso d'ipertensione in gravidanza, con segni di preeclampsia (figura 3).

La PAS in questo gruppo di pazienti è stata pari a $177,42 \pm 24,17$ mmHg, la PAD pari a $97,65 \pm 13,71$ mmHg.

Le emergenze ipertensive sono state rappresentate da pressione elevata associata a: episodi ischemici cerebrali nel 40% dei casi; edema polmonare acuto nel 26,7% dei casi; sindrome coronarica acuta nel 20% dei casi; ictus emorragico nel 13,3% dei casi (figura 4).

La PAS in questo gruppo di pazienti è stata pari a $166,33 \pm 17,88$ mmHg, la PAD pari a $94,67 \pm 13,29$ mmHg.

È possibile dimostrare che non esiste differenza statisticamente significativa tra i valori di PA sistolica

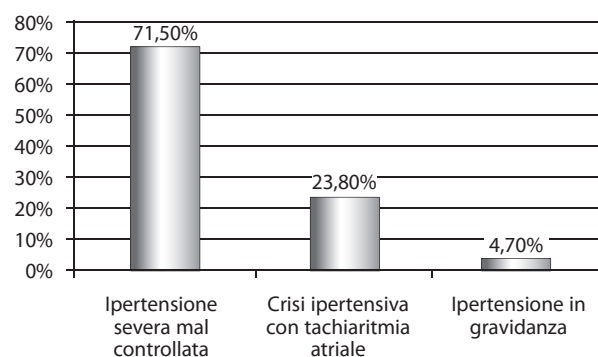


Figura 3 - Urgenze ipertensive: tipologie di pazienti e relativa sintomatologia.

e diastolica rilevati nei pazienti con diagnosi di emergenza ipertensiva *versus* quelli con diagnosi di urgenza ipertensiva (rispettivamente $p = 0,14$ e $p = 0,51$). Se però si considerano i pazienti con diagnosi finale di pseudourgenza ipertensiva e si confrontano i valori medi di PAS e PAD con quelli dei pazienti affetti da emergenza e urgenza ipertensiva, la differenza è significativa per i valori sia di PAS ($p < 0,001$) sia di PAD ($p = 0,005$). Si può quindi evidenziare come i valori di PA sistolica e diastolica non sembrano essere una discriminante fra le emergenze e le urgenze ipertensive, mentre lo sono fra queste due entità cliniche e le pseudourgenze ipertensive.

Un dato a nostro avviso importante consiste nella netta prevalenza di pazienti che si presentano in DEA per “crisi ipertensiva” manifestando, come unico elemento clinico, il semplice rialzo pressorio, senza sintomi specifici di accompagnamento, suggestivi per danno d'organo acuto; è interessante notare come i valori medi di PAS e PAD di questi soggetti (PAS $154,11 \pm 15,4$ mmHg, PAD $89,15 \pm 11,15$ mmHg) siano appena al di sopra dei valori definiti normali come limite superiore dalle linee guida.

Un altro dato interessante riguarda l'elevatissima prevalenza di ipertensione severa mal controllata, ossia spesso mal trattata, fra le cause di urgenza ipertensiva (71,5%). Per quanto riguarda le emergenze ipertensive, più della metà dei casi è stata rappresentata da crisi ipertensive complicate da danno d'organo acuto cerebrovascolare (TIA/ictus ischemico 40%; ictus emorragico 13,3%), un quarto circa dei pazienti (26,7%) ha associato al rialzo acuto pressorio un quadro di edema polmonare. Il 20% delle emergenze ipertensive è rappresentato da quadri di ischemia cardiaca acuta (angina instabile, infarto miocardico) con PA elevata.

I pazienti con danno d'organo cerebrale sono stati valutati e trattati dall'internista e dal neurologo presso la *Stroke Unit* del nostro PO: i pazienti con scompenso cardiaco acuto, una volta stabilizzati con trattamento medico e supporto ventilatorio, sono stati trasferiti alla UTIC; i pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto sono stati sottoposti – secondo le modalità e i tempi imposti dalle linee guida e dal quadro clinico – a indagine coronarografica e a rivascolarizzazione.

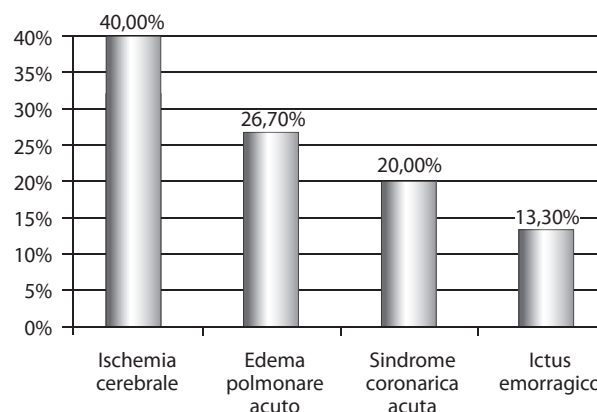


Figura 4 - Emergenze ipertensive: sintomi associati alla pressione elevata.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il termine “crisi ipertensiva” è vago ed elusivo e proprio per questo viene utilizzato in modo approssimativo; questa etichetta viene infatti applicata, nella pratica clinica e in letteratura, in modo indistinto, comprendendo entità cliniche molto differenti come quadro clinico e gravità. Esempi di questa ambiguità vengono messi in evidenza anche dalla letteratura più autorevole e recente¹⁴⁻¹⁵, ove emerge la difficoltà, già descritta all'inizio, di mantenere distinte la categoria “crisi ipertensiva” da quelle di “urgenza” ed “emergenza ipertensiva”. Inoltre, anche all'interno di questi due insiemi meglio definiti, vengono inserite condizioni diverse secondo la classificazione, revisione o linea guida consultata. E se è abbastanza chiaro cosa s'intende per emergenza ipertensiva, grazie alla discriminante della presenza di danno d'organo acuto, le cose si complicano assai nell'ordinare e qualificare le urgenze ipertensive e nel distinguere queste dalle pseudourgenze ipertensive caratterizzate, in sostanza, da semplice rialzo pressorio senza danno d'organo, né sintomi a esso attribuibili. Le pseudourgenze sono anzi evenienze nelle quali si ritiene che siano i sintomi (cefalea, epistassi, ansia) a causare il rialzo pressorio e non il contrario.

Sembra lecito chiedersi se e quanto il rapporto fra rialzo pressorio e sintomi (nell'urgenza) o danno d'organo (nell'emergenza) sia certo e unidirezionale. Ammettendo che la reazione di allarme scatenata

dall'epistassi o dalla cefalea possa provocare il rialzo pressorio, è altrettanto possibile immaginare che un paziente con cardiopalmo sintomatico (nella nostra piccola casistica quasi il 24% delle urgenze ipertensive) possa presentare rialzo pressorio come effetto e non come causa del quadro. Lo stesso ragionamento è applicabile, persino con maggior forza, nel caso di pazienti con sintomi di ictus o di ischemia miocardica. L'unico caso in cui il rapporto di causa-effetto pare più convincente dal punto di vista fisiopatologico è quello rappresentato dall'edema polmonare, secondo il classico schema rappresentato da rialzo improvviso e rapido del postcarico tale da determinare, specie in condizioni di alterata funzione sistolica e/o diastolica, scompenso cardiaco acuto. Cionondimeno, anche nella limitata osservazione che si sta discutendo si può constatare come la definizione "crisi ipertensiva" venga impiegata per definire la maggioranza dei casi di rialzo pressorio *sine* materia, ma venga anche associata, in modo probabilmente arbitrario, ad altre condizioni in cui il rialzo pressorio è collegato a un quadro clinico allarmante, ma in cui il rapporto di causa-effetto è, a nostro avviso, tutt'altro che inequivocabile. Tuttavia pare interessante rilevare come in soli dieci giorni di osservazione i pazienti arrivati in Pronto soccorso per questa ragione siano stati ben 110 e di questi la maggioranza assoluta (67,2%) aveva in definitiva soltanto la pressione arteriosa elevata nemmeno in modo eclatante (PAS 154,11 ± 15,4 mmHg, PAD 89,15 ± 11,15 mmHg).

Questo conferma un problema di comune riscontro nella gestione dei pazienti ipertesi, consistente nella sovrastima, da parte dei pazienti e di molti medici, dei pericoli legati al rilievo di isolati valori pressori elevati, eguale e contraria alla sottovalutazione dei pericoli connessi al cattivo controllo pressorio "in cronico". Inoltre, è ben noto che la PA andrebbe misurata in condizioni di tranquillità, come peraltro specificato dalle linee guida. Pare evidente che questa indicazione annulli la validità della pressione arteriosa misurata durante episodi di cefalea, epistassi, cardiopalmo, dispnea o altro sintomi. In questi casi infatti si attribuisce immancabilmente al rialzo pressorio la causa del sintomo, mentre è probabilmente vero il contrario,

ma il risultato è, come si può constatare, l'invio o la presentazione spontanea del paziente al più vicino (e intasato) Pronto soccorso.

Bibliografia

1. Commissione congiunta SIIA, SIC, ANMCO. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee Guida diagnostico terapeutiche. Ipertensione, prevenzione cardiovascolare. 2008; 15-1.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESC) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105-87.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
4. Società Italiana Medicina d'emergenza-urgenza, Sezione Piemonte. Crisi ipertensive in OBL. Da: www.simeu.it/piemonte/NUOVI/Crisi_ipertensive_in_OBL.pdf
5. Bennett NM, Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health* 1988; 78:636-40.
6. Martin JF, Higashiyama E, Garcia E, Luizon MR, Cipullo JP. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83:125-36.
7. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105-87.
8. Vidt DG. Emergency room management of hypertension urgencies and emergencies. *J Clin Hypertens* 2001; 3:158-64.
9. Gallagher EJ. Hypertensive urgencies: treating the mercury? *Ann Emerg Med* 2003; 41(4):530-1.
10. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med* 1990; 323(17):1177-83.
11. Grossman E, Messerli FH, Grodzichi T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996; 276:1328-31.
12. Zamperini D, Farinacci R, Puccetti L. Nifedipina sublinguale: uso rischioso, talvolta illegittimo, ma sempre in auge. Da: www.scienzaeprofessione.it/nifedipina_sublinguale_lungo.htm
13. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996; 27:144-7.
14. Milan A, Puglisi E, Ferrari G, et al. Emergenze e urgenze ipertensive: update clinico. *G Ital Cardiol* 2010; 11:835-48.
15. Rusconi L, Milan A. Corrispondenza. *G Ital Cardiol* 2011; 12(3):230-2.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Ferrero
Struttura complessa di Cardiologia
A.S.L. TO5
Ospedale Santa Croce
Moncalieri
Tel.: 011 6930296
E-mail: antonio.ferrero@unito.it

Analisi dello spessore medio intimale carotideo mediante software di detezione semiautomatica

Carotid intima-media thickness analysis through semiautomated Detection software

Riccardo Di Miceli, Giuseppina Novo, Dario Orlando, Monica Lunetta, Marinella Pugliesi, Marianna Fiore, Pietro Spatafora, Salvatore Novo

*Cattedra e Scuola di specializzazione di malattie dell'apparato cardiovascolare,
Centro per la Diagnosi precoce di aterosclerosi preclinica e pluridistrettuale,
AOU Policlinico "Paolo Giaccone", Sezione di Cardioangiologia,
Dipartimento di Medicina interna e malattie cardiovascolari, Palermo*

Abstract

Background - La misurazione dello spessore medio intimale carotideo migliora la predizione del rischio cardiovascolare oltre la valutazione dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. L'accuratezza della misurazione è fondamentale per rilevare la lesione subclinica e le sue variazioni nel tempo e, infatti, la *task force* della Società americana di ecocardiografia (ASE) raccomanda l'utilizzo di programmi di rilevamento semiautomatico con validata accuratezza. Il *software* semiautomatico "Quality Intima Media Thickness" (RFQIMT - Esaote, Italia), basato sulla radiofrequenza, consente l'analisi in tempo reale e ad alta risoluzione (micrometri) dello spessore medio intimale carotideo.

Scopo - Confrontare la misurazione semiautomatica dello spessore medio intimale carotideo (RFQIMT) con il metodo convenzionale.

Materiali e metodi - Sono stati studiati 81 pazienti, età media 46 anni $\pm$ 15, senza storia di eventi cardiocerebrovascolari. Sono stati valutati i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare ed esaminato l'IMT della carotide comune con metodo manuale e con RFQIMT, secondo il protocollo ASE.

Risultati - La misurazione semiautomatica era in media inferiore alla misurazione manuale (617 micron $\pm$ 191 vs 676 $\pm$ 222 micron), con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,01$). In accordo alle misure manuali, i valori di RFQIMT aumentavano con l'età e con l'aumento del numero dei fattori di rischio cardiovascolare.

Conclusioni - La misura RFQIMT era in media inferiore alla misurazione manuale, quindi, i valori di riferimento del *software* RFQIMT, relativi a età e sesso, dovrebbero essere rivisti.

Parole chiave: spessore medio intimale carotideo, misura semiautomatica, radiofrequenza, rischio cardiovascolare.

Background - The measurement of Carotid Intima Media Thickness (CINT) improves cardiovascular risk prediction, beyond the assessment of traditional cardiovascular risk factors. The accuracy of the measurement is crucial to detect the subclinical lesion and its variations over time, indeed, the American Society of Echocardiography (ASE) Taskforce recommends the use of a semi-automated border detection program with validated accuracy. The "Quality Intima Media Thickness" semiautomatic software (RFQIMT - Esaote, Italy), based on the radio frequency signal, allows the analysis in real-time and with high resolution (micrometers) of CINT.

Aim - To compare the semi-automatic measurement of carotid intima thickness (RFQIMT) with the conventional method.

Materials and methods - We studied 81 patients, mean age 46 years $\pm$ 15, with no history of cardio-cerebrovascular events and we assessed the traditional cardiovascular risk factors. We examined the IMT of the common carotid artery with manual and RFQIMT method according to the ASE protocol.

Results - Semi-automatic measurement was on average lower than manual measurement (617 μ m $\pm$ 191 vs. 676 μ m $\pm$ 222) with a statistically significant difference ($p < 0.01$). In agreement with manual measurements, the values of RFQIMT increased with increasing age and presence of cardiovascular risk factors.

Conclusions - The RFQIMT measurement was on average lower than manual measurement, this means that probably, age- and gender-related reference values of RFQIMT need to be revised.

Key words: carotid intima media thickness, semi-automated measurement, radio frequency, cardiovascular risk

INTRODUZIONE

La misurazione dello spessore medio intimale carotideo (CIMT) con ultrasonografia (US) *B-mode* è una tecnica non invasiva, sensibile, riproducibile e a basso costo, per quantificare le alterazioni vascolari subcliniche e per stimare il rischio cardiovascolare.

Il CIMT è stato associato in modo indipendente al rischio di eventi ischemici coronarici e d'ictus nei soggetti di mezza età e negli anziani¹. Pertanto, le linee guida ACCF/AHA del 2010 raccomandano l'utilizzo della misura del CIMT per migliorare la stratificazione dei pazienti adulti a rischio intermedio². La precisione e la riproducibilità della misurazione sono fondamentali per rilevare il danno subclinico e il suo cambiamento nel corso del tempo, e per questo motivo la *task force* dell'*American Society of Echocardiography* (ASE) raccomanda l'uso di sistemi semiautomatici di detezione del bordo³. L'obiettivo principale del nostro studio è stato quello di confrontare la misura manuale dello spessore medio intimale carotideo con il metodo semiautomatico a radiofrequenza RFQIMT.

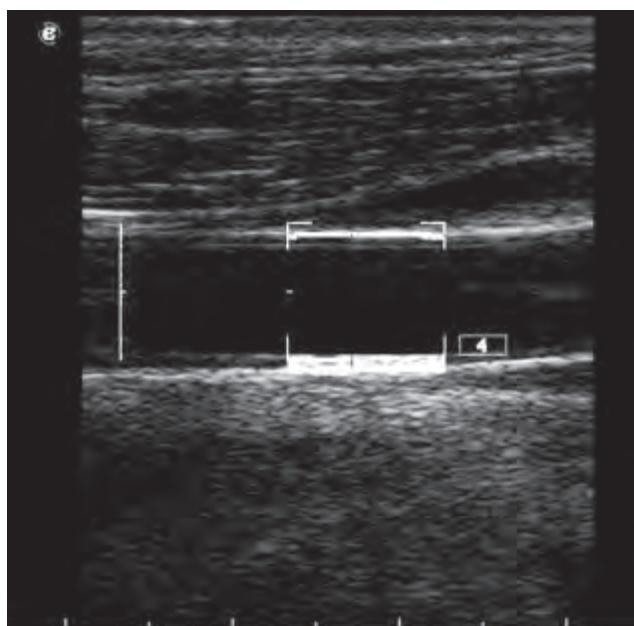


Figura 1 - Esempio di misura RFQIMT.

MATERIALI E METODI

L'indagine è stata condotta su 81 soggetti, da agosto 2011 a marzo 2012, nell'ambulatorio di *Day Hospital* dell'AOU Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo. Sono stati studiati pazienti senza storia di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, ma con fattori di rischio cardiovascolare (età, sesso, ipertensione, storia familiare di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, dislipidemia, fumo di sigaretta e diabete mellito). I pazienti sono stati esaminati con ecocolor-Doppler (MyLab 70, Esaote, Italia), utilizzando una sonda lineare da 7,5-10 MHz in *B-mode*, e la misura dello spessore medio intimale è stata eseguita con metodo convenzionale e metodo semiautomatico RFQIMT, secondo il protocollo ASE³.

Misura dello spessore medio intimale carotideo

La misurazione del CIMT è stata eseguita al cm distale della carotide comune sulla parete più distante dal trasduttore sul piano longitudinale, in tre proiezioni per lato: anteriore, laterale e posteriore. Valori di CIMT maggiori o uguali al settantacinquesimo percentile sono stati considerati alti e indicatori di rischio cardiovascolare aumentato. Valori compresi tra il venticinquesimo e il settantacinquesimo percentile sono stati considerati medi e indicativi di rischio cardiovascolare invariato. I valori inferiori o uguali al venticinquesimo percentile sono stati considerati a basso rischio cardiovascolare. È stata definita "placca carotidea" la presenza d'ispessimento focale della parete almeno superiore al 50% della parete circostante o una regione con CIMT maggiore di 1,5 mm, che sporgeva nel lume ed era distinta dal bordo adiacente³.

La misurazione semiautomatica del CIMT è stata eseguita utilizzando il *software* RFQIMT (Esaote, Italia), basato sulla radiofrequenza (RF). Il segnale in RF è la rappresentazione elettrica dell'eco che arriva dal tessuto in risposta a uno stress ultrasonoro, le misure sono submillimetriche (micrometri) e sono completamente indipendenti dai parametri di elaborazione

delle immagini (Deep, Dynamic Range, zoom) che in qualche modo alterano l'immagine *B-mode*. Nel report finale, il valore di CIMT del paziente esaminato è confrontato con i valori di riferimento dello studio ARIC⁴; ecco perché era importante descrivere, nel *software*, l'età e il sesso. Inoltre attraverso un autocontrollo della qualità dell'esame, il *software* riconosceva se la detezione semiautomatica del segnale era stabile. Questo *feedback* in tempo reale ha aiutato l'esaminatore a ottimizzare la posizione della sonda e ad avere il migliore piano di scansione rispetto alla parete distale della CCA; la figura 1 mostra un esempio di rilevamento RFQIMT.

Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media, $\pm$ deviazione standard (SD), o come percentuale. Le variabili numeriche sono state confrontate con il test del t di Student. Le differenze sono state considerate significative quando $p < 0,05$. La correlazione tra i dati è stata effettuata utilizzando l'analisi di regressione lineare con coefficiente di correlazione di Pearson.

RISULTATI

I pazienti arruolati avevano età compresa tra 23 e 73 anni. La tabella 1 riassume le caratteristiche generali della popolazione in esame.

Risultati di rilevamento RFQIMT e CIMT

Il valore medio del CIMT misurato con metodo standard era 676 ± 222 micron. Il valore medio del CIMT misurato con il metodo semiautomatico era 618 ± 191 micron. Confrontando i valori di CIMT medi, ottenuti con le misurazioni manuale e semiautomatica (RFQIMT), sono stati trovati valori più elevati nella misurazione manuale rispetto al metodo semiautomatico, con una differenza statisticamente significativa (676 micron, 618 micron, $p < 0,01$). Esisteva una

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche della popolazione studiata

Età media	46 $\pm$ 15
M/F (n.)	49/32
Iipertensione (%)	38,5
Dislipidemia (%)	19,3
Diabete mellito (%)	8,4
Fumo di sigaretta (%)	18,1
Storia familiare di malattia cardiovascolare (%)	24,1

correlazione lineare positiva tra le misure manuale e semiautomatica ($r = 0,63$). In accordo con la misurazione manuale, il metodo semiautomatico rifletteva il profilo di rischio della popolazione studiata: il CIMT aumentava all'accrescere del numero dei fattori di rischio e all'aumentare dell'età (figura 2). Il valore di CIMT ottenuto mediante misurazione manuale era superiore al valore ottenuto con misurazione semiautomatica. La figura 3 rappresenta la distribuzione dei valori RFQIMT, in relazione all'età, rispettivamente per maschi e femmine.

DISCUSSIONE

Il CIMT è stato associato in modo indipendente a un aumentato rischio di eventi ischemici coronarici e d'ictus nei soggetti anziani e di mezza età¹. Il rischio di evento coronarico aumentava in modo continuo all'accrescere del CIMT (il RR aumentava di circa il 15% per ogni 0,10 mm d'incremento carotideo); inoltre, il ritrovamento della placca aterosclerotica aumentava il rischio predetto di malattia coronarica per qualsiasi livello di CIMT⁵. La valutazione del CIMT è particolarmente utile nei pazienti a rischio intermedio, in cui i metodi convenzionali sottovalutano il rischio^{4,6-8}. Alla luce di tutte queste evidenze, le linee guida ACCF/AHA 2010 per la valutazione del rischio cardiovascolare negli adulti asintomatici raccomandano la misurazione del CIMT in soggetti adulti asintomatici a rischio intermedio (classe IIa, livello di evidenza

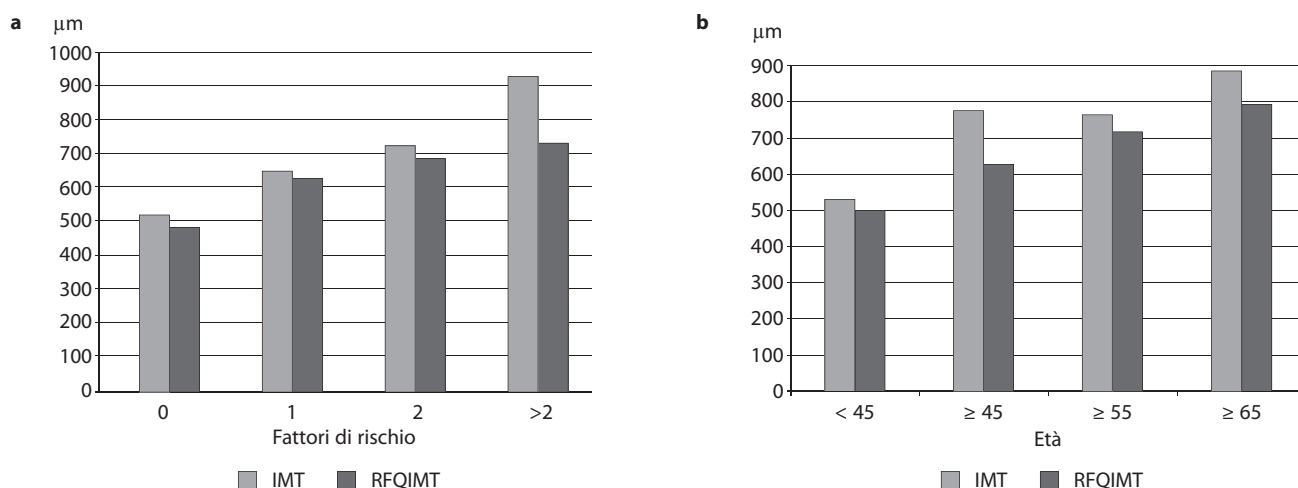


Figura 2 - CIMT e RFQIMT medi in relazione al numero di fattori di rischio (a) e all'età (b).

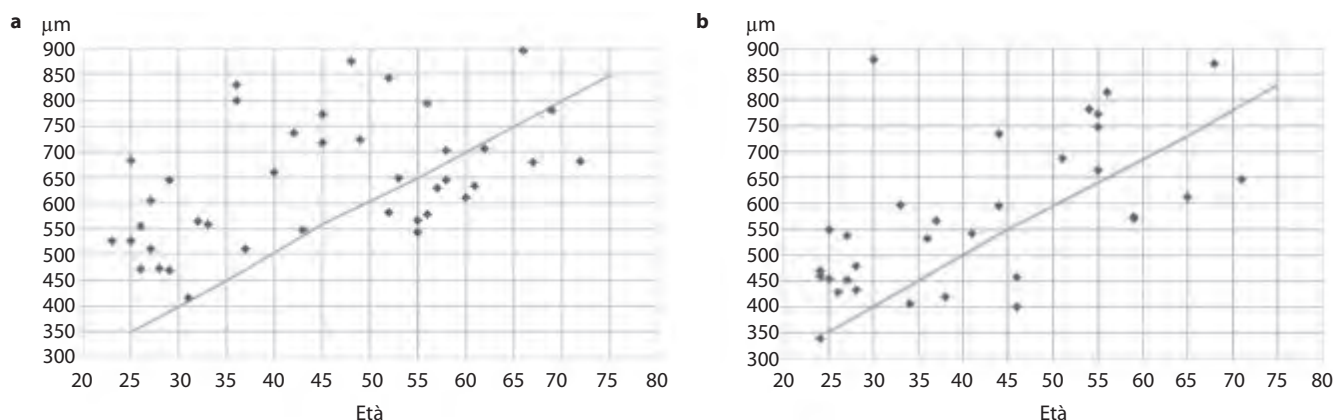


Figura 3 - RFQIMT in relazione all'età dei maschi (a) e delle femmine (b).

B)². Per garantire una maggiore accuratezza e riproducibilità, le linee guida ASE consigliano di utilizzare metodi di misura semiautomatica³.

Ci sono pochi dati in letteratura per quanto riguarda il confronto tra metodi manuali e semiautomatici. In uno studio ultrasonografico delle carotidi con un trasduttore lineare alla frequenza di 7,5-12 MHz (MyLab 25; Esaote, Italia) su 80 pazienti sani (età media $35 \text{ anni} \pm 14$; 24 maschi) e 70 pazienti con fattori di rischio cardiovascolare, la misura automatica del CIMT ha mostrato un bias medio di $0,001 \pm 0,0035$ contro la misurazione manuale⁹. La variabilità intraosservatore, valutata con metodo Bland-Altman, ha mostrato un bias che non era significativamente differente da 0, mentre la DS delle differenze è stata

maggiore nell'analisi manuale (0,038 mm) rispetto a quella automatica (0,006 mm). La variabilità interosservatore delle misure automatiche aveva un bias che non era significativamente diverso da 0, con una DS delle differenze soddisfacente (0,01 mm), mentre la misura manuale presentava dei bias (0,012 mm) e la DS delle differenze era notevolmente maggiore (0,044 mm)⁹. In un altro studio su 50 soggetti sono state valutate la riproducibilità e l'accuratezza del metodo di misurazione semiautomatica del CIMT rispetto alla misurazione manuale, con una sonda lineare a 8 MHz (Acuson Sequoia; Siemens Medical Solutions, Malvern, Penn). Sono state acquisite immagini da sei segmenti carotidei per un totale di 300 segmenti. Sono stati misurati valori medi e massimi di CIMT da un

operatore esperto e da uno novizio, usando i metodi manuale e semiautomatico, e sono stati confrontati in cieco da un laboratorio di riferimento. Lo studio ha concluso che la misura con il programma automatico ha migliorato la riproducibilità ed è stata più precisa. Rispetto al rintracciamento manuale, il metodo automatico ha concordato meglio con il laboratorio di riferimento e ha diminuito i tempi di lettura¹⁰. Risultati simili provengono da uno studio condotto su 40 pazienti, che ha utilizzato la tecnologia 8L5, Acuson Sequoia (Siemens Medical Solutions), dove il metodo automatico, inoltre, è stato facilmente padroneggiato dagli operatori novizi¹¹.

Nel nostro studio è stata confrontata la misurazione manuale del CINT con il metodo semiautomatico basato sulla radiofrequenza, sviluppato da Esaote (RFQINT). In accordo alla misurazione manuale, le misure semiautomatiche aumentavano all'accrescere dei fattori di rischio ed esisteva una correlazione significativa tra le misurazioni convenzionali e quelle semiautomatiche. I valori ottenuti con metodo semiautomatico erano in media significativamente inferiori a quelli effettuati con metodo manuale. I nostri dati sembrano dimostrare la necessità di ridefinire i *cut-off* di riferimento per identificare il CINT normale o aumentato quando si utilizzano metodi di misurazione semiautomatica.

CONCLUSIONI

La misura semiautomatica RFQINT era in media inferiore rispetto alla misura manuale, quindi, probabilmente, i valori di riferimento di CINT età e sesso correlati devono essere rivisti quando si utilizza il metodo RFQINT.

Bibliografia

1. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115:459-67.
2. Greenland P, Alpert J, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:e50-e103.
3. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21:93-111.
4. Nambi V, Chambless L, Folsom A, et al. Carotid intima-media thickness and the presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-7.
5. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001; 156:379-87.
6. Novo S, Carità P, Corrado E, et al. Preclinical carotid atherosclerosis enhances the global cardiovascular risk and increases the rate of cerebro and cardiovascular events in a five-year follow-up. *Atherosclerosis* 2010; 211:287-90.
7. Novo S, Visconti CL, Amoroso GR, et al. Asymptomatic carotid lesions add to CV risk prediction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:514-8.
8. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010; 31:883-91.
9. Fata F, Gemignani V, Bianchini E, et al. Real-time measurement system for evaluation of the carotid intima-media thickness with a robust edge operator. *J Ultrasound Med* 2008; 27:1353-61.
10. Stein JH, Korcarz CE, Mays ME, et al. A semiautomated ultrasound border detection program that facilitates clinical measurement of ultrasound carotid intima-media thickness. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:244-51.
11. Gepner AD, Korcarz CE, Aeschlimann SE, et al. Validation of a carotid intima-media thickness border detection program for use in an office setting. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:223-8.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA:

Riccardo Di Miceli
Via Rocco Chinnici 10
90018 Termini Imerese (PA)
E-mail: dimiceliriccardo@libero.it

Studio del microcircolo coronarico mediante Myocardial Blush grade e Tissue Doppler Imaging-PW in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea per infarto del miocardio

Myocardial Blush Grade and Pulsed Wave Tissue Doppler in patients underwent percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction

Oreste Fabio Triolo, Giuseppina Novo, Maria Ausilia Galifi, Francesco Paolo Guarneri, Salvatore Evola, Davide Piraino, Carla Montaina, Angelo Quagliana, Vincenzo Sucato, Dario Mancuso, Fabiana Castellano, Antonino Mignano, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

*Cattedra e Scuola di specializzazione in malattie dell'apparato cardiovascolare,
Dipartimento di Medicina interna e specialistica, AOU Policlinico "Paolo Giaccone",
Università degli Studi di Palermo*

Abstract

Background - La terapia di riperfusione meccanica ha consentito di ottenere notevoli vantaggi nel trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta, tuttavia è ben noto che un vaso coronarico pervio non sempre determina un'ottimale perfusione miocardica (fenomeno definito *no-reflow*). Le regioni miocardiche con difetti della perfusione mostrano nel tempo un peggioramento della funzione ventricolare, *myocardial remodelling*, fenomeni aritmici più frequenti e una maggiore mortalità rispetto ai soggetti con perfusione miocardica conservata.

Materiali e metodi - Sono stati arruolati 55 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica con angioplastica coronarica percutanea dopo infarto del miocardio, con o senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI e NSTEMI). È stato valutato per ogni paziente il TIMI prima e dopo l'angioplastica. È stato, infine, valutato il *myocardial blush grade* (MBG), secondo il metodo di Gibson. Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a esame ecocardiografico. È stata, quindi, eseguita l'analisi *tissue Doppler imaging* mediante metodica *pulse wave* (TDI-PW).

Risultati - Dallo studio emerge un'associazione statisticamente significativa tra MBG e onda S misurata a livello dell'*anulus* settale (OR = 5,7143, IC = 1,3128-24,8721, $p = 0,02$) e tra riduzione del *blush* e riduzione dell'onda S nel territorio dell'IVA e della Cx (IVA: OR = 5,7143, IC = 1,3128-24,8721, $p = 0,0202$; Cx: OR = 40,333, IC = 1,3301-1223,0467, $p = 0,0337$).

Conclusioni - Dal nostro studio si evince che l'onda S potrebbe fornire importanti informazioni indirette circa lo stato della perfusione del miocardio. Questo dato potrebbe rivelarsi di grande utilità clinica nel *follow-up* del paziente rivascolarizzato con angioplastica coronarica. Dall'analisi dei nostri risultati e in linea con i dati della letteratura, è emerso, inoltre, che un *myocardial blush* ridotto costituisce un fattore prognostico negativo nei pazienti con infarto del miocardio.

Parole chiave: *myocardial blush grade, tissue Doppler imaging pulse-wave, no-reflow, sindrome coronarica acuta, angioplastica coronarica percutanea*

Background - Reperfusion therapy gives remarkable advantages in treatment of patients with acute coronary syndrome, however it is well-known that a patent coronary artery doesn't correspond to optimal myocardial perfusion (*no-reflow* phenomenon) every time. Myocardial regions with perfusion's defects show worsening of ventricular function and myocardial remodelling, more frequent arrhythmias and a higher mortality in course of time than patients with preserved myocardial perfusion.

Materials and methods - We enrolled 55 patients with persistent ST-segment elevation (STEMI) treated with primary angioplasty or patients with not persistent ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). We valued basal and final TIMI for

every patients and *myocardial blush grade* (MBG) according to Gibson's method. All patients included in the study underwent standard echocardiographic examination to analyse the *tissue Doppler imaging* through *pulse wave* method (TDI-PW).

Results - Our study shows a statistically significant association between MBG and S wave at septal mitral annulus (OR = 5,7143, CI = 1,3128 to 24,8721, $p = 0,02$), and between MBG and S wave in the territory of LAD and Cx (LAD: OR = 5,7143, CI = 1,3128 to 24,8721, $p = 0,0202$; Cx: OR = 40,333, CI = 1,3301 to 1223,0467, $p = 0,0337$).

Conclusions - Considering our study we can deduce that S wave may provide indirect information about the status of myocardial microvascular perfusion. This could be of great clinical utility in the follow up of patients after coronary angioplasty. Considering our results and in agree with literature, reduced myocardial blush represents a negative prognostic factor in patients with myocardial infarction.

Key words: myocardial blush grade, pulsed wave tissue Doppler, no-reflow, acute coronary syndrome, revascularization

INTRODUZIONE

La terapia di riperfusione rappresenta il trattamento più importante dell'infarto miocardico. Il successo della terapia fibrinolitica e, più recentemente, dell'angioplastica percutanea hanno drasticamente ridotto la mortalità dei pazienti con infarto miocardico acuto.

La ricanalizzazione tempestiva della lesione colpevole e un adeguato livello di perfusione miocardica permettono una limitazione dell'area di necrosi e della disfunzione ventricolare sinistra e, inoltre, tendono a incrementare le probabilità della sopravvivenza. Nonostante ciò, in circa il 25% dei pazienti con ripristino di un normale flusso anterograde nelle arterie epicardiche non si ottiene una riperfusione ottimale. Questo fenomeno viene definito *no-reflow*. Un'adeguata perfusione miocardica è un parametro cruciale in pazienti con cardiopatia ischemica. Molte decisioni mediche si basano su questo parametro. Le regioni miocardiche con difetti di perfusione miocardica mostrano nel lungo periodo un peggioramento della funzione ventricolare e del rimodellamento miocardico, aritmie più frequenti e una maggiore mortalità rispetto a pazienti con perfusione miocardica conservata.

Il *tissue Doppler imaging* (TDI) rappresenta la metodica più recente per misurare le velocità miocardiche.

Diverse evidenze suggeriscono una correlazione tra metodiche invasive e non invasive per lo studio della perfusione miocardica e TDI a livello dell'*annulus* mitralico. Obiettivo del nostro studio è valutare se il TDI, studiato a livello sia dell'*annulus* mitralico sia di ogni segmento del ventricolo sinistro, correla

con lo stato di riperfusione miocardica analizzato con il *myocardial blush grade* (MBG) come metodica di riferimento.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Sono stati arruolati 55 pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del segmento ST (STEMI) trattati con angioplastica primaria o con infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST (NSTEMI) sottoposti ad angioplastica entro 24 ore dall'esordio dei sintomi (strategia invasiva precoce)¹.

La diagnosi di infarto miocardico è stata effettuata in accordo con il documento di consenso universale². Sono stati esclusi i pazienti con finestra acustica inadeguata o pazienti che venivano rivascolarizzati tardivamente (>12 h dall'esordio dei sintomi). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esame clinico, valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare, ecocardiogramma e angiografia coronarica con angioplastica per il trattamento della lesione colpevole. Inoltre, tutti sono stati trattati con terapia medica standard in accordo con le linee guida della gestione dello STEMI e dello NSTEMI¹. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato per partecipare allo studio. L'angiografia e l'angioplastica coronarica sono state eseguite secondo la tecnica standard¹. Dopo un mese tutti i pazienti sono stati rivalutati clinicamente e sottoposti a ecocardiogramma standard e con l'analisi *tissue Doppler imaging* mediante metodica *pulse wave* (TDI-PW).

Valutazione angiografica del myocardial blush grade

Le immagini angiografiche sono state acquisite tramite angiografo digitale Philips Integris 2000, alla frequenza di 12,5 immagini/s e lo studio è stato condotto tramite tecnica di Seldinger. L'accesso arterioso più comunemente utilizzato è stato quello femorale destro, l'angioplastica è stata effettuata tramite catetere guida di 6 Fr. L'ultimo angiogramma è stato registrato 15 minuti dopo il termine dell'angioplastica. Il flusso coronarico dopo rivascolarizzazione è stato valutato secondo il TIMI (*trombolysis in myocardial infarction*) flow. Il *no-reflow* angiografico è stato definito come un TIMI flow grade ≤ 1 , in assenza di evidente ostruzione e dissecazione vascolari, o interruzione embolica distale³. TIMI-3 è stato considerato il successo ottimale, mentre TIMI-2 il successo subottimale. Il microcircolo è stato valutato indipendentemente da due cardiologi emodinamisti. Per permettere un'appropriata classificazione del grado di *myocardial blush grade* (MBG), la lunghezza dell'angiogramma finale è stata prolungata a 16 secondi, sufficienti per garantire il passaggio di contrasto attraverso il microcircolo e per consentire la visualizzazione del seno coronarico e la fase venosa del deflusso del tracciante. Il metodo di Gibson è stato adottato per la valutazione dell'MBG. I pazienti studiati sono stati divisi in due gruppi secondo il *blush grade*: pazienti con normale *blush* se MBG ≥ 2 e pazienti con *blush* ridotto se MBG ≤ 1 .

Analisi ecocardiografica

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a esame ecocardiografico con Acuson Sequoia (Siemens Medical Solutions) mediante sonda da 2,5 MHz, durante la fase acuta dell'infarto. L'ecocardiogramma è stato ripetuto dopo un mese dall'infarto ed è stato valutato il TDI. Tutti gli esami sono stati effettuati da ecocardiografisti esperti in cieco rispetto al referto della coronarografia. L'analisi TDI è stata effettuata posizionando il volume campione del

Doppler pulsato sull'*anulus* mitralico settale in proiezione quattro camere e su ogni segmento miocardico del ventricolo sinistro (secondo la classificazione in 17 segmenti dell'*American Society of Echocardiography*) in proiezione due camere, quattro camere e parasternale asse lungo. Sono state analizzate tre onde, sia sull'*anulus* sia su ogni segmento miocardico: l'onda S sistolica, l'onda diastolica precoce Em e l'onda diastolica tardiva Am. Solo il segmento 17 è stato escluso dall'analisi per l'impossibilità di campionamento a tale livello.

L'onda S a livello dell'*anulus* mitralico e a livello miocardico è stata considerata normale se ≥ 8 cm/s e patologica se < 8 cm/s.

In pazienti con lesione colpevole a livello dell'arteria interventricolare anteriore (IVA), la relazione tra *blush* miocardico e onda S è stata valutata sulla parete anteriore e sul setto interventricolare anteriore. In pazienti con lesione colpevole a livello dell'arteria coronaria destra sono state considerate la parete inferiore e il setto interventricolare inferiore. In pazienti con lesione colpevole a livello dell'arteria circonflessa (Cx) sono state considerate la parete laterale e la parete posteriore.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata con *software* StatView. I dati sono stati espressi come media $\pm$ deviazione standard o come percentuale. Le differenze tra i gruppi sono state valutate usando il test chi-quadro nel caso di variabili nominali e il test del t di Student per le variabili numeriche. L'associazione tra variabili è stata analizzata valutando l'*odd ratio* con intervallo di confidenza del 95%. È stato considerato statisticamente significativo un *p-value* $< 0,05$.

RISULTATI

Le caratteristiche generali della popolazione studiata sono mostrate nella tabella 1. Le tabelle 2 e 3 descrivono rispettivamente le caratteristiche angiografiche ed ecocardiografiche dei pazienti in studio.

Tabella 1 - Caratteristiche generali della popolazione

Caratteristiche	n. (%)
Maschi/Femmine	43/12 (78,2/21,8%)
Età	63,6 ± 9,34
STEMI	38 (69,1%)
NSTEMI	17 (30,9%)
Iipertensione arteriosa	40 (72,7%)
Dislipidemia	34 (61,8%)
Fumatori	22 (40%)
Familiarità per MCV	22 (40%)
Diabete mellito	7 (12,7%)

MCV, malattie cardiovascolari.

Analisi del TDI-PW a livello dell'anulus mitralico e MBG

L'analisi del TDI-PW a livello dell'anulus mitralico ha mostrato che 44 pazienti avevano un'onda S normale e 11 pazienti un'onda S patologica; 33 pazienti mostravano un normale MBG e 22 un ridotto MBG. I pazienti con un ridotto MBG presentavano un'onda S significativamente più bassa se comparata con pazienti con normale MBG (tabella 4). Pertanto, è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra MBG e onda S (OR = 5,7143, IC = 1,3128-24,8721, p = 0,02).

Analisi del TDI-PW a livello miocardico e MBG

La tabella 5 mostra che l'onda S, misurata a livello dei territori perfusi rispettivamente dall'IVA, dalla Cx e dalla coronaria destra, risulta correlata con l'MBG. I pazienti con *blush* ridotto a livello dei territori dell'IVA e della Cx mostrano contestualmente una significativa riduzione del valore dell'onda S a livello dei segmenti corrispondenti. Nonostante sia stato trovato un *trend*, la significatività statistica comunque non è stata raggiunta nel gruppo di pazienti con ridotto MBG nel territorio della coronaria destra. Quindi, è stata dimostrata un'associazione statisticamente signifi-

Tabella 2 - Caratteristiche angiografiche della popolazione

Pazienti	n. (%)
Con lesione colpevole su IVA	31 (56,4%)
Con lesione colpevole su Cdx	15 (27,3%)
Con lesione colpevole su Cx	9 (16,4%)
Con <i>blush</i> ridotto in territorio di IVA	10 (18,2%)
Con <i>blush</i> ridotto in territorio di Cdx	7 (12,7%)
Con <i>blush</i> ridotto in territorio di Cx	4 (7,3%)

IVA, arteria interventricolare anteriore; Cdx, arteria coronaria destra; Cx, arteria circonflessa.

Tabella 3 - Caratteristiche ecocardiografiche della popolazione studiata

Caratteristiche	M±DS
VTD (ml)	88,50 ± 14,13
FE (%)	54,38 ± 6,13
WMSI	1,19 ± 0,30
Onda E (cm/s)	70,10 ± 15,67
Onda A (cm/s)	76,26 ± 18,92
Onda Em anulus mitralico settale (cm/s)	8,19 ± 2,68
Onda Am anulus mitralico settale (cm/s)	10,75 ± 2,07
Onda S anulus mitralico settale (cm/s)	8,58 ± 1,54
Onda S PA (cm/s)	8,10 ± 0,9
Onda S SIVa (cm/s)	8,12 ± 1,14
Onda S PI (cm/s)	8,15 ± 1,08
Onda S SIVi (cm/s)	8,29 ± 1,08
Onda S PL (cm/s)	8,18 ± 1,23
Onda S PP (cm/s)	8,30 ± 0,91

VTD, volume telediastolico; FE frazione di eiezione; WMSI, *wall motion score index*; PA, parete arteriosa; SIVa, setto interventricolare anteriore; PI, parete inferiore; SIVi, setto interventricolare inferiore; PL, parete laterale; PP, parete posteriore.

Tabella 4 - Relazione tra riduzione dell'onda S misurata a livello dell'anulus mitralico settale tramite TDI-PW e MBG (test chi-quadro)

Blush	n.	S anulus <8 cm/s	p
Normale	33/55	3/33	0,0466
Ridotto	22/55	8/22	0,0466

Tabella 5 - Relazione tra caratteristiche dell'onda S, rispettivamente, nel territorio irrorato dalla discendente anteriore (PA e SIVa), dalla coronaria destra (PI e SIVi) e dalla circonflessa (PL e PP) nei pazienti con *blush* normale e ridotto (test *chi-quadro*)

<i>Blush</i>	n.	S <8 cm/s PA/SIVa	S <8 cm/s PI/SIVi	S <8 cm/s PL/PP
IVA normale	20/29	4/20	n.a.	n.a.
IVA ridotto	9/29	8/9	n.a.	n.a.
Cdx normale	7/15	n.a.	2/7	n.a.
Cdx ridotto	8/15	n.a.	8/8	n.a.
Cx normale	6/11	n.a.	n.a.	0/6
Cx ridotto	5/11	n.a.	n.a.	5/5
p		0,035	0,173	0,036

IVA, arteria interventricolare anteriore; Cd, arteria coronaria destra; Cx, arteria circonflessa.

tiva tra riduzione del *blush* e riduzione dell'onda S nel territorio dell'IVA e della Cx (tabella 6).

DISCUSSIONE

Negli ultimi anni sono stati osservati molti progressi nella gestione delle sindromi coronariche acute grazie alla terapia di riperfusione meccanica con l'angioplastica percutanea, ma talvolta, nonostante un'adeguata ricanalizzazione coronarica della lesione colpevole, può permanere un'inadeguata riperfusione miocardica. È noto come la presenza del *no-reflow* determini un impatto sfavorevole sulla prognosi del paziente influenzando negativamente il rimodellamento ventricolare, la funzione ventricolare sinistra e aumentando il rischio di aritmie e la mortalità⁴⁻⁵. Risulta quindi importante studiare la perfusione miocardica per la

gestione del paziente post-ischemico⁶. Come discusso precedentemente esistono diversi metodi per lo studio del microcircolo (elettrocardiogramma, studio ultrasonografico della riserva di flusso coronarico, ecocardiografia con mezzo di contrasto, scintigrafia miocardica, risonanza magnetica cardiaca, *myocardial blush grade*), ma il *myocardial blush grade* è considerato il *gold standard* per lo studio della perfusione miocardica, nonostante sia invasivo e non ripetibile nel *follow-up* del paziente. Obiettivo del nostro studio è quello di valutare se il TDI-PW possa fornire in maniera non invasiva informazioni indirette sulla perfusione miocardica. Vi sono pochi dati in letteratura su quest'argomento⁷⁻⁸. Abdel-Wahab et al.⁸ hanno dimostrato una relazione statisticamente significativa tra parametri dell'onda sistolica al Doppler pulsato e indicatori di perfusione miocardica invasivi e non invasivi. Nel nostro studio la valutazione della perfusione mio-

Tabella 6 - Relazione tra caratteristiche dell'onda S, rispettivamente, nel territorio irrorato dalla discendente anteriore (PA e SIVa), dalla coronaria destra (PI e SIVi) e dalla circonflessa (PL e PP) nei pazienti con *blush* normale e ridotto (test *Odd Ratio*)

	Confronto tra <i>blush</i> IVA e S PA/SIVa	Confronto tra <i>blush</i> CDx e S PI/SIVi	Confronto tra <i>blush</i> Cx e S PL/PP
Odd Ratio	5,7143	6,2500	40,3333
95% IC	1,31-24,87	0,614-63,54	1,33-1223,04
Significatività	p = 0,0202	p = 0,1214	p = 0,0337

IC, intervallo di confidenza.

cardica, studiata mediante l'MBG, è stata confrontata con i dati ottenuti al TDI-PW. Conformemente ai dati riportati nel lavoro precedentemente citato, nel nostro studio, l'onda S misurata sull'*anulus* mitralico è risultata significativamente ridotta in pazienti con ridotto MBG.

Inoltre l'onda S, misurata sui segmenti miocardici corrispondenti ai territori irrorati dall'IVA e dalla Cx, è risultata significativamente ridotta in quei pazienti con una contemporanea riduzione dell'MBG. La significatività non è stata raggiunta nel territorio dell'arteria coronaria destra, probabilmente a causa dell'esiguo numero della popolazione in studio. Un'associazione significativa è stata riscontrata tra la riduzione dell'onda S e la riduzione dell'MBG.

Di conseguenza l'onda S potrebbe dare informazioni indirette sullo stato del microcircolo miocardico. Ciò potrebbe avere un'importante utilità clinica per il *follow-up* dei pazienti dopo l'angioplastica coronarica.

Un limite del nostro studio è costituito dall'esiguo numero del nostro campione. Un altro limite è intrinseco alla tecnologia usata: TDI-PW che, come noto, è in grado di studiare esclusivamente la contrazione longitudinale delle fibre miocardiche⁹⁻¹⁰ la quale risulta influenzata dai movimenti intrinseci del ventricolo. Tuttavia, tecnologie più recenti che hanno superato questi limiti, come il *2D strain*, non sono largamente disponibili su tutti gli strumenti. Ulteriori studi saranno necessari per verificare i nostri dati.

CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio suggeriscono che vi sia una relazione tra parametri sistolici ottenuti con il TDI-PW misurato all'*anulus* mitralico e a livello miocardico, e la perfusione miocardica valutata tramite l'MBG. Si potrebbe dunque sostenere che il TDI-PW dia informazioni indirette sulla perfusione miocardica. Questa tesi potrebbe avere importanti implicazioni nella stratificazione dei pazienti a rischio

e nella gestione terapeutica degli stessi, ma necessita comunque di essere verificata da studi prospettici con una più numerosa popolazione.

Bibliografia

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010; 31:2051-5.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, for the Joint ESC/AACF/AHA/WHF Task force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28:2525-38.
3. Bowers TR, O'Neil WW. Beyond TIMI 3 flow. Circulation 2000; 101:2332-4.
4. Brodie B, Stuckey T D, Kissling G, et al. Importance of infarct-related artery patency for recovery of left ventricular function and late survival after primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 28:319-25.
5. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. Circulation 1992; 85:1699-705.
6. Araszkiwicz A, Lesiak M, Grajek S, Prech M, Cieślirski A. Relationship between tissue reperfusion and postinfarction left ventricular remodeling in patients with anterior wall myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. Kardiol Pol 2006; 64:383-8.
7. Iysoy A, Amasyali B, Kilic A, et al. Relationship between noninvasive reperfusion criteria and pulsed-wave tissue Doppler parameters in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. Ecocardiography 2003; 20:237-48.
8. Abdel-Wahab M, El-Shahed G, Awadalla H, Amin M, El-Hammadi W, Ayoub A. Relationship between systolic pulsed wave tissue Doppler parameters and both invasive and noninvasive reperfusion criteria in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. JASE. 2008; 21:47-52.
9. Edvardsen T, Urheim S, Skulstad H, et al. Quantification of left ventricular systolic function by tissue Doppler echocardiography: added value of measuring pre- and postejction velocities in ischemic myocardium. Circulation 2002; 105:2071-7.
10. Di Salvo G, Di Bello V, Salustri A, et al. The prognostic value of early left ventricular longitudinal systolic dysfunction in asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors. Clin Cardiol 2011; 34:500-6.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Oreste Fabio Triolo
Via G. Parini 17
91022 Castelvetro (TP)
Tel.: 092 4901516
Fax 091 6554301
E-mail: fabiotriolo@hotmail.com

Sindrome di tako-tsubo: indagine pilota sul vissuto di malattia in alcuni pazienti

Tako-tsubo syndrome: a pilot survey on the experience of illness in some patients

Erica Storti¹, Gianmaria Fanchin^{1,2}, Alessandra Cogolato¹, Caterina Sellaro¹, Michela Lampreda¹, Roberto Marangoni¹, Piergiorgio Segala¹, Matteo Storti^{2,3}

¹ UOSD Emodinamica, ULSS 6 Vicenza

² Collegio IPASVI di Vicenza

³ Centro formazione, UOC Risorse umane e Formazione, ULSS 5 Ovest Vicentino

Abstract

Background - La cardiomiopatia tipo tako-tsubo è una sindrome identificata solo negli ultimi vent'anni. In letteratura sono stati descritti numerosi casi clinici, ma esistono poche raccomandazioni sugli interventi terapeutici a breve, medio e lungo termine.

Obiettivo - L'obiettivo del presente lavoro è quello di indagare il vissuto dei pazienti con pregressa sindrome di tako-tsubo individuando i loro bisogni assistenziali.

Materiali e metodi - Sono stati contattati telefonicamente i pazienti, tutti maggiorenni, afferenti al servizio di Emodinamica dell'ULSS 6 di Vicenza nel periodo compreso tra il 2009 e il 2010. Ogni soggetto ha aderito spontaneamente all'intervista acconsentendo tramite consenso. Prima dell'avvio della raccolta dei dati è stato ottenuto parere favorevole del Comitato etico aziendale e del Direttore dell'unità operativa. Tutte le interviste sono state registrate e successivamente trascritte fedelmente garantendo l'anonimato.

Risultati - Sono stati intervistati 10 soggetti di sesso femminile con un'età media di 66 anni (range 60-75). Dall'analisi delle interviste emerge una forte correlazione fra l'esordio della sindrome e un intenso stress emotivo con una rappresentatività del 100% fra i soggetti intervistati. Inoltre, 9 pazienti su 10 hanno riferito di avere modificato il proprio stile di vita, ma allo stesso momento avrebbero desiderato maggiori raccomandazioni inerenti l'educazione sanitaria.

Conclusioni - Dall'indagine conoscitiva è emersa l'esigenza di promuovere uno stile di vita sano nei pazienti con sindrome di tako-tsubo e di monitorare, nel corso del tempo, le loro abitudini di salute.

Parole chiave: assistenza infermieristica, interventi educativi, prevenzione, sindrome di tako-tsubo

Background - Tako-tsubo (TT) like cardiomyopathy is a clinical syndrome identified as such in the last twenty years. The medical literature reports several isolated cases or series but recommendations on short, mid- and long-term therapeutic interventions are lacking.

Goal - We aimed at assessing the individual experience of patients with a previous defined episode of tako-tsubo syndrome, trying to identify their unmet medical needs.

Methods - All patients with a diagnosis of TT syndrome admitted to our cardiac department in the time period 2009-2011 were identified and contacted by telephone. These patients gave informed consent for a thorough interview to be held by nurse caregivers, after approval by the local Ethic Committee and the Director of the Cardiovascular Department. Each interview was recorded and subsequently analyzed and transferred in a written text using with full coverage of patient's privacy.

Results - We interviewed ten female patients with a mean age of 66 years (range 60-75). By analyzing the interviews, a strong correlation between the onset of the syndrome and a powerful emotional stress became evident, encompassing for 100% of cases. Moreover, 9 patients out of 10 stated to have definitely modified their life style, but at the same time complained of not having received enough information concerning health education.

Conclusions - Our survey highlights the need to promote a healthy life style in patients with TT syndrome and to continuously monitor their attitudes and behaviours.

Key words: health nursing, education intervention, prevention, tako-tsubo syndrome

INTRODUZIONE

La sindrome tako-tsubo (TT) o cardiomiopatia da stress o *broken heart syndrome* è un'entità clinica caratterizzata da una disfunzione del ventricolo sinistro, di solito transitoria, che si manifesta con sintomi che possono simulare una sindrome coronarica acuta: dolore toracico, dispnea, alterazioni elettrocardiografiche e alterazioni degli enzimi di necrosi.

È stata identificata per la prima volta agli inizi degli anni Novanta in Giappone da Sato e coll.¹

La sindrome è caratterizzata da una transitoria disfunzione sistolica del ventricolo sinistro che si manifesta con segni e sintomi della sindrome coronarica acuta (SCA) relativamente a presenza di dispnea e/o dolore toracico, alterazioni elettrocardiografiche (sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali con inversione delle onde T e formazione delle onde Q), alterazioni degli enzimi di miocardio-citolisi²⁻⁴.

Caratteristica di questa forma è la transitoria modificazione balloniforme dell'apice ventricolare sinistro, verosimilmente dovuta a stimoli di origine neurogena, originati da prolungati stress fisici o emotivi.

Questa deformazione, visibile con le tecniche di *imaging* come l'ecocardiografia o la risonanza magnetica, fa assumere al ventricolo sinistro la forma di un cestello (*tsubo*) usato dai pescatori giapponesi per la pesca del polpo (*tako*), da cui il nome che identifica la sindrome⁵.

L'incidenza della TT è di circa l'1-2% di tutti i pazienti con SCA, anche se la maggior incidenza nel sesso femminile suggerisce una differenza correlata al sesso (post-menopausa)⁶.

I meccanismi fisiopatologici associati alla sindrome TT rimangono ancora a oggi non ben delineati. Si presume che, manifestandosi maggiormente nelle donne in età post-menopausale in seguito a eventi stressanti, lo sviluppo della TT sia favorito dall'incremento significativo di catecolamine circolanti (attivazione del tono simpatico) che, a loro volta, possono danneggiare direttamente il miocardio⁷, mentre altre teorie indirizzano l'eziopatogenesi di tale patologia verso il vasospasmo coronario.

MOTIVAZIONE DELLO STUDIO E OBIETTIVO

Dal punto di vista assistenziale è importante effettuare una corretta diagnosi in modo tale da indirizzare il paziente verso il percorso clinico più appropriato. L'appropriatezza della diagnosi è importante anche per evitare l'uso di terapie costose e inopportune che potrebbero risultare potenzialmente dannose per l'assistito; con questa impostazione, il laboratorio di Cardiologia interventistica, costituito dall'Emodinamica e dall'Elettrofisiologia dell'ULSS 6 di Vicenza (Centro regionale per la cura delle aritmie), effettua procedure specifiche per vari interventi attinenti alle diverse patologie di natura cardiaca. In particolare nel servizio di Emodinamica, in regime di urgenza, vengono studiate attraverso esami strumentali tutte le SCA con alterazioni elettrocardiografiche del tratto ST, come la sindrome di TT.

L'assistenza infermieristica nel post-diagnosi dovrebbe basarsi sulla formazione ed educazione dei pazienti e dei *caregiver* circa uno stile di vita sano (per esempio, alimentazione, attività motoria, abolizione del fumo eccetera). Inoltre, l'infermiere dovrebbe monitorare l'aderenza e la partecipazione del paziente a successivi *follow-up* di controllo, collaborando sinergicamente con gli ambulatori di cardiologia, con appropriate strategie di *coping*⁸.

È stata condotta un'analisi della letteratura sulle banche dati di PubMed e CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*) utilizzando le seguenti parole chiave: "*tako-tsubo syndrome*", "*apical ballooning syndrome*", "*ampulla cardiomyopathy*", "*broken heart syndrome*". Lo scopo della revisione era quello di reperire raccomandazioni scientifiche che aiutassero l'infermiere verso la comprensione del paziente, afferente al servizio di Emodinamica, sugli aspetti attinenti il vissuto di malattia. Dai risultati della revisione emerge la necessità di approfondire tale aspetto, in quanto scarno di documenti basati sull'evidenza. Considerando tale *gap*, nasce l'obiettivo del presente lavoro ovvero quello di indagare il vissuto dei pazienti con pregressa sindrome di TT e individuare i loro bisogni assistenziali ai fini di riconoscere i bisogni educativi nel post-dimissione.

MATERIALI E METODI

Consenso

Il protocollo dello studio è stato approvato dalla Direzione medica, dal Comitato etico aziendale e dall'infermiere coordinatore dell'UOC di Cardiologia interventistica dell'Azienda ULSS 6 di Vicenza. Ai pazienti sono stati spiegati gli obiettivi e le finalità della ricerca. A ciascun paziente è stato precedentemente chiesto il consenso scritto per l'arruolamento all'intervista. In tutte le fasi sono state garantite le condizioni culturali e di *privacy* del soggetto.

Popolazione

L'indagine condotta nel periodo fra il 2009 e il 2011 ha esaminato 10 pazienti con diagnosi di TT studiati nel servizio di Emodinamica dell'UOC di Cardiologia dell'ULSS 6 di Vicenza. I pazienti erano tutti maggiorenni. Ciascun candidato all'intervista doveva possedere i seguenti criteri di eleggibilità: assenza di deficit cognitivi – valutati con MMSE (*Mini Mental State Examination*) – e assenza di deficit nel linguaggio verbale.

Metodo

È stata creata un'intervista in profondità strutturata in dieci domande guida (tabella 1). Le interviste sono

state effettuate in un locale privo di fonti di disturbo (telefono, campanelli di chiamata eccetera). L'ambiente consentiva la vicinanza fisica tra l'infermiere che conduceva l'intervista e l'intervistato. Quest'ultimo aveva la possibilità di esprimersi in completa libertà in quanto nessun'altra persona era prevista all'interno della stanza.

Al primo contatto con l'intervistato è stato illustrato il tema della ricerca con un linguaggio chiaro, ribadendo che le informazioni raccolte sarebbero state utilizzate per gli scopi della ricerca garantendo l'anonimato. Dopo la prima domanda si lasciava all'intervistato il tempo necessario per riflettere e formulare la risposta. Le domande guida, per rendere concreto il contenuto della risposta, venivano formulate tramite frasi come:

- "Mi può chiarire...";
- "Che cosa intende per...";
- "Lei mi sta dicendo che...".

Le risposte così ottenute permettevano un'espressione più mirata e specifica da parte dell'intervistato.

Tutte le interviste sono state registrate e trascritte fedelmente. Il tempo medio dell'intervista è stato pari a 40 minuti, considerando anche il tempo legato alla presentazione dell'intervista e dell'intervistatore. Il tempo legato alla presentazione dell'intervista e dell'intervistatore è stato, quindi, incluso nel tempo assegnato all'intervista stessa.

RISULTATI

Hanno partecipato alla ricerca dieci soggetti, con età media di 66 anni (*range* 60-75) e con diagnosi di sindrome da TT. Gli intervistati erano tutti di sesso femminile e non appartenevano a un gruppo socialmente omogeneo (tre casalinghe, due operaie, tre insegnanti, due sarte). Metà delle pazienti ha indicato un forte evento stressogeno come causa scatenante (tabella 2).

I risultati relativi alla domanda n. 2 del questionario evidenziano che tutti i soggetti hanno avuto dolore o senso di oppressione toracico (quattro soggetti hanno

Tabella 1 - Sindrome di tako-tsubo:
questionario sul vissuto dei pazienti

1. Quale fatto ritiene essere stato la causa scatenante del suo problema cardiaco?
2. Quali sintomi accusava?
3. Dove si è rivolta e dopo quanto tempo?
4. Dove è stata ricoverata e per quanto tempo?
5. Le sono state prescritte delle medicine da assumere a casa?
6. Si è sottoposta a controlli successivamente?
7. Ha capito cosa le è successo?
8. Ha paura che possa succedere ancora?
9. Ha avuto necessità di un sostegno psicologico?
10. Dopo quell'episodio è cambiato il suo stile di vita?

riferito di aver avuto dispnea e due sudorazione intensa). Quattro pazienti hanno riferito di essersi recate immediatamente al Pronto soccorso, due si sono rivolte alla struttura il giorno dopo, due si sono rivolte lo stesso giorno al medico di medicina generale e due sono rimaste a casa non attivando alcune servizio (domanda n. 3 del questionario). In merito alla domanda n. 5 si evidenzia che a tutte le pazienti è stato prescritto un farmaco gastroprotettore, a otto soggetti una doppia aggregazione/ASA e a tre pazienti un beta-bloccante.

Altri particolari interessanti emergono dalle risposte alle ultime domande dove risulta che solo due pazienti su dieci temono recidive (domanda n. 8), mentre le restanti affermano di non sentirsi ammalate perché a conoscenza di non avere avuto un infarto al miocardio.

Solo una paziente ha richiesto supporto psicologico (domanda n. 9). La quasi totalità delle pazienti (9 su 10) riferisce di avere modificato spontaneamente il proprio stile di vita ma, allo stesso tempo, avrebbe voluto ricevere precise raccomandazioni dal personale medico/infermieristico (domanda n. 10).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Diversi studi clinici⁹⁻¹² riportano che il 94% dei soggetti affetti da TT sono di sesso femminile, di età post-menopausale e con storia clinica pregressa di problematiche cardiache. In quasi tutti i casi descritti in questo studio vi era un'evidente associazione tra eventi stressogeni/emozioni forti e l'esordio della TT (90% del campione). Questi risultati trovano supporto in quelli emersi in una revisione sistematica che comprendeva 254 pazienti affetti da TT¹³. In sintesi il documento indicava che in 69 soggetti (27%) la sindrome di TT aveva esordito da un forte stress emozionale, in 99 pazienti (39%) da stress fisico acuto e solo in 86 soggetti (34%) la sindrome non era collegata allo stress in genere.

Dall'intervista condotta nella presente indagine spicca un elemento singolare: nonostante l'iter diagnostico e terapeutico affrontato dai soggetti studiati, ciascuno di essi non riteneva di aver avuto una malattia

Tabella 2 - Elenco eventi stressogeni riferiti

N. evento	Tipo di evento stressogeno
1	Lite con arrabbiatura con un collega di lavoro/ familiare
2	Aggressione da parte di un vicino di casa
3	Aggressione da parte di un cane
4	Ritrovamento improvviso della cognata morta
5	Gioia per la nascita del primo nipotino

e non percepiva preoccupazioni di recidive. Questo risultato potrebbe creare, all'interno del contesto dell'emodinamica, nuovi percorsi di formazione/educazione del paziente al fine di migliorare la consapevolezza della propria malattia migliorando il proprio stile di vita ed essere *in primis* promotori del proprio percorso di cura. Tuttavia, l'analisi delle interviste mette in luce che tutte le intervistate hanno modificato spontaneamente le proprie abitudini allo scopo di evitare future complicazioni, agendo particolarmente sulle abitudini alimentari e sulle attività motorie nel post-ricovero. L'educazione sanitaria è essenziale per la cura, l'assistenza e l'organizzazione; essa deve prevedere momenti strutturati in modo da consentire ai pazienti un valido aiuto per affrontare l'evento patologico e ritrovare l'omeostasi. Alcune pazienti hanno trovato in questa intervista pilota un intervento terapeutico che ha consentito di ricevere indicazioni o conferme sui comportamenti adottati spontaneamente.

Per quanto riguarda la metodologia dello studio vi sono alcune considerazioni da evidenziare. Prima di tutto, anche se i risultati ottenuti confermano quanto espresso dalla letteratura, la bassa numerosità delle persone intervistate rappresenta un ostacolo rispetto alla generalizzazione dei risultati. In secondo luogo, essendo uno studio pilota, non è stato possibile utilizzare un questionario consono al *target* di popolazione e già validato in altre ricerche.

In futuro, le nuove e sempre più evolute tecniche emodinamiche dovranno essere affiancate da una

piena assistenza infermieristica basata sull'educazione del paziente e della sua famiglia attraverso una presa in carico globale. I sanitari dovranno educare il paziente sulla natura della sindrome TT e sulle possibili modifiche degli stili di vita, agendo quindi sui fattori di rischio modificabili.

Al fine di migliorare l'educazione sanitaria del malato, questa esperienza marca la necessità di instaurare un rapporto di fiducia reciproca e di *coping* con il paziente fin dal primo giorno di accesso al servizio di Emodinamica, rafforzandolo con *follow-up* ambulatoriali successivi alla dimissione.

Bibliografia

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M (eds). Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure [in Japanese]. Tokyo, Japan: Kagakuhyoronsha Publishing Co; 1990:56-64.
2. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. Circulation 2008; 118:397-409.
3. Gray C, Townley R. Tako-tsubo cardiomyopathy: the broken heart syndrome. Perspect Cardiol 2006;22(4):21-3.
4. Hertting K, Krause K, Harle T, et al. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. Int J Cardiol 2006; 112(3):282-8.
5. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristic, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. Heart Fail Rev 2005; 10(4):311-6.
6. Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by indirect action on the nervous system and direct action on the heart. Circ J 2007; 71:565-73.
7. Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (takotsubo) cardiomyopathy-a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. Centr Eur J Med 2009; 4:536-8.
8. Griffin S, Logue B. Takotsubo cardiomyopathy: a nurse's guide. Crit Care Nurse 2009; 29(5):32-42.
9. Zinamosca L, Petramala L, Cotesta D, et al. Adrenal pheochromocytoma associated with "tako-tsubo" syndrome. Recenti Prog Med 2011; 102(5):202-6.
10. Hertting K, Krause K, Harle T, Boczor S, Reimers J, Kuck KH. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. Int J Cardiol 2006; 112(3):282-88.
11. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. Heart Fail Rev 2005; 10(4):311-6.
12. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005; 352(6):539-48.
13. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. Eur Heart J 2006; 27(13):1523-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Matteo Storti
Via Finotti 96,
36070 Brogliano (VI)
Tel.: 339 1061035
E-mail: matteo.storti@ulss5.it

Alterazione genetica del fattore V di Leiden e lupus anticoagulante, infarto miocardico giovanile e trombosi acuta intrastent

Genetic alteration of the factor V Leiden and lupus anticoagulant, juvenile myocardial infarction and intrastent acute thrombosis

Giuseppe Inga¹, Davide Piraino¹, Salvatore Evola¹, Vito Bonomo¹, Nilla Manzullo¹, Claudia Vicari¹, Giovanni Ruvolo², Salvatore Novo¹

¹Dipartimento di Medicina interna, malattie cardiovascolari e nefrourologiche, UO Complessa di Cardiologia, AOU Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo

²UO di Cardiochirurgia, Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo

Abstract

L'alterazione del profilo trombofilico sbilancia l'equilibrio coagulativo in senso trombotico, esponendo il paziente a eventi coronarici acuti, anche ricorrenti, nonostante la rivascolarizzazione mediante angioplastica coronarica percutanea. Nel caso clinico da noi riportato il paziente presenta la variante genica H1299R del fattore V di Leiden in associazione con lupus anticoagulante. Nonostante il paziente sia stato trattato mediante angioplastica primaria e sia stata effettuata una profilassi farmacologica con doppia terapia antiaggregante e anticoagulante orale, è andato incontro a infarto miocardico giovanile e trombosi acuta *intrastent* che hanno reso necessario una rivascolarizzazione mediante *by-pass* aortocoronarico e una terapia antiaggregante-anticoagulante più aggressiva.

Parole chiave: trombosi acuta intrastent, alterazione profilo trombofilico, fattore V di Leiden, lupus anticoagulante

The alteration of thrombophilic profile unbalance the coagulation equilibrium in thrombotic sense, exposing the patient to acute coronary events, despite by percutaneous coronary angioplasty revascularization. In the case report we reported the patient has the genetic variant H1299R of the Factor V Leiden in association with lupus anticoagulant. Although the patient has been treated by primary angioplasty and was performed pharmacological prophylaxis with dual antiplatelet therapy and oral anticoagulation, he had a juvenile myocardial infarction and stent thrombosis which necessitated acute revascularization by coronary artery bypass graft and more aggressive antiaggregant-anticoagulation therapy.

Keywords: intrastent acute thrombosis, thrombophilic disorders, factor V Leiden, lupus anticoagulant

INTRODUZIONE

L'angioplastica coronarica percutanea attualmente rappresenta la metodica di prima scelta nel trattamento dell'infarto miocardico acuto. Il corretto posizionamento dello *stent* affiancato da un adeguato apporto farmacologico pre- e post-procedurale riesce, nella maggior parte dei casi, a ripristinare un adeguato flusso all'interno del vaso responsabile. Come tutte le procedure che presentano un certo grado d'invasività però anche l'angioplastica coronarica percutanea (PCI)

non è esente da complicanze, una delle quali e senza alcun dubbio tra le peggiori è rappresentata dalla trombosi dello *stent* posizionato, con la necessità di un intervento in urgenza.

Tra i numerosi fattori che possono favorire la trombosi dello *stent* vi è una predisposizione alla trombofilia. La malattia tromboembolica è un processo con eziologia multifattoriale, dalla patogenesi complessa. Nella maggior parte dei casi i pazienti presentano difetti o alterazioni genetiche di uno o più fattori della coagulazione del sangue. Le forme

di trombofilia ereditaria identificate a maggior incidenza sono rappresentate dal deficit congenito di antitrombina III, proteina C e proteina S, che sono i principali fattori anticoagulanti naturali. I deficit congeniti di queste proteine anticoagulanti sono condizioni genetiche molto rare e notevolmente eterogenee. Negli ultimi anni, sono stati identificati alcuni specifici polimorfismi genetici che, invece, sono ben conservati, la cui analisi può essere utile nella definizione del rischio trombotico. I geni in considerazione sono quelli relativi al fattore V di Leiden, al fattore II della coagulazione o protrombina e il gene della MTHFR¹. A questi si aggiungono polimorfismi ben più rari ma ugualmente associati ad aumentato rischio trombotico quali: fattore XIII, beta fibrinogeno, PAI-1, HPA, HFE, APO E, ACE, AGT, fattore di von Willebrand².

Il fattore V di Leiden attivato è un cofattore necessario per l'attivazione della protrombina (fattore II) a trombina ed è inibito dalla proteina C reattiva che lo taglia in tre parti. La trombina a sua volta è responsabile della conversione del fibrinogeno in fibrina e quindi della formazione del coagulo. Di conseguenza un aumento della produzione del fattore V di Leiden attivato rientra in quelle anomalie che predispongono il soggetto allo sviluppo di ricorrenti eventi tromboembolici. Le mutazioni del fattore V associate a trombofilia sono due. La prima, quella riscontrata nel caso clinico da noi descritto, è denominata H1299R e consiste nella sostituzione di un'adenina con una guanina in posizione nucleotidica 4070 nell'esone 13. Tale sostituzione determina a livello proteico l'inserimento di un'arginina al posto di un'istidina in posizione 1299: tutto ciò si traduce in un aumento del fattore V attivato e nella possibilità di trasmissione della predisposizione ai figli del 50%, indipendentemente dal sesso. La seconda è denominata Y1702C e consiste nella sostituzione di un'adenina con una guanina in posizione 5279 con un incremento del rischio tromboembolico aumentato di tre/quattro volte. Recenti studi hanno dimostrato che un'isolata resistenza alla proteina C attivata non presenta effetti significativi nel rischio di andare incontro a infarto miocardico; di contro un'associazione della mutazione del fattore V

di Leiden con altri fattori di rischio cardiovascolare determina un consistente incremento dell'incidenza di eventi coronarici acuti³.

La trombofilia come già precedentemente accennato è un processo estremamente eterogeneo, per cui sarebbe estremamente riduttivo pensare che possa essere solo correlata a fattori congeniti. Numerose sono infatti le patologie che possono esporre il paziente all'insorgenza di fenomeni tromboembolici; tra questi si ritaglia sicuramente un posto il *lupus anticoagulante* (LAC). Questa forma di lupus consiste in un fenomeno paradossale nel quale i test diagnostici della coagulazione effettuati *in vitro* mettono in evidenza un aumento del tempo necessario perché questa sia completata, mentre *in vivo* si ottiene un effetto diametralmente opposto con comparsa di ipercoagulabilità e trombosi venose e arteriose⁴⁻⁵.

Il LAC è una patologia autoimmune caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro *PL-binding protein*; tra queste proteine quelle che maggiormente correlano con il LAC sono la β 2-GPI e la protrombina⁶⁻⁸.

Il *caput movens* che sta alla base del meccanismo patogenetico è rappresentato dalla formazione del complesso anticorpo anti- β 2-GPI/ β 2-GPI, il quale va a interagire con le cellule endoteliali vascolari⁹. La cellula endoteliale va così incontro a modificazioni di membrana con un aumento dell'espressione delle molecole di adesione, un aumento della secrezione di interleukina 6 e prostaglandine che comportano il viraggio verso uno stato pro-coagulativo¹⁰.

Appare quindi chiaro che alcuni polimorfismi genetici, come nel caso del fattore V di Leiden, o alcune patologie di tipo autoimmune, come nel caso del LAC, siano sempre più implicati in eventi trombotici acuti in passato definiti come inspiegabili o criptogenetici; tuttavia per il verificarsi dell'evento è richiesta spesso la concomitanza di più fattori predisponenti di tipo sia acquisito sia congenito; a questo si devono aggiungere le difficoltà nell'identificazione e diagnosi dei suddetti polimorfismi che richiedono test di biologia molecolare come la PCR (*polymerase chain reaction*) che non rientrano tra i test routinari di determinazione del rischio trombotico.

CASO CLINICO

Il caso clinico da noi descritto riguarda un giovane paziente di 34 anni, con i seguenti fattori di rischio cardiovascolare: fumo di sigarette e alterazioni del profilo trombofilico, rappresentate da una mutazione a carico del fattore V di Leiden e dalla presenza di LAC, riscontrate nel primo ricovero presso l'Unità operativa di Cardiologia, quando il paziente all'età di 32 anni si recava presso il Pronto soccorso di Sciacca per un episodio di dolore toracico di forte intensità, della durata di circa trenta minuti, irradiato al braccio sinistro e presentatosi nei giorni precedenti con minor intensità e durata. L'elettrocardiogramma eseguito all'arrivo del paziente in ospedale mostrava i segni elettrocardiografici di STEMI anteriore con sopraslivellamento del tratto ST da V1 a V4 e alterazioni speculari in sede inferiore, a cui seguiva a breve distanza di tempo un episodio di fibrillazione ventricolare e arresto respiratorio, per cui il paziente veniva immediatamente intubato per un'assistenza ventilatoria e sottoposto a shock elettrico a 200 J con ripristino del ritmo sinusale.

Allertati i reperibili dell'emodinamica, previa somministrazione di eparina sodica ev secondo peso corporeo, aspirina 250 mg ev, clopidogrel 300 mg per os, omeprazolo 1 fiala ev, atorvastatina 80 mg per os e bolo di abciximab secondo peso corporeo, il paziente veniva immediatamente portato in sala di emodinamica per eseguire la coronarografia in urgenza e angioplastica primaria (presenza di formazione trombotica con occlusione totale acuta dell'arteria discendente anteriore alla fine del tratto prossimale), quindi si procedeva a tromboaspirazione e posizionamento di *stent* metallico (Vision 3.5x28 mm) sul tratto prossimale con buon risultato angiografico finale e il conseguimento di un flusso post-procedurale TIMI 3 e BLUSH 3.

Al termine della procedura veniva completato il carico di clopidogrel somministrando altri 300 mg per os e iniziava infusione continua di abciximab secondo protocollo per dodici ore.

Veniva eseguito un prelievo ematico per la valutazione della funzione renale, degli elettroliti sierici, dell'emocromo e degli indici di necrosi miocardica

(da segnalare riscontro di iperomocisteinemia, valore 27 $\mu\text{mol/l}$).

L'ecocardiogramma eseguito al momento del rientro in terapia intensiva cardiologica mostrava un'ipocinesia della parete anteriore, SIV anteriore, apice *in toto* e parete laterale medio-apicale, con una frazione d'eiezione del 20-25 %.

Alla dimissione, l'ecocardiogramma di controllo confermava la presenza d'ipocinesia dell'apice *in toto*, SIV e parete anteriore medio-distale, con un parziale recupero della cinesi e una frazione d'eiezione di 38-40%. Durante la degenza il decorso è stato regolare, in assenza di complicanze, di alterazioni elettrocardiografiche e di una ripresa di sintomatologia.

Nell'ottobre 2009, durante il ricovero in regime di DH, veniva così posta diagnosi di trombofilia con il riscontro di una doppia componente genetica alterata riguardante il fattore V di Leiden e la condizione di LAC.

Sulla scorta di tale diagnosi e in conseguenza di un attacco di panico con comparsa di dolore toracico retrosternale, il paziente il 20 marzo 2011 è stato ricoverato presso l'Unità operativa di Cardiologia del nostro Policlinico e previa consulenza ematologica che poneva indicazione a iniziare terapia anticoagulante orale dopo procedura di rivascolarizzazione, si procedeva a nuovo studio coronarografico (dopo che il paziente aveva assunto carico completo di clopidogrel 600 mg per os, eparina sodica 5000 UI ev, aspirina 100 mg per os) che mostrava restenosi critica *intrastent* coinvolgente maggiormente l'*edge* distale (dove raggiunge la criticità) e una stenosi subcritica sul I diagonale (figure 1 e 2).

La ventricolografia eseguita mostrava ipoacinesia della parete anteriore e dell'apice, con FE del 35% circa.

Si procedeva così con l'angioplastica e con il posizionamento di due *stent* medicati (XIENCE 3.5x12 mm e XIENCE 3x28 mm) embricati tra loro, coprendo interamente la restenosi *intrastent* del precedente *stent* metallico. Successivamente veniva eseguita dilatazione dell'ostio di D2 con pallone Nano OTW 0.8x10 mm e con pallone Maverick Monorail 1.5x15 mm a pressioni crescenti, con persistenza però della stenosi ostiale (stenosi al limite critico); per tale motivo si iniziava infusione di eptifibatide secondo peso corporeo con



Figura 1 - Proiezioni coronarografiche che mostrano restenosi critica intrastent coinvolgente l'edge distale dello stent su IVA e stenosi subcritica sul I diagonale. Proiezioni: anteroposteriore craniata (a); obliqua anteriore sinistra (b); caudata sinistra (c).

l'intenzione di eseguire un successivo controllo angiografico al termine dell'infusione (figura 3).

A distanza di circa dieci minuti dalla procedura però il paziente cominciava ad avvertire dolore retrosternale, con progressiva irradiazione al braccio sinistro e aumento dell'intensità della sintomatologia. L'elettrocardiogramma eseguito immediatamente mostrava sopraslivellamento del tratto ST in sede

anteriore estesa (da V1 a V3) e di conseguenza il paziente veniva immediatamente riportato in sala di emodinamica per eseguire coronarografia in urgenza (figura 4).

La CVG metteva in evidenza trombosi acuta in corrispondenza dei due *stent* appena posizionati (figura 5).

In seguito a tale evento il paziente veniva trasferito in urgenza presso l'Unità operativa di Cardiocirurgia

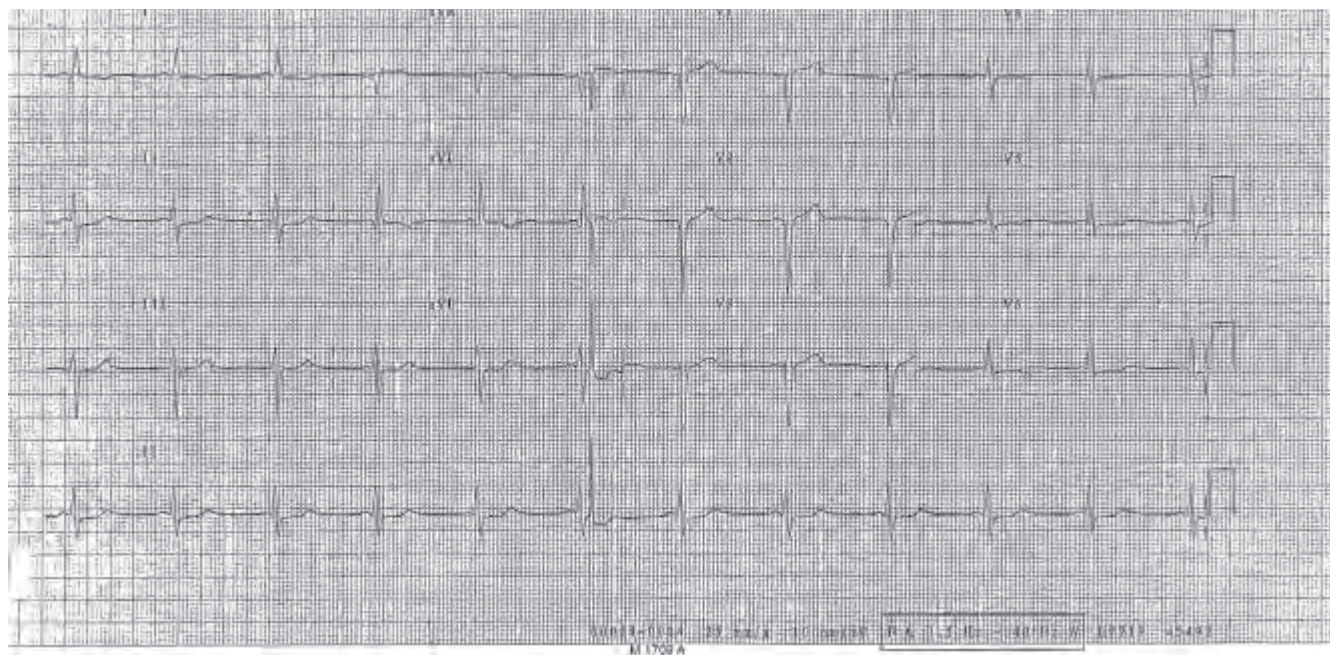


Figura 2 - Elettrocardiogramma all'ingresso.

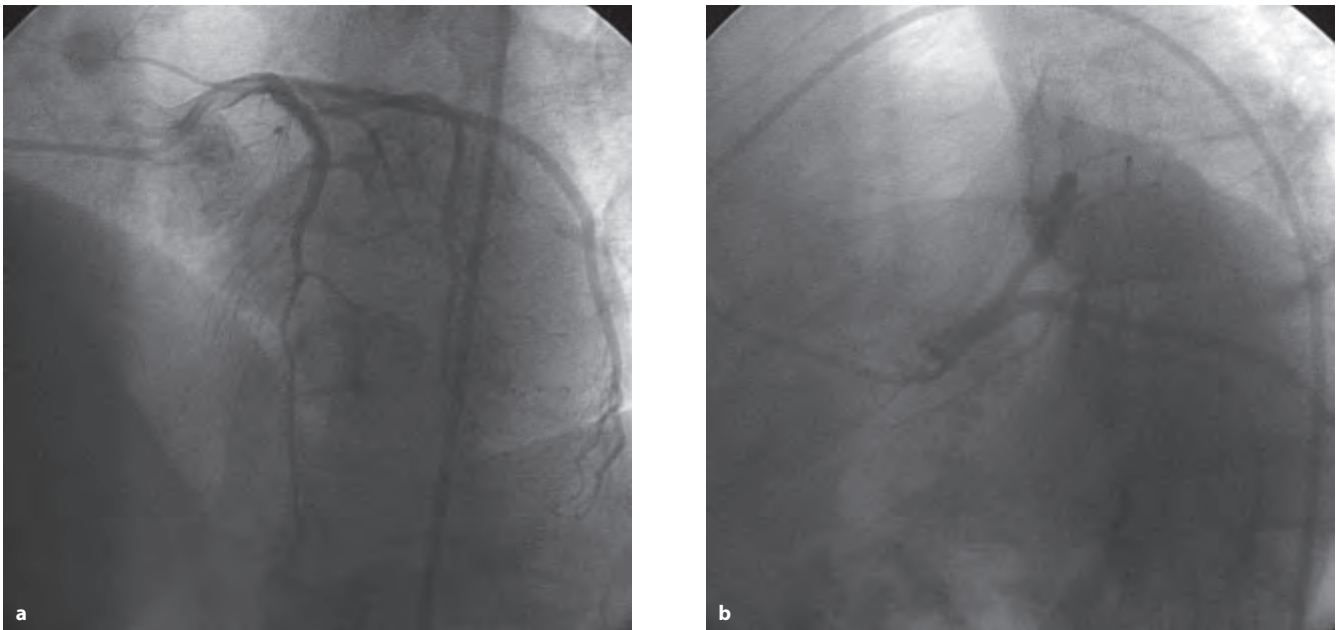


Figura 3 - Angioplastica (**a**) e posizionamento di due stent medicati (XIENCE 3.5x12 mm e XIENCE 3x28 mm, **b**) embricati tra loro, coprendo interamente la restenosi intrastent su IVA media.

dove veniva effettuato un triplo *bypass* coronarico (arteria mammaria interna sinistra su discendente anteriore; *graft* venosi sul I marginale ottuso e I dia-

gonale) e veniva iniziata la terapia antiaggregante e anticoagulante (ASA, Coumadin) con mantenimento dell'INR tra 2 e 2,5 come da protocollo.

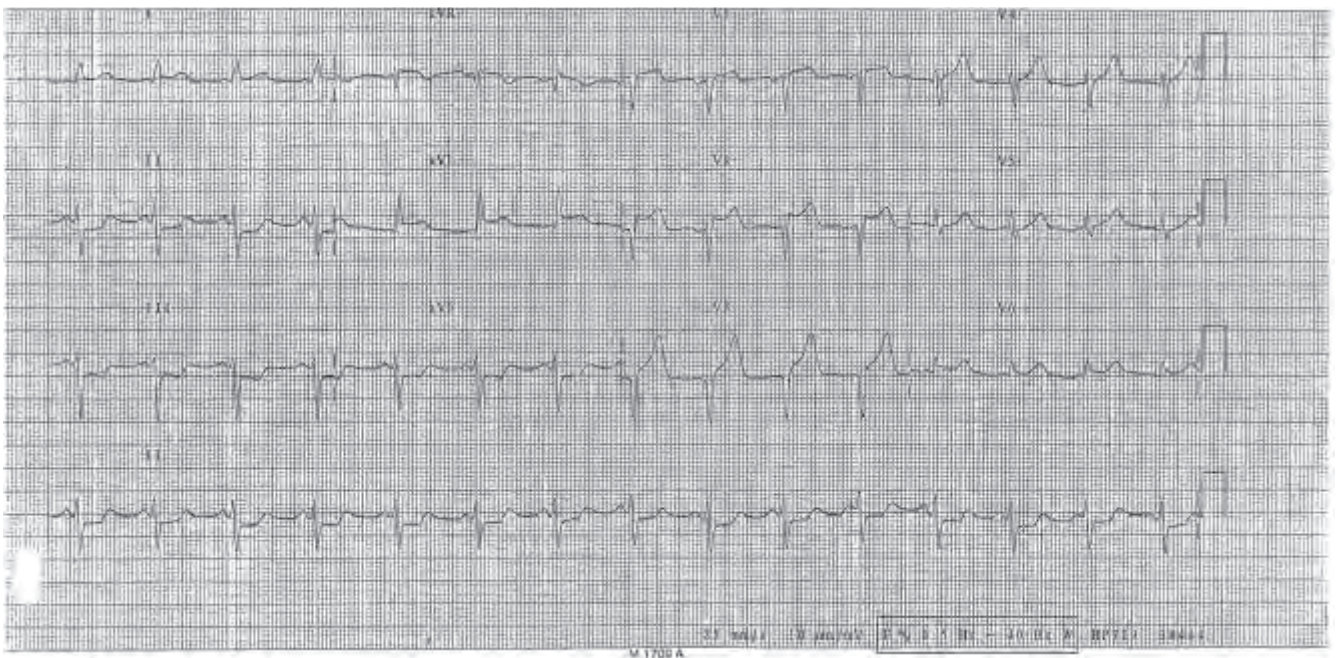


Figura 4 - ECG post-coronarografia, in corso di dolore toracico, con sopraslivellamento del tratto ST in sede anteriore.



Figura 5 - Trombosi acuta intrastent su IVA media.

Il 22 ottobre 2011 il paziente veniva richiamato per un controllo presso il Reparto di Cardiologia dove veniva eseguito un esame ecocardiografico che metteva in evidenza una funzione ventricolare sinistra ridotta con FE del 35%, un'acinesia dell'apice medio-distale e parete anteriore media con un recupero di cinesi dei segmenti basali del SIV e del segmento anteriore distale.

Nessun ulteriore evento o episodio di dolore toracico si era presentato nel corso del *follow-up*.

DISCUSSIONE

L'efficacia della terapia riperfusiva effettuata mediante posizionamento di *stent* durante angioplastica coronarica percutanea è stata ormai ampiamente dimostrata: attualmente infatti questa rappresenta il *gold standard* nel trattamento dell'infarto miocardico nella sua fase acuta.

La riapertura dell'arteria coronarica responsabile dell'infarto, soprattutto se effettuata in un *range* di tempo che non superi le due ore, determina un recu-

pero della funzione ventricolare, migliore *outcome* clinico con riduzione delle complicanze e in definitiva un aumento della sopravvivenza¹¹.

Numerosi sono i fattori che nel contesto di un vaso trattato mediante posizionamento di *stent* possono favorire l'insorgenza di eventi trombotici, tra questi è sempre presente un certo grado di predisposizione genetica, una non appropriata terapia antiaggregante, la presenza di *stent* multipli e soprattutto particolarmente lunghi¹²⁻¹³, il mal posizionamento degli stessi¹⁴⁻¹⁵, la presenza di una dissezione residua, alterazioni della risposta alla terapia antiaggregante o la presenza di polimorfismi alterati delle piastrine¹⁶⁻¹⁷.

Il caso da noi riportato tratta di un paziente andato incontro a infarto miocardico acuto per un episodio trombotico con occlusione completa dell'arteria discendente anteriore e reinfarto nella stessa sede per un nuovo episodio trombotico coinvolgente lo *stent* medicato appena posizionato.

Il quadro clinico in questione ha come base la combinazione di due disordini trombofilici: il primo rappresentato da un'alterazione genetica riguardante il fattore V di Leiden, uno dei più frequenti difetti genetici associati a trombofilia, il secondo rappresentato dalla presenza del LAC, patologia su base autoimmune spessissimo associata a sindrome da anticorpi antifosfolipidi e conseguentemente correlata a frequenti fenomeni trombotici arteriosi e venosi.

L'associazione della mutazione del fattore V di Leiden e della sindrome da anticorpi antifosfolipidi è una condizione rara; la letteratura tuttavia fornisce numerosi casi che evidenziano un grado elevato di correlazione con un incremento della frequenza e dell'intensità degli eventi tromboembolici¹⁸⁻²⁵.

Dai dati riportati in letteratura si evince che nella prevalenza della mutazione a carico del fattore V di Leiden non vi è differenza tra individui con o senza storia di infarto miocardico²⁶⁻²⁷. È stato messo in risalto invece come la coesistenza della mutazione con altri fattori di rischio cardiovascolare determini un incremento del rischio d'insorgenza dell'infarto miocardico acuto³.

I dati riguardanti il corretto approccio di rivascolarizzazione in pazienti con simili alterazioni trom-

bofiliche non sono molto chiari; alcuni Autori infatti propendono più per un approccio percutaneo basato sull'attuazione di angioplastica coronarica e posizionamento di *stent*, altri optano per un diretto approccio chirurgico, in entrambi i casi però la terapia anticoagulante e antiaggregante sia pre- sia post-intervento si è rivelata essenziale per evitare l'insorgenza di nuovi eventi tromboembolici. A dimostrazione di quanto detto basti pensare che oggi la trombosi *intra-stent* è considerata un evento abbastanza raro (<1% dei pazienti sottoposti a *stent*).

Nel caso da noi riportato, nonostante il paziente non presentasse alcuno dei già elencati fattori favorenti la trombosi *intra-stent* (dissezione persistente del vaso, lume finale ristretto o utilizzo di *stent* particolarmente lunghi) e nonostante la somministrazione di eparina e successivamente di clopidogrel e aspirina in associazione, nonché l'infusione continua di eptifibatide al termine della procedura di rivascolarizzazione, il soggetto è andato incontro a trombosi acuta *intra-stent*.

La letteratura fornisce una grande quantità di dati che sottolineano l'importanza di una corretta terapia antiaggregante nell'abbassare drasticamente la frequenza di eventi trombotici. Normalmente infatti l'utilizzo combinato di aspirina e clopidogrel ha portato la percentuale di frequenza dal 10% al 0,5-1 % con una notevole riduzione della mortalità¹³; in alcuni casi più particolari quest'associazione può non bastare e si può rendere necessaria l'aggiunta di un anticoagulante.

Nel nostro caso, il pretrattamento con carico completo di clopidogrel (600 mg per via orale), la somministrazione di eparina sodica ev secondo peso corporeo, acido acetilsalicilico 250 mg ev e, al termine della procedura, l'infusione dell'inibitore eptifibatide secondo peso corporeo non hanno scongiurato l'evento acuto di trombosi *intra-stent* dopo alcuni minuti dal termine dell'intervento stesso.

Il successivo intervento di *bypass* aorto-coronarico e la terapia con acido acetilsalicilico e warfarin hanno assicurato al paziente un *follow-up* privo di eventi avversi, rilevati nei vari controlli clinici a cui si è sottoposto.

Bibliografia

1. Andreassi MG, Foffa I, Manfredi S, Vassalle C. Genetic markers of cardiovascular risk. Laboratorio di Genetica e Biologia Cellulare, CNR Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa
2. Guzmán N, Salazar LA. Frequency of prothrombotic risk factors in patients with deep venous thrombosis and controls: their implications for thrombophilia screening in Chilean subjects. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14(5):599-602.
3. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998; 97:1037-41.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
5. Galli M. Antiphospholipid syndrome: association between laboratory tests and clinical practice. *Pathophysiol Haemostas Thromb* 2003; 33:249-58.
6. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972; 1:75-95.
7. de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, et al. Beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004; 104:3598-602.
8. Sailer T, Vormittag R, Zoghalmi C, et al. The clinical significance of anti-prothrombin antibodies for risk assessment of thromboembolism in patients with lupus anticoagulant. *Thromb Res* 2007; 120:295-302.
9. Meroni PL, Del Papa N, Raschi E, et al. Beta2-glycoprotein I as a 'cofactor' for anti-phospholipid reactivity with endothelial cells. *Lupus* 1998; 7(Suppl 2):S44-7.
10. Patterson AM, Ford I, Graham A, et al. The influence of antiendothelial/antiphospholipid antibodies on fibrin formation and lysis on endothelial cells. *Br J Haematol* 2006; 133:323-30.
11. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
12. Orford JL, Lennon R, Melby S, et al. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1567-72.
13. Cutlip DE, Baim DS, Kalon K et al. Stent thrombosis in the modern era. *Circulation* 2001; 103:1967-71.
14. Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA, et al. Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 2002; 23:124-32.
15. Choi BR, Lee CW, Park SW. Late stent thrombosis associated with late stent malapposition after drug-eluting stenting: a case report. *Korean Circ J* 2006; 36:472-5.
16. Sucker C, Scheffold N, Cyran J, Ghodsizad A, Scharf RE, Zotz RB. No evidence for involvement of prothrombotic platelet receptor polymorphism in acute coronary stent thrombosis. *Int J Cardiol* 2007; 123(3):355-7.
17. Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, et al. Stent thrombosis in association with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1748-52.
18. Dahlbäck B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg506 to Gln mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. *Thrombos Haemostas* 1995; 74:139-48.
19. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68:366-74.
20. Alarcon-Segovia D, Ruiz-Arguelles GJ, Garces-Eisele J, Ruiz-Arguelles

- A. Inherited activated protein C resistance in a patient with familial primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1996; 23:2162-5.
21. Brenner B, Vulfsons SL, Lanir N, Nahir M. Coexistence of familial antiphospholipid syndrome and factor V Leiden: impact on thrombotic diathesis. *Br J Haematol* 1996; 94:166-7.
22. Lopez F, Sweeney JD, Blair AJ, Sikow WM. Spontaneous venous thrombosis in a young patient with combined factor V Leiden and lupus anticoagulant. *Am J Hematol* 1999; 62:58-60.
23. Pablos JL, Caliz RA, Carreira PE, et al. Risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and factor V Leiden mutation. *J Rheumatol* 1999; 26:588-90.
24. Schütt M, Klüter H, Hagedorn-Greiwe M, Fehm HL, Wiedemann GJ. Familial coexistence of primary antiphospholipid syndrome and factor V Leiden. *Lupus* 1998; 7:176-82.
25. Schütt M, Wiedemann GJ, Seidel G, Neusch C, Vieregge P, Klüter H.

Ischemic stroke due to transient thrombosis of the internal carotid artery in a patient with combined antiphospholipid syndrome and factor V Leiden. *Am J Med* 1999; 107:527-8.

26. Ardissino D, Peyvandi F, Merlini PA, Colombi E, Mannucci PM. Factor V (Arg 506?Gln) mutation in young survivors of myocardial infarction. *Thrombos Haemostas* 1996; 75:701-2.
27. Samani NJ, Lodwick D, Martin D, Kimber P. Resistance to activated protein C and risk of premature myocardial infarction. *Lancet* 1994; 344:1709-10.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Davide Piraino

E-mail: pirainod@libero.it

Anomalie coronariche singole: coronaria singola a origine dall'ostio coronarico destro

*Single coronary anomaly:
origin of single coronary from the right ostium*

Salvatore Evola, Davide Piraino, Giuseppe Inga, Vito Bonomo, Ambra Lupo,
Vincenzo Sucato, Carla Montaina, Claudia Vicari, Michele Montaina, Nilla Manzullo,
Giuseppe Andolina, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

*Cattedra e Scuola di specializzazione di malattie dell'apparato cardiovascolare, UOC di Cardiologia
con UO di Cardiologia interventistica ed Emodinamica e UO di UTIC, AUO Policlinico "P. Giaccone",
Dipartimento di Medicina interna e specialistica, Università di Palermo*

INTRODUZIONE

La maggior parte dei casi di anomalie coronariche è riscontrata occasionalmente con una frequenza pari all'1%¹ dei pazienti sottoposti ad angiografia coronarica. Nell'81-85% dei casi descritti in letteratura si tratta di anomalie benigne, le rimanenti possono essere causa di morbidità cardiovascolare con esiti anche fatali come evidenziato da casi di morte improvvisa². In letteratura si utilizza come riferimento la classificazione angiografica di Lipton et al., modificata in seguito da Yamanaka e Hobbs (tabella 1)³. In base al decorso anatomico del tratto iniziale della coronaria si distinguono quattro diversi sottogruppi, secondo il decorso anteriore al tronco polmonare, retroaortico, tra aorta e tronco polmonare, intramiocardico⁴. Le anomalie coronariche possono causare una riduzione del flusso ematico, che determina ischemia cronica oppure angina da sforzo dovute a una riduzione della riserva coronarica, o ancora in caso di arteria coronaria singola il decorso aberrante del vaso che termina prematuramente può determinare un'inadeguata perfusione del miocardio distale. Le ultime evidenze suggeriscono che il meccanismo fisiopatologico più

importante nella morte improvvisa da anomalie coronariche è lo spasmo coronarico soprattutto a livello del tronco prossimale⁴.

In queste anomalie il tratto iniziale delle coronarie ha un decorso anormale, a causa di un'angolazione acuta a livello della giunzione aorto-coronarica, per la presenza di ostio *slit-like* oppure quando il tratto iniziale decorre all'interno della parete aortica (intussuscezione). Inoltre il decorso anormale fra strutture cardiache può condurre potenzialmente a compressione vascolare e/o *kinking* (attorcigliamento del segmento coronarico)⁵. Le anomalie coronariche oltre a conseguenze direttamente correlate all'ischemia possono predisporre allo sviluppo di sovraccarico di volume (in caso di fistole), distorsione della radice aortica (in caso di fistole molto grandi o aneurismi), endocarditi batteriche, complicazioni durante la chirurgia valvolare aortica o angioplastica coronarica ed errori diagnostici (per esempio alcuni referti angiografici di arteria mancante)⁶.

Nei bambini l'ischemia miocardica potrebbe manifestarsi con episodi di pianto, tachipnea o *wheezing*. Inoltre, in alcuni casi, i bambini si rifiutano di mangiare, presumibilmente per evitare il dolore anginoso.

Tabella 1 - Classificazione angiografica di Lipton et al., modificata da Yamanaka e Hobbs³

Anomalia coronarica	Alterazioni emodinamiche
Origine separata di CX e IVA	Non alterazioni emodinamiche
Origine ectopica di CX dal SDX	Non alterazioni emodinamiche
Origine ectopica di CX da CDX	Angolo di distacco iperacuto, valvola ostiale
Origine ectopica da AO	Clampaggio o resezione accidentale durante chirurgia cardiaca
Comunicazione intercoronarica	Possono funzionare come circolo collaterale in caso di ATC
Dual IVA	Non alterazioni emodinamiche
Atresia/ipoplasia	Ischemia miocardica fissa
Ponte miocardio	Ischemia miocardica fissa ed episodica; aumentato rischio di ATC
Fistola coronarica	Ischemia miocardica fissa; sovraccarico del VDX se drena in VDX
Coronaria singola	Poteniale rischio di compressione se decorso tra aorta e arteria polmonare
Origine ectopica di TC da AP	Progressiva trasformazione in fistola coronarica. Ischemia miocardica fissa
Origine ectopica di CDX da A	Ischemia episodica
Origine ectopica di TC da SDX	Poteniale rischio di compressione se decorso tra aorta e arteria polmonare
Origine ectopica di CDX da SSX	Poteniale rischio di compressione se decorso tra aorta e arteria polmonare

AO, aorta ascendente; AP, arteria posteriore; CX, coronaria sinistra; CDX, coronaria destra; IVA, arteria interventricolare anteriore; SDX, seno di Valsalva destro; SSX, seno di Valsalva sinistro

Nei soggetti anziani sono riportati sintomi che generalmente includono palpitazioni, dispnea da sforzo, angina o sincope, fatica, febbre⁷.

I casi di morte improvvisa sono stati osservati in associazione con l'origine del ramo principale sinistro o della coronaria destra dal seno di Valsalva opposto o con *pathway* di tipo B (decorso del vaso tra aorta e tronco polmonare)⁸; infatti, nello sforzo fisico l'aumento dell'*output* cardiaco determina distensione dell'aorta ascendente e del tronco polmonare contribuendo al decremento critico del flusso nella coronaria anomala. La diagnostica delle alterazioni dell'origine coronarica dovrebbe comprendere ECG, monitoraggio Holter (per valutare la presenza di aritmie atriali e/o ventricolari basali, come *marker* non specifici di anomalie coronariche), ecografia transtoracica (se

necessaria transesofagea) con Doppler per identificare l'origine della coronaria e il suo decorso prossimale sebbene, soprattutto se eseguita in adulti senza anomalie associate, ha uno scarsissimo valore predittivo positivo pre-test⁹. La diagnosi definitiva richiede un'angiografia arteriosa associata ad approfondimento mediante angio-TC.

L'origine dell'arteria polmonare dal tronco polmonare inoltre potrebbe richiedere un'angiografia polmonare. Dopo l'introduzione della TC *multidetector* 64 strati, ha avuto un'esplosiva diffusione la coronaro-TC con mezzo di contrasto; i risultati ottenuti per l'identificazione e la caratterizzazione dell'origine e del decorso delle anomalie coronariche sono stati molto incoraggianti, grazie anche al forte impatto visivo delle tecniche di ricostruzione tridimensionale delle immagini¹⁰.

CASO CLINICO

Il caso clinico riguarda un paziente di 78 anni, di sesso femminile, con i seguenti fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione arteriosa da circa un anno in trattamento farmacologico con enalapril, diabete mellito di tipo 2 da circa venti anni in trattamento con ipoglicemizzanti orali e dislipidemia.

Viene ricoverata presso UO di Medicina interna per dolore toracico e dispnea da modico sforzo comparsi da circa una settimana. All'elettrocardiogramma eseguito durante la degenza si denota una scarsa progressione dell'onda R da V1 a V4 (possibile pregressa necrosi anteriore), turbe della ripolarizzazione in sede laterale di probabile natura ipossica, non confermata dai prelievi ematici eseguiti per valutare gli indici di necrosi miocardica (risultati sempre negativi nel corso della degenza), né dalla sintomatologia (asintomatica per dolore toracico e/o equivalente anginoso).

L'ecocardiogramma mostra un quadro di cardiopatia ipertensiva con normale funzione sistolica, non difetti di cinesi segmentaria. Piccolo aneurisma del SIA.

La paziente viene dimessa in quarta giornata.

Dopo due mesi, per il ripresentarsi della sintomatologia dispnoica, progressivamente ingravescente, si reca al Pronto soccorso del Policlinico "P. Giaccone" ed esegue consulenza cardiologica. All'ECG eseguito si denota ritmo sinusale con segni di necrosi settale (non più presenti le turbe della ripolarizzazione in sede laterale). All'ecocardiogramma eseguito: cardiopatia ipertensiva con FE conservata, acinesia setto intermedio-distale, sbandieramento del SIA.

Viene quindi ricoverata presso la UO di Medicina

interna e inizia terapia per os con ASA, clopidogrel, irbesartan/idroclorotiazide, rosuvastatina, novonorm, nitrati cerotto, lansoprazolo.

In considerazione della sintomatologia, dei segni elettrocardiografici e del minimo movimento degli indici di necrosi miocardica (cTnI 0,11 ng/ml), in seconda giornata la paziente esegue coronarografia che mette in evidenza una possibile origine anomala della coronaria sinistra (non opacizzato l'ostio coronarico sinistro in seno di Valsalva sinistro); la coronarografia selettiva della coronaria destra mostra un vaso dominante molto sviluppato e calcifico, sede di diffuse irregolarità del profilo luminale e di stenosi di grado lieve (30%) sul tratto medio, in corrispondenza dell'origine di uno sviluppato ramo MA. Fornisce un ramo IVP molto sviluppato, privo di stenosi critiche. Poco dopo l'origine dell'arteria coronaria destra generano due rami lunghi e sottili che sembrano vascolarizzare la parete anterolaterale e anteriore (discendente anteriore e circonflessa che originano dalla coronaria destra), sede entrambi di stenosi critiche multiple. Esili circoli collaterali per il territorio della coronaria sinistra originano dai rami marginale acuto (MA) e interventricolare posteriore (IVP). La ventricolografia mostra ventricolo sinistro dilatato, acinesia della parete anteriore, FE del 45% e valvola mitrale continente (figura 1).

Sulla scorta dei dati della coronarografia si pone indicazione a eseguire angio-TAC. Durante la degenza la paziente ripete il controllo ecocardiografico che mostra cardiopatia ipertensiva con FE del 55%, acinesia dell'apice e dei segmenti medio distale del SIV, atrio sinistro lievemente dilatato. Esegue inoltre ecocolor-Doppler dei tronchi sovraortici che mostra in corrispondenza

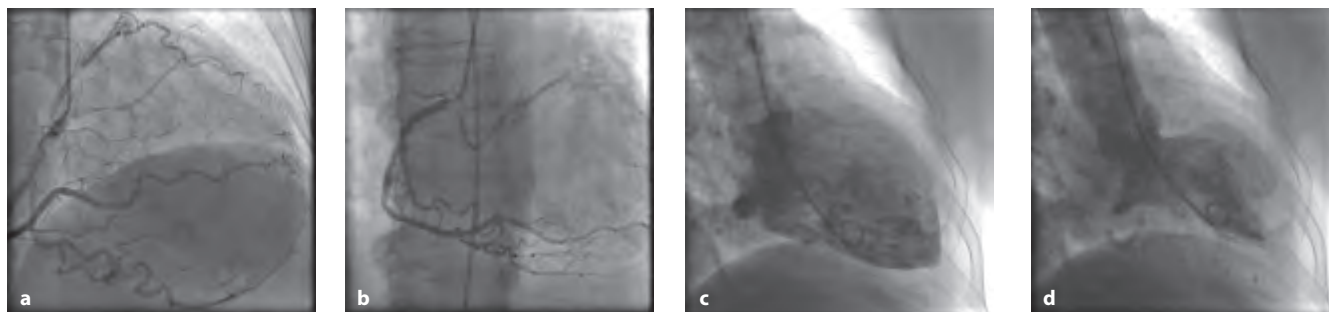


Figura 1 - Immagini coronarografiche e ventricolografia.

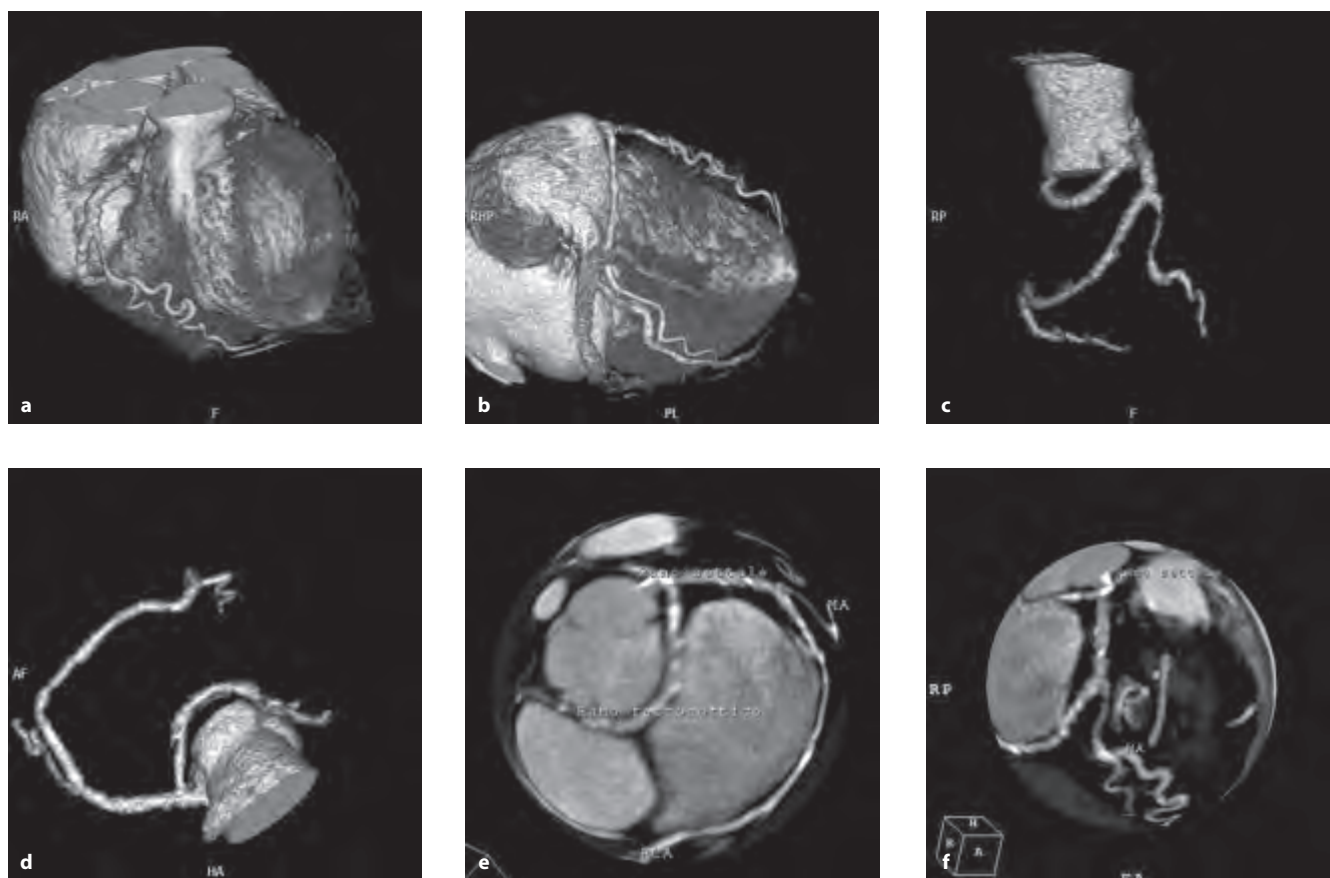


Figura 2 - Coronaro-TC.

del bulbo della carotide comune destra placca fibrocalcifica di 2 mm, non emodinamicamente significativa.

Regolare e privo di complicanze il successivo decorso clinico, la paziente viene dimessa in quinta giornata.

La paziente esegue quindi coronaro-TC che mostra dominanza destra e coronaria singola con origine dall'ostio coronarico destro. Dopo breve tratto comune, che presenta placca ostiale eccentrica calcifica determinante stenosi inferiore del 50%, origina ramo con decorso retroaortico, il quale si presenta diffusamente ateromasico con placche calcifiche determinanti stenosi maggiori del 50%. Tale ramo continua a sinistra biforcandosi distalmente nei solchi atrioventricolare, come coronaria sinistra, e nel solco interventricolare anteriore, come ramo interventricolare anteriore (IVA). Entrambi i rami si presentano subocclusi/occlusi. Dal breve tratto comune della coronaria destra origina altro ramo filiforme, con decorso settale, suboccluso

sin dall'ostio. Inoltre, s'identifica una stria di ipodensità in sede settale inferiore medio e in sede anteriore apicale ventricolare con assottigliamento della parete (spessore massimo 5 mm) e *bulging* del SIA (figura 2).

DISCUSSIONE

Si distinguono quattordici diversi tipi di anomalie coronariche (tabella 1)³. Da un punto di vista fisiopatologico, l'origine ectopica dall'aorta ascendente, le comunicazioni intercoronariche, l'origine separata di IVA e coronaria sinistra, e la doppia discendente anteriore non determinano di norma alcuna alterazione emodinamica. Allo stesso modo, va considerata come benigna l'origine ectopica di coronaria sinistra da coronaria destra o dal seno destro (probabilmente la più frequente anomalia coronarica), in quanto può

risultare evidente dal punto di vista clinico solo in caso di clampaggio casuale in corso di intervento di sostituzione valvolare.

Alcune anomalie coronariche sono invece correlate a ischemia miocardica episodica o cronica in assenza di aterosclerosi: le fistole coronariche (con significato clinico diverso secondo la severità dello *shunt* sinistro-destro), la coronaria singola (destra o sinistra), l'atresia coronarica e i ponti miocardici. L'origine ectopica del TC dal seno di Valsalva destro ha un significato clinico diverso secondo la presenza o meno di un decorso intrarterioso, che è comunque raro, rispetto al più frequente decorso settale.

L'origine ectopica della CDX dal seno di Valsalva sinistro, invece, si associa a un aumentato rischio di morte improvvisa avendo un decorso quasi esclusivamente intrarterioso. L'origine ectopica del TC dall'arteria polmonare rappresenta un'anomalia particolarmente frequente nel periodo neonatale (dove è causa di morte in circa il 90% dei casi), mentre molto rara nell'adulto dove l'anomalia assume l'aspetto di una fistola coronarica. L'origine ectopica della CDX dall'arteria polmonare, anch'essa estremamente rara nell'adulto, è generalmente asintomatica ma può essere correlata a morte improvvisa.

Nel caso clinico descritto, l'indagine coronarografica prima e l'esecuzione di una coronaro-TC con mezzo di contrasto successivamente hanno rivelato la presenza di una coronaria singola con origine dall'ostio coronarico destro. L'arteria coronaria singola è un'anomalia congenita caratterizzata dalla comune origine di entrambe le coronarie, destra e sinistra, da un singolo ostio coronarico. Si tratta di un reperto estremamente raro (riscontrabile in circa lo 0,024-0,044% della popolazione)¹¹, con due possibili quadri di presentazione: l'arteria coronaria singola di tipo destro (entrambe le coronarie originano dal seno di Valsalva destro)¹² e di tipo sinistro (l'origine comune è dal seno di Valsalva sinistro), più rara. È possibile distinguere quattro diversi *pathway* in base al decorso del tratto iniziale della coronaria aberrante:

- anteriore al tratto di efflusso del ventricolo destro;
- tra aorta e tronco polmonare;
- attraverso la cresta sopraventricolare;

- dorsalmente rispetto all'aorta.

In assenza di malattia coronarica concomitante, l'anomalia nella maggior parte dei casi risulta asintomatica¹³. In altri casi invece si manifesta come sindrome coronarica acuta, in pazienti che presentano anche malformazioni congenite (persistente tronco arterioso, atresia della polmonare, tetralogia di Fallot, anomalie di origine delle coronarie).

CONCLUSIONI

Nella pratica clinica, a causa delle comorbidità cardiovascolari, è arduo stabilire un rapporto di causalità tra la sintomatologia e l'anomalia d'origine visualizzata angiograficamente. La nostra paziente presentava dispnea ingravescente, chiari segni ecocardiografici di ischemia anteroseptale e anomalie ecocardiografiche quali cardiopatia ipertensiva, acinesia dell'apice e dei segmenti medio distale e del SIV da verosimile patogenesi ischemica non inquadrabili soltanto nel contesto di cardiopatia ipertensiva presente, dati peraltro confermati dalla TAC che metteva in evidenza aree di ipodensità in sede settale inferiore medio e in sede anteriore apicale ventricolare con assottigliamento della parete. Appare dunque chiaro come la diagnosi di anomalia congenita dell'origine coronarica richieda un approccio integrato con tecniche di *imaging* in cui ECG ed ecocardiografia eseguiti per la sintomatologia riferita dalla paziente devono essere necessariamente integrati dalle indagini angiografiche e coronaro-TC in maniera complementare e non mutuamente esclusiva permettendo di accertare l'anomalia e di classificarla in base al decorso. Bisogna segnalare che sia la coronorografia sia la coronaro-TC hanno evidenziato la presenza di placche aterosclerotiche sul tronco comune, tratto retro-aortico e destro, la cui entità (non emodinamicamente significativa) non è sufficiente a spiegare i danni ischemici verificatisi nei distretti irrorati da tali vasi (acinesia anteroseptale). Alla luce delle evidenze presenti in letteratura, è possibile ipotizzare che gli eventi fisiopatologici responsabili della sintomatologia della paziente potrebbero essere attribuiti a eventi di vasospasmo dell'albero coronarico anomalo, o alla

presenza di un circolo collaterale insufficiente, in
situazioni di particolare richiesta di ossigeno.

Bibliografia

1. Taylor AJ, Virmani R. Coronary artery anomalies in adults: which are high risk? ACC Current Journal Review 2001; 10(5):92-5.
2. Fiorella A, Basso P, Lanzone S, et al. Origine anomala delle coronarie: cinque casi clinici e revisione della letteratura. G Ital Cardiol 2010; 11(10): 778-2.
3. Rigatelli GL, Docali G, Rossi P, et al. Angiographic Congenital coronary artery anomalies classification revisited. Int J Cardiovasc Imag 2003; 19:361-6.
4. Angelini P. Coronary artery anomalies an entity in search of an identity. Circulation 2007; 115(10):1296-305.
5. Willerson JT. Coronary artery anomalies: more work is needed. In: Angelini P, ed. Coronary artery anomalies. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:191-3.
6. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary Anomalies incidence, pathophysiology, and clinical relevance. Circulation 2002; 105(20): 2449-54.
7. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1493-501.
8. Roberts WC, Shirani J. The four subtypes of anomalous origin of the left main coronary artery from the right aortic sinus (or from the right coronary artery). Am J Cardiol 1992; 70:119-21.
9. Maron BJ, Leon MB, Swain JA, et al. Prospective identification by two dimensional echocardiography of anomalous origin of the left main coronary artery from the right sinus of Valsalva. Am J Cardiol 1991; 68:140-2.
10. Mousseaux E, Hernigou A, Sapoval M, et al. Coronary arteries arising from the contralateral aortic sinus: electron beam computed tomographic demonstration of the initial course of the artery with respect to the aorta and right ventricular outflow tract. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112:836-40.
11. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. Cathet Cardiovasc Diagn 1990; 21:28-40.
12. Kelley MJ, Wolfson S, Marshall R. Single coronary artery from the right sinus of Valsalva: angiography, anatomy, and clinical significance. AJR Am J Roentgenol 1977; 128:257-62.
13. Akcay A, Tuncer C, Batyraliev T, et al. Isolated single coronary artery: a series of 10 cases. Circ J. 2008; 72:1254-8.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Davide Piraino

E-mail: pirainod@libero.it

Pericardite costrittiva: il punto di vista angiografico

Constrictive pericarditis: an angiographic point of view

Marco Caruso¹, Khalil Fattouch², Egle Incalcaterra¹, Giuliana Pace¹,
Giuseppe Riccardo Tona¹, Angela Sansone¹, Salvatore Novo¹

¹Unità complessa di Malattie dell'apparato cardiovascolare, Università degli studi di Palermo

²Dipartimento di Chirurgia e Scienze oncologiche, Università degli studi di Palermo

Abstract

Una donna di 73 anni giungeva nel nostro centro di emodinamica a causa di una pericardite costrittiva con l'indicazione alla pericardiectomia. Effettuava un esame coronarografico al fine di escludere una malattia delle coronarie. Le immagini angiografiche mostravano rilevanti calcificazioni del pericardio e una ridotta escursione tra la fase sistolica e quella diastolica. Queste immagini illustrano bene il meccanismo della pericardite costrittiva.

Parole chiave: pericardite costrittiva, esame coronarografico, angiografia

A 73-year-old female referred to our catheterization laboratory because of constrictive pericarditis with indication for pericardiectomy. She underwent coronary angiography to rule out the presence of coronary artery disease. Angiographic images showed massive calcification of pericardium and a reduced excursion between systole and diastole. These images are illustrative of the mechanism of constrictive pericarditis.

Key words: constrictive pericarditis, coronary angiography, angiography

INTRODUZIONE

Il pericardio viscerale è una membrana sierosa, separata mediante l'intersposizione di una piccola quantità di liquido (30-50 ml), un ultrafiltrato plasmatico, da un sacco fibroso definito pericardio parietale. La funzione principale del pericardio è di fissare il cuore in sede mediastinica, ma tale membrana è utile soprattutto perché riduce l'attrito tra cuore e organi limitrofi e impedisce anche il propagarsi di infezioni dal mediastino al cuore.

La pericardite costrittiva è provocata da esiti cicatriziali di una pericardite fibrinosa o sierofibrinosa acuta o di un versamento pericardico cronico, che – determinando l'obliterazione della cavità pericardica con formazione di tessuto di granulazione che lentamente si trasforma in un tessuto cicatriziale avvolgendo il cuore – interferisce con il riempimento

delle cavità ventricolari in fase diastolica. In tempi passati la causa prevalente era rappresentata dalla malattia tubercolare, oggi invece le cause possono essere molteplici. Riconosciamo infatti forme di pericardite cronica costrittiva provocate da infezioni purulente o virali, da interventi cardiaci e da traumi e, inoltre, le forme idiopatiche, uremiche o quelle forme di pericardite inserite nel contesto di collagenopatie (per esempio, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide). Nonostante i molteplici fattori causali, molti casi rimangono a eziologia sconosciuta supponendo quindi un'origine idiopatica.

La pericardite costrittiva è caratterizzata da una fibrosi densa, spesso con calcificazioni e formazione di aderenze tra il pericardio parietale e quello viscerale. Dal punto di vista fisiopatologico la caratteristica più importante di tale stato patologico è rappresentata dall'inadeguato riempimento ventricolare nel corso

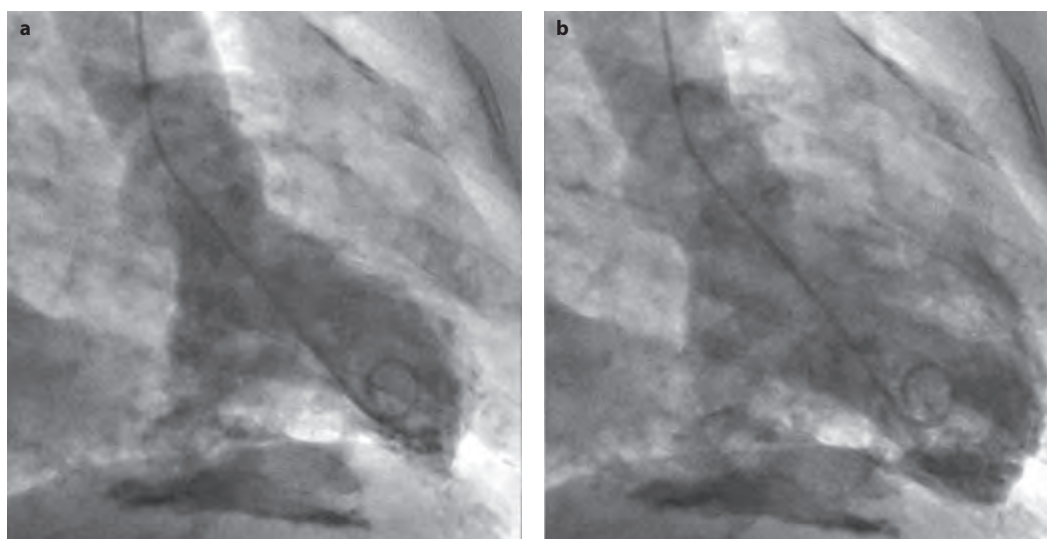


Figura 1 - Ventricolografia, proiezione obliqua anteriore destra (RAO) a 38°: sistole (a); diastole (b).

della diastole a causa della costrizione effettuata dal pericardio ispessito e rigido. Per quanto concerne il quadro emodinamico, il dato di più frequente riscontro è la riduzione della gittata sistolica (nonostante la funzionalità del miocardio sia normale) con conseguente incremento delle pressioni telediastoliche di entrambi i ventricoli, delle pressioni medie atriali e polmonari, nonché della pressione venosa centrale. La diagnosi è basata sull'integrazione di dati clinici e di indagini quali l'ecocardiogramma color-Doppler¹, la radiografia del torace e la TC². L'esame radiografico può mettere in evidenza un cuore normale

lievemente aumentato di volume, talvolta con calcificazioni pericardiche. L'ecocardiogramma evidenzia un ispessimento della membrana pericardica, un ingrandimento atriale e la dilatazione della vena cava inferiore e delle vene epatiche. Tuttavia l'esame ecocardiografico, da solo, non consente di escludere la diagnosi in modo definitivo (basso valore predittivo negativo); a tale scopo la TC risulta maggiormente affidabile. Il cateterismo cardiaco è riservato a casi selezionati; l'angiografia coronarica è utilizzata per indagare la presenza di malattia coronarica silente nei pazienti candidati alla pericardiectomia³⁻⁴. In rari

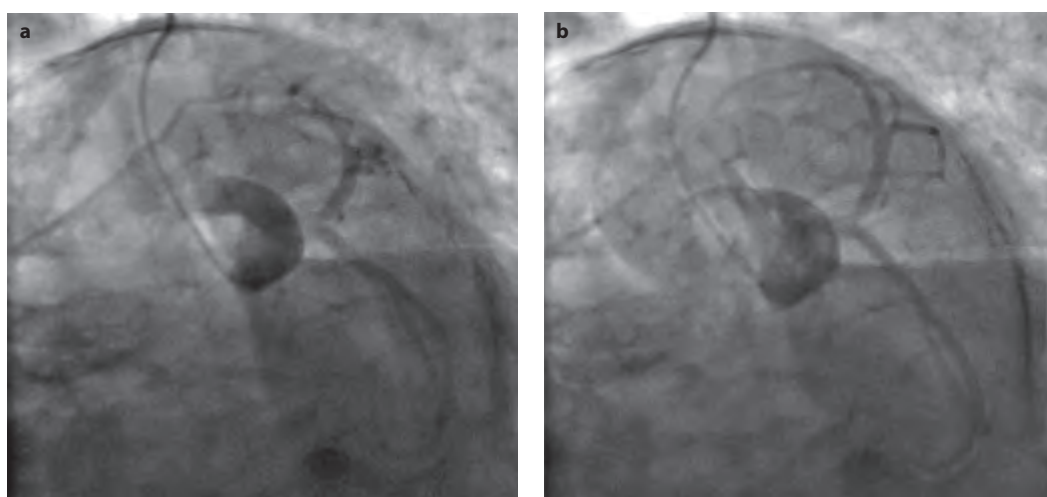


Figura 2 - Arteria coronaria sinistra, proiezione obliqua anteriore sinistra (LAO) a 48°, caudale (CAU) a 41°: sistole (a); diastole (b).

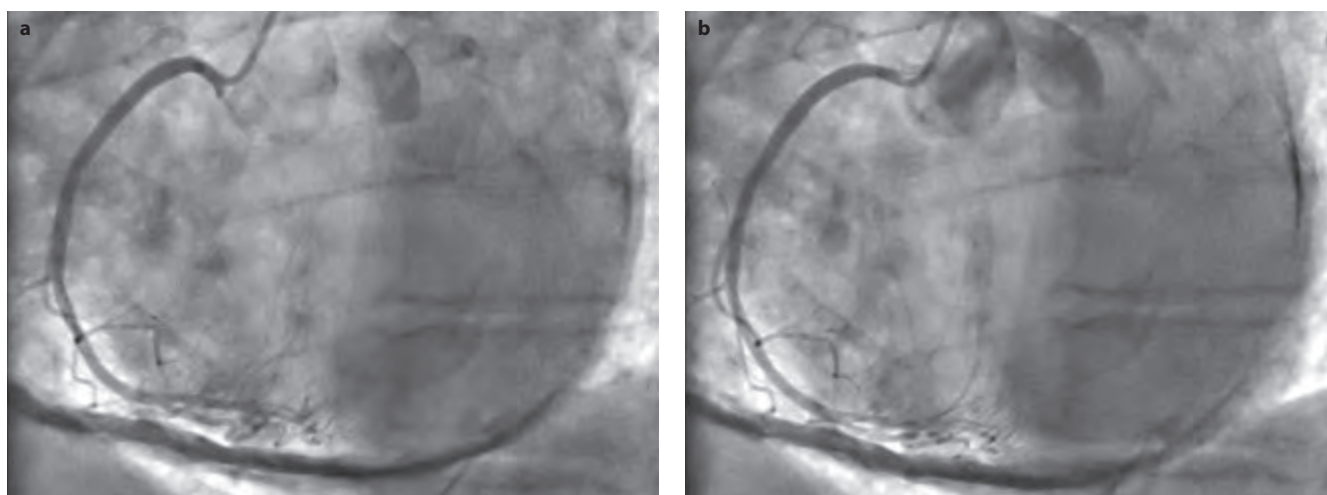


Figura 3 - Arteria coronaria destra, proiezione obliqua anteriore sinistra (LAO) a 35°: sistole (a); diastole (b).

casi si può osservare un certo grado di compressione esterna o di pinzettamento delle arterie coronarie da parte del pericardio. In altre circostanze, nel caso di pericarditi costrittive calcifiche, l'angiografia coronarica può offrire suggestive immagini radiografiche che evidenziano i rapporti tra il pericardio ispessito e irrigidito, le coronarie e i ventricoli.

CASE REPORT

Il caso in questione è quello di una donna di 73 anni, con storia di scompenso cardiaco noto da alcuni anni. Per l'aggravarsi dei sintomi e della classe funzionale, effettuava una visita cardiologica, una radiografia al torace con evidenza di vistose calcificazioni pericardiche e un ecocardiogramma color-Doppler in base ai quali era stata posta la diagnosi di pericardite costrittiva e indicazione all'intervento di pericardiectomia. Pertanto la paziente è stata sottoposta a studio coronarografico in previsione dell'intervento. Le immagini angiografiche hanno escluso la presenza di patologia coronarica; tuttavia hanno messo in evidenza reperti radiografici caratteristici della patologia: vistose calcificazioni, più accentuate a livello della parete diaframmatica e anteriore (figura 1). Inoltre, nelle immagini coronariche è evidente una ridotta

escursione dei vasi tra la sistole e la diastole, segno indiretto dell'ostacolo al riempimento ventricolare durante la diastole (figure 2 e 3).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La pericardite costrittiva comporta riduzione dell'elasticità e irrigidimento della membrana pericardica con conseguente compromissione del riempimento ematico del cuore. Le immagini anatomiche che si rilevano dalle indagini di *imaging*, come calcificazioni e ispessimento del pericardio, possono essere presenti, ma i risultati più affidabili e più importanti sono correlati al modello di riempimento del cuore. Ai fini diagnostici il primo test dovrebbe essere radiografia del torace. Se i risultati mostrano caratteristiche calcificazioni del pericardio, la diagnosi di pericardite costrittiva è essenzialmente stabilita. La sede di distribuzione più comune del calcio è in gran parte il ventricolo destro; questo aspetto può essere considerato patognomonico⁵. Se i risultati radiografici sono negativi e vi è il sospetto clinico di pericardite costrittiva, deve essere eseguita l'ecocardiografia integrata al Doppler per una valutazione della velocità di flusso in corrispondenza delle valvole mitrale e tricuspidale. L'angiografia non ha generalmente alcun ruolo nella

valutazione della malattia. Il cateterismo cardiaco simultaneo del lato destro e sinistro e la misurazione delle pressioni delle camere cardiache durante l'inspirazione ed espirazione sono i test più utili di conferma. Nel nostro caso la diagnosi era basata sulla tipica radiografia del torace e sull'ecocardiografia Doppler. Le immagini angiografiche confermano la distribuzione patognomonica del calcio (cioè essenzialmente in corrispondenza del ventricolo destro) e ricordano il meccanismo della malattia.

Bibliografia

1. Oh JK, Hatle LK, Seward JB, et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:154-62.
2. Rienmuller R, Gurgan M, Erdmann E, et al. CT and MR evaluation of pericardial constriction: a new diagnostic and therapeutic concept. *J Thorac Imaging* 1993; 8(2):108-21.
3. LeWinter MM, Kabbani S. Pericardial diseases. In: Braunwald E, Bonow RO, Libby P, Zipes DP (eds). *Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2004:1770-4.
4. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999; 100(13):1380-6.
5. Langer C, Butz T, Horstkotte D. Multimodality in imaging calcific constrictive pericarditis. *Heart* 2006; 92(9):1289.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuliana Pace
Unità complessa di Malattie
dell'apparato Cardiovascolare
Università di Palermo
Via del Vespro 129
90100 Palermo
Tel.: 091 6554301
Fax 091 6554301
E-mail: giuliana.pace@libero.it

Complessi larghi telediastolici, isolati e ripetitivi: preeccitazione intermittente o ectopia?

Wide end-diastolic QRS complexes, isolated and repetitive: intermittens preexcitation or ectopy?

Vincenzo Carbone¹, Giuseppe Oreto²

¹ARCA Campania, Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

²Dipartimento di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

L'elettrocardiogramma della figura 1 (striscia superiore: derivazioni simultanee I-III; striscia inferiore: derivazioni simultanee aVL-aVF) mostra un ritmo sinusale con frequenza di 90 cicli/minuto, condotto con blocco di branca sinistra.

Si osservano numerosi complessi larghi tardivi, isolati o in coppie, che intervengono con periodicità regolare, ogni uno o due battiti del ritmo fondamentale. La frequenza dei complessi larghi appare sostanzial-

mente identica a quella dei battiti dominanti, tanto che spesso essi coincidono con le onde P sinusali, talora occultandole del tutto, talora lasciandone emergere solo una porzione iniziale.

La morfologia dei complessi larghi non è costante, in quanto QRS assai ampi e larghi sono commisti ad altri che esprimono un minor grado di alterazione morfologica. Tutti i QRS larghi mostrano un evidente impastamento della branca ascendente dell'onda R o



Figura 1 - Derivazioni I e III simultanee (a); derivazioni aVL e aVF simultanee (b).

della branca discendente dell'onda QS, suggerendo fortemente una preeccitazione intermittente di grado variabile.

L'analisi dell'ECG, tuttavia, pone in risalto alcuni elementi che contrastano con quest'interpretazione. In primo luogo, molti dei complessi in apparenza preeccitati non sono affatto preceduti da un'onda P, poiché in questi casi la depolarizzazione atriale coincide con quella ventricolare: tale circostanza esclude tassativamente la preeccitazione, che per esprimersi necessita che l'attivazione dell'atrio preceda quella del ventricolo. Inoltre, i complessi morfologicamente meno alterati esibiscono una configurazione intermedia tra quella dei battiti dominanti e quella dei complessi con massimo grado di anomalia morfologica e sono sempre preceduti, a breve distanza, da un'onda P. Tutto ciò indica che i battiti larghi sono extrasistoli ventricolari telediastoliche e, di conseguenza, che i QRS a morfologia intermedia sono dei battiti di fusione.

Ma qual è il rapporto tra il ritmo sinusale e l'attività ectopica ventricolare?

L'emergenza in coppie o, comunque, in cadenza regolare degli eventi ectopici suggerisce che esista un focus ventricolare che scarica a una frequenza costante e che per effetto di una qualche forma di interazione con il ritmo sinusale si verifichi questa particolare organizzazione temporale delle extrasistoli. Le coppie ventricolari hanno un ciclo R-R di 70-72 centesimi di secondo. La misurazione degli intervalli interectopici che racchiudono dei battiti sinusali rivela che essi non sono multipli esatti del ciclo delle coppie. In particolare, un intervallo interectopico comprendente un singolo battito sinusale è più breve del doppio del ciclo di una coppia (124-136 centesimi di secondo); quando, invece, l'intervallo interectopico contiene al suo interno due battiti sinusali, la sua durata (192 centesimi di secondo) è maggiore del doppio, ma minore del triplo del ciclo di una coppia. Inoltre, la copula delle extrasistoli è costante. L'insieme di queste osservazioni induce a escludere una parasistolia ventricolare e dimostra che:

- l'aritmia non è una semplice extrasistolia, ma un ritmo ventricolare sostenuto che casualmente è isofrequente rispetto al ritmo dominante e che periodicamente non riesce a depolarizzare il ven-

tricolo, permettendo l'emergenza di uno o due battiti sinusali;

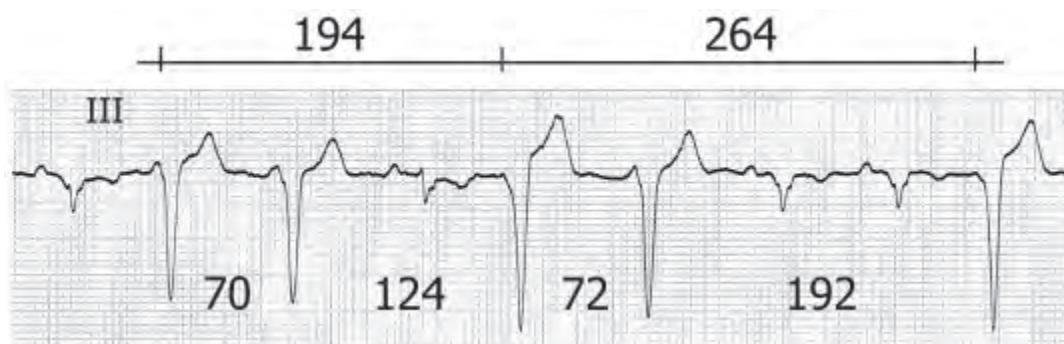
- la sostanziale eguaglianza dei cicli R-R sinusali ed ectopici produce una sincronizzazione dei due ritmi, per cui spesso le onde P coincidono con l'attivazione ventricolare ectopica, generando gradi variabili di fusione.

Tuttavia, gli intervalli di accoppiamento delle extrasistoli (50-56 centesimi di secondo) sono sempre molto più brevi del ciclo di una coppia. Ciò indica che il focus ectopico ventricolare è "protetto" da un blocco d'entrata e pertanto non viene scaricato dagli impulsi sinusali: se così non fosse, infatti, la copula delle extrasistoli sarebbe uguale o poco più lunga (non più breve!) del ciclo di una coppia. Nonostante le apparenze, perciò, si è in presenza di un ritmo parasistolico, che tuttavia è assolutamente "atipico", in quanto non pochi elementi sono in totale discordanza con il concetto classico di parasistolia.

In primo luogo, la fissità dell'intervallo di accoppiamento dei battiti ectopici rispetto ai complessi sinusali. Questo fenomeno è la conseguenza della sincronizzazione del ritmo parasistolico con quello sinusale, per cui, a questa frequenza, l'attivazione ectopica del miocardio ventricolare avviene sempre alla stessa distanza dalla precedente attivazione di origine sinusale.

In secondo luogo, la mancanza di un rapporto matematico tra i cicli interectopici lunghi e quelli brevi e l'apparente ciclica interruzione della parasistolia. Questi elementi indicano che si tratta di una parasistolia irregolare e supportano l'idea che sia presente, oltre al blocco d'entrata, un blocco d'uscita ectopico-ventricolare di II grado. Poiché i cicli interectopici che contengono al loro interno un singolo battito sinusale sono minori del doppio del ciclo di una coppia, il meccanismo del blocco d'uscita è tipo Wenckebach. Il rapporto di conduzione ectopico-ventricolare è 3:2 quando l'intervallo interectopico contiene un solo complesso sinusale; quando, invece, ne contiene due, il rapporto è 4:3. Bisogna considerare, infatti, che in questa seconda evenienza il terzo QRS ectopico non appare, perché il relativo impulso parasistolico non riesce a propagarsi al miocardio circostante, in quanto preceduto dalla cattura

Figura 2 - Determinazione dell'intervallo di isoconduzione per la stima del ciclo ectopico in presenza di un blocco d'uscita tipo Wenckebach.



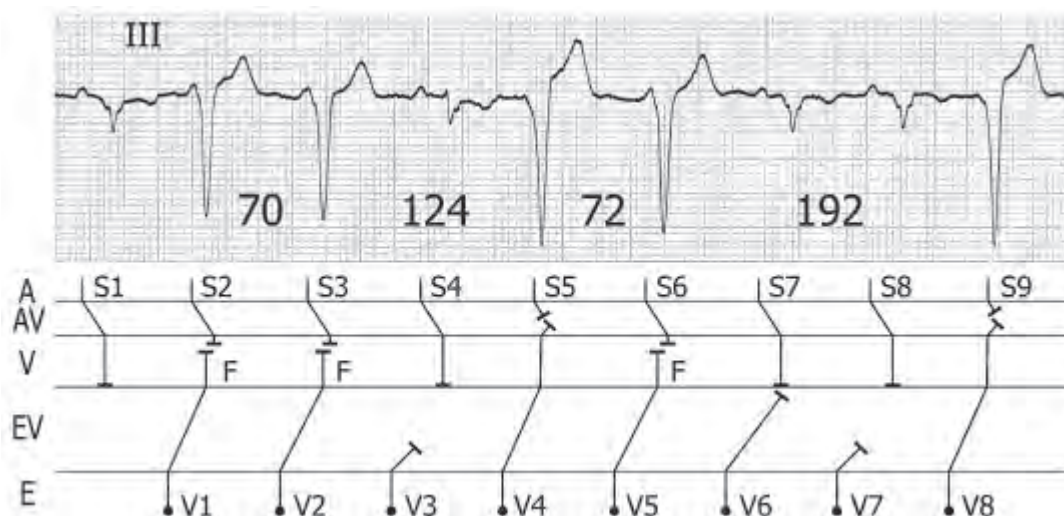
ventricolare operata dall'impulso sinusale. Il ciclo di scarica del focus non è direttamente visibile. Così, per determinarne la durata si procede alla misurazione di un intervallo di isoconduzione, che è quello compreso tra due extrasistoli associate allo stesso tempo di conduzione ectopico-miocardico. Poiché in un blocco tipo Wenckebach il primo impulso di ogni periodismo, che è quello che segue la pausa, è condotto con velocità costante, l'intervallo che separa i primi complessi di due sequenze consecutive rappresenta un intervallo di isoconduzione. Nella figura 2 l'intervallo di isoconduzione misura 194 centesimi di secondo oppure 264 centesimi di secondo. Quest'intervallo è composto da un numero intero di cicli del segnapassi e, più in dettaglio, contiene un numero di cicli pari agli intervalli R-R ectopici manifesti più uno, che corrisponde all'impulso bloccato. Pertanto, dividendo l'intervallo di isoconduzione di 194 per 3 (due cicli manifesti + uno occulto),

si ottiene la durata del ciclo ectopico parasistolico (65 centesimi di secondo, corrispondente a una frequenza di 92 cicli/minuto). Lo stesso procedimento può essere applicato ai periodi di blocco d'uscita 4:3, ricordando che in questo caso i cicli non manifesti sono due anziché uno: così, dividendo 264 per 4 (due cicli manifesti + due occulti), si ottiene un valore di 66 centesimi di secondo (frequenza: 91 cicli/minuto). Si tratta, perciò, di una tachicardia ventricolare parasistolica con blocco d'uscita ectopico-ventricolare tipo Wenckebach 3:2 e 4:3.

La figura 3 illustra con un diagramma il meccanismo dell'aritmia.

L'impulso parasistolico V1 depolarizza il ventricolo, così come V2; questo, però, è condotto nella giunzione ectopico-ventricolare (E-V) più lentamente che V1. Gli impulsi sinusali S2 ed S3 sono pressoché simultanei a quelli ectopici, per cui l'attivazione dell'atrio avviene simultaneamente a quella del ventricolo e i due QRS

Figura 3 - Rappresentazione diagrammatica del meccanismo dell'aritmia. Si tratta di una tachicardia ventricolare parasistolica con blocco d'uscita tipo Wenckebach 3:2 (a sinistra) e 4:3 (a destra).



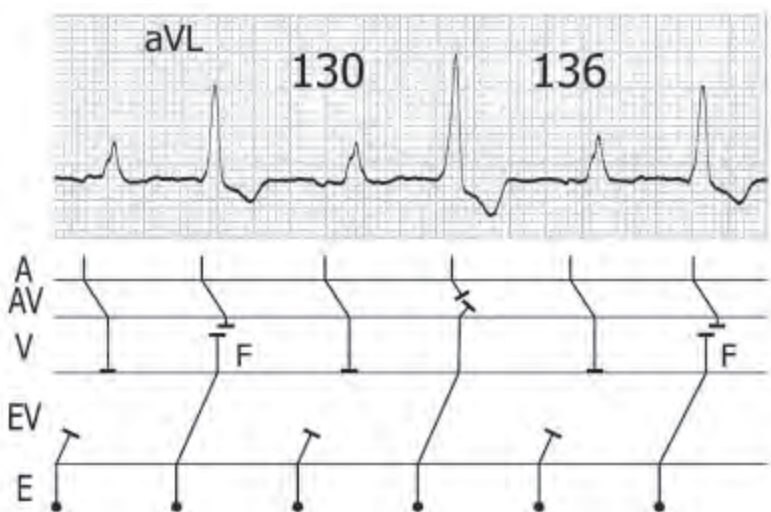


Figura 4 - Blocco d'uscita ectopico-ventricolare 2:1. Diagramma schematico.

sono battiti di fusione (F). Il terzo impulso parasistolico (V3) si blocca nella giunzione E-V, generando una transitoria interruzione della tachicardia. Pertanto, l'impulso sinusale S4, durante il suo percorso anterogrado, incontra tessuto non refrattario e riesce a depolarizzare il ventricolo. Dopo l'impulso bloccato, la sequenza di Wenckebach nella giunzione E-V riprende. Così, da V4 a V6 si osserva un progressivo prolungamento del tempo E-V, fino alla mancata conduzione dell'impulso V7 (in questo caso il rapporto E-V è 4:3). Il QRS relativo a V4 è totalmente ectopico, mentre quello successivo è ancora una fusione. L'impulso V6, pur essendo destinato a propagarsi al ventricolo con un lungo tempo di conduzione E-V, non riesce a farlo perché viene anticipato dall'impulso sinusale S7, per cui trova davanti a sé tessuto ineccitabile e risulta funzionalmente bloccato. Ciò spiega la mancanza di due consecutivi QRS, pur in presenza di un rapporto 4:3.

Nelle strisce in aVL-aVF si osserva un periodo di blocco d'uscita 2:1, che si esprime con la distribuzione bigemina dei complessi parasistolici. Inoltre, è presente una transitoria instabilità della frequenza di scarica del focus ectopico, che genera l'alternanza tra un ciclo interectopico più breve (130) e uno appena più lungo (136 centesimi di secondo); tale dato è correlato a una durata alternante della copula (tra 50 e 56 centesimi di secondo) e ha per conseguenza un'alternanza tra battiti totalmente ectopici (a chiusura di cicli interectopici relativamente brevi) e battiti di fusione (a conclusione

di cicli più lunghi). Il fenomeno si esaurisce nella parte finale della striscia, ove si succedono due cicli interectopici di 136 centesimi di secondo, entrambi esitanti in battiti di fusione. Il rapporto di conduzione E-V 2:1 è dimostrato dal fatto che gli intervalli interectopici (130-138) sono esattamente doppi del ciclo di scarica del focus parasistolico (65-68 x 2).

Nella figura 4 si vede che il focus continua a scaricare alla sua frequenza intrinseca di 88-92 cicli/minuto, cioè con un ciclo automatico di 65-68 centesimi di secondo. Tuttavia, impulsi alterni si bloccano nella giunzione E-V (blocco 2:1), per cui la frequenza ventricolare è la metà di quella del segnapassi: ciò permette a un impulso sinusale su due di catturare il ventricolo durante il lungo intervallo R-R ectopico, generando così il bigeminismo ventricolare.

Bibliografia essenziale

- Oreto G. Caratteri del ritmo parasistolico. In: Oreto G (ed). I disordini del ritmo cardiaco. Torino: CSE, 1997:179-88.
Oreto G. Parasistolia ventricolare. In: Oreto G (ed). I disordini del ritmo cardiaco. Torino: CSE, 1997:189-193.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone
via Ceschelli traversa Torino, 8/3
80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)
E-mail: vcarbone@cardionet.it

Ecocontrastografia cardiaca: tecniche ecografiche contrasto-specifiche e applicazioni cliniche

Contrast echocardiography: technical considerations and clinical applications

Federica del Giudice¹, Sergio del Giudice²

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

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

Abstract

L'ecocontrastografia cardiaca è una metodica diagnostica non invasiva che, grazie all'utilizzo degli ultrasuoni permette di visualizzare la componente ematica intracavitaria e microvascolare. L'uso dei mezzi di contrasto sta rivoluzionando il campo dell'ecografia, migliorando non solo l'accuratezza della metodica diagnostica ma incrementando i valori di sensibilità e specificità della stessa favorendone l'utilizzo in diversi ambiti clinici.

Parole chiave: mezzi di contrasto, ultrasuoni, ecocontrastografia cardiaca, opacizzazione ventricolare sinistra, perfusione miocardica, bordo endocardico

Ultrasound contrast agents, used with contrast – specific imaging techniques, have an established role for diagnostic cardiovascular imaging in the echocardiography laboratory. The interaction between contrast microbubbles and ultrasound can be utilized to provide sensitive contrast detection and can be utilized in a variety of different clinical settings.

Keywords: ultrasound contrast agents, contrast echocardiography, left ventricular opacification, endocardial border definition, myocardial perfusion imaging

L'ecocardiografia con somministrazione di mezzo di contrasto è una metodica diagnostica non invasiva che utilizza gli ultrasuoni per visualizzare la componente ematica intracavitaria e microvascolare. I mezzi di contrasto sono sostanze in grado di modificare l'impedenza acustica dei tessuti attraverso l'interazione con il fascio ultrasonoro. La prima applicazione clinica dell'iniezione intravenosa di mezzi di contrasto per ottenere l'opacizzazione delle sezioni cardiache destre risale al 1968, quando un'accidentale iniezione di soluzione salina nell'aorta ascendente durante un esame angiografico causò la produzione di microbolle che migliorarono il segnale ecografico nel lume dell'aorta e nelle camere cardiache. Il limite maggiore era rappresentato dal diametro delle microbolle di aria che non permetteva il passaggio nella circolazione polmonare e l'opacizzazione del cuore sinistro¹.

Inizialmente i mezzi di contrasto utilizzati erano costituiti da microbolle contenenti aria e stabilizzate da un guscio rigido (mezzi di contrasto di prima generazione). Questo rendeva le microbolle fragili e suscettibili a una più facile rottura; clinicamente ciò significava una grande variabilità sia intra- sia inter-individuale dell'amplificazione del segnale.

Si è cercato perciò di arrivare a microbolle più resistenti contenenti un gas diverso dall'aria e circondate da un guscio non più rigido (mezzi di contrasto di seconda generazione). Queste ultime sono fisiologicamente sicure, di dimensioni ridotte (meno di 5µm di diametro) e il guscio è in grado di resistere alle variazioni di pressione indotte dal passaggio transpolmonare e nelle camere cardiache senza rompersi. Sono composti stabili, in grado di persistere per tutta la durata di un normale esame ecografico ed eliminati attraverso il respiro².

Attualmente in Europa sono due i mezzi di contrasto in commercio e utilizzati per l'opacizzazione del ventricolo sinistro e la definizione del bordo endocardico: Sonovue (Bracco, Italia) e Optison (General Electric, Fairfield, CT, USA), diversi per tipo di gas, tipo di membrane e dimensioni.

MODALITÀ E CONTROINDICAZIONI

Iniettate in vena periferica, le microbolle raggiungono il cuore opacizzando le cavità atriali e ventricolari destre, passano intatte il circolo capillare polmonare, per poi opacizzare le cavità atriali e ventricolari sinistre, l'aorta e, da lì, raggiungere le coronarie, andando a delineare il circolo capillare coronarico intramiocardico. La visualizzazione delle microbolle di mezzo di contrasto è consentita grazie all'utilizzo di specifiche tecnologie in grado di riconoscere in modo selettivo il transito delle microbolle stesse. Quando vengono colpite da un fascio di ultrasuoni di adeguata intensità e frequenza, le microbolle risuonano ed emettono degli ultrasuoni di ritorno con frequenza doppia rispetto a quella del fascio incidente, noti come echi in seconda armonica. Questi echi di seconda armonica di ritorno, riconosciuti e selezionati, consentono la visualizzazione delle microbolle.

Le tecnologie contrasto-specifiche, quindi, possono essere applicate per visualizzare le microbolle in due modi: *imaging* intermittente con uso di alte potenze di emissione acustica (*high MI*) o *imaging* continuo con uso di basse potenze di emissione acustica (*low MI*)³.

Con alte pressioni acustiche, le microbolle producono dei forti segnali armonici che generano un forte segnale ecografico, ma vengono distrutte dal fascio di ultrasuoni e non più visualizzate. Con basse pressioni acustiche, le microbolle non vengono distrutte dal fascio di ultrasuoni ma determinano l'emissione di frequenze dette di seconda armonica, di frequenza doppia rispetto a quella d'insonazione con la possibilità di visualizzare il microcircolo dell'organo/tessuto in esame. Un unico *burst* di ultrasuoni a elevata intensità (*flash*) può essere utilizzato per distruggere

intenzionalmente le microbolle presenti nel settore per osservarne poi il tempo e le modalità di ritorno (riperfusione) nel settore stesso nei primi 4/5 cicli cardiaci successivi (analisi qualitativa e/o quantitativa).

Questa tecnica d'*imaging* è basata sul principio di distruzione (o deplezione) e riperfusione che è in grado di valutare il volume ematico capillare (che rappresenta il 90% circa del volume ematico miocardico) e anche il flusso ematico miocardico.

Le controindicazioni all'utilizzo del mezzo di contrasto nella pratica ecocardiografica, secondo le linee guida, sono rappresentate dalla presenza di sindrome coronarica acuta, d'infarto miocardico acuto e di scompenso cardiaco instabile. A queste si aggiungono la presenza di *shunt* destro-sinistro, l'ipersensibilità al perflutren e l'ipersensibilità al sangue, prodotti del sangue e albumina⁴.

SICUREZZA DELL'UTILIZZO DEL MEZZO DI CONTRASTO

Diversi studi sono stati fatti al fine di dimostrare la sicurezza dell'utilizzo del mezzo di contrasto nella pratica clinica⁵⁻⁷. Essi hanno dimostrato che la mortalità associata a questa metodica è bassa, di circa un caso su 500.000 pazienti, dato che diviene significativo qualora lo si confronti con quelli ottenuti dallo studio della mortalità associata ad altre metodiche invasive e non.

Occasionalmente sono stati riportati casi di mal di schiena, mal di testa, orticaria e più raramente di reazione allergica anafilattica stimata intorno a un caso su 10.000.

ECOCONTRASTOGRAFIA CARDIACA: APPLICAZIONI CLINICHE

Diverse sono le applicazioni cliniche dell'ecocontrastografia cardiaca. Secondo le più recenti indicazioni⁴, essa può essere utilizzata per:

- ottenere l'intensificazione del segnale Doppler (figura 1), nell'ambito dell'opacizzazione del ven-

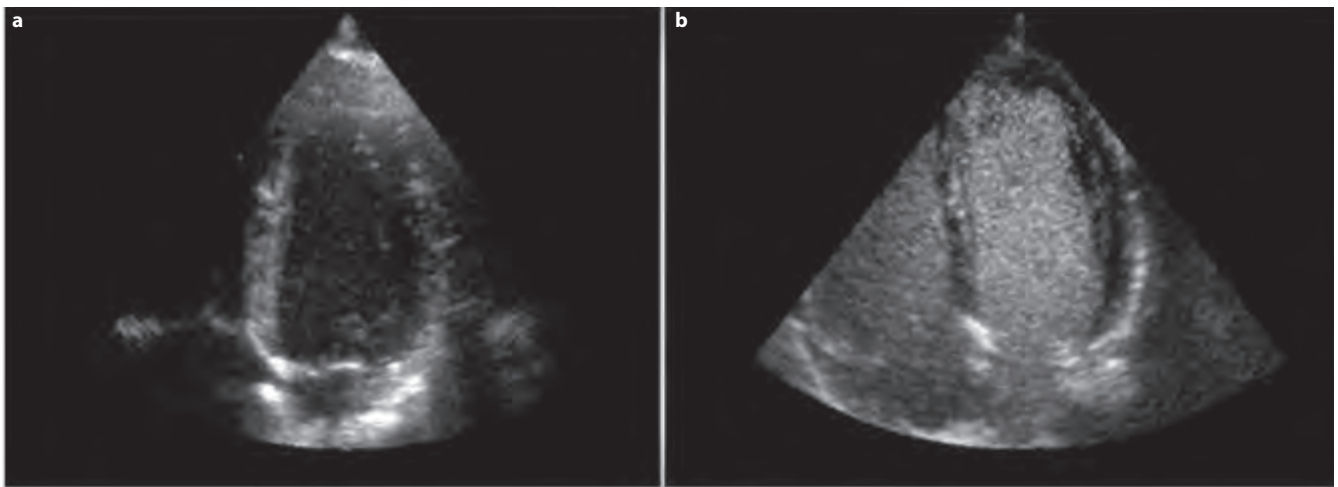


Figura 1 - Immagine ecocardiografica precontrasto (a) e dopo contrasto (b).

tricolo sinistro per aumentare la visualizzazione e la valutazione del bordo endocardico in pazienti con finestra ecocardiografica subottimale, definita come mancata visualizzazione di almeno due segmenti contigui;

- assicurarsi misure più accurate e ripetibili del volume e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro;
- confermare o escludere la diagnosi ecocardiografica di anomalie strutturali del ventricolo sinistro quali cardiomiopatia ipertrofica apicale o non compattazione ventricolare;

- valutare al meglio eventuali masse intracardiache (figura 2).

In ecocardiografia da stress, inoltre, il mezzo di contrasto può essere utilizzato al fine di migliorare la valutazione diagnostica della cinetica segmentaria e dell'ispessimento parietale. Un ruolo sicuramente significativo viene rivestito dalla valutazione della frazione di eiezione, ritenuta il fattore predittivo più importante di mortalità cardiaca.

Diversi studi sono stati fatti al fine di valutare l'accuratezza e la ripetibilità del valore di frazione di

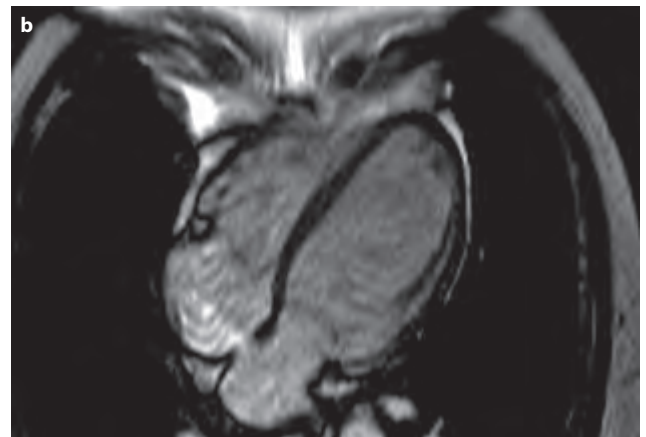


Figura 2 - Esempio di trombosi ventricolare sinistra diagnosticata attraverso ecografia con mezzo di contrasto (a) e confermata poi dalla risonanza magnetica nucleare (b).

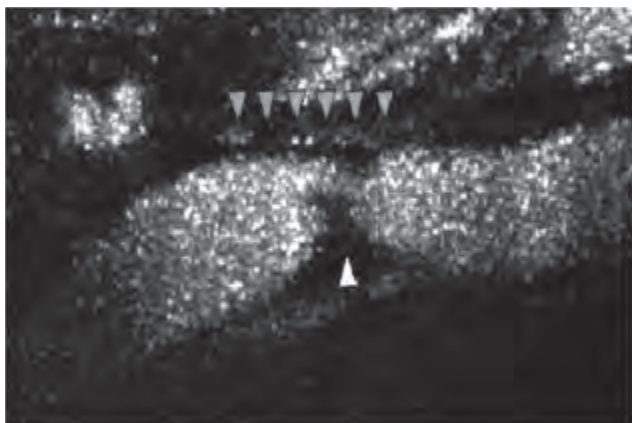


Figura 3 - Visualizzazione di una placca carotidea con l'utilizzo del mezzo di contrasto.

eiezione utilizzando diverse metodiche strumentali (ecocardiografia tradizionale, ecocardiografia con mezzo di contrasto, risonanza magnetica cardiaca e cineventricolografia) nello studio della funzionalità ventricolare⁸. Essi hanno dimostrato come con l'utilizzo del mezzo di contrasto in ecocardiografia si riescano a ottenere misure più accurate, ma soprattutto ripetibili della frazione di eiezione del ventricolo sinistro e come questo possa aiutare ad acquisire informazioni utili non solo ai fini diagnostici ma anche ai fini prognostici e terapeutici. È stato dimostrato poi come l'uso del mezzo di contrasto riduca anche la variabilità interosservatore⁸.

ECOCONTRASTOGRAFIA CARDIACA: SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ

L'utilizzo del mezzo di contrasto in ecocardiografia, oltre ad aver migliorato l'accuratezza della metodica diagnostica, ha poi incrementato i valori di sensibilità e specificità della stessa⁹. Recenti studi hanno dimostrato come questi siano più elevati rispetto a metodiche quali la risonanza magnetica cardiaca e la cineventricolografia nella valutazione della cinetica segmentaria del ventricolo sinistro. Recentemente si è poi dimostrato come l'ecocontrastografia cardiaca possa talora essere utilizzata al fine di stratificare il

rischio di futuri eventi cardiaci in particolari gruppi di pazienti (pazienti con dolore toracico, senza alterazioni elettrocardiografiche evidenti o alterazioni del profilo enzimatico) specie in confronto con altre metodiche diagnostiche non invasive¹⁰⁻¹¹.

Ancor più recentemente l'uso del mezzo di contrasto è stato poi introdotto nella valutazione dell'anatomia vascolare extracardiaca, in particolare nello studio delle patologie carotidee¹² (figura 3) e nella valutazione della dissezione aortica acuta¹³.

Quello che si può affermare con certezza, dunque, è che l'utilizzo dei mezzi di contrasto sta rivoluzionando il campo dell'ecografia, migliorando non solo l'accuratezza della metodica diagnostica, ma incrementando anche i valori di sensibilità e specificità della stessa. Diversi studi sono attualmente in corso per poter dare delle risposte concrete sul reale utilizzo di tale metodica in ambito clinico.

Bibliografia

1. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; 3(5):356-66.
2. Bhatia VK, Senior R. Contrast echocardiography: evidence for clinical use. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(5):409-16.
3. Greis C. Physical concepts of contrast enhanced ultrasonography and technological review, 2005.
4. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, et al; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(11):1179-201.
5. Aggeli C, Giannopoulos G, Lampropoulos K, Pitsavos C, Stefanadis C. Adverse bioeffects of ultrasound contrast agents used in echocardiography: true safety issue or "much ado about nothing"? *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7(3):338-46.
6. Gabriel RS, Smyth YM, Menon V, et al. Safety of ultrasound contrast agents in stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 2008; 102(9):1269-72.
7. Main ML, Goldman JH, Grayburn PA. Thinking outside the "box"-the ultrasound contrast controversy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(25):2434-7.
8. Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate F, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J* 2005; 26(6):607-16.
9. Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, et al. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1):121-8.
10. Bedetti G, Pasanisi EM, Tintori G, et al. Stress echo in chest pain unit: the SPEED trial. *Int J Cardiol*. 2005; 102(3):461-7.
11. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, et al. Prognostic value of predischARGE dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a

- negative cardiac troponin T. J Am Coll Cardiol 2003; 41(4):596-602.
12. Shalhoub J, Owen DR, Gauthier T, et al. The use of contrast enhanced ultrasound in carotid arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2010; 39(4):381-7.
13. Evangelista A, Avegliano G, Aguilar R, et al. Impact of contrast-enhanced echocardiography on the diagnostic algorithm of acute aortic dissection. Eur Heart J 2010; 31(4):472-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice

Via Stradella 35/a

29121 Piacenza

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

Qualche mese fa è stato pubblicato il cosiddetto “Decreto Balduzzi” dal nome dell’allora Ministro della Salute in carica, ovvero “Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute” che ha voluto rappresentare un riordino nell’attività sanitaria stabilendo regole al fine di migliorare il servizio reso ai cittadini e nel contempo cercando di rettificare regole oramai superate e fonte, purtroppo, di disparità e arretratezza. Il lavoro presentato rappresenta una riflessione sull’articolo 3 comma 1 del Decreto e in particolare sulla “depenalizzazione della colpa lieve del medico” nel caso in cui si osservino le linee guida scientifiche.

Le novità illustrate sono tante e il dottor Piras, magistrato da qualche anno vicino alla nostra Società scientifica, analizza i punti principali dell’articolo citato che, entrato in sordina nella nostra legislazione, può rappresentare una speranza per tutti quei medici che giornalmente sono oggetto di rivalse giudiziarie che da una parte sconvolgono la vita professionale e privata di tanti professionisti e, dall’altra, alimentano la “medicina difensiva” che difensiva non è né per il malato né per le strutture che sono preposte a dispensare salute né, tanto meno, per il medico stesso che la adotta.

Il Decreto valorizza le linee guida come riferimento pregnante per la buona pratica clinica qualora il medico vi si attenga, ma spersonalizza il rapporto medico-paziente perché, come sostiene l’Autore, “esse si occupano della malattia e il medico si occupa del malato. Il giudizio clinico rimane sempre imprescindibile, così come l’eventuale conoscenza personale del paziente gioca un ruolo fondamentale sia nella diagnosi, sia nella terapia”. Ne consegue che il medico non deve solo essere un asettico tecnico, ma deve recuperare il rapporto medico-paziente da tanto tempo smarrito. Durante la Sessione di Cardiologia forense al XIII Congresso Nazionale ARCA tenutosi a Ischia nel 2012, ne abbiamo parlato auspicando un provvedimento innovativo che al di là dall’essere risolutivo, rappresenta e rappresenterà fonte di discussione, confronto e certamente, malgrado tutto, migliorerà l’attività del medico.

Il Decreto rivoluzionerà il concetto di responsabilità professionale, ma per raggiungere questo obiettivo sarà necessario tempo; il “cambiamento”, tuttavia, è già iniziato, e ciò è una conquista.

Salvatore Cocuzza

In culpa sine culpa

Commento all’art. 3 comma 1 della legge 8 novembre 2012, n. 189

Paolo Piras

*Sostituto Procuratore della Repubblica
Tribunale di Sassari*

UNA DISPOSIZIONE NEONATA

Il diritto penale della medicina si è arricchito di una recentissima disposizione normativa.

La disposizione è racchiusa nell’art. 3 comma 1 della legge 8 novembre 2012, n. 189, che recita: **“L’esercente le professioni sanitarie che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve. In tali casi resta comunque fermo l’obbligo di cui all’art. 2043 del codice civile. Il giudice, anche nella determinazione**

del risarcimento del danno, tiene debitamente conto della condotta di cui al primo periodo”.

Il nuovo criterio è quindi: se il sanitario si attiene a linee guida può essere ritenuto penalmente responsabile solo se è in colpa grave, non quindi se è in colpa lieve.

La disposizione contiene un criterio generale di accertamento della colpa medica. Dà risposta alla generale domanda: che cosa succede, sotto il profilo penale, se il sanitario si attiene alle linee guida? **La disposizione si sarebbe dovuta più propriamente collocare nel codice penale, perché prevede un criterio**

che affina quello della colpa, notoriamente contenuto nell'art. 43 alinea III c.p. Si è, in sostanza, inserito nell'ordinamento l'art. 43 bis c.p. Invece la sua geografia normativa è quella del cosiddetto "decretone" sulla sanità, insieme a tutt'altre disposizioni, inclusa quella della percentuale minima di frutto nell'aranciata.

Ma chiediamoci: quando andrà applicato il nuovo criterio?

La neonata disposizione reca in sé un peccato originale: una vera e propria contraddizione in termini, perché ipotizza la colpa nonostante il rispetto delle linee guida. Molto semplicemente, la disposizione, riferita al suo destinatario, suona così: "Se ti attieni a linee guida, non rispondi penalmente se la tua è una colpa lieve, ma solo se è grave".

Com'è possibile che sia in colpa il medico che si attiene a linee guida? Potremmo battezzare la nuova disposizione: *in culpa sine culpa*.

Le linee guida sono, infatti, un collaudato standard di perizia e conseguentemente chi vi si attiene agisce peritamente, agisce quindi senza colpa. Vengono sempre più frequentemente utilizzate nella pratica giudiziaria¹, sotto l'ala protettrice della Cassazione² e l'attenzione della dottrina³.

Proprio nelle acque della giurisprudenza bisogna navigare per dare un senso alla disposizione. Se è vero che il rispetto delle linee guida esclude di regola la colpa del medico, è anche vero che esiste un limite. Il principio giurisprudenziale al riguardo è: "Le linee

guida non possono essere invocate per escludere la responsabilità penale del medico, se il paziente presenta un quadro clinico che impone una condotta diversa da quella raccomandata dalle linee guida"⁴.

Ed è proprio in questo principio che la neonata disposizione apre una breccia: **se il medico non valuta correttamente il quadro clinico e non si discosta dalle linee guida, la sua responsabilità penale andrà esclusa se nell'erronea valutazione del quadro vi è solo colpa lieve.** L'affermazione della responsabilità penale sarà invece possibile se la colpa è grave. Si dovrà cioè trattare di un caso clinico "cantato", di solare evidenza, che imponga di non più attenersi alle linee guida, ma di allontanarsene.

Quindi il principio giurisprudenziale, sorto in passato, è stato eroso dalla novella e dovrà essere attualmente letto in questi termini: **"Le linee guida non possono essere invocate per escludere la responsabilità penale del medico, se il paziente presenta un quadro clinico che, macroscopicamente, impone una condotta diversa da quella raccomandata dalle linee guida"**. Solo sotto questo profilo, pare doversi cogliere la portata innovativa della novella. Ed è già stata colta a caldo da studiosi attenti⁵.

Ecco quindi che **la disposizione obbliga a distinguere fra colpa lieve e colpa grave, peraltro solo limitatamente ai casi nei quali si faccia questione di essersi attenuti a linee guida.** E solo limitatamente a questi casi viene forzata la nota chiusura della giurisprudenza che non distingue fra colpa lieve e grave nell'accertamento della colpa penale.

In termini logici, rimane comunque la contraddizione insita nella disposizione, che parla di colpa nonostante ci si attenga alle linee guida. Non si vede come possa dirsi che il medico si attiene a linee guida quando il caso clinico è diverso. Come dire che il giudice che condanna per percosse, anziché per lesioni,

¹ Qualche anno fa, venne scritto con lungimiranza che le linee guida "... tendono a affiancare la tradizionale figura dell'*homo eiusdem professionis*, e anzi finiranno per costituire la sua incarnazione futura, con ricaduta favorevole in termini di determinatezza sulla definizione e individuazione delle condotte cautelari dovute" Angioni F. Note sull'imputazione dell'evento colposo con particolare riferimento all'attività medica. In: Dolcini E, Paliero CE (eds). Studi in onore di Giorgio Marinucci. Milano: Giuffrè; 2006:1296.

² Si veda, per esempio, Cass. Sez. IV, 8 giu. (14 lug. 06) n. 24400, Cardillo, est. Iacopino; Cass. Sez. IV, 14 nov. 07 (11 mar. 08), n. 10795, Pozzi, est. Brusco. In: Giunta F, Lubinu G, Micheletti D, Piccialli P, Piras P, Sale C. Il diritto penale della medicina nella giurisprudenza di legittimità. Napoli: E.S.I.; 2011.

³ Da ultimo, *amplius*, Caputo M. "Filo d'arianna" o "flauto magico" linee guida e check list nel sistema della responsabilità per colpa medica. www.dirittopenalecontemporaneo.it

⁴ Cass. Sez. IV, 23 nov. 2010 (2 mar. 11) n. 8254, Grassini, est. Foti, in Cass. Pen., 2012, doc. 146, con nota di Marra, L'osservanza delle c.d. "linee guida" non esclude di per sé la colpa del medico.

⁵ Viganò F. Il medico che si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponderà più per colpa lieve. www.dirittopenalecontemporaneo.it

l'autore di una ferita a sangue, si sta attenendo all'art. 581 c.p., che prevede appunto il reato di percosse. Sia il medico sia il giudice, in questi casi, non si stanno in realtà attenendo ai relativi parametri valutativi, ma li stanno infrangendo.

In culpa sine culpa viene ancora da dire: la contraddizione appare logicamente insanabile.

FUTURO APPLICATIVO

Così individuato, in termini teorici, l'ambito applicativo della neonata disposizione, occorre ora chiedersi quale potrà essere il suo impatto pratico, una volta cessati i primi vagiti.

In primo luogo occorre considerare che **la disposizione non può involgere ipotesi di colpa per negligenza o imprudenza, perché le linee guida contengono regole di perizia**. Quindi la disposizione non può trovare applicazione, per esempio, se il paziente ha avuto una reazione avversa a un farmaco, nonostante l'intolleranza risultasse in cartella, che però è stata letta velocemente dal medico prescrivente. Qui l'atto medico è dettato dalla fretta: c'è solo negligenza.

In secondo luogo va evidenziato che **le linee guida sono specialistiche, quindi attenersi a esse presuppone il rispetto delle più elementari regole dell'arte medica, nella cui violazione consiste invece la colpa grave**. Risulta di difficile ipotizzabilità una colpa grave sorta per linee guida rispettate⁶. In realtà una gravità della colpa pare manifestarsi solo in ipotesi di negligenza o imprudenza e quindi non rilevanti, come nei casi, purtroppo non di scuola, di amputazione dell'arto sano con tecnica chirurgica perfettamente aderente alle linee guida.

Infine occorre considerare che **sono rari i precedenti giurisprudenziali nei quali è stata ritenuta la colpa pur ipotizzandosi che il medico si è attenuto alle linee**

⁶ Perplexità sulla distinzione, al riguardo, fra colpa lieve e colpa grave sono emerse anche durante i lavori preparatori della legge. Si veda: www.senato.it/japp/bgt/showdoc/frame.jsp?tipodoc=Resaula&leg=16&id=00682538&part=doc_dc-ressten_rs-ddltit_rddddd13534tds:1-intervento_carlinoidv&parse=no

guida, dalle quali si sarebbe invece dovuto discostare per la peculiarità del caso clinico⁷.

Dato tutto ciò, almeno allo stato, non paiono doversi prevedere numerose applicazioni della disposizione.

FUNZIONE DI ORIENTAMENTO DELLA DISPOSIZIONE

Prendiamo ora la neonata fra le braccia. Vediamo se il discorso, inaugurato dalla disposizione, sia suscettibile di sviluppi ulteriori.

Se modesto si presenta il futuro applicativo della disposizione, non altrettanto pare doversi dire per quanto attiene alla funzione di orientamento che può svolgere sui destinatari.

Lo scopo che il legislatore ha perseguito con la disposizione è stato quello di **porre fine alla medicina difensiva**⁸. "KO alla medicina difensiva" si è letto in qualche resoconto giornalistico. Può la disposizione raggiungere questo scopo? Purtroppo parrebbe di no. Infatti, **alle linee guida viene spesso mossa l'obiezione cosiddetta "difensivista", cioè un loro uso come scudo protettivo contro un eventuale processo penale**: accertamenti diagnostici che potrebbero essere evitati con una buona clinica e terapie di dubbia utilità, foriere talvolta di danni iatrogeni ulteriori oltre a quelli naturali della malattia⁹.

Non solo: va tenuto presente che esiste un **mare magnum di linee guida, che possono essere addirittura ambivalenti, con la conseguenza che talvolta**

⁷ Si veda Cass. Sez. IV, 5 giu. (29 set. 09) n. 38154, Ronzoni, est. Licari. In: Giunta F. et al. Il diritto penale della medicina nella giurisprudenza di legittimità. Napoli: E.S.I.; 2011, nonché la sentenza citata alla nota 2.

⁸ Che questa sia stata l'intenzione del legislatore è fuori discussione. Si veda: www.iuschannel.tv/news.aspx?IDnews=375&DB=IusChannel e www.fimmgveneto.org/reader.php?id=1643

⁹ Sul rapporto fra linee guida e medicina difensiva si veda *amplius*: Roiati A. Medicina difensiva e colpa professionale medica in diritto penale. Teoria e prassi giurisprudenziale. Milano: Giuffrè; 2012: 135 e ss., 164 e ss.

accade che vengono scelte dopo, a danno avvenuto per il paziente, per giustificare processualmente la condotta medica oggetto di contestazione. È il fenomeno della cosiddetta scelta postuma.

È necessario allora un passo avanti da parte del legislatore.

La disposizione indica genericamente che le linee guida che possono assumere rilievo giudiziario sono quelle **accreditate dalla comunità scientifica. L'evidente sforzo legislativo di dare un parametro più certo nell'accertamento della colpa deve essere completato indicando in altra fonte quali linee guida valgono allo scopo. Una via potrebbe essere quella del recepimento di tali linee guida in decreti del Ministero della Salute**, che è attività normativa che già per altri versi avviene.

In tal modo il medico può avere una risposta, prima che il fatto avvenga, alla domanda: come mi devo comportare? E si sentirà sicuro se non dispone tutti i possibili e immaginabili atti diagnostici e terapeutici, ma solo quelli raccomandati dalle linee guida approvate. Fare tutto non significa fare il meglio.

Inoltre, in tal modo si stronca il fenomeno della scelta postuma, non risultando processualmente possibile appellarsi a linee guida non approvate.

Tutto ciò nell'indispensabile normatività della colpa¹⁰, intesa come contrarietà a un parametro comportamentale preesistente al fatto.

Ciò non significa, beninteso, standardizzazione della medicina. Sotto il profilo clinico, rimangono

infatti le variabili individuali dei pazienti e quindi le linee guida non devono essere avvertite dal medico come una camicia di forza, come spesso si dice. Né devono fungere da cella dorata, all'interno della quale non sono ipotizzabili errori penalmente perseguibili.

Sotto il profilo giuridico, la standardizzazione della medicina si scontra poi con il principio di libertà terapeutica, tratto dagli artt. 9 e 33 Cost. E assai di recente ribadito in giurisprudenza: "Le linee guida [...] non eliminano l'autonomia del medico nelle scelte terapeutiche"¹¹.

Né la standardizzazione della medicina è desiderabile. La funzione delle linee guida è simile a quella della stella polare nell'antica navigazione notturna. Mentre le linee guida si occupano della malattia, il medico si occupa del malato. Il giudizio clinico rimane sempre imprescindibile, così come l'eventuale conoscenza personale del paziente gioca un ruolo fondamentale sia nella diagnosi, sia nella terapia. È il medico che è chiamato a curare il paziente e a sollevarlo dalle angosce che la malattia comporta. Attenersi alle linee guida senza una buona pratica clinica è fenomeno che mortifica l'esperienza del medico e rende fredda la relazione terapeutica. **L'atto medico non può essere privato dell'afflato solidaristico, umano, che possiede di per sé, per sua natura. Non può esserne privato. Mai.**

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Paolo Piras

E-mail: paolofrancesco.piras@virgilio.it

¹⁰ In argomento fondamentalmente, Giunta F. La normatività della colpa penale. Lineamenti di una teorica. Riv it dir proc pen 1999: 86 ss., e nello specifico Micheletti D. La normatività della colpa medica nella giurisprudenza della Cassazione. In Canestrari S, Giunta F, Guerrini R, Padovani T (eds). Medicina e diritto penale. Pisa: ETS; 2009: 249 ss.

¹¹ Cass. Sez. IV, 11 lug. (19 set. 12) n. 35922, Ingrassia, est. Piccialli, in: personaedanno.it/index.php?option=com_content&view=article&id=40134&catid=103

Denervazione renale con radiofrequenze: i risultati del Symplicity HTN-2 a un anno

Giuliano Pinna

Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial

Esler M, Krum H, Schlaich M, et al; for the Symplicity HTN-2 Investigators.

Circulation 2012;126(25):2976-82.

Nella nostra rivista ci siamo già occupati in varie occasioni della denervazione renale (*renal sympathetic denervation*) come terapia all'ipertensione resistente¹⁻². Ricordiamo che l'ipertensione resistente – intesa come una pressione sistolica (PAS) che permane $\geq 160/90$ mmHg nonostante una terapia con almeno tre farmaci, tra cui un diuretico – ha una prevalenza intorno al 15-30% degli adulti nei Paesi industrializzati e che rappresenta un serio problema, considerato che ogni aumento di 20/10 mmHg provoca un raddoppio della mortalità cardiovascolare³.

Da parte sua, il sistema nervoso simpatico (SNS) gioca un ruolo molto importante nella patogenesi di tutti i tipi d'ipertensione arteriosa (IA) ed è stato varie volte dimostrato un aumentato *drive* simpatico renale nei pazienti ipertesi in modo proporzionale alla gravità dell'ipertensione⁴⁻⁷.

Da tempo quindi si pensa di agire sul simpatico renale per la terapia dell'IA e in particolare dell'ipertensione resistente: già in passato si praticò la simpaticectomia chirurgica toracolombare, ma le complicanze erano inaccettabili (soprattutto gravi ipotensioni orto-

statiche fino alla sincope, disfunzione erettile, vescica neurologica eccetera) e alla fine venne abbandonata.

Recentemente si è ripensato alla denervazione renale, ma in modo molto più selettivo e minimamente invasivo, attraverso radiofrequenze emesse da un catetere introdotto nelle arterie renali, che agiscono sulle terminazioni simpatiche renali, afferenti ed efferenti (Symplicity Catheter System™, Ardian, Inc., Palo Alto, CA, USA). È una tecnica poco invasiva che consiste nell'emissione di brevi scariche lungo le arterie renali con la conseguente ablazione dei nervi renali che si trovano all'interno e appena oltre la tonaca avventizia². Questa metodica ha creato molto interesse e sono stati pubblicati già alcuni *trial* sull'argomento, con una sollecitudine forse eccessiva.

L'ultimo lavoro pubblicato è del 18 dicembre 2012, ed è quello oggetto della nostra recensione: i risultati dell'estensione del Symplicity HTN-2 a un anno, dopo che quelli a sei mesi erano stati piuttosto favorevoli⁸.

SYMPPLICITY CLINICAL TRIAL PROGRAM

Abbiamo perciò ritenuto opportuno, nella nostra rubrica, fare una sintesi di questo trial, ma cercando prima, attraverso una lunga premessa, di mettere ordine, per i non addetti ai lavori, circa le informazioni che provengono dal *Symplicity Clinical Trial Program*, un gruppo di studi focalizzati sull'efficacia della denervazione renale nel trattamento dell'ipertensione resistente. Questi *trial* includono il *Symplicity*

Hypertension (HTN)-1 study (con un *follow-up* esteso) e il *Symplicity HTN-2 study*, entrambi già pubblicati, mentre sono in corso il Symplicity HTN-3 e altri *trial* elencati nella tabella 1.

Symplicity HTN-1 study e follow-up esteso

Il primo ad aver proposto alla comunità scientifica internazionale la denervazione con radiofrequenze nelle arterie renali dell'uomo è stato Krum, che nel 2009 ha pubblicato su *Lancet* un'esperienza su 45 pazienti di età media 58 ± 9 anni con ipertensione resistente⁹. La media delle pressioni arteriose *office* era di $177/101 \pm 20/15$ mmHg nonostante i pazienti assumessero una media di $4,7 \pm 1,5$ farmaci antipertensivi. Con la denervazione renale la pressione sistodiastolica si riduceva di 14/10, 21/10, 22/11, 24/11, e 27/17 mmHg a uno, tre, sei, nove e dodici mesi, rispettivamente. In un piccolo *subset* di pazienti lo *spill-over* della noradrenalina renale si riduceva del 47%, dimostrando l'efficacia della denervazione simpatica selettiva.

Alla luce di tali risultati è partito il Symplicity HTN-1¹⁰, che ha incluso questi 45 casi in una coorte di 153 pazienti per un *follow-up* più lungo, non randomizzato (età media 57 anni, pressione sistodiastolica media 176/98 mmHg nonostante una media di 5,1 farmaci antipertensivi).

I valori di PAS/PAD si sono ridotti di 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14, e 32/14 mmHg a uno, tre, sei, nove, dodici e ventiquattro mesi, rispettivamente. Come si vede, la riduzione della PA si è mantenuta per almeno due anni. La procedura si è dimostrata sicura, visto che il 97% dei pazienti di questo *follow-up* non ha avuto complicazioni e in ogni modo quelle poche riscontrate sono state trattate senza danni residui. Inoltre la funzione renale si è mantenuta stabile.

Symplicity HTN-2

Il Symplicity-HTN 1 non era randomizzato e poteva subire molti *bias* di selezione, ma è partito un altro

Tabella 1 - Renal sympathetic denervation: trial in corso

- RDN for BP & obstructive sleep apnea in patients with trHTN
- RDN for uncontrolled HTN (Symplicity HTN-3)
- RDN for biologic variables in patients with trHTN
- RDN for obesity-related HTN & insulin resistance
- RDN for chronic heart failure and renal impairment
- Denervation of renal sympathetic activity and HTN study
- Global Symplicity Registry

trial, il Symplicity HTN-2, multicentrico, prospettico, randomizzato questa volta, su pazienti con ipertensione resistente e presentato all'EuroPCR 2011⁸. I partecipanti sono stati randomizzati a sottoporsi a una denervazione renale all'inizio dello studio o dopo sei mesi, senza alcun cambiamento nella precedente terapia antipertensiva. L'*end point* primario erano le variazioni pressorie a sei mesi. Di 190 pazienti sottoposti a *screening* per l'eleggibilità, 106 sono stati giudicati idonei e su 49 (di 52 assegnati *random* alla denervazione immediata) è stata eseguita la procedura, mentre su 51 (dei 54 assegnati al gruppo di controllo) è stata praticata la terapia medica per sei mesi, con la denervazione programmata, eventualmente, allo scadere di questo periodo. Lo studio si è svolto tra giugno 2009 e gennaio 2010.

Le caratteristiche demografiche all'inizio dello studio erano simili per i due gruppi, come pure i valori pressori.

La PA *office* nel gruppo denervazione renale iniziale si è ridotta di 32/12 mmHg (DS 23/11, con una PA *baseline* di 178/96 mmHg, $p < 0,0001$), mentre non ci sono state variazioni significative nel gruppo di controllo (che anzi ha mostrato un aumento della PA). Le differenze tra i due gruppi erano di 33/11 mmHg ($p < 0,0001$).

Nel gruppo denervazione iniziale la percentuale di soggetti che aveva ottenuto una diminuzione della PAS ≥ 10 mmHg era dell'84%, mentre nel gruppo di controllo del 35% ($p < 0,0001$). Nella tabella 2 sono schematizzati i due studi.

Tabella 2 - Sintesi del Symplicity HTN-1 study e del Symplicity HTN-2 study

	HTN-1 (n. 153)	HTN-2 (n.106)
Disegno del trial	Multicentrico, prospettico, <i>open-label</i> (analisi raggruppate del primo studio nell'uomo e fase 1)	Multicentrico, <i>open-label</i> , randomizzato: – 52 randomizzati a un'immediata denervazione renale – 54 randomizzati al controllo
Età media	57 ± 11	58 ± 12
Numero di farmaci	5,1 ± 1,5	5,2 ± 1,5 (gruppo denervati) 5,3 ± 1,8 (gruppo di controllo)
Pressione media basale, mmHg	176/98 ± 17/14	178/96 ± 18/6 (gruppo denervati) 178/97 ± 17/16 (gruppo di controllo)
Riduzione della PA	-25/-11 (a 6 mesi n = 86)	-32/-12 (gruppo denervati) ° +1/0 (gruppo di controllo a 6 mesi; n = 51)

(°) P <0,0001 per la differenza nella riduzione della PA tra il gruppo denervazione e il gruppo di controllo.
Modificato da Kandzari 2012¹¹.

Follow-up a un anno

Il periodo di *follow-up* di sei mesi era troppo breve. È ben vero che il Symplicity HTN-1 ha ormai dati fino a tre anni con una persistenza dell'effetto terapeutico, ma le limitazioni di questo studio sono notevoli e inoltre sappiamo che le fibre simpatiche renali si possono rigenerare.

Una rassicurazione rispetto a queste ultime osservazioni viene dal numero del 18 dicembre 2012 di "Circulation", che analizza i risultati del Symplicity HTN-2 dopo un anno di *follow-up*.

Si sono potuti analizzare i dati finali a un anno su 47 pazienti del gruppo denervazione iniziale (dei 52 assegnati) e su 35 pazienti del gruppo di controllo (dei 54 assegnati), che hanno subito la denervazione a sei mesi dall'inizio. A questo punto il *follow-up* dopo denervazione del gruppo "denervazione iniziale" è risultato di un anno, mentre il *follow-up* dopo denervazione del gruppo di controllo (*crossover*) è stato di sei mesi. I risultati sono schematizzati nella tabella 3.

- 12 mesi dopo la procedura di ablazione la PAS media del gruppo denervazione renale iniziale continuava a essere più bassa che al *baseline* (-28,1 ± 24,9 mmHg; p <0,001) ma non si era ulteriormente abbassata rispetto ai primi sei mesi (-31,7 ± 23,1 mmHg p = 0,16).

- La PAS media del gruppo di controllo, sei mesi dopo l'ablazione, era significativamente più bassa di quanto fosse prima dell'ablazione (quindi dopo sei mesi di terapia medica): 190,0 ± 19,6 *versus* 166,3 ± 24,7 mmHg; -23,7 ± 27,5 mmHg; p <0,001.
- In pratica la PAS dopo sei mesi dalla procedura (che si trattasse del gruppo denervazione iniziale o del gruppo denervazione dopo sei mesi) diminuiva allo stesso modo (p = 0,15), come pure la PAD.
- Il 20% dei pazienti sottoposti a denervazione renale ha potuto godere di una riduzione dei farmaci prima dei sei mesi, ma solo il 6% del gruppo di controllo (p = 0,04). In entrambi i gruppi comunque è stata cambiata la terapia antipertensiva; in genere sei mesi dopo l'ablazione è stata diminuita, ma talvolta è stato necessario aumentarla, pur non essendoci differenza significativa tra chi l'aveva dovuta aumentare e chi l'aveva potuta diminuire. Questa può essere una parziale delusione, ma bisogna pensare che lo scopo dello studio era quello di controllare l'ipertensione, non di diminuire la terapia o tantomeno guarire dall'ipertensione, cosa irrealistica vista la sua gravità in questi casi.

Se il *target* pressorio era di 140 mmHg di PAD, questo è stato raggiunto nel 39% dei casi; se era di 160 mmHg è stato raggiunto nell'82% dei casi. In ogni

Tabella 3 - Risultati del Symplicity HTN-2 study a un anno dall'inizio dello studio

Basale	Gruppo denervazione iniziale	Gruppo di controllo	
PAS	178,3 ± 18,2	182,8 ± 16,3	P = 0,250
PAD	96,1 ± 15,5	99,1 ± 17,0	P = 0,402
Dopo 6 mesi			
PAS	146,7 ± 23,3 -31,7 ± 23,1 P < 0,001	190 ± 19,6 +7 P = 0,026	
PAD	84,4 ± 17,0 -11,7 ± 11,2 P < 0,001	99,9 ± 15,1 = P = 0,066	Denervazione
Dopo 12 mesi			
PAS	150,7 ± 21,9 -28,1 ± 24,9 P < 0,001	166,3 ± 24,7 -23,7 ± 27,5 P < 0,001	
PAD	87,0 ± 16,1 -9,71 ± 0,6 P < 0,001	91,5 ± 14,6 -8,4 ± 12,1 P < 0,001	

modo nel gruppo di controllo è stato solo del 3 e del 24%, rispettivamente.

Anche nel Symplicity HTN-2 le complicazioni non sono state gravi: un caso di pseudoaneurisma dell'arteria renale, un crollo della PA post-procedurale, un'infezione delle vie urinarie, un caso di parestesia e un caso di lombalgia risoltosi dopo un mese con analgesici. La funzione renale non si è modificata in alcuno dei due gruppi.

CONCLUSIONI

- Il *follow-up* a 12 mesi confermerebbe quindi quanto già sostenuto dai risultati del Symplicity HTN-1, che i risultati permangono almeno per un tempo medio lungo (il Symplicity HTN-1 è arrivato a tre anni di *follow-up*).
- Il Symplicity HTN-2, che è stato il primo *trial* randomizzato di denervazione renale in pazienti con ipertensione resistente, ha confermato che la riduzione della pressione che si riscontra a sei mesi si mantiene a dodici mesi. Questi risultati sono in accordo non solo con quelli del Symplicity HTN-1 *trial*, ma anche con un registro associato sulla denervazione renale che ha riportato sostanziali cadute della PAS a 12 (-23 mmHg) e 24 mesi (-32 mmHg) per 153 pazienti con ipertensione resistente.

- Il gruppo di controllo, nei sei mesi di *follow-up*, ha addirittura aumentato i valori pressori: la PAS da 182,9 ± 16,3 mmHg a 190,0 ± 19,6 mmHg (+7 mmHg; p = 0,026) e la PAD da 99,1 ± 17,0 a 99,9 ± 15,1 mmHg (p = 0,066). Ciò può far pensare che una naturale tendenza, nonostante una terapia corretta, all'aumento della pressione possa giustificare la spesa di un intervento di ablazione, ma ricordiamo che ci si riferisce a un *subset* del gruppo originale di controllo e che in qualche modo sono pazienti selezionati, cosa che può produrre *bias* tali da influenzare i risultati.
- Le complicazioni non sono state gravi.

CRITICHE E LIMITAZIONI

Gli studi hanno destato molto interesse ma anche alcune critiche:

- del Symplicity HTN-1 si è detto: non era uno studio randomizzato, era esposto a *bias* di selezione, le misurazioni erano state eseguite solo "office": mancavano quindi notizie, per esempio, sull'abbassamento notturno, che sappiamo essere maggiormente predittivo del rischio cardiovascolare; inoltre, poteva dare adito all'effetto camice bianco e all'effetto Hawthorne.

Raccomandazioni del *position paper* dell'ESH del 2012⁴

PRIMO STEP: escludere

- ipertensione pseudoresistente utilizzando ABPM e le rilevazioni domiciliari
- ipertensioni secondarie (ecco la necessità di Centri altamente qualificati)
- OSAS, dieta ipersodica, farmaci che aumentano la PA, obesità severa e altri fattori modificabili (*)

SECONDO STEP: ottimizzare

- il trattamento antipertensivo, anche con l'aggiunta di un antialdosteronico (controllando il potassio e la funzione renale)
- la documentazione della copertura del trattamento antipertensivo mediante ABPM

TERZO STEP: considerare

- controindicazioni anatomiche (da evitare la denervazione in casi di arterie renali multiple, diametro principale dell'arteria renale <4 mm o lunghezza principale dell'arteria renale <20 mm, stenosi dell'arteria renale, precedenti procedimenti di angioplastica o *stenting* dell'arteria renale).
- eGFR >45 ml/min/1,73m²

Raccomandazioni generali

Eseguire la procedura in strutture di eccellenza
Utilizzare *device* che abbiano dimostrato sicurezza ed efficacia

(*) Su queste condizioni sono però già stati pubblicati degli studi e sono in corso dei *trial*¹².

- Nel Symplicity HTN-2 l'*Ambulatory Blood Pressure Monitoring* (ABPM) è stata effettuata, ma in un limitato numero di casi: 20 nel complesso dei due gruppi, mostrando un rapporto simile alle misurazioni *office*, ma meno pronunciato, tra i due gruppi (-11/7 mmHg; $p = 0,006$ per la PAS; $p = 0,0014$ per la PAD, confrontato con -3/1 mmHg del controllo). Comunque nel gruppo di controllo dopo denervazione questa rilevazione non è stata effettuata.
 - Il Symplicity HTN-3, in corso, dovrebbe dare delle risposte più esaurienti, in quanto la rilevazione delle 24 h sarà un *end point* secondario importante¹¹.
- I numeri sono ancora bassi, e non è ben chiaro l'effettivo criterio di selezione dei pazienti, basato, sì, sulla definizione di ipertensione resistente, ma chi ha stabilito che si trattasse veramente di un'ipertensione resistente? Erano Centri altamente qualificati? Siamo sicuri dell'accuratezza delle immagini, prima di procedere all'intervento? In altre parole, è stata eseguita sempre un'angioTC o un'angioRM? Bisogna ricordare che la procedura ha sollevato un interesse forse eccessivo da parte di cardiologi interventisti, cardiocirurghi, radiologi

interventisti, nefrologi: questi specialisti hanno le qualifiche necessarie?

Bibliografia

1. Pinna G. Ipertensione: cosa c'è di nuovo. *Cardiologia Ambulatoriale* 2012; 20(1):1-5.
2. Negri F, Valerio C, Cuspidi C. Denervazione renale: una nuova opzione terapeutica per l'ipertensione resistente. *Cardiologia Ambulatoriale* 2012; 20(2):79-84.
3. I Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
4. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH Position Paper: Renal denervation: an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hyperten* 2012; 30:837-41.
5. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54:690-7.
6. Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11:3-20.
7. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:1125-33.
8. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-9.
9. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275-81.

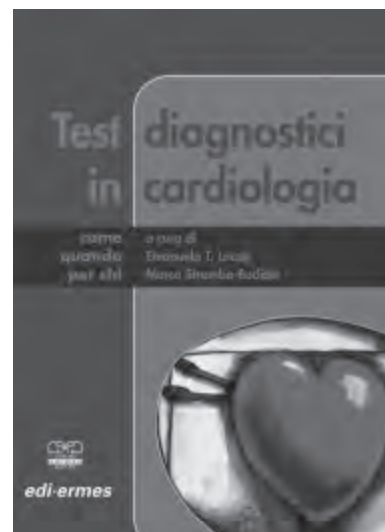
10. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911-7.
11. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the

- SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Clin Cardiol* 2012; 35:528-35.
12. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58:559-65.



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 telex 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 - Appropriata in cardiologia: percorsi pratici - € 38,00
- ☐ D'Cruz - Atlante di anatomia ecocardiografica - € 123,95
- ☐ Gaita, Oreto - La sindrome di Wolff-Parkinson-White - € 23,24
- ☐ Galati, Vigorito - Riabilitazione cardiologica - € 40,00
- ☐ 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 ☐ SÌ ☐ 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 telex 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 _____ Firma _____
gg mm aa

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 ☐