

# Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 21 N. 2 GIUGNO 2013

ISSN 1971-6818

DIRETTORE SCIENTIFICO  
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO  
Ettore Antoncicchi  
Ferruccio Berti  
Alfio Bianchi  
Vincenzo Carbone  
Alberico Catapano  
Salvatore Cocuzza  
Antonio Curnis  
Achille Dato  
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

**A**SSOCIAZIONI  
**R**EGIONALI  
**C**ARDIOLOGI  
**A**MBULATORIALI

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 Bellisari*

Basilicata  
*Antonio Giovanni Cardinale*

Calabria  
*Giuseppe Putortì*

Campania  
*Biagio Fimiani*

Emilia Romagna  
*Kamal Al Yassini*

Lazio  
*Luciano Arcari*

Liguria  
*Giacomo Susco*

Lombardia  
*Antonio Maggi*

Marche  
*Massimo Offidani*

Molise  
*Franco Fraticelli*

Piemonte  
*Damiano Casalucci*

Puglia  
*Umberto Rizzo*

Sardegna  
*Gianmarco Fiori*

Sicilia  
*Luigi Stella Brienza*

Toscana  
*Carlo Panesi*

Trentino Alto Adige  
*Mauro Larcher*

Umbria  
*Maria Gabriella Pinzagli*

Veneto  
*Anna Antonietta Puggioni*

# Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 21 N. 2 GIUGNO 2013

LA RIVISTA DELLE

**A**SSOCIAZIONI  
**R**EGIONALI  
**C**ARDIOLOGI  
**A**MBULATORIALI

## EDITORIALE

- 77** RIFLESSIONI SU UN NUOVO CONCETTO  
DI PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

*Igor Monducci*

## RASSEGNE

- 79** FORAME OVALE PERVIO: STATO DELL'ARTE  
IN TEMA DI DIAGNOSI, CLINICA E TRATTAMENTO

*G. Fonte, F. Del Greco, S. Evola, R.L. Trovato,  
F. Cosentino, E. Hoffmann, S. Novo*

- 89** ALTERAZIONI DELLA RIPOLARIZZAZIONE  
NELL'ELETTROCARDIOGRAMMA  
DI UN GIOVANE SPORTIVO:

A CHI PRESCRIVERE ULTERIORI APPROFONDIMENTI?  
*A. Zorzi, F. Migliore, D. Corrado*

## ARTICOLI ORIGINALI

- 99** L'UTILITÀ DELLA RISONANZA MAGNETICA CARDIACA  
NEI PAZIENTI CHE MANIFESTANO DOLORE  
TORACICO, RIALZO DELLA TROPONINA E ALBERO  
CORONARICO PRIVO DI LESIONI SIGNIFICATIVE

*A. Lupo, G. Novo, E. Grassedonio, V. Bonomo,  
S. Giambanco, M. Di Piazza, C. Vicari, M. Midiri,  
P. Assennato, S. Novo*

- 108** CITOCHINE INFIAMMATORIE IN PAZIENTI  
CON SINDROME CORONARICA ACUTA:  
IMPLICAZIONI PROGNOSTICHE

IN UN FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE  
*M. Fiore, G. Novo, M. Rizzo, M. Pugliesi, R. Di Miceli,  
P. Spatafora, M. Giovino, F. Dieli, S. Novo*

- 118** COME INTERPRETARE L'INNALZAMENTO  
DI TROPONINA POSTPROCEDURALE?  
LA NOSTRA ESPERIENZA

*M. Di Piazza, S. Evola, V. Bonomo, A. Faraci,  
A. Quagliana, V. Sucato, C. Vicari, P. Spatafora,  
A. Lupo, S. Novo*

## CASISTICA CLINICA

- 124** QUESITO CLINICO: SINDROME DI TAKO-TSUBO?

*C. Montaina, D. Piraino, G. Inga, G. Caccamo,  
F. Balasus, D. Bacarella, C. Vicari, A. Lupo, S. Evola,  
M. La Gattuta, G. Andolina, A. Rotolo, P. Assennato,  
S. Novo*

- 130** TAKO-TSUBO RICORRENTE  
O CARDIOMIOPATIA DILATATIVA PERIPARTUM?

*M. Fiore, M. Pugliesi, A. Fiore, R. Di Miceli, S. Novo*

- 134** ANEURISMA CEREBRALE E MIXOMA ATRIALE

*A. Giamundo, M.A. Losi, C. Di Nardo, I. Ronga,  
V. Smarrazzo, V. Brescia Morra, M. Quarantelli,  
B. Carotenuto, S. Betocchi*

## PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

- 136** TEAM DEDICATO ALLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE  
PRIMARIA E SECONDARIA

*M.M. De Francesco, L. Bolettieri, F.P. Calciano, A. Cardinale,  
D. Cardinale, R. Scalcione*

## ELETTROCARDIOGRAFIA

- 139** UN'ARITMIA... "RITMICA": QUAL È IL MECCANISMO?

*V. Carbone, A. De Fortuna*

## ECOCARDIOGRAFIA

- 143** ANOMALIE CARDIACHE E PRINCIPALI REPERTI  
ECOCARDIOGRAFICI NELLA SINDROME DI TURNER:  
PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO

*F. del Giudice, S. del Giudice*

## UP TO DATE SULL'IPERTENSIONE

- 148** GLI UOMINI E LE DONNE RISPONDONO IN MODO  
DIFFERENTE ALLO STRESS CARDIOVASCOLARE

*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.

# Riflessioni su un nuovo concetto di prevenzione cardiovascolare

Igor Monducci

Cardiologo, Centro Medico Privato "Lazzaro Spallanzani", Reggio Emilia

La mortalità per malattie cardiovascolari (CV) è significativamente diminuita negli ultimi decenni principalmente per merito del miglior trattamento degli eventi CV in fase acuta e a un miglior controllo dei principali fattori di rischio CV.

Dobbiamo, però, sempre ricordare che nonostante la riduzione della mortalità, la morbilità per eventi CV rimane sempre inaccettabilmente alta: infatti, a tutt'oggi, abbiamo sviluppato migliori terapie per meglio gestire gli *outcome* clinici, spostando di conseguenza la mortalità CV verso la morbilità CV<sup>1</sup>. Al tempo stesso gran parte della nostra popolazione sta diventando sempre più sedentaria e la qualità della dieta sempre più scadente con consumo crescente di cibi troppo raffinati e ipercalorici<sup>1</sup>. In conseguenza di questo stile di vita la prevalenza di sovrappeso/obesità/ipertensione sta aumentando in modo esponenziale. Per render meglio il concetto sono stati anche conati due nuovi neologismi: iperobesità e obepressione (ipertensione + obesità). Tutto questo rischia ora di mettere seriamente a rischio "inversione" l'attuale *trend* favorevole degli *outcome* CV.

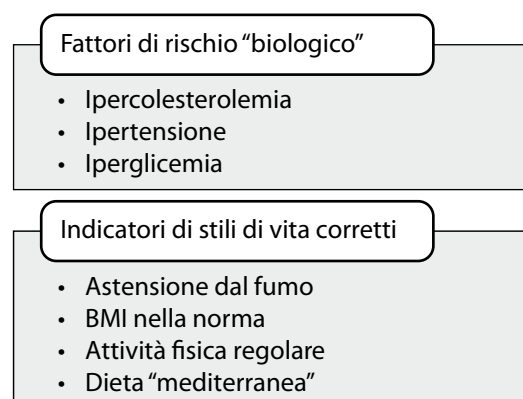
Per cercare di arginare questo gigantesco problema, l'AHA (*American Heart Association*) ha indicato come suo obiettivo primario un miglioramento del 20% della salute CV della nazione da raggiungere entro il 2020<sup>2</sup>. Per ottenere tale scopo bisognerà sviluppare alcuni semplici criteri per definire meglio il concetto di salute CV. Sono stati proposti sette criteri (figura 1): tre fattori di rischio "biologico" (ipercolesterolemia, ipertensione e iperglicemia) e quattro indicatori di stili

di vita corretti (astensione dal fumo, BMI nella norma, attività fisica regolare, dieta "mediterranea")<sup>2</sup>.

Questa definizione di salute CV ideale costituisce un cambiamento paradigmatico nell'ottica della prevenzione CV dato che sin da ora ci dovremo focalizzare maggiormente sulla salute CV piuttosto che sulle CV.

Per ottenere un miglioramento consistente della salute CV bisognerà quindi spostare il *target* dalla prevenzione primaria (identificare e trattare i fattori di rischio CV per evitare un primo evento CV) alla prevenzione "primordiale" (evitare lo sviluppo dei vari fattori di rischio CV nell'ottica di mantenere una salute CV ottimale).

A seguito dello sviluppo di questa nuova concezione del rischio, numerosi studi hanno valutato la prevalenza della salute CV ideale nella popolazione americana. Bambs et al. riferiscono che solo un individuo su 2000, studiati nelle loro coorti, ha una salute CV ideale<sup>3</sup>.



**Figura 1** - Concetto di salute CV: criteri dell'*American Heart Association*<sup>2</sup>.

Nello studio ARIC solo una trascurabile percentuale della popolazione studiata (0,1%) ha una salute CV ottimale e rientrerebbe, quindi, in una prevenzione CV “primordiale”<sup>4</sup>. È importante, però, sottolineare che, nei venti anni di *follow-up* dello studio, fra gli individui che raggiungevano i criteri di salute CV ideale, non si è verificato alcun evento CV. Al contrario i soggetti che non raggiungevano nessuno dei sette target di salute CV ideale avevano un rischio di eventi CV dieci volte maggiore, se paragonato a quello dei soggetti che possedevano tutti gli indicatori di salute CV.

C’era una correlazione inversa fra il numero degli indicatori “ideali”, mortalità per tutte le cause e malattie del sistema cardiovascolare. Paragonati ai partecipanti che non raggiungevano alcuno degli indicatori ideali, quelli che raggiungevano un indice  $\geq 5$  avevano una riduzione del 78% del rischio di mortalità per tutte le cause e dell’88% del rischio di mortalità CV. Nella popolazione del NHANES 3 (*National Health and Nutrition Examination Survey*), dati recentemente pubblicati dall’AHA, meno del 7,5% della popolazione raggiungeva sei o più dei sette indicatori di salute CV “ideale” per la prevenzione CV<sup>5</sup>. Promuovendo la cessazione del fumo, il controllo della colesterolemia con dieta e farmaci, il controllo e il trattamento a target dell’ipertensione, otterremmo un impatto favorevole sulle più importanti componenti del rischio CV. Tuttavia, per raggiungere questo ambizioso obiettivo, dovremo superare il tradizionale modello di medicina e far recepire che lo stile di vita salutare è la scelta più semplice, economica ed efficace per i nostri cittadini. Anche in Europa sono stati descritti risultati molto simili. Il progetto economico EUROASPIRE III (*EHS on Secondary and Primary Prevention Of Coronary Heart Disease*), secondo i dati desunti da otto Stati europei, evidenzia, infatti, anche il ritorno economico e sociale che si otterrebbe ottimizzando la prevenzione delle malattie CV con un rapporto costo/efficacia medio per *QUALY* (*quality-adjusted life years*) che raggiungerebbe i € 12.484<sup>6</sup>.

In conclusione un approccio alla salute “basato sulla malattia”, anche se di estrema importanza per il singolo paziente, non sarà in grado di prevenire la continua *escalation* di eventi CV nella popolazione generale con

risvolti di spesa che saranno assolutamente insostenibili. L’attuale problema della prevenzione CV è stato recentemente paragonato a quanto è accaduto a un gigante come la Kodak, che alla fine del 2011, dopo 131 anni di produzione e leader indiscusso di mercato, per colpa di un’inadeguata “modernizzazione” dei suoi prodotti, a causa dell’esaurimento di liquidità a sua disposizione, venne considerata a rischio di bancarotta<sup>7</sup>. Il mantenimento di un buono stato di salute piuttosto che la semplice cura delle malattie richiede quindi una continua enfasi sulla prevenzione delle malattie CV. Sulla base della prevalenza estremamente bassa di individui con salute CV ideale è, però, ipotizzabile che anche un lieve spostamento verso la giusta direzione sarebbe sufficiente per ottenere un enorme impatto sulla salute CV della nostra popolazione. La sfida è immensa, ma le conseguenze per la salute CV e la qualità di vita della nostra popolazione così come le ripercussioni sulla produttività e sulla spesa sanitaria, non sono assolutamente trascurabili.

## Bibliografia

1. Mozaffarian D. Achieving cardiovascular health: a bleak outlook or tremendous potential? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1697-9.
2. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association’s strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121: 586-613.
3. Bambs C, Kip KE, Dinga A, et al. Low prevalence of “ideal cardiovascular health” in a community-based population: the heart strategies concentrating on risk evaluation (Heart-SCORE) study. *Circulation* 2011; 123: 850-7.
4. Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, et al. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1690-6.
5. Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. *Circulation* 2012; 125: 987-95.
6. De Smedt SD, Kotseva K, De BD, Wood D, de BG, Dallongeville J, Seppo L, Pajak A, Reiner Z, Vanuzzo D, Georgiev B, Gotcheva N, Annemans L. Costeffectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *Eur Heart J* 2012;33:2865-72.
7. Asch DA, Volpp KG. What business are we in? The emergence of health as the business of health care. *N Engl J Med* 2012;367:888-9.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA:

Igor Monducci  
i.monducci@tin.it

# Forame ovale pervio: stato dell'arte in tema di diagnosi, clinica e trattamento

*Patent foramen ovale: state of the art about diagnosis, clinic and treatment*

Giuseppe Fonte, Fabrizia Del Greco, Salvatore Evola,  
Rosaria Linda Trovato, Fabiola Cosentino, Enrico Hoffmann, Salvatore Novo

Unità Operativa Complessa di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria  
Policlinico "P. Giaccone", Palermo, Università degli Studi di Palermo

## Abstract

Il forame ovale pervio (*patent foramen ovale* PFO) è un'anomalia anatomica e funzionale del setto interatriale. Consiste in un breve tunnel virtuale che alla nascita va incontro a chiusura a causa della fusione del *septum primum* con il *septum secundum*, entrambi componenti embriologici del setto interatriale. Occasionalmente il forame ovale rimane pervio rendendo possibile uno shunt destro-sinistro, soprattutto se associato ad altre anomalie anatomiche (aneurisma del setto, rete di Chiari, valvola di Eustachio eccetera).

La gestione del PFO è un campo ancora dibattuto: indicazioni, fisiopatologia e trattamento devono ancora essere completamente chiarite e studiate prima di considerare la chiusura del PFO una procedura di routine.

Gli scarsi e discordanti risultati riportati in letteratura sull'argomento hanno portato all'invito, avanzato dall'*American Heart Association/American Stroke Association/American Joint Committee on Cancer* (AHA/ASA/AJCC), a completare alcuni trial clinici randomizzati molti dei quali sono stati iniziati ma interrotti per la necessità di una maggiore casistica. Il completamento, la revisione e il confronto dei trial attualmente in corso sono fattori critici per stabilire solide linee guida.

**Parole chiave:** forame ovale pervio, stroke criptogenetico, emicrania con aura, trattamento percutaneo

Patent foramen ovale (PFO) is an anatomic and functional anomaly of interatrial sept. It consists of a short virtual tunnel that closes after birth due to the fusion of the septum primum with the septum secundum, both components of the embryological atrial septum. Sometimes, the foramen ovale remains open making possible a right to left shunt, particularly if associated with other anatomic abnormalities (septal aneurysm, Chiari network, eustachian valve, etc.). The management of PFO is still debated: indications, pathophysiology and treatment have yet to be fully clarified and studied before considering closure of the PFO a routine procedure.

The limited and conflicting results reported in the literature led to the call, put forward by AHA/ASA/AJCC, to complete a few randomized clinical trials stopped because of the need for more case studies. The completion of the review and comparison of trials currently in progress are critical to establish solid guidelines.

**Key words:** patent foramen ovale, cryptogenetic stroke, migraine with aura, percutaneous treatment

## INTRODUZIONE

Il forame ovale pervio (*patent foramen ovale*, PFO) è un'anomalia anatomica e funzionale del setto interatriale. Consiste in un breve tunnel virtuale che alla nascita va incontro a chiusura a causa della fusione del *septum primum* con il *septum secundum*, entrambi componenti embriologici del setto interatriale.

Occasionalmente il forame ovale rimane pervio rendendo possibile uno shunt destro-sinistro, soprattutto se associato ad altre anomalie anatomiche (aneurisma del setto, rete di Chiari, valvola di Eustachio eccetera)<sup>1</sup>.

La gestione del PFO è un campo ancora dibattuto: indicazioni, fisiopatologia e trattamento devono ancora essere completamente chiarite e studiate prima di considerare la chiusura del PFO una procedura di routine<sup>2</sup>.

Gli scarsi e discordanti risultati riportati in letteratura sull'argomento hanno portato all'invito, avanzato dall'*American Heart Association/American Stroke Association/American Joint Committee on Cancer* (AHA/ASA/AJCC)<sup>3</sup>, a completare alcuni trial clinici randomizzati molti dei quali sono stati iniziati ma interrotti per la necessità di una maggiore casistica. Il completamento, la revisione e il confronto dei trial attualmente in corso sono fattori critici per stabilire solide linee guida.

## EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza del forame ovale pervio nella popolazione generale secondo studi autoptici è del 15-35%<sup>4-5</sup> e declina con l'età. Gli studi *in vivo* effettuati con l'ecocardiografia transesofagea confermano tali valori riportando una prevalenza del 24,3%<sup>6</sup>. Il PFO è generalmente riscontrato del tutto casualmente e non ha ripercussioni cliniche; è tuttavia riportata una sua possibile associazione con segni e sintomi clinici di stroke embolico<sup>7</sup>, sindrome da platipnea-ortodeoxia<sup>8</sup>, malattia da decompressione nei sommozzatori<sup>9</sup> ed emicrania con aura<sup>7</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

Recentemente, il forame ovale pervio è stato oggetto di attenzione per la sua probabile implicazione nella genesi dello stroke criptogenetico soprattutto nei soggetti di giovane età. La presenza di un PFO è associata a un aumento del rischio di stroke criptogenetico<sup>10</sup>, sia perché può fare da tramite al passaggio di emboli dal versante venoso alla circolazione arteriosa sistemica, sia perché la sua struttura simile a un tunnel, unitamente alla propensione al ristagno di sangue, può favorire la formazione di trombi *in situ*. Variazioni della misura del PFO, dell'anatomia dell'atrio destro, delle condizioni emodinamiche e l'eventuale formazione di trombi venosi possono contribuire ad aumentare la probabilità di embolia paradossa. La presenza di un setto interatriale aneurismatico in combinazione

con un PFO aumenta il rischio di un evento avverso<sup>11</sup>, probabilmente per la maggiore predisposizione alla formazione di trombi nel sacco aneurismatico o semplicemente perché l'aneurisma del setto tende ad aumentare le dimensioni del forame ovale pervio.

Alcune condizioni fisiologiche (manovra di Valsalva) e patologiche, aumentando la pressione nel ventricolo destro e di conseguenza nell'atrio destro, favoriscono lo shunt destro-sinistro.

Il forame ovale pervio è spesso associato ad altre alterazioni anatomiche cardiache. Prima fra tutte l'aneurisma del setto interatriale (ASA), definito come un'escursione dello stesso di almeno 10 mm in entrambi gli atri durante il normale ciclo cardiaco<sup>12-13</sup>.

La prevalenza di ASA nella popolazione generale è dell'1-4%<sup>5-14</sup> ma, quando presente, questo è associato a PFO nel 60% dei casi<sup>15</sup>.

Residui embriologici talvolta associati sono la rete di Chiari e la valvola di Eustachio prominente, che durante la vita intrauterina favoriscono la circolazione fetale indirizzando il flusso ematico proveniente dalla vena cava inferiore verso il forame ovale. La loro persistenza dopo la nascita previene la chiusura spontanea del PFO, potendo inoltre predisporre all'embolia paradossa<sup>16</sup> indipendentemente dalla presenza o meno di ASA<sup>17</sup>.

## DIAGNOSI

Qualora si presentino pazienti con stroke di origine sconosciuta, è raccomandabile prendere in considerazione la possibilità di un PFO. La diagnosi si basa sulla visualizzazione diretta dell'apertura corrispondente al difetto, o piuttosto sulla valutazione delle sue conseguenze funzionali come lo shunt destro-sinistro, tramite il ricorso a tecniche ultrasonografiche, e in particolare all'ecografia transtoracica (TTE, *transthoracic echocardiography*), all'ecografia transesofagea (TEE, *transesophageal echocardiography*) e all'ecografia transcranica con contrasto (cTCD, *contrast transcranial Doppler*).

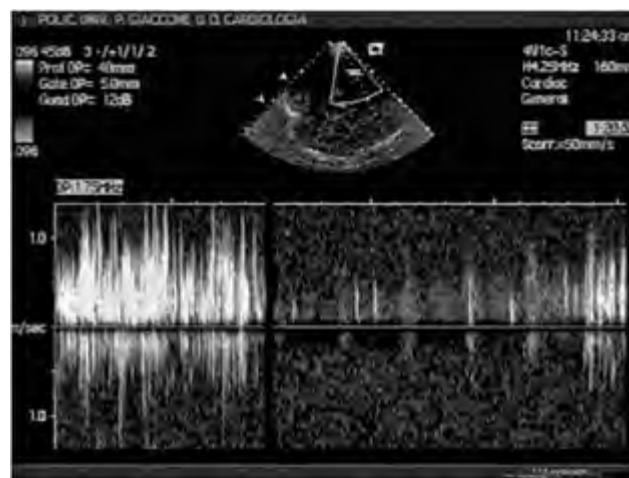
Dal momento che il colorDoppler diagnostica solo il 5-10% degli shunt interatriali<sup>18</sup>, i pazienti che si pre-

sentano presso il laboratorio di ecocardiografia per un sospetto PFO devono essere sottoposti a uno studio con contrasto. Come mezzo di contrasto si utilizzano microbolle in soluzione salina agitata (9 ml di soluzione fisiologica agitata con 1 ml di aria) iniettate in una vena periferica sia in situazione di riposo sia durante l'esecuzione della manovra di Valsalva. La presenza di una singola microbolla nell'atrio e nel ventricolo sinistro durante i primi tre battiti dopo l'opacizzazione della cavità destra è considerata diagnostica di PFO<sup>19</sup>; qualora si presenti dopo il terzo battito è indicativa di shunt intrapolmonare. L'esatta esecuzione nei tempi e nell'intensità della manovra di Valsalva aumenta notevolmente l'accuratezza dell'esame stesso; spesso infatti una mancata diagnosi ecocardiografica di PFO nei pazienti con embolismo paradossale può essere dovuta al non corretto utilizzo delle tecniche appropriate<sup>20</sup>.

Il *gold standard* nella diagnosi del PFO è l'ecografia transesofagea (TEE) poiché presenta una sensibilità del 100% e una specificità del 97%<sup>21-22</sup>. Questa tecnica diagnostica permette uno studio anatomicamente dettagliato potendo determinare le dimensioni del PFO, la presenza di un aneurisma del setto interatriale, della valvola di Eustachio o della rete di Chiari ed è utile nella ricerca di eventuali fonti emboliche.

La TEE è un esame seminvasivo, quindi non sempre ben tollerato dal paziente; per tale motivo vi si ricorre solo nei casi in cui sia richiesta una migliore definizione anatomica del difetto interatriale. La TEE può essere utilizzata come supporto ecografico durante la procedura di chiusura percutanea.

Altra tecnica frequentemente utilizzata è l'ecografia transtoracica (TTE) che, così come per la diagnosi di PFO, è utile anche per la diagnosi di ASA e, quando il PFO è diagnosticato tramite colorDoppler, permette di determinare la direzione dello shunt e di stabilire la presenza di una o più fenestrazioni. Nella diagnosi di PFO la TTE con contrasto (microbolle) ha mostrato una sensibilità molto più bassa rispetto alla TEE (50-60%)<sup>23-24</sup>, ma diversamente da quest'ultima non è un esame invasivo ed è facilmente ripetibile. L'ecoDoppler transcranico con mezzo di contrasto (cTCD) risulta essere un valido metodo alternativo, o meglio complementare, per rilevare la presenza



**Figura 1** - "Effetto tendina" durante ecoDoppler transcranico con contrasto (cTCD).

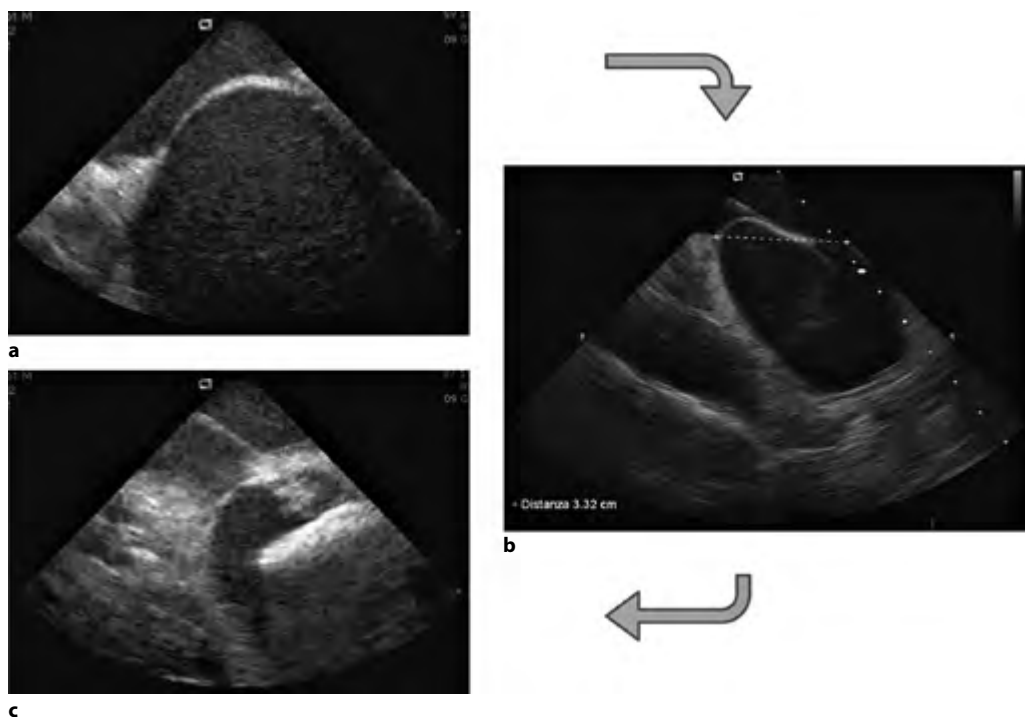
di shunt destro-sinistro<sup>25</sup>, visualizzato sotto forma di segnali microembolici (MES, *microembolic signal*) in un'arteria cerebrale intracranica dopo pochi cicli cardiaci dall'iniezione. Questa metodica è ormai considerata fondamentale nella diagnosi poiché si è visto che alcuni pazienti con un forte sospetto clinico di PFO talvolta non hanno un esito convincente allo studio ecocardiografico.

L'entità dello shunt si classifica in relazione al numero di MES visibili alla cTCD:

- lieve <10 MES;
- moderato >10 MES;
- severo >25 MES con "effetto doccia" se sono distinguibili tra loro ed "effetto tendina" quando queste non si possono più contare (figura 1).

Il cTCD è un test utile, non invasivo, e secondo studi recenti più sensibile delle altre metodiche utilizzate; tuttavia è meno specifico, non potendo fornire notizie sulle caratteristiche anatomiche e fornendo comunque solo informazioni indirette<sup>26</sup>. Si possono avere inoltre esiti falsamente positivi in caso di shunt intrapolmonare: per questo motivo si sta ricercando un criterio valido per distinguere uno shunt intracardiaco da uno extracardiaco tramite cTCD<sup>27</sup>.

Anche l'ecografia intracardiaca (ICE, *intracardiac echocardiography*) ha dimostrato ampiamente la propria utilità e sicurezza durante la procedura di chiusura



**Figura 2** - Ecografia intracardiaca. **a**, Visualizzazione del setto interatriale; **b**, misurazione del diametro del setto interatriale; **c**, apertura del dispositivo a cavallo del setto interatriale.

percutanea del PFO<sup>28</sup>: questa tecnica infatti permette di caratterizzare con elevata precisione il forame ovale pervio, il setto interatriale e l'entità dello shunt (figura 2). A differenza della TEE questa tecnica è più invasiva, ma meglio tollerata dal paziente risultando così una valida e più precisa guida ecografica in corso di procedura di chiusura del PFO. Le limitazioni includono l'uso di un accesso venoso, la necessità di un operatore esperto<sup>28</sup>, ma soprattutto l'elevato costo del catetere ICE monouso; tuttavia considerando che il suo utilizzo non necessita di anestesia generale, sarebbe opportuno aprire un dibattito sulla riduzione dei costi<sup>29</sup>.

## CLINICA

### Stroke criptogenetico

A tutt'oggi una relazione diretta, causale, tra lo stroke criptogenetico e il forame ovale pervio non è stata dimostrata con certezza ed è quindi solamente presuntiva<sup>30-31</sup>. L'embolizzazione paradossa è una rara, ma ormai accertata causa di stroke e secondo alcuni studi questo meccanismo giustificherebbe

una connessione tra la pervietà del forame ovale e un alto rischio di stroke ischemico<sup>10</sup>. Altri fattori di rischio che possono predisporre a un rischio più alto di infarto criptogenetico includono: un difetto di maggiori dimensioni e un grado più elevato di shunt; uno shunt spontaneo in condizioni di riposo senza manovra di Valsalva<sup>32-33</sup>, più di 5 mm di separazione tra il *septum primum* e il *septum secundum*<sup>34-35</sup>, la presenza di ASA<sup>36</sup>.

Il primo caso certo di embolia paradossa attraverso il forame ovale pervio è stato registrato da Cohnheim nel 1877<sup>37</sup>; l'embolo fu evidenziato in corrispondenza della arteria cerebrale media, in un paziente affetto da trombosi venosa profonda della gamba. Solitamente però la sorgente emboligena non può essere riconosciuta, e ciò è dovuto al fatto che i trombi venosi possono scomparire molto in fretta, spontaneamente o con terapia anticoagulante. La relazione causale tra PFO e ischemia cerebrale nel singolo paziente è solo presuntiva in assenza di una sorgente emboligena, tuttavia è certo che in questi pazienti la prevalenza del PFO è più alta.

Nel 2000 è stato pubblicato uno studio metanalitico da Overell et al.<sup>38</sup> che – in considerazione degli studi

fatti nei dieci anni precedenti – evidenziava come la contemporanea presenza del forame ovale pervio e dell'aneurisma del setto interatriale eleva il rischio per stroke di ben 15,6 volte. Inoltre, tale studio evidenziava come l'incidenza di PFO in pazienti giovani con stroke criptogenico (età inferiore a 55 anni) fosse del 43% e scendesse al 20-30% nei soggetti con età maggiore a 55 anni.

Nei pazienti che manifestano PFO e ictus o attacco ischemico transitorio che non presenta altra fonte identificabile, bisogna sempre escludere un eventuale stato di ipercoagulabilità sottostante.

Le opzioni per la prevenzione secondaria in questi pazienti includono la terapia antiaggregante, anticoagulante e la chiusura chirurgica o endovascolare.

Riguardo la terapia medica gli studi non hanno dimostrato alcun vantaggio nell'utilizzo del warfarin rispetto all'aspirina; la chiusura chirurgica è un'opzione meno favorevole a causa del suo elevato rischio perioperatorio; infine studi retrospettivi mostrano risultati variabili relativi al ricorso alla chiusura endovascolare per la prevenzione di ictus<sup>39</sup>.

Esistono ancora pareri contrastanti in merito alla gestione terapeutica del PFO e a nostro parere sarebbe opportuna una revisione delle linee guida attualmente disponibili. Fino ad allora la scelta del trattamento deve essere basata su un criterio individuale considerando i rischi e i benefici per ciascun paziente<sup>40</sup>.

## Emicrania

L'incidenza di comunicazioni interatriali, in primo luogo di PFO, sembra essere più elevata nei pazienti affetti da emicrania e specialmente nei pazienti affetti da emicrania associata ad aura.

La causa ipotizzata è identificata in piccoli emboli venosi che – attraversando il forame ovale – vengono immessi direttamente nel circolo cerebrale dove possono favorire l'insorgere di un'onda di depolarizzazione, fenomeno alla base dell'emicrania. In alternativa è stato ipotizzato che l'emicrania possa essere precipitata, in soggetti particolarmente suscettibili, da sostanze chimiche che passerebbero direttamente nella

circolazione sistemica; verrebbe così meno l'operazione di filtro svolta in condizioni normali attraverso i polmoni. Sebbene queste stesse sostanze, a elevate concentrazioni, possano causare emicrania anche in pazienti suscettibili senza comunicazioni interatriali, nel caso di shunt centrale come nel PFO tali sostanze raggiungerebbero la circolazione cerebrale in concentrazioni molto più elevate<sup>40</sup>. Secondo questa ipotesi, la presenza di PFO predisporrebbe all'embolia paradossa e all'ictus e quindi favorirebbe anche il passaggio di piccoli emboli che giustificano le lesioni riscontrabili alla RMN dell'encefalo nei soggetti emicranici.

Sono numerosi gli studi in letteratura che indagano su una probabile associazione tra PFO ed emicrania; spesso però i risultati risultano discordanti l'uno dall'altro.

Nel 2008 il *Northern Manhattan Study* (NOMAS)<sup>41</sup>, uno studio effettuato su una popolazione multi-etnica di 1101 pazienti, di età compresa tra 59 e 79 anni, che lamentavano una storia di emicrania ricorrente, ha evidenziato che la presenza di PFO, diagnosticata tramite TTE con contrasto, non è associata a un incremento della prevalenza di emicrania.

Il più importante studio clinico randomizzato su pazienti con emicrania resistente a trattamento medico, il MIST I (*Migraine Intervention with STARFLEX Technology I*), non ha mostrato differenze statisticamente significative tra chiusura percutanea e placebo nella scomparsa totale dell'emicrania, mentre ha mostrato variazioni significative nella riduzione sia dei giorni sia dell'entità delle cefalee a favore del gruppo trattato con chiusura percutanea (79% contro 40%)<sup>42</sup>.

Nel 2009 Vigna et al. hanno invece evidenziato un miglioramento dell'emicrania dopo la chiusura percutanea in pazienti con PFO di grandi dimensioni, lesioni subcliniche alla risonanza magnetica ed emicrania ricorrente<sup>43</sup>.

I dati disponibili sono insufficienti al fine di poter raccomandare il trattamento percutaneo o chirurgico in questi pazienti.

La pubblicazione di ulteriori ricerche attualmente in corso (PREMIUM e PRIMA) renderà forse possibile la definizione del ruolo della chiusura del PFO in pazienti con emicrania<sup>44</sup>.

## Altre associazioni

Altre condizioni patologiche ritenute connesse alla presenza di un forame ovale pervio sono:

- la sindrome platipnea-ortodeoxia, una sindrome rara caratterizzata da dispnea e desaturazione arteriosa, causata dall'accentuazione di uno shunt destro-sinistro attraverso una comunicazione interatriale, solitamente un PFO, in ortostatismo<sup>45-46</sup>;
- l'edema polmonare acuto da elevate altitudini (HAPE, *high altitude pulmonary edema*) interessa un gruppo di persone sensibili all'alta quota (oltre i 4000 metri), che in tale condizione vanno incontro a ipertensione polmonare e ipossiemia<sup>47</sup>;
- la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS, *obstructive sleep apnea syndrome*) riconoscendo negli eventi apnoici che si verificano durante il sonno (manovra di Valsalva), un fattore di rischio per stroke<sup>48</sup>;
- la malattia neurologica da decompressione, causata dalla formazione di bolle di gas rilasciate dai tessuti durante il ritorno dei subacquei in superficie<sup>49</sup>, in questi casi la chiusura percutanea del difetto interatriale è risultata ottimale nella prevenzione di eventi neurologici ricorrenti, tanto da essere indicata come prevenzione primaria nei subacquei professionisti affetti da PFO.

Infine, bisogna sempre considerare che oltre al più probabile *ictus cerebri*, sono stati segnalati in letteratura anche altri casi di embolismo sistemico legato al PFO con ischemia a carico di altre sedi quali coronarie<sup>50</sup>, arterie renali<sup>51</sup>, arteria brachiale eccetera.

## TRATTAMENTO MEDICO

Benché il trattamento medico riduca la frequenza di recidive, il 5% dei pazienti presenta un secondo evento (stroke, TIA, morte) nell'arco del primo anno nonostante la terapia medica<sup>52</sup>.

I dati riguardanti la superiorità comparativa del trattamento con farmaci antiaggreganti piastrinici rispetto a quelli anticoagulanti sono contraddittori.

L'unico studio randomizzato pubblicato che compara il trattamento con l'aspirina e il warfarin nei pazienti affetti da PFO e infarto criptogenetico è il PICCS, una subanalisi del WARSS (*Warfarin-Aspirin Recurrence Stroke Study*). In questo studio non è stata riscontrata alcuna differenza nella frequenza di infarto dopo due anni di *follow-up*. Tuttavia i pazienti trattati con warfarin presentavano minore frequenza di manifestazioni emorragiche<sup>52</sup>. D'altra parte, alcuni studi suggeriscono un beneficio maggiore nei pazienti trattati con warfarin<sup>53-54</sup>.

Seppur contraddittori, i dati disponibili hanno condotto l'*American Heart Association / American Stroke Association*<sup>55</sup> e l'*American College of Chest Physicians*<sup>56</sup> a raccomandare il trattamento con farmaci antiaggreganti piastrinici come prima scelta e a riservare il trattamento con anticoagulanti ai pazienti con trombosi venosa profonda o con ipercoagulabilità.

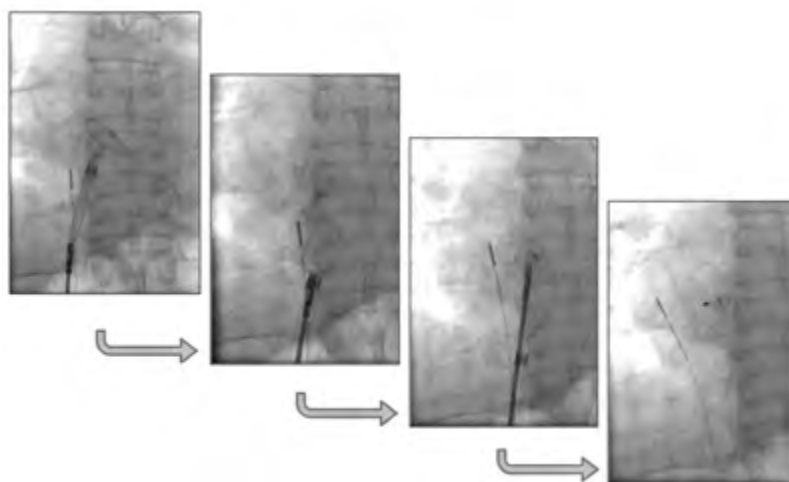
Le linee guida dell'*American Academy of Neurology*<sup>57</sup> invece ritengono insufficiente l'evidenza dei dati sperimentali al fine di operare una scelta tra il trattamento con aspirina o con warfarin, e diversi Autori considerano ancora il warfarin come trattamento di scelta<sup>58</sup>.

## TRATTAMENTO PERCUTANEO

La chiusura percutanea del PFO è una tecnica sicura ed efficace (figura 3). La selezione adeguata del paziente, la giusta valutazione anatomica del difetto, e un accurato *follow-up* sono fattori importanti per il successo e la sicurezza del metodo<sup>59-60</sup>.

La percentuale di successo è dell'86-100%<sup>61-62</sup>, mentre la frequenza di stroke ricorrenti è dello 0-3,8% che nella maggior parte dei casi riflette un'incompleta chiusura o la formazione di un trombo all'interno del dispositivo<sup>63</sup>. Nella prima evenienza è stata descritta la possibilità di applicare un secondo dispositivo per via percutanea al fine di raggiungere una completa chiusura<sup>64</sup>; nel secondo caso invece la scoperta di trombi sulla superficie del dispositivo si è visto che non danno implicazioni cliniche, in quanto il trombo risponde al trattamento medico antiaggregante<sup>65</sup>.

Uno studio che includeva 1355 pazienti ha mostrato



**Figura 3** - Chiusura percutanea del PFO: posizionamento del device a doppio ombrello in corrispondenza del difetto interatriale.

che meno dell'1,5% di questi ha presentato complicanze importanti (tamponamento, morte, emorragia massiva, embolia polmonare o necessità di intervento chirurgico), mentre la percentuale di complicanze minori è stata del 7,9% (aritmie, rottura o embolizzazione del dispositivo, embolismo gassoso, ematoma della femorale o fistola)<sup>66</sup>.

Wahl et al.<sup>67</sup> hanno evidenziato che tra i pazienti con PFO e quelli con PFO e ASA sottoposti alla chiusura percutanea non è stata riscontrata differenza nell'efficacia, nella frequenza di complicanze, nell'eliminazione dello shunt o frequenza di eventi a lungo termine.

Nonostante dati provenienti da studi non randomizzati suggeriscano un vantaggio della terapia percutanea rispetto alla terapia medica, l'ottimale strategia terapeutica nei pazienti sintomatici rimane ancora da definire. A riguardo sono stati pubblicati i risultati di un recente studio non randomizzato eseguito a Berna su 308 pazienti con eventi cerebrovascolari presumibilmente correlati alla presenza di un PFO<sup>68</sup>. I pazienti sono stati sottoposti a intervento di chiusura percutanea (150 pazienti) o trattati con terapia medica (158 pazienti) e sono stati seguiti per un lungo periodo di *follow-up* (medio di 9 anni e massimo di 15 anni). Il trattamento di chiusura percutaneo è risultato essere superiore rispetto alla terapia medica nella prevenzione di recidive ischemiche cerebrali, in particolare per quanto riguarda gli attacchi ischemici transitori (incidenza di TIA del 5% nei pazienti trattati

con chiusura e del 14% nei pazienti in terapia medica; *hazard ratio* = 0,31; 95% intervallo di confidenza = 0,10-0,94; *p* = 0,039).

Ciononostante, i risultati del primo *trial* multicentrico randomizzato CLOSURE I non confermano le attese alimentate dai numerosi studi non randomizzati. La chiusura percutanea del forame ovale pervio non è risultata, infatti, superiore alla sola terapia medica nella prevenzione di eventi cerebrovascolari recidivanti<sup>69</sup>.

Le linee guida SPREAD (*Stroke PREvention and Educational Awareness Diffusion*) del 2008<sup>70</sup> riportano le seguenti indicazioni alla chiusura percutanea del PFO:

- indicazioni di prima scelta:
  - anamnesi positiva per eventi recidivanti TIA/ictus durante terapia con antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti orali;
- indicazioni di seconda scelta:
  - cTCD >10 MES in condizioni basali; >25 MES dopo manovra di Valsalva;
  - presenza di ASA, rete di Chiari, valvola di Eustachio;
  - stato trombofilico congenito o acquisito positivo.

## Dispositivi

La prima esperienza di chiusura transcateretere di PFO utilizzando un dispositivo Clamshell a doppio ombrello (BARD) su 36 pazienti è stata riportata

da Bridges et al.<sup>71</sup> nel 1992. A oggi esistono diverse modalità per effettuare la chiusura percutanea del PFO. Infatti si possono utilizzare:

- dispositivi rilasciati in atrio sinistro, tunnel e atrio destro: due dischi autoespandibili di maglia metallica collegati da un breve, flessibile ed estendibile connettore centrale, detto *waist* di collegamento, che attraversa il tunnel e che permette il libero movimento di entrambi i dischi;
- dispositivi occupanti solo il tunnel: si basano sull'applicazione di una lieve forza meccanica laterale internamente al tunnel che porta all'apposizione dei due setti e sull'innescare di una reazione da corpo estraneo che stimola un processo di endotelizzazione attraverso la matrice polimerica del dispositivo stesso, che porta alla fusione del *septum primum* con il *secundum*. Il tutto avviene con una minima esposizione di materiale in atrio destro che riduce notevolmente il rischio di tromboembolismo.
- altre tecniche “non device” quali per esempio l'utilizzo di un catetere con elettrodi metallici rivestiti di silicone all'estremità. Il catetere viene portato sulla parete destra del setto interatriale in corrispondenza del PFO; tramite l'applicazione di una pressione negativa, aderisce alla parete e accolla tra loro il *septum primum* con il *secundum*, poi grazie all'applicazione di radiofrequenze ne provoca la fusione tramite la denaturazione delle proteine causata dal calore. Un'altra tecnica si basa su un sistema di sutura vascolare tramite il quale vengono rilasciati nel setto solamente i punti per cui è molto ridotto il rischio di embolizzazione o di formazione di un trombo.

## FOLLOW-UP

Il *follow-up* nei pazienti trattati con chiusura percutanea del PFO è un momento fondamentale nel quale il paziente deve comunicare qualsiasi evento anomalo soprattutto di natura emorragica, in relazione alla doppia terapia antiaggregante che gli viene somministrata: acido acetilsalicilico per almeno sei mesi e ticlopidina o clopidogrel per almeno tre mesi.

Questo protocollo si rende necessario per evitare la formazione di trombi sulla superficie del *device* e permettere che questo venga ricoperto da uno strato di endotelio, divenendo parte integrante del setto interatriale.

Il *follow-up* consiste anche nell'esecuzione di esami strumentali secondo uno schema ben preciso:

- a tre mesi dalla chiusura si esegue un ecocardiogramma transtoracico;
- a sei mesi un ecocardiogramma transtoracico e un ecoDoppler transcranico;
- a un anno un ecocardiogramma transtoracico.

Infine, le linee guida dell' AHA raccomandano la profilassi contro l'endocardite per i sei mesi successivi alla procedura<sup>72</sup>.

## CONCLUSIONI

Da un punto di vista pratico il grande dilemma resta quale sia il giusto *management* e quale la strategia terapeutica da preferire tra la doppia antiaggregazione piastrinica, la terapia anticoagulante e la chiusura transcatetere. Sicuramente è opportuno analizzare ogni singolo caso clinico valutando rischi e benefici (rischio della TAO, età, stile di vita eccetera), così da offrire al singolo paziente la terapia più appropriata. La chiusura transcatetere potrebbe risultare preferibile qualora consenta di evitare il ricorso a una prolungata terapia con anticoagulanti orali. In tal senso bisogna tenere conto di recenti riscontri che testimoniano un notevole miglioramento della qualità della vita nei pazienti sottoposti a chiusura percutanea del PFO.

A oggi mancano criteri assoluti d'identificazione di quei pazienti che possono sicuramente beneficiare del trattamento percutaneo del forame ovale pervio.

Come già detto, gli scarsi e discordanti risultati riportati in letteratura sull'argomento hanno portato all'invito, avanzato dalla AHA/ASA/AJCC<sup>3</sup>, a completare alcuni trial clinici randomizzati già iniziati ma che al momento si trovano in fase di sviluppo. Il completamento, la revisione e il confronto dei trial

attualmente in corso sono fondamentali per stabilire delle solide linee guida.

## Bibliografia

1. Raddino R, Madureri A, Maiandi C, et al. Pervietà del forame ovale: certezze e dubbi da chiarire. *Rassegna cardiologia ambulatoriale* 2009; a: 214-21.
2. Rigatelli G, Ronco F. Patent foramen ovale: a comprehensive review for pulmonologists. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(5): 442-7.
3. O'Gara PT, Messe SR, Tuzcu EM, Catha G, Ring JC; American Heart Association; American Stroke Association; American College of Cardiology Foundation. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials. A science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2009 26; 53(21): 2014-8.
4. Penher P. [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 15-21.
5. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17-20.
6. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a perspective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 440-5.
7. Nightingale S, Ray GS. Paradoxical embolism causing stroke and migraine. *J Postgrad Med* 2010; 56(3): 206-8.
8. Medina A, de Lezo JS, Caballero E, Ortega JR. Platypnea-orthodeoxia due to aortic elongation. *Circulation* 2001; 104: 741.
9. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004; 25: 1014-20.
10. Homma S, Di Tullio MR. Patent foramen ovale and stroke. *J Cardiol* 2010; 56(2): 134-41.
11. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8<sup>th</sup> edition Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2008.
12. Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, et al; PICSS Investigators. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke* 2003; 34(9): 2097-102.
13. Mügge A, Daniel WG, Angermann C et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995; 91(11): 2785-92.
14. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(7): 797-802.
15. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(6): 1066-72.
16. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(3): 231-3.
17. Vale TA, Newton JD, Orchard E, et al. Prominence of the Eustachian valve in paradoxical embolism. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12(1): 33-6.
18. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. Philadelphia (PA): WB Saunders, 2004.
19. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25: 582-6.
20. Lam YY, Yu CM, Zhang Q, Yan BP, Yip GW. Enhanced detection of patent foramen ovale by systematic transthoracic saline contrast echocardiography. *Int J Cardiol* 2010; 152(1): 24-7.
21. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996; 77(14): 1202-9.
22. Mangiafico S, Scandura S, Capodanno D et al. Contrast transesophageal echocardiography using the Acunav ultrasound catheter through the mouth way as a guide to percutaneous closure of patent foramen ovale. *Minerva Cardioangi* 2010; 58(3): 285-9.
23. Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991; 22(6): 740-5.
24. Di Tullio M, Sacco RL, Massaro A, et al. Transcranial Doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Int J Card Imaging* 1993; 9(1): 1-5.
25. Van H, Poommipanit P, Shalaby M, et al. Sensitivity of transcranial Doppler versus intracardiac echocardiography in the detection of right-to-left shunt. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(4): 343-8.
26. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490-6.
27. Angeli S, Del Sette M, Beelke M, Anzola GP, Zanette E. Transcranial Doppler in the diagnosis of cardiac patent foramen ovale. *Neurol Sci* 2001; 22: 353-6.
28. Ponnuthurai FA, van Gaal WJ, Burchell A, et al. Safety and feasibility of day case patent foramen ovale (PFO) closure facilitated by intracardiac echocardiography. *Int J Cardiol* 2007; 131(3): 438-40.
29. Budts W, Troost E, Voigt JU, Gewillig M. Intra-cardiac echocardiography in atrial septal interventions: impact on hospitalization costs. *Acta Cardiol* 2010; 65(2): 147-52.
30. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 797-802.
31. Lau EM, Yee BJ, Grunstein RR, Celermajor DS. Patent foramen ovale and obstructive sleep apnea: a new association? *Sleep Med Rev* 2010; 14(6): 391-5.
32. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31: 2407-13.
33. Mesa D, Franco M, Suárez de Lezo J, et al. Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes jóvenes con accidente isquémico cerebral de causa desconocida. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 662-8.
34. Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J* 1994; 128: 520-5.
35. Hausmann D, Mügge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1030-8.
36. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2262-8.
37. Cohnheim J. Thrombose und Embolie. Vorlesung über Allgemeine Pathologie. Berlin: Hirschwald, 1877.
38. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-9.
39. Jumaa MA, Wechsler LR. Management of patent foramen ovale and stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12(6): 483-91.

40. Hausmann D, Mugge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1030-8.
41. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation* 2008; 118(14): 1419-24.
42. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) trial, A prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397-404.
43. Vigna C, Marchese N, Inchingolo V, et al. Improvement of migraine after patent foramen ovale percutaneous closure in patients with subclinical brain lesions: a case-control study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(2): 107-13.
44. Tepper SJ, Cleves C, Taylor FR. Patent foramen ovale and migraine: association, causation, and implications of clinical trial. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13(3): 221-6.
45. Cheng TO. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a definitive treatment for platypnea-orthodeoxia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 120.
46. Delgado G, Inglessis I, Martin-Herrero F, et al. Management of platypnea-orthodeoxia syndrome by transcatheter closure of atrial communication: hemodynamic characteristics, clinical and echocardiographic outcome. *J Invasive Cardiol* 2004; 16: 578-82.
47. Allemann Y, et al., Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. *JAMA* 2006; 296: 2954-8.
48. Lau EM, Yee BJ, Grunstein RR, Celermajor DS. Patent foramen ovale and obstructive sleep apnea: a new association? *Sleep Med Rev* 2010; 14(6): 391-5.
49. Moon RE. PFO and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989; 1 (8637): 513-4.
50. Wöhrle J, Kochs M, Hombach V, Merkle N. Prevalence of myocardial scar in patients with cryptogenic cerebral ischemic events and patent foramen ovale. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(8): 833-9.
51. Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, et al. A suspected case of paradoxical renal embolism through the patent foramen ovale. *Clin Exp Nephrol* 2010; 15(1): 147-50.
52. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625.
53. Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol* 1999; 15: 57-64.
54. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-6.
55. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006; 113: e409-49.
56. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: S483-512.
57. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1042-50.
58. Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med* 2005; 353: 2361-72.
59. Dardas PS, Ninios VN, Mezilis NE, Tsikaderis DD, Thanopoulos VD. Percutaneous closure of atrial septal defects: immediate and mid-term results. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51(2): 104-12.
60. Fiarresga A, De Sousa L, Martins JD, et al. Percutaneous closure of atrial septal defects: a decade of experience at a reference center. *Rev Port Cardiol* 2010; 29(5): 767-80.
61. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002; 106: 1121-6.
62. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart* 2005; 91: 444-8.
63. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000; 101: 893-8.
64. Schwerzmann M, Windecker S, Wahl A, et al. Implantation of a second closure device in patients with residual shunt after percutaneous closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 490-5.
65. Drighil A, El Mosalami H, Elbadaoui N, Chraïbi S, Bennis A. Patent foramen ovale: a new disease? *Int J Cardiol* 2007; 122: 1-9.
66. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139: 753-60.
67. Wahl A, Krumdorf U, Meier B, Sievert H, et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 377-80.
68. Wahl A, Jüni P, Mono ML, Kalesan B, et al. Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation* 2012; 125(6): 803-12.
69. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 991-9.
70. Guidelines SPREAD (Stroke PRevention and Educational Awareness Diffusion), 2008
71. Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992; 86: 1902-8.
72. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-54.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuseppe Fonte  
Via Giuseppe Gammicchia 5  
91016 Erice (TP)  
Tel.: 3924420390  
E-mail: giusfonte@gmail.com

# Alterazioni della ripolarizzazione nell'elettrocardiogramma di un giovane sportivo: a chi prescrivere ulteriori approfondimenti?

*Electrocardiographic repolarization abnormalities in young athlete: who needs further investigations?*

Alessandro Zorzi, Federico Migliore, Domenico Corrado

*Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova*

## Abstract

L'esercizio fisico induce una serie di adattamenti del sistema cardiovascolare, tra cui la comparsa all'ECG di alterazioni della ripolarizzazione, che configurano il cosiddetto "cuore d'atleta". D'altra parte anche numerose patologie cardiovascolari che possono causare morte improvvisa aritmica negli atleti come le cardiomiopatie o le "canalopatie" si manifestano all'ECG con anomalie della ripolarizzazione. Lo scopo di questa revisione è esaminare le principali diagnosi differenziali da considerare di fronte alle alterazioni del tratto ST e dell'onda T nell'atleta per differenziare le anomalie che richiedono esami di approfondimento da quelle che possono essere considerate comuni e benigne. La necessità d'identificare accuratamente i soggetti con patologie a rischio di morte improvvisa è infatti controbilanciata dall'esigenza di ridurre al minimo la prescrizione di costosi esami diagnostici per aspetti elettrocardiografici che ricadono entro i confini della normalità.

**Parole chiave:** Cuore di atleta, sindrome di Brugada, ripolarizzazione precoce, cardiomiopatia

Physical training induces numerous adaptations of the cardiovascular system, including ECG repolarization abnormalities, grouped together with the term "athlete's heart". On the other hand, several heart diseases at risk for arrhythmic sudden death during exercise such as ion channel diseases and cardiomyopathies are associated with repolarization abnormalities. The aim of the review is to examine the main differential diagnosis to consider when the ECG of a young athlete shows repolarization changes in order to differentiate those who require further investigations from those that can be considered benign. In fact, the importance of identifying subjects who may be affected with cardiovascular diseases at risk for arrhythmic sudden death is counterbalanced by the need to limit the prescription of expensive and useless clinical investigations for ECG changes that fall within the range of normality.

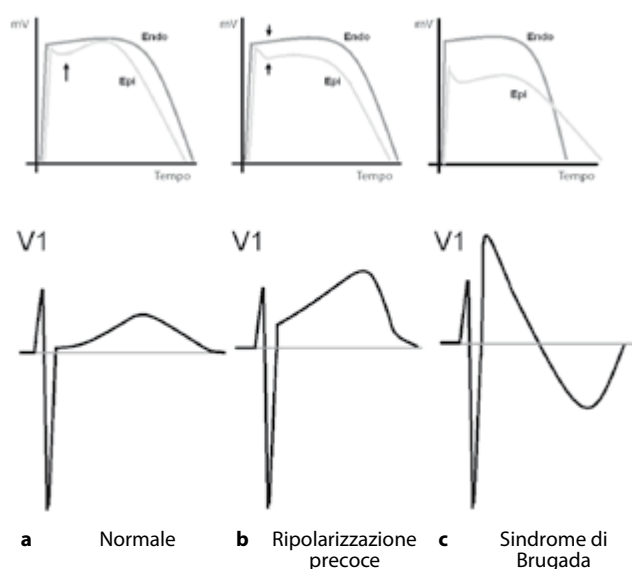
**Key words:** Athlete's heart, Brugada syndrome, early repolarization, cardiomyopathy

## INTRODUZIONE

L'esercizio fisico intenso, specialmente se aerobico, induce una serie di adattamenti del sistema cardiovascolare che configurano il cosiddetto "cuore d'atleta"<sup>1-2</sup>. Tali adattamenti includono sia l'ipertrofia e la dilatazione delle camere ventricolari sia l'aumento del tono vagale e si associano spesso alla comparsa all'elettrocardiogramma (ECG) di alterazioni della ripolarizzazione<sup>3-6</sup>. D'altra parte anche numerose patologie cardiovascolari che possono causare aritmie

ventricolari maligne negli atleti si manifestano all'ECG con anomalie del tratto ST o dell'onda T: è il caso del sopraslivellamento del tratto ST "a tenda" in V1-V2 nella sindrome di Brugada e dell'inversione dell'onda T nelle cardiomiopatie<sup>7-9</sup>.

Nel contesto della visita d'idoneità alla pratica sportiva agonistica è indispensabile operare un'appropriate diagnosi differenziale tra le alterazioni dell'ECG che riflettono l'adattamento all'esercizio fisico e che, quindi, di solito non richiedono ulteriori approfondimenti e quelle che invece possono riflettere



**Figura 1** - Basi elettrofisiologiche della ripolarizzazione precoce e della sindrome di Brugada. **a**, potenziali d'azione endocardico ed epicardico e complesso QRS all'elettrocardiogramma in condizioni di base. La freccia indica la piccola incisura del potenziale d'azione epicardico (fase 1) causata dall'apertura dei canali ripolarizzanti del potassio  $I_{TO}$  subito controbilanciati dalla corrente depolarizzante del calcio; **b**, effetto dell'acetilcolina, che agisce in maniera relativamente selettiva sulle cellule epicardiche deprimendo il potenziale d'azione e creando uno squilibrio tra correnti depolarizzanti e ripolarizzanti a favore di queste ultime. Ciò causa l'accentuazione della fase 1 del potenziale d'azione (punte di frecce) e una differenza transmurale di voltaggio che determina all'ECG di superficie il sopraslivellamento del punto J e del tratto ST (ripolarizzazione precoce); **c**, effetto di una mutazione geneticamente determinata con perdita di funzione del canale del sodio ( $I_{NA}$ ), tipica della sindrome di Brugada. La perdita di funzione del canale  $I_{NA}$  modifica marcatamente il potenziale d'azione epicardico mentre lascia relativamente preservato il potenziale d'azione endocardico. Il conseguente gradiente di voltaggio transmurale si traduce nell'aspetto del tratto ST-T "a tenda" (tipo 1) nell'ECG di superficie. In alcuni pazienti affetti da sindrome di Brugada si possono osservare alterazioni del potenziale d'azione meno gravi che danno origine ad aspetti elettrocardiografici intermedi con morfologia del tratto ST "a

sella" (tipo 2 o tipo 3). Tali pattern non sono di per sé diagnostici per sindrome di Brugada, poiché possono rappresentare semplicemente una variante non patologica. La diagnosi differenziale tra le due condizioni si basa sulla somministrazione di un farmaco bloccante i canali del sodio (ajmalina o flecainide) in grado di accentuare ulteriormente un eventuale difetto genetico e slatentizzare un pattern tipo 1. Altri agenti in grado di deprimere il potenziale d'azione epicardico e quindi slatentizzare un pattern tipo 1 in soggetti con ECG di base non diagnostico sono l'iperpiressia, l'ipopotassemia o l'ipertono vagale. (Endo, cellule endocardiche; Epi, cellule epicardiche).

una sottostante cardiopatia<sup>6</sup>. La necessità d'identificare accuratamente i soggetti affetti da patologie e a rischio di morte improvvisa è infatti controbilanciata dall'esigenza di ridurre al minimo la prescrizione di inutili (e costosi) esami di secondo livello per aspetti elettrocardiografici che ricadono entro i confini della normalità<sup>10</sup>. Quest'articolo esaminerà le principali diagnosi differenziali da considerare di fronte alle alterazioni del tratto ST e dell'onda T nell'atleta e fornirà delle indicazioni su quando e a chi prescrivere esami di approfondimento.

## IL SOPRASLIVELLAMENTO DEL PUNTO J E DEL TRATTO ST

La cosiddetta ripolarizzazione precoce (RP) rappresenta la regola, più che l'eccezione, nell'ECG di un atleta ben allenato. Essa si caratterizza per il sopraslivellamento del punto J (punto di passaggio tra il complesso QRS e il tratto ST) che può variare per sede, morfologia e grado: più spesso evidente nelle

derivazioni precordiali destre (V1-V4), il sopraslivellamento del punto J può anche essere osservato nelle derivazioni antero-laterali (V5-V6, DI/aVL) o inferiori (DII/aVF/DIII); inoltre, può essere modesto o molto marcato, assumendo talora l'aspetto di una vera e propria "onda J". Anche il tratto ST è generalmente sopraslivellato, con concavità o convessità superiore, ma può più raramente presentarsi piatto o discendente<sup>11</sup>. La base elettrofisiologica della ripolarizzazione precoce è l'accentuazione indotta dall'acetilcolina dell'incisura del potenziale d'azione che precede il plateau, detta fase 1. Poiché tale fenomeno è più marcato nelle cellule epicardiche rispetto alle endocardiche, si genera in fase 1 una differenza di voltaggio transmurale responsabile del sopraslivellamento del punto J e del tratto ST all'ECG (figura 1)<sup>12</sup>.

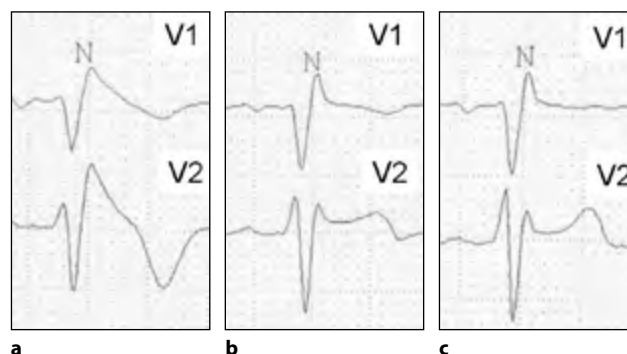
Tradizionalmente considerata idiopatica e benigna, la RP è un argomento di grande attualità<sup>13</sup>. Un sopraslivellamento del punto J in sede precordiale destra richiede una diagnosi differenziale con la sindrome di Brugada<sup>9</sup>. D'altro canto, anche la RP in sede inferiore o infero-laterale è stata recentemente associata a un

aumentato rischio di “fibrillazione ventricolare idiopatica” e di morte improvvisa in generale<sup>14-26</sup>.

## Ripolarizzazione precoce nelle derivazioni precordiali destre e sindrome di Brugada

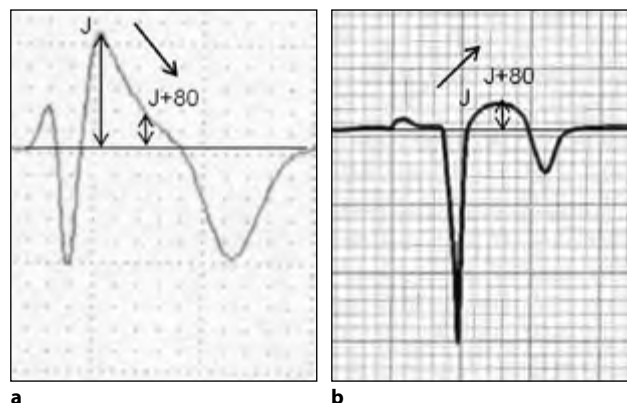
La sindrome di Brugada è una patologia genetica caratterizzata dal punto di vista elettrocardiografico dal tipico aspetto “a tenda” (*coved-type*) nelle derivazioni V1-V2 (ECG tipo 1) e dal punto di vista clinico da manifestazioni aritmiche come arresto cardiaco, sincope o tachicardie ventricolari (figura 2). La sindrome di Brugada condivide con la RP il meccanismo cellulare alla base delle alterazioni dell'ECG, cioè la depressione del potenziale d'azione epicardico che genera una differenza di voltaggio transmurale il quale, però, nelle due condizioni assume gradi diversi di gravità (cfr. figura 1). La localizzazione elettrocardiografica delle anomalie della ripolarizzazione è causata dalla particolare sensibilità delle cellule del tratto di efflusso del ventricolo destro al difetto genetico dei canali ionici (in particolare il canale del sodio voltaggio-dipendente) alla base della sindrome di Brugada<sup>27-28</sup>. Il solo sopraslivellamento del tratto ST *coved-type* in assenza di sintomi non autorizza di per sé a parlare di “sindrome” ma semplicemente di “pattern elettrocardiografico tipo Brugada”<sup>8</sup>.

L'ECG di Brugada tipo 1 e la RP possono essere differenziate sulla base della morfologia del tratto ST. Il quadro più comune di RP in V1-V2/V3 nella razza caucasica è caratterizzato da un tratto ST con concavità verso l'alto e onda T positiva e di alto voltaggio. Tale aspetto è facilmente distinguibile dal sopraslivellamento “a tenda” con T negativa della sindrome di Brugada (cfr. figura 1). Negli atleti afrocaraibici, invece, si osserva frequentemente una variante di RP caratterizzata da tratto ST sopraslivellato con convessità superiore e T negativa. Di fronte a quest'ultimo aspetto la diagnosi differenziale con la sindrome di Brugada può sembrare più difficile per la morfologia “cupoli-forme” del tratto ST e dell'onda T negativa. Tuttavia, mentre gli atleti mostrano un tratto ST ascendente



**Figura 2** - Pattern elettrocardiografici di Brugada. **a**, pattern elettrocardiografico tipo 1 (“a tenda” o coved type) caratterizzato da sopraslivellamento del punto J  $\geq 2$  mm seguito da tratto ST discendente e T negativa; **b**, pattern elettrocardiografico tipo 2 (“a sella” o saddle back) caratterizzato da sopraslivellamento del punto J  $\geq 2$  mm seguito da sopraslivellamento del tratto ST  $\geq 1$  mm “a scodella” e T positiva; **c**, pattern elettrocardiografico tipo 3 caratterizzato da sopraslivellamento del punto J  $\geq 2$  mm seguito da sopraslivellamento del tratto ST  $< 1$  mm e T positiva o negativa. I tre ECG sono stati registrati in momenti diversi nello stesso paziente.

con rapporto  $ST_J / ST_{J+80ms} < 1$ , i pazienti con sindrome di Brugada mostrano un tratto ST discendente con rapporto  $ST_J / ST_{J+80ms} > 1$  (figura 3)<sup>6</sup>.



**Figura 3** - Diagnosi differenziale tra Brugada e ripolarizzazione precoce. La diagnosi differenziale tra pattern elettrocardiografico di Brugada tipo 1 (**a**) e la variante di ripolarizzazione precoce caratterizzata da ST con convessità superiore e T negativa (**b**), tipica degli atleti afrocaraibici, si basa sulla morfologia del tratto ST. Nel pattern di Brugada il tratto ST raggiunge il massimo sopraslivellamento all'inizio (punto J) e in seguito è discendente cosicché il rapporto tra sopraslivellamento al punto J/J+80 ms è superiore a 1. Invece nella ripolarizzazione precoce la prima parte del tratto ST è ascendente cosicché il rapporto tra sopraslivellamento al punto J/J+80 ms è inferiore a 1.

**Tabella 1** - Prognosi dei pazienti con *pattern* elettrocardiografico di Brugada tipo 1 indotto da bloccante dei canali del sodio

|                 | Eckardt et al. <sup>36</sup><br><i>Circulation</i> 2005 |     | Evain et al. <sup>37</sup><br><i>Heart Rhythm</i> 2008 |     | Kamakura et al. <sup>39</sup><br><i>Circ. Arr Elec</i> 2009 |     | Giustetto et al. <sup>38</sup><br><i>Europace</i> 2009 |     | Probst et al. <sup>40</sup><br><i>Circulation</i> 2010 |     | Zorzi et al. <sup>42</sup><br><i>Heart Rhythm</i> 2012 |     |
|-----------------|---------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------|-----|
|                 | Asin                                                    | Sin | Asin                                                   | Sin | Asin                                                        | Sin | Asin                                                   | Sin | Asin                                                   | Sin | Asin                                                   | Sin |
| Pazienti (n)    | 53                                                      | 34  | 81                                                     | 12  | 46                                                          | 26  | 66                                                     | 28  | 386                                                    | 175 | 58                                                     | 18  |
| Eventi (%/anno) | 0,0                                                     | 1,1 | 0,8                                                    | 2,6 | 0,0                                                         | 2,9 | 0,0                                                    | 5,7 | 0,4                                                    | 3,3 | 0,8                                                    | 5,2 |
| FU medio (anni) | 2,7±2,1                                                 |     | 3,2±1,9                                                |     | 3,9±1,3                                                     |     | 2,5±1,8                                                |     | 2,6 (1,1-4,4)                                          |     | 4,1±2,6                                                |     |

Asn, asintomatici; FU, *follow-up*; Sin, sintomatici per arresto cardiaco o sincope.

Un'ulteriore complessità della sindrome di Brugada è rappresentata dal fatto che le anomalie dell'ECG sono dinamiche e possono variare spontaneamente o sotto l'effetto di modulatori quali febbre, ipopotassemia, alcuni farmaci e lo stesso tono parasimpatico<sup>8,29-30</sup>. I soggetti affetti possono presentarsi con anomalie "minori" (tipo 2/3 o "a sella"), non diagnostiche e relativamente comuni anche in soggetti sani (cfr. figura 2)<sup>9</sup>. La diagnosi differenziale si basa sulla somministrazione di un farmaco bloccante dei canali del sodio (ajmalina o flecainide) in grado di slatentizzare un aspetto "a tenda" (tipo 1) solamente nei soggetti affetti<sup>8</sup>. L'alta prevalenza di *pattern* tipo 2 e 3 tra atleti sani e asintomatici ha aumentato esponenzialmente negli ultimi anni la prescrizione di questo esame, ma alcune considerazioni ne mettono in dubbio la reale utilità clinica. L'accuratezza del test con bloccanti dei canali del sodio (peraltro molto variabile secondo le casistiche) è stata studiata solo nei famigliari genotipizzati di soggetti affetti da sindrome di Brugada<sup>31-35</sup>. Nella popolazione generale, invece, non vi è prova che un'eventuale positività rappresenti davvero il segno di una sottostante patologia e non piuttosto una risposta individuale e benigna al farmaco. A conferma di ciò, i più ampi studi di *follow-up* di pazienti affetti da sindrome di Brugada hanno mostrato come il rischio di eventi aritmici di soggetti asintomatici con un *pattern* di base tipo 2 o 3 e positività al test con bloccanti dei canali del sodio sia nettamente inferiore all'1%/anno (tabella 1)<sup>36-41</sup>.

Recentemente è stato condotto dal nostro gruppo uno studio *ad hoc* volto a stabilire se e quando la prescrizione di test con bloccante dei canali del sodio sia clinicamente utile. È stato analizzato un gruppo di 153 soggetti giunti presso la nostra Clinica per eseguire il test: tra questi ben 49 erano sportivi asintomatici inviati dai Centri di Medicina dello sport per un riscontro causale di un *pattern* tipo 2 o 3 alla visita d'idoneità. Nel corso di un *follow-up* medio di circa cinque anni è stato osservato un alto tasso di eventi aritmici maggiori nei soggetti con test positivo, sintomatici per sincope o arresto cardiaco; al contrario, nei soggetti asintomatici il tasso di eventi durante il *follow-up* era basso, indipendentemente dal risultato del test<sup>42</sup>.

Sulla base di questo studio e degli altri presenti in letteratura non appare giustificato sottoporre al test con bloccante dei canali del sodio tutti i soggetti con *pattern* di Brugada "a sella" (tipo 2 o 3) poiché il rischio aritmico degli asintomatici rimane basso se non addirittura paragonabile a quello della popolazione generale anche se viene indotto un *pattern coved-type*. A fronte di un rischio così basso, un'eventuale positività al test con bloccanti dei canali del sodio comporta il rischio che all'atleta venga negata l'idoneità, sottoposto a procedure invasive come lo studio elettrofisiologico endocavitario o l'impianto di defibrillatore e che venga etichettato come affetto da una patologia genetica (quindi trasmissibile alla prole) pur in apparente pieno benessere. Sebbene l'utilità clinica di questo test sia un argomento molto dibattuto e le evidenze scientifiche in

tale senso non siano ancora conclusive, è nostro parere che la sua prescrizione debba essere attentamente valutata e riservata a pazienti selezionati come quelli con precedenti aritmie ventricolari, sincope e storia familiare di morte improvvisa. Nei soggetti asintomatici è invece possibile limitarsi a valutazioni cliniche ed elettrocardiografiche periodiche per identificare l'eventuale comparsa spontanea di un *pattern* "a tenda" (diagnostico) o di sintomi sospetti. A scopo prudenziale è inoltre importante raccomandare all'atleta di evitare il rischio di ipopotassiemia e di trattare opportunamente la febbre superiore ai 38°, poiché questi fattori possono accentuare le anomalie della ripolarizzazione e favorire le aritmie ventricolari nei soggetti affetti da sindrome di Brugada<sup>8, 29-30</sup>.

## Ripolarizzazione precoce nelle derivazioni infero-laterali: il problema della fibrillazione ventricolare idiopatica

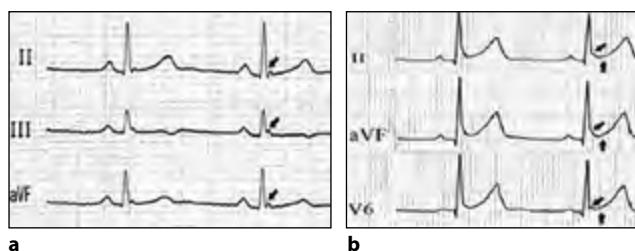
Nel 2008 uno studio multicentrico pubblicato nel *New England Journal of Medicine* da Haissaguerre et al. ha riportato una maggiore prevalenza di RP nei soggetti affetti da cosiddetta fibrillazione ventricolare idiopatica rispetto a una popolazione di controllo<sup>14</sup>. L'anno successivo, un grande studio epidemiologico ha descritto una più alta prevalenza di RP nei soggetti morti improvvisamente per cause cardiovascolari rispetto alla restante popolazione<sup>17</sup>. Gli Autori hanno spiegato tale dato ipotizzando che i soggetti con RP siano più esposti al rischio di fibrillazione ventricolare se colpiti da sindrome coronarica acuta, che rappresenta la causa principale di morte improvvisa nella popolazione generale. Negli anni successivi una serie di lavori ha dimostrato come a volte la RP non rappresenti semplicemente un segno benigno correlato all'allenamento fisico, ma possa essere l'epifenomeno elettrocardiografico di un'instabilità elettrica miocardica<sup>15-16,19-23</sup>. Sebbene nessuno di questi studi si sia focalizzato specificatamente sugli atleti, nel 2010 Cappato e al. hanno rilevato un più alto tasso di RP anche in un gruppo di sportivi colpito da fibrillazione ventricolare

idiopatica rispetto a controlli sani<sup>18</sup>. Recentemente una revisione sistematica della letteratura ha consentito di stabilire come il *pattern* di RP precoce che più frequentemente si associa a fibrillazione ventricolare idiopatica e morte improvvisa sia caratterizzato da un marcato sopraslivellamento del punto J o da una "onda J" nelle derivazioni inferiori, seguito da un tratto ST piatto o discendente. Negli atleti, invece, la RP si presenta più frequentemente nelle precordiali e si caratterizza per un tratto ST ascendente (figura 4)<sup>24,26</sup>. Infine è stato ipotizzato che la RP "maligna" e la sindrome di Brugada rappresentino un *continuum* fisiopatologico, poiché entrambe si caratterizzano per aritmie ventricolari e sopraslivellamento del punto J (*J wave syndromes*)<sup>19,43</sup>.

Per calare questi studi nella pratica clinica bisogna considerare che varianti teoricamente maligne di RP, cioè presenti nelle derivazioni inferiori DII/aVF/DIII o caratterizzate da ST piatto/discendente, si riscontrano non infrequentemente negli atleti caucasici sani (fino al 5% dei casi)<sup>26</sup>. Negli atleti afrocaribici la prevalenza di RP è talmente alta che gli studi che hanno cercato di stabilire un'associazione tra RP e morte improvvisa non hanno raggiunto la significatività statistica<sup>22,25</sup>. Al contrario la fibrillazione ventricolare idiopatica è un evento eccezionale con un'incidenza stimata nell'atleta di 2/1.000.000<sup>18,23,26</sup>. La sproporzione tra questi due dati permette di concludere che nella grande maggioranza degli sportivi la RP rappresenta un *pattern* benigno che non giustifica alcun ulteriore approfondimento clinico, indipendentemente dalla sede e dalla configurazione del tratto ST. Al contrario, particolari varianti di RP devono essere valorizzate in soggetti colpiti da sincope inspiegate o da fibrillazione ventricolare apparentemente idiopatica, poiché in questi casi la terapia con chinidina si è dimostrata efficace nel controllo delle aritmie ventricolari<sup>14</sup>.

## INVERSIONE DELL'ONDA T

L'inversione delle onde T in V1-V3 nel neonato e nel bambino è fisiologica e rappresenta il cosiddetto *pattern* giovanile di ripolarizzazione. Dopo i 12-14 anni di età, le onde T di solito si positivizzano. In



**Figura 4** - Confronto tra ripolarizzazione precoce nei pazienti affetti da fibrillazione ventricolare idiopatica e nell'atleta. **a**, pattern di ripolarizzazione precoce osservato frequentemente in soggetti affetti da "fibrillazione ventricolare idiopatica". Esso si caratterizza per un distinto sopraslivellamento del punto J, che in questo caso assume la configurazione di una vera propria "onda J", seguito da tratto ST non sopraslivellato; **b**, ripolarizzazione precoce tipica degli atleti, caratterizzata da sopraslivellamento ascendente del tratto ST e assenza di una distinta "onda J". Va ricordato, tuttavia, che esiste una sovrapposizione tra le due condizioni: varianti di ripolarizzazione precoce con ST non sopraslivellato sono, infatti, presenti in circa il 5% degli atleti sani (modificato da Cappato<sup>18</sup>).

una minoranza di soggetti, le onde T nelle derivazioni precordiali destre possono rimanere invertite anche dopo la pubertà: si parla in questo caso di persistenza del *pattern* giovanile di ripolarizzazione, una caratteristica tradizionalmente considerata aspecifica e non gravata da un aumento del rischio di morte improvvisa. Tale *pattern* è stato inoltre correlato all'intensità dell'allenamento e quindi considerato parte del cuore d'atleta<sup>44-48</sup>.

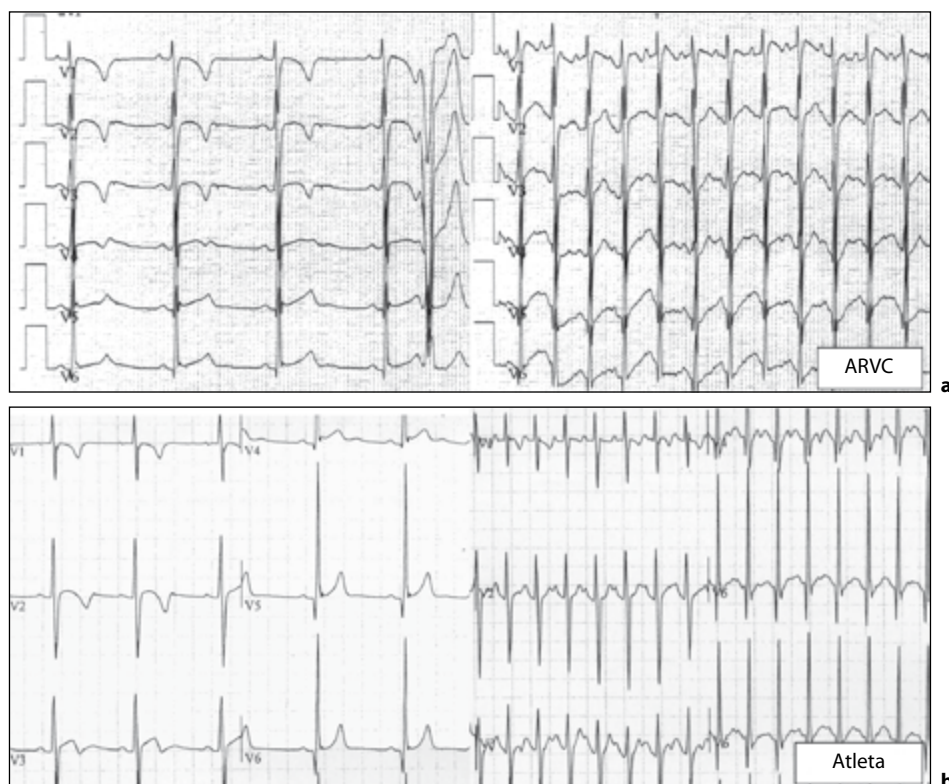
D'altra parte le T negative in sede precordiale destra sono un segno elettrocardiografico distintivo nei soggetti affetti da numerose patologie cardiache, tra cui le cardiopatie congenite, la cardiopatia ischemica, la cardiomiopatia ipertrofica e la cardiomiopatia aritmogena<sup>6</sup>. Quest'ultima rappresenta la principale causa di morte improvvisa nella regione Veneto nei giovani atleti<sup>49</sup>. Poiché la manifestazione fenotipica delle cardiomiopatie comincia con la pubertà, il riscontro di T negative in V1-V3 allo screening-ECG pone il problema della diagnosi differenziale tra una benigna persistenza del *pattern* giovanile e una possibile sottostante patologia.

Per meglio chiarire i determinanti e il significato clinico della persistenza delle T negative in sede precordiale destra è stato recentemente studiato un

gruppo di 2765 soggetti con età compresa tra 8 e 18 anni sottoposti a *screening* per l'idoneità alla pratica sportiva agonistica presso il Centro di Medicina dello sport di Padova. La prevalenza di T negative in V1-V3 nell'intera popolazione era del 4,7% senza differenze in base al grado di allenamento: ciò smentisce l'ipotesi che tali anomalie possano essere considerate come parte del cuore d'atleta. Inoltre, la prevalenza di T negative in sede precordiale destra era significativamente più alta nei soggetti con sviluppo puberale incompleto (9,5%) rispetto a quelli con sviluppo puberale completo (1,6%). In nessuno dei 104 soggetti pre-puberi con T negative in V1-V3 gli approfondimenti clinici hanno messo in luce una sottostante cardiopatia strutturale, a ulteriore conferma di come in questa fascia di età il *pattern* giovanile di ripolarizzazione possa essere considerato benigno. Invece, in 3/27 (11%) soggetti post-puberi è stata fatta diagnosi di cardiomiopatia aritmogena (certa in un caso, probabile in due casi). In uno di questi soggetti le T erano invertite solamente in V1 e V2<sup>50</sup>.

I risultati di questo studio sottolineano come nei soggetti pre-puberi le T negative in V1-V3 possano essere considerate comuni e di norma non rendano necessari ulteriori approfondimenti. Al contrario, negli atleti con sviluppo puberale completo tale *pattern* è relativamente raro e nasconde talora una sottostante cardiomiopatia, per cui nel contesto dell'ECG di *screening* è indicato procedere ad accertamenti di secondo livello. Solo qualora questi dovessero risultare negativi è possibile considerare le T invertite in sede precordiale destra come la benigna persistenza del *pattern* giovanile di ripolarizzazione. La necessità d'indagini ulteriori rimane anche qualora le onde T si positivizzassero (pseudo-normalizzazione) durante il test da sforzo poiché si tratta di un reperto aspecifico<sup>49,51-53</sup> (figura 5).

L'inversione delle onde T in sede inferiore o laterale è rara (rispettivamente <1% e <0,1%), non si correla all'età e al grado di allenamento e non raramente rappresenta il segno di una sottostante cardiomiopatia, in particolare la cardiomiopatia ipertrofica<sup>50,54</sup>. Di fronte a questo *pattern* sono pertanto sempre necessarie indagini di secondo livello volte all'esclusione di una sottostante cardiopatia strutturale.

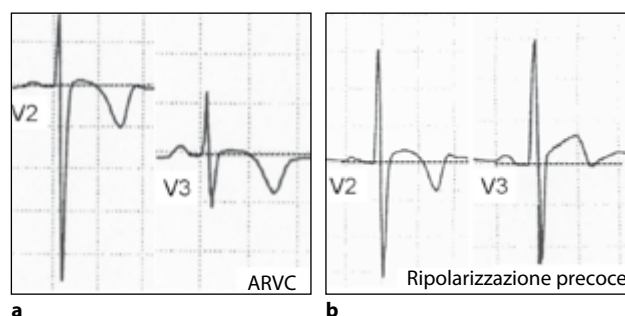


**Figura 5** - T negativa durante sforzo. Elettrocardiogramma di base e al picco di un test da sforzo in un paziente affetto da cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) (a) e in un giovane atleta con anomalie della ripolarizzazione in sede precordiale destra V1-V3 in assenza di cardiopatia strutturale (b). In entrambi i casi, l'esercizio ha causato una "pseudo-normalizzazione" (positivizzazione) delle T negative.

Due considerazioni sono infine necessarie per interpretare correttamente il significato delle T negative nell'ECG dell'atleta.

La prima è che il cuore d'atleta dei soggetti afrocaribici si caratterizza per un maggior grado d'ipertrofia e una più alta prevalenza di alterazioni della ripolarizzazione rispetto ai soggetti caucasici. In questa popolazione l'interpretazione dell'ECG può risultare problematica e i confini tra fisiologico e patologico più sfumati<sup>55-56</sup>. Sebbene la specificità di questo reperto non sia ancora validata, le T negative delle cardiomiopatie e quelle presenti nella variante di RP tipica degli atleti afrocaribici possono di solito essere differenziate in base alla presenza o meno di un concomitante sopraslivellamento del tratto ST e di modificazioni dinamiche in base al diverso tono neurovegetativo (figura 6).

La seconda è che nelle cardiomiopatie le anomalie della ripolarizzazione possono talora precedere anche di anni l'insorgenza di segni ecocardiografici di



**Figura 6** - Confronto tra T negativa nella cardiomiopatia aritmogena e in una variante di ripolarizzazione precoce. a, derivazioni V2 e V3 in un soggetto affetto da cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC), caratterizzate da T negative senza significativo sopraslivellamento del tratto ST; b, sono mostrate le stesse derivazioni in un atleta afrocaribico che mostra una variante di ripolarizzazione precoce caratterizzata da T negativa preceduta da un tratto ST sopraslivellato.

malattia. Pertanto, gli atleti con inversione delle onde T e indagini di secondo livello (test da sforzo, Holter, ecocardiogramma e ricerca dei potenziali tardivi)

negative possono essere ritenuti idonei alla pratica sportiva, ma devono essere sottoposti comunque a *follow-up* ecocardiografico periodico, specialmente nella seconda e terza decade di vita<sup>57</sup>.

## INDICAZIONI PER INDAGINI DI SECONDO LIVELLO IN ATLETI CON ANOMALIE DELLA RIPOLARIZZAZIONE

Le anomalie della ripolarizzazione rappresentano uno dei principali dilemmi clinici nell'interpretazione dell'ECG di un atleta. Sulla base delle evidenze scientifiche a nostra disposizione siamo in grado di fornire semplici indicazioni per capire a chi e quando prescrivere indagini di secondo livello con l'intento d'identificare i soggetti affetti da una patologia a rischio di morte improvvisa e di limitare al contempo accertamenti costosi, poco utili e che espongono lo sportivo al rischio di vedersi negare l'idoneità per alterazioni che ricadono entro i confini della normalità<sup>6,10</sup>:

- gli atleti che mostrano spontaneamente un *pattern* ECG di Brugada "a tenda" (tipo 1) devono essere riferiti a un Centro di elettrofisiologia per la stratificazione del rischio. Attualmente tali alterazioni rappresentano una controindicazione alla pratica sportiva agonistica;
- anche se si tratta di un argomento ancora molto dibattuto, la nostra opinione è che nei pazienti con *pattern* ECG di Brugada tipo 2 e 3 (non diagnostici) la prescrizione di un test con bloccanti dei canali del sodio vada riservata solo a soggetti selezionati (sintomi aritmici, sincope, familiarità per morte improvvisa...);
- la RP deve essere considerata di norma benigna indipendentemente dal *pattern* e dalla sede e deve essere valorizzata solo nei rari casi di fibrillazione ventricolare idiopatica. Nei soggetti afrocaribici è necessario tener conto dell'alta prevalenza di varianti di RP caratterizzate da sopraslivellamento convesso del tratto ST e T negativa che possono creare problemi di diagnosi differenziale con l'ECG tipo Brugada e le T negative delle cardiomiopatie;

- le T negative in sede precordiale destra possono essere considerate benigne, in assenza di elementi di sospetto clinico, nei soggetti pre-puberi. Nei soggetti post-puberi la diagnosi di persistenza del *pattern* giovanile della ripolarizzazione a carattere benigno richiede anzitutto l'esclusione di una sottostante cardiopatia. La pseudo-normalizzazione delle T negative al test da sforzo è aspecifica;
- le T negative in sede inferiore o laterale sono rare e richiedono sempre indagini di secondo livello, indipendentemente dall'età;
- nei soggetti con T negative e indagini di secondo livello negative può essere concessa l'idoneità, ma deve essere proseguito un *follow-up* ecocardiografico periodico;
- l'analisi dell'ECG dell'atleta deve essere sempre integrata non solo con l'anamnesi e l'esame obiettivo ma anche, soprattutto, con il buon senso clinico.

## Bibliografia

1. Huston TP, Puffer JC, Rodney WM. The athletic heart syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 24-32.
2. Fagard R. Athlete's heart. *Heart* 2003; 89: 1455-61.
3. Holly RG, Shaffrath JD, Amsterdam EA. Electrocardiographic alterations associated with the hearts of athletes. *Sports Med* 1998; 25: 139-48.
4. Scheuer J, Tipton CM. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol* 1977; 39: 221-51.
5. Goldsmith RL, Bigger JT Jr, Bloomfield DM, Steinman RC. Physical fitness as a determinant of vagal modulation. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 812-7.
6. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010; 31: 243-59.
7. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 2000; 83: 588-95.
8. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659-70.
9. Bianco M, Bria S, Gianfelici A, et al. Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada syndrome? *Eur Heart J* 2001; 22: 504-10.
10. Corrado D, McKenna WJ. Appropriate interpretation of the athlete's electrocardiogram saves lives as well as money. *Eur Heart J* 2007; 28: 1920-2.
11. Zorzi A, Migliore F, Corrado D. Le alterazioni della ripolarizzazione nell'atleta: prevalenza, caratteristiche elettrocardiografiche e meccanismi elettrofisiologici. In: Delise P, ed. *Elettrocardiografia clinica deduttiva*. Milano: Cesi editore, 2011.

12. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000; 33: 299-309.
13. Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, Udaltsova N, Armstrong MA. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med* 2003; 115: 171-7.
14. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2016-23.
15. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1231-8.
16. Merchant FM, Noseworthy PA, Weiner RB, et al. Ability of terminal QRS notching to distinguish benign from malignant electrocardiographic forms of early repolarization. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1402-6.
17. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361: 2529-37.
18. Cappato R, Furlanello F, Giovinazzo V, et al. J wave, QRS slurring, and ST elevation in athletes with cardiac arrest in the absence of heart disease: marker of risk or innocent bystander? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 305-11.
19. Nam GB, Ko KH, 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.
20. 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 Med* 2010; 7: e1000314.
21. 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.
22. 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: 3098-106.
23. Rosso R, Adler A, Halkin A, Viskin S. Risk of sudden death among young individuals with J waves and early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm* 2011; 8: 923-9.
24. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011; 123: 2666-73.
25. Perez MV, Uberoi A, Jain NA, et al. The prognostic value of early repolarization with ST-segment elevation in African Americans. *Heart Rhythm* 2012; 9: 558-65.
26. Rosso R, Glikson E, Belhassen B, et al. Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization": the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm* 2012; 9: 225-9.
27. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 268-72.
28. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 93: 372-9.
29. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)). *Heart Rhythm* 2009; 6: 1335-41.
30. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999; 85: 803-9.
31. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510-5.
32. Gasparini M, Priori SG, Mantica M, et al. Flecainide test in Brugada syndrome: a reproducible but risky tool. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 338-41.
33. Meregalli PG, Ruyter JM, Hofman N, et al. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 857-64.
34. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102: 2509-15.
35. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2005; 2: 254-60.
36. Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 111: 257-63.
37. Evain S, Briec F, Kyndt F, et al. Sodium channel blocker tests allow a clear distinction of electrophysiological characteristics and prognosis in patients with a type 2 or 3 Brugada electrocardiogram pattern. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1561-4.
38. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace* 2009; 11: 507-13.
39. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 495-503.
40. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121: 635-43.
41. Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type I ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011; 32: 169-76.
42. Zorzi A, Migliore F, Marras E, et al. Should all individuals with a nondiagnostic Brugada-electrocardiogram undergo sodium-channel blocker test? *Heart Rhythm* 2012; 9: 909-16.
43. Antzelevitch C, Yan GX, Viskin S. Rationale for the use of the terms J-wave syndromes and early repolarization. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1587-90.
44. Suarez RM, Suarez RM, Jr. The T-wave of the precordial electrocardiogram at different age levels. *Am Heart J* 1946; 32: 480-93.
45. Ziegler RF. Characteristics of the unipolar precordial electrocardiogram in normal infants. *Circulation* 1951; 3: 438-43.
46. Gottschalk CW, Craige E. A comparison of the precordial S-T and T waves in the electrocardiograms of 600 healthy young Negro and white adults. *South Med J* 1956; 49: 453-7.
47. Bjornstad H, Storstein L, Meen HD, Hals O. Electrocardiographic findings of repolarization in athletic students and control subjects. *Cardiology* 1994; 84: 51-60.
48. Marcus FI. Prevalence of T-wave inversion beyond V1 in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1070-1.
49. Basso C, Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity. *Cardiol Clin* 2007; 25: 415-22.
50. Migliore F, Zorzi A, Michieli P, et al. Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening. *Circulation* 2012; 125: 529-38.
51. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000; 102: 278-84.
52. Serra-Grima R, Estorch M, Carrio I, et al. Marked ventricular repolariza-

- tion abnormalities in highly trained athletes' electrocardiograms: clinical and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1310-6.
53. Zorzi A, Elmaghawry M, Rigato I, et al. Exercise-induced normalization of right precordial negative T waves in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013; in press.
54. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-9.
55. Rawlins J, Carre F, Kervio G, et al. Ethnic differences in physiological cardiac adaptation to intense physical exercise in highly trained female athletes. *Circulation* 2010; 121: 1078-85.
56. Papadakis M, Carre F, Kervio G, et al. The prevalence, distribution, and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro-Caribbean origin. *Eur Heart J* 2011; 32: 2304-13.
57. Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM, et al. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. *N Engl J Med* 2008; 358: 152-61.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Domenico Corrado  
Centro Genetico-Clinico  
delle Cardiomiopatia Aritmiche  
Dipartimento di Scienze Cardiologiche,  
Toraciche e Vascolari  
Università degli Studi di Padova  
Via N. Giustiniani 2  
35121 Padova  
Tel.: +39 049 8212458  
Fax: +39 049 8212309  
E-mail: domenico.corrado@unipd.it

# L'utilità della risonanza magnetica cardiaca nei pazienti che manifestano dolore toracico, rialzo della troponina e albero coronarico privo di lesioni significative

*Advantages of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with acute chest-pain, raised troponin and normal coronary arteries*

Ambra Lupo<sup>1</sup>, Giuseppina Novo<sup>1</sup>, Emanuele Grassettonio<sup>2</sup>, Vito Bonomo<sup>1</sup>, Salvatore Giambanco<sup>1</sup>, Mariaconcetta Di Piazza<sup>1</sup>, Claudia Vicari<sup>1</sup>, Massimo Midiri<sup>2</sup>, Pasquale Assennato<sup>1</sup>, Salvatore Novo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra e Scuola di specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, AOU Policlinico "P. Giaccone", Palermo  
<sup>2</sup>Dipartimento di Radiologia, DIBIMEF, Università degli Studi di Palermo

## Abstract

**Background** - La valutazione della troponina sierica è utilizzata nella *routine* clinica per la stratificazione del rischio dei pazienti che accedono al Pronto Soccorso per dolore toracico insorto acutamente. In un piccolo ma significativo sottogruppo di pazienti, la coronarografia mostra un albero coronarico privo di lesioni significative, o addirittura indenne, determinando un dubbio diagnostico. L'obiettivo del nostro studio è stato di dimostrare l'utilità della risonanza magnetica cardiaca nel suddetto gruppo di pazienti, al fine di confermare e definire il sospetto clinico, e infine progettare un adeguato trattamento e *follow-up*.

**Materiali e metodi** - Da dicembre 2010 a giugno 2012 sono stati arruolati consecutivamente 17 pazienti che presentavano le seguenti caratteristiche: dolore toracico insorto acutamente, rialzo della troponina e coronarie esenti da lesioni significative. Tutti i pazienti selezionati sono stati sottoposti a una risonanza magnetica cardiaca con un intervallo medio di un mese dall'insorgenza dei sintomi, al fine di valutare la morfologia, la funzione, e la perfusione del miocardio.

**Risultati** - Sulla scorta dei dati clinici, di laboratorio ed ecocardiografici, la diagnosi iniziale è stata: in sette pazienti miocardite, in sette pazienti infarto miocardico con arteria ricanalizzata, e in due pazienti cardiomiopatia tako-tsubo; in una paziente la diagnosi era incerta. La diagnosi finale, resa possibile con l'integrazione dei dati derivati dalla risonanza magnetica cardiaca, è stata: miocardite in otto pazienti, infarto a coronarie indenni in sei soggetti, e cardiomiopatia tako-tsubo in tre. La risonanza magnetica cardiaca ha dunque chiarito la diagnosi nel caso incerto e identificato un caso di miocardite inizialmente etichettato come infarto a coronarie indenni.

**Conclusioni** - La risonanza magnetica cardiaca rappresenta un valore aggiunto alle indagini convenzionali, in particolare in quei pazienti con dolore toracico, incremento della troponina e coronarie non ostruite, in quanto offre una caratterizzazione a tutto tondo del miocardio, ed è di indiscutibile aiuto nell'iter diagnostico.

**Parole chiave:** risonanza magnetica cardiaca; miocardite; cardiomiopatia tako-tsubo; sindrome coronarica acuta, troponina

**Background** - Troponin measurement is routinely used in the assessment and risk stratification of patients presenting with acute chest pain, which is caused mostly by coronary artery disease; however, in a subgroup of patients the subsequent coronary angiography reveals normal arteries, consequently leading to a clinical dilemma. In fact patients in which troponin release is not consequence of acute coronary syndrome do not benefit from antithrombotic treatment. Aim of our study was to assess the usefulness of Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) to refine diagnosis and thus guide appropriate treatment and/or follow-up in this group of patients.

**Materials and Methods** - Between December 2010 and June 2012, 17 consecutive patients presenting with the following features were recruited: new-onset acute chest pain, raised troponin levels and unobstructed coronary arteries. All patients underwent CMR at 1,5 Tesla, within 1 months since initial presentation of symptoms. Cardiac magnetic resonance scans evaluated myocardial morphology and function, lastly, late gadolinium enhanced (LGE) images were acquired.

**Results** - On the basis of clinical data, the initial diagnoses were: myocarditis in 7 patients, myocardial infarction with a re-

nalized coronary arteries in 7 patients and tako-tsubo cardiomyopathy in 2 patients. In 1 case diagnosis was uncertain. Final diagnosis, made considering clinical data and CMR findings, was: myocarditis in 8 patients, myocardial infarction with a recanalized coronary arteries in 6 patients, and tako-tsubo cardiomyopathy in 3 patients. CMR allowed to refine diagnosis in the uncertain case, and in one case, corrected the initial wrong diagnosis of acute coronary syndrome, in myocarditis. **Conclusion** - CMR is a valuable addition to conventional investigations, especially for patients with troponin-positive chest-pain and unobstructed coronary arteries, since it helps to ascertain the diagnosis.

**Key words:** magnetic resonance; myocarditis; Tako-tsubo cardiomyopathy; acute coronary syndrome, troponin

## INTRODUZIONE

La valutazione della troponina sierica (Tn) è utilizzata nella *routine* clinica per la stratificazione del rischio dei pazienti che accedono al Pronto Soccorso per dolore toracico insorto acutamente<sup>1-2</sup>, ma il suo incremento, come quello degli altri biomarker di miocardioneccrosi, non è sinonimo di sindrome coronarica acuta (SCA). Infatti, l'aumento della Tn può avere un'eziologia non cardiaca, o cardiaca non trombotica, o trombotica ma con avvenuta ricanalizzazione del vaso<sup>3-4</sup>.

In un relativamente piccolo, ma significativo sottogruppo di pazienti che accedono a un reparto di Cardiologia per la comparsa di dolore toracico e con Tn positiva, le coronarie risultano prive di lesioni significative o addirittura indenni. Dal momento che non è provata l'efficacia della terapia antitrombotica e antiplastrinica nelle forme a eziologia non trombotica, in tale gruppo di pazienti è opportuno procedere con ulteriori indagini, affinché venga stabilita una corretta diagnosi e impostato un adeguato trattamento e *follow-up*.

Il suddetto quadro clinico di presentazione determina alcune difficoltà diagnostiche, poiché sono numerose le cause che potrebbero dar luogo a tale scenario<sup>5-6</sup>. Il dosaggio della Tn sierica ha indubbiamente rivoluzionato la diagnosi di infarto miocardico, ma è opportuno sottolineare che esistono più vie che possono determinare la morte dei cardiomiociti e di conseguenza un incremento dei livelli sierici di Tn; considerando anche l'esordio e il quadro angiografico, le principali opzioni sono la miocardite, la cardiomiopatia tako-tsubo (CT) e la SCA con arteria ricanalizzata.

Per agevolare l'*iter* diagnostico è quindi opportuno considerare l'esecuzione di una risonanza magnetica

(RM) cardiaca con mezzo di contrasto che, tramite la combinazione di più sequenze specifiche, consente di distinguere tra le differenti eziologie<sup>7-8</sup>.

La risonanza magnetica cardiaca è un esame sicuro, non invasivo e ripetibile. Recentemente diversi studi hanno descritto la sua utilità nella diagnosi di SCA, miocarditi e CT<sup>9</sup>, e il suo ruolo è sempre più accreditato nell'*iter* diagnostico e nel *management* di varie patologie cardiache.

## METODI

A partire da dicembre 2010 fino a giugno 2012, abbiamo arruolato consecutivamente tutti i pazienti che afferivano presso l'Unità operativa di Cardiologia del Policlinico Universitario "P. Giaccone" di Palermo con il seguente quadro di presentazione: dolore toracico, rialzo della Tn sierica ed albero coronarico privo di lesioni significative.

Sono stati esclusi dal nostro studio i pazienti con precedente storia di infarto miocardico, procedure di rivascolarizzazione miocardica, cardiomiopatia ipertrofica, innalzamento cronico di Tn e controindicazioni all'esecuzione della risonanza magnetica cardiaca.

La coorte finale era costituita da 17 pazienti; questi sono stati sottoposti a indagine anamnestica e rilevazione dei principali fattori di rischio cardiovascolari, esame obiettivo, esami ematochimici, elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma transtoracico, coronarografia diagnostica entro 72 ore dall'esordio dei sintomi e a una risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto.

I fattori di rischio cardiovascolari valutati sono stati: l'età, la familiarità per malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione arteriosa, l'abitudine al fumo e/o all'alcol,

la dislipidemia e l'obesità. Segnalati – laddove presenti – eventi stressanti o flogistici antecedenti il ricovero.

Tra i parametri ematochimici sono stati considerati: la creatininemia, il picco di Tn, la proteina C reattiva (PCR), la latticodeidrogenasi (LDH) e la creatinfosfochinasi (CPK).

È stato inoltre registrato l'ECG al momento dell'accesso in reparto ed è stato distinto: tracciato normale, anomalie dell'onda T, sopraslivellamenti e sottoslivellamenti del tratto ST, onde Q patologiche, presenza di blocco di branca sinistra, alterazioni del tratto PR e la presenza di una tachicardia sopraventricolare.

Tutti i pazienti hanno eseguito un ecocardiogramma colorDoppler transtoracico ed è stata effettuata la quantificazione delle camere cardiache, la misurazione della frazione di eiezione (FE) e la misurazione dei flussi Doppler. In base ai valori della FE, i pazienti sono stati suddivisi in: FE normale ( $>55\%$ ), lievemente ( $45-54\%$ ), moderatamente ( $35-44\%$ ) e severamente depressa ( $<35\%$ ).

I pazienti sono stati sottoposti a coronarografia diagnostica e sono stati inclusi coloro che presentavano un albero coronarico privo di lesioni significative.

In collaborazione con l'Istituto di Radiologia e radiodiagnostica del Policlinico Universitario di Palermo, è stato avviato uno studio di valutazione mediante risonanza magnetica cardiaca nei pazienti selezionati nella nostra UO di Cardiologia.

Tutti i pazienti selezionati sono stati sottoposti a una risonanza magnetica cardiaca con un intervallo medio di 30 giorni dall'esordio dei sintomi, utilizzando un magnete da 1,5 Tesla. È stato effettuato lo studio morfologico e funzionale delle camere cardiache, seguito dall'acquisizione, per lo studio della perfusione, di immagini *Triple IR (Inversion Recovery)* dopo somministrazione di mezzo di contrasto con tecnica del primo passaggio, e immagini di *Delayed Contrast Enhancement (DE)*, acquisite da 10 a 15 minuti dopo la somministrazione endovenosa di gadolinio, tramite scansioni in asse corto e sequenze *IR gradient echo*. Le immagini T2-pesate sono state acquisite in asse sia corto sia lungo; tutti i volumi e le masse sono stati indicizzati per età, sesso, e superficie corporea.

## RISULTATI

La nostra coorte è risultata composta da 17 pazienti, di cui 11 di sesso femminile e 6 di sesso maschile. L'età media era di  $48\pm 18$  anni. Nessuno dei pazienti selezionati aveva una storia pregressa di malattia cardiovascolare o era stato sottoposto a indagini e/o trattamenti invasivi prima dell'esecuzione della coronarografia.

L'intervallo medio dalla presentazione dei sintomi, all'esecuzione della risonanza magnetica cardiaca, è stato di  $23\pm 12$  giorni.

Per quanto riguarda i fattori di rischio della popolazione studiata, il più frequente era l'ipertensione arteriosa, seguito dalla familiarità per malattie cardiovascolari, dal tabagismo, dalla dislipidemia, dall'obesità e, infine, il diabete. Nessuno dei pazienti presentava abitudine all'alcol.

Dagli esami di laboratorio si evince che il valore medio di picco della Tn è stato di  $8,5\pm 10,7$  ng/ml, della PCR  $4,35\pm 4$  mg/dl, dell'LDH  $565\pm 312$  mg/dl e della CPK  $316\pm 192$  mg/dl.

L'elettrocardiogramma era normale in due casi, in cinque soggetti erano presenti alterazioni dell'onda T, in cinque pazienti si era manifestato il sopraslivellamento del tratto ST, un paziente mostrava il sottoslivellamento ST, mentre in due tracciati si osservavano onde Q patologiche, in un tracciato blocco di branca sinistro (BBS) e tre presentavano alterazioni del tratto PR; sei soggetti avevano avuto accesso al PS per una tachicardia sopraventricolare. All'analisi ecocardiografica nel campione analizzato la FE è risultata in media  $49\pm 12\%$ , con un valore minimo pari al 25%, e massimo pari a 65%. Il 76,5% dei pazienti presentava una FE conservata o lievemente ridotta, il 5,9% moderatamente ridotta e il 17,6% severamente ridotta.

Nel 47% dei pazienti erano presenti aree d'ipocinesia, mentre la dilatazione ventricolare è stata riscontrata in un solo paziente, appartenente al gruppo miocarditi.

Sulla base dei criteri clinici ed ecocardiografici è stata posta la diagnosi di miocardite in sette pazienti, di SCA in sette soggetti e di CT in due pazienti; la diagnosi non era conclusiva in un paziente. La risonanza magnetica cardiaca ha mostrato elementi suggestivi di



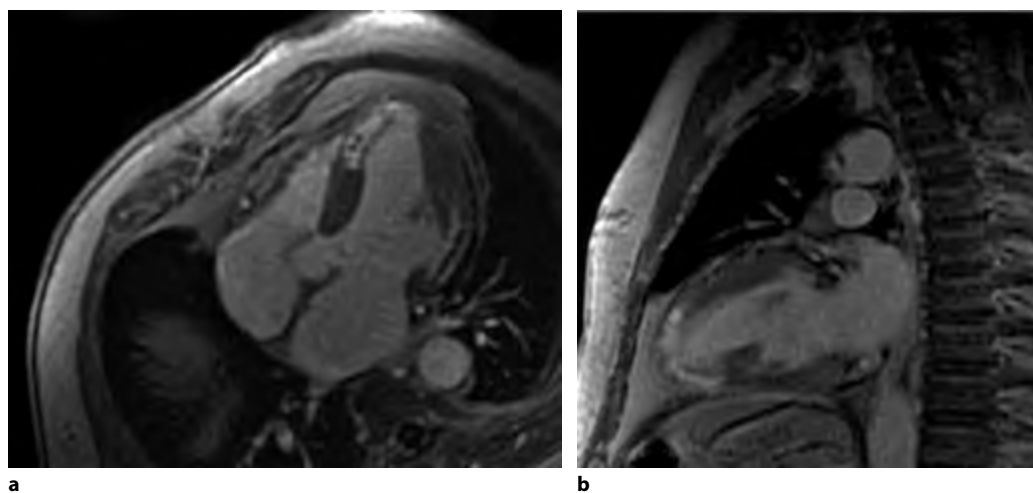
**Figura 1** - Asse lungo, sequenza Triple. Paziente affetto da miocardite. Evidenza nel setto e nella parete laterale di multiple areole di aumentata intensità di segnale, in parte confluenti (a), con significativo accumulo di mezzo di contrasto paramagnetico nelle acquisizioni EGE (Early gadolinium enhancement; b) e nelle sequenze di DE (delay enhancement; c).

miocardite in sei pazienti, di SCA in quattro soggetti ed era nei limiti della norma in sette persone. La figura 1 mostra gli aspetti caratteristici di una miocardite alla risonanza magnetica cardiaca, la figura 2 mostra un tipico *pattern* LGE in un paziente con SCA e la figura 3 un miocardio di un paziente che presenta CT.

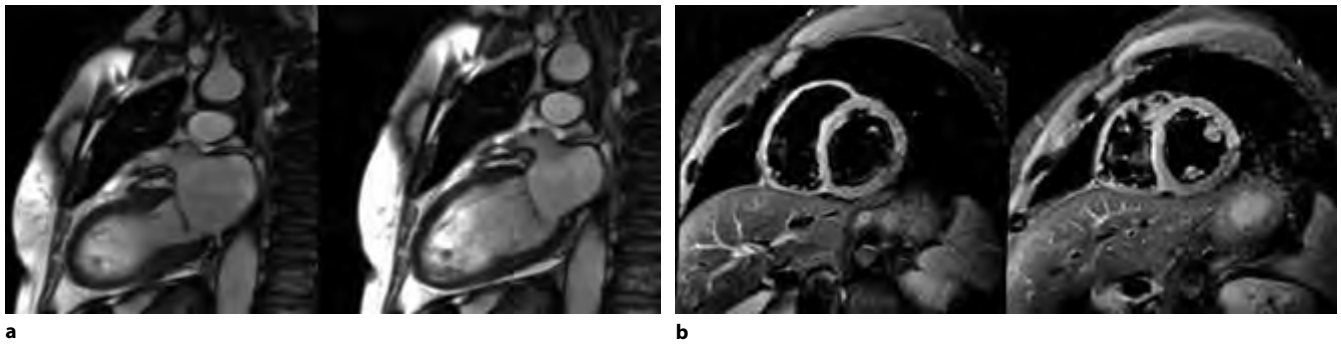
Integrando i dati clinici ed ecocardiografici con quelli derivati dalla risonanza magnetica cardiaca, è stato possibile giungere nei 17 pazienti a una diagnosi definitiva. In particolare si è dimostrata utile nella definizione diagnostica di due casi. Nel primo, il quadro clinico, il marcato incremento della Tn, la FE severamente depressa e le alterazioni ecocardiografiche facevano propendere per un infarto del miocardio,

mentre la risonanza magnetica ha rivelato la presenza di un processo miocarditico. Nel secondo, la diagnosi di dimissione era incerta: la risonanza magnetica ha mostrato un miocardio nei limiti della norma e l'integrazione dei dati con il giudizio clinico hanno condotto alla diagnosi di CT.

La diagnosi finale è stata di miocardite in otto pazienti, SCA in sei soggetti e CT in tre pazienti. La tabella 1 mostra l'integrazione dei dati clinici e dei dati ottenuti tramite la risonanza magnetica cardiaca. Le tabelle 2 e 3 mostrano rispettivamente le caratteristiche cliniche e di laboratorio e il quadro elettrocardiografico ed ecocardiografico nei tre sottogruppi di pazienti.



**Figura 2** - La figura mostra la presenza del classico DE subendocardico a livello dell'apice in un paziente affetto da SCA.



**Figura 3** - Paziente con CT. Le immagini ottenute in telesistole e in telediastole mostrano il classico apical ballooning (a). Nelle sequenze Triple non si evidenzia edema (b).

**Tabella 1** - Diagnosi finale dopo risonanza magnetica cardiaca

|    | Diagnosi clinica                         | Edema | DE | Normale | Diagnosi                              |                                  |
|----|------------------------------------------|-------|----|---------|---------------------------------------|----------------------------------|
|    |                                          |       |    |         | RM                                    | Finale                           |
|    | Miocarditi: 7<br>SCA: 7<br>CT: 2<br>?: 1 |       |    |         | Miocarditi: 6<br>SCA: 4<br>Normale: 7 | Miocarditi: 8<br>SCA: 6<br>CT: 3 |
| 1  | Miocardite                               | X     |    |         | Miocardite                            | Miocardite                       |
| 2  | Miocardite                               | X     | X  |         | Miocardite                            | Miocardite                       |
| 3  | SCA                                      | X     | X  |         | Miocardite                            | Miocardite                       |
| 4  | Miocardite                               |       | X  |         | Miocardite                            | Miocardite                       |
| 5  | Miocardite                               |       | X  |         | Miocardite                            | Miocardite                       |
| 6  | Miocardite                               |       |    | X       | Normale                               | Miocardite                       |
| 7  | Miocardite                               |       | X  |         | Miocardite                            | Miocardite                       |
| 8  | Miocardite                               |       |    | X       | Normale                               | Miocardite                       |
| 9  | SCA                                      |       |    | X       | Normale                               | SCA                              |
| 10 | SCA                                      |       | X  |         | SCA                                   | SCA                              |
| 11 | SCA                                      |       | X  |         | SCA                                   | SCA                              |
| 12 | SCA                                      |       | X  | X       | SCA                                   | SCA                              |
| 13 | SCA                                      |       | X  | X       | SCA                                   | SCA                              |
| 14 | SCA                                      |       |    | X       | Normale                               | SCA                              |
| 15 | ?                                        |       |    | X       | Normale                               | CT                               |
| 16 | CT                                       |       |    | X       | Normale                               | CT                               |
| 17 | CT                                       |       |    | X       | Normale                               | CT                               |

CT, cardiomiopatia tako-tsubo; DE, *delay enhancement*; SCA, sindrome coronarica acuta; ?, diagnosi incerta.

**Tabella 2** - Caratteristiche dei pazienti e dati di laboratorio

|                            | <b>Miocardite (n. 8)</b> | <b>SCA (n. 6)</b> | <b>CT (n. 3)</b> |
|----------------------------|--------------------------|-------------------|------------------|
| Età media                  | 34 ± 12                  | 59,5 ± 13         | 64,6 ± 4,6       |
| Storia familiare di MCV    | 3                        | 0                 | 2                |
| Diabete                    | 0                        | 0                 | 1                |
| Ipertensione               | 3                        | 3                 | 1                |
| Tabagismo                  | 4                        | 0                 | 1                |
| Alcol                      | 0                        | 0                 | 0                |
| Dislipidemia               | 0                        | 2                 | 2                |
| Obesità                    | 3                        | 0                 | 0                |
| Recente infezione          | 5                        | 1                 | 0                |
| Recente stress             | 1                        | 0                 | 2                |
| Creatinina (mg/dl)         | 0,75 ± 0,2               | 1,08 ± 0,46       | 0,62 ± 0,7       |
| Picco di Troponina (ng/ml) | 0,62 ± 0,7               | 3,09 ± 5,24       | 4,90 ± 2,9       |
| PCR (mg/dl)                | 6,31 ± 4,3               | 3,60 ± 3,02       | 0,61 ± 0,1       |
| LDH (U/l)                  | 702,50 ± 412,9           | 460,66 ± 113,6    | 410 ± 67,02      |
| CPK (U/l)                  | 348,62 ± 216,73          | 320,83 ± 199,6    | 217 ± 111,9      |

MCV, malattia cardiovascolare; PCR, proteina C reattiva.

**Tabella 3** - ECG e caratteristiche ecocardiografiche

|                           | <b>Miocardite (n. 8)</b> | <b>SCA (n. 6)</b> | <b>CT (n. 3)</b> |
|---------------------------|--------------------------|-------------------|------------------|
| Normale                   | 1                        | 1                 | 0                |
| Anomalie onda T           | 3                        | 2                 | 0                |
| Sottoslivellamento ST     | 0                        | 1                 | 0                |
| Sopraslivellamento ST     | 4                        | 1                 | 1                |
| Onde Q patologiche        | 0                        | 0                 | 2                |
| BBS                       | 0                        | 1                 | 0                |
| Alterazioni intervallo PR | 3                        | 0                 | 0                |
| TSV                       | 3                        | 3                 | 1                |
| FE all'ingresso           | 48,5 ± 13,6              | 56,3 ± 6,53       | 38,3 ± 8,49      |
| FE (>55%)                 | 3                        | 3                 | 0                |
| FE (55-45%)               | 3                        | 3                 | 1                |
| FE (35-45%)               | 0                        | 0                 | 1                |
| FE (<35%)                 | 3                        | 0                 | 0                |
| Dilatazione ventricolare  | 1                        | 0                 | 0                |

BBS, blocco di branca sinistra; TSV, tachicardia sopraventricolare.

I pazienti affetti da miocardite sono sensibilmente più giovani e spesso all'anamnesi riferivano un episodio di infiammazione antecedente al ricovero. In questo gruppo il picco di Tn era maggiore rispetto ai pazienti affetti da CT e SCA. I pazienti affetti da CT erano tutti di sesso femminile, più anziani e con una FE minore rispetto ai pazienti affetti da miocardite e SCA con arteria ricanalizzata. In due casi su tre, un intenso stress emotivo aveva preceduto l'esordio dei sintomi. I pazienti affetti da SCA avevano in media una FE più elevata rispetto agli altri due gruppi e si collocavano in posizione intermedia per età e picco di Tn.

## DISCUSSIONE

I pazienti che si presentano in Pronto Soccorso con dolore toracico e innalzamento della Tn sono solitamente inquadrati come pazienti affetti da SCA e trattati di conseguenza. Tuttavia, in un sottogruppo di pazienti l'indagine angiografica può mostrare un albero coronarico privo di lesioni significative e in tal caso l'eziologia della necrosi può non essere trombotica. È necessario giungere alla corretta diagnosi per poter scegliere la strategia terapeutica più corretta per il paziente. Diagnosi alternative in questi casi possono essere quella di miocardite o di CT.

La risonanza magnetica cardiaca offre una combinazione unica di vantaggi, rappresentati prima di tutto dalla sicurezza della metodica, ma anche una visualizzazione anatomica ben chiara, coerenza fra più osservatori, precisione nelle valutazioni quantitative e nella caratterizzazione tissutale<sup>10</sup>.

Nei pazienti affetti da miocardite, l'edema e l'infiammazione conducono a un aumento del contenuto d'acqua extracellulare, che altera il tempo di rilassamento T2, determinando aree di aumentata intensità nelle sequenze T2 pesate<sup>11</sup>. Inoltre, le aree di necrosi e di fibrosi possono essere evidenziate come aree di accumulo del contrasto con un *pattern* di distribuzione caratteristico, con LGE subepicardico o intramiocardico. In assenza di LGE, l'edema riflette un danno miocardico reversibile<sup>12-14</sup>. Un altro segno indicativo di miocardite è l'*early gadolinium enhancement* (EGE);

la vasodilatazione regionale è una caratteristica dei tessuti infiammati. L'incremento del volume ematico nel tessuto infiammato determina in quell'area un'aumentata captazione del contrasto durante la fase vascolare. Poiché i mezzi di contrasto con gadolinio dopo la somministrazione si distribuiscono rapidamente a livello interstiziale, questa fase è piuttosto breve e dura circa un minuto dopo il bolo. L'utilizzo di sequenze *spin-echo* durante questa fase permette di accertare l'iperemia miocardica e la rivelazione dell'infiammazione muscolare<sup>15-16</sup>.

L'EGE si definisce come un aumento e la successiva normalizzazione del mezzo di contrasto nel miocardio nella fase precoce di *wash out*. Nonostante alcune volte possa essere apprezzato visivamente, è necessaria una valutazione quantitativa. Tale segno ha una minore sensibilità e specificità rispetto ai precedenti. Il versamento pericardico non è specifico di miocardite, ma è comunque suggestivo d'infiammazione in fase acuta. La RM ha indiscutibili pregi nella valutazione dei pazienti affetti da SCA: infatti, nei pazienti che presentano *Non-ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI) permette di individuare il tipico LGE in sede subendocardica, nei pazienti affetti da angina instabile l'LGE è assente e il miocardio appare normale in termini di morfologia, funzione e perfusione<sup>17</sup>.

Nella CT le immagini di risonanza sono sensibilmente differenti in base all'intervallo con cui l'esame viene eseguito rispetto all'insorgenza dei sintomi; nelle prime settimane si può osservare la presenza di edema in corrispondenza delle zone di miocardio con cinesi alterata<sup>18</sup>. Generalmente dopo circa quattro settimane, poiché la disfunzione miocardica è transitoria, non si evidenzia LGE e il miocardio, valutato alla RM mostra una normale morfologia, funzione e perfusione<sup>19-20</sup>. Nonostante l'assenza di LGE sia stata tradizionalmente considerata requisito per la diagnosi di CT, le attuali evidenze mostrano che piccoli foci di necrosi miocardica possono essere presenti e visibili dopo la somministrazione del mezzo di contrasto<sup>21</sup>.

Nel nostro studio la diagnosi corretta è stata ottenuta nella maggior parte dei pazienti tenendo conto dei dati clinici, di laboratorio ed ecocardiografici; l'inte-

grazione ottenuta con i dati di risonanza ha permesso di raggiungere la diagnosi nei casi incerti.

Per via della bassa specificità dei sintomi clinici, la miocardite può rimanere clinicamente non diagnosticata, anche se un quadro normale non può escludere la diagnosi di miocardite a fronte di un fondato sospetto clinico<sup>22</sup>.

È possibile infatti che l'assenza di LGE sia causata da un limite tecnico dovuto a un'inadeguata risoluzione spaziale<sup>22</sup> che non individua piccole aree di necrosi. Inoltre, è opportuno considerare l'intervallo intercorso tra l'esordio dei sintomi e l'esecuzione dell'esame, poiché se la miocardite si risolve completamente, il quadro RM può anche essere negativo.

Un quadro normale alla risonanza non può escludere neanche una SCA qualora il sospetto sia forte e può essere determinato dall'intervallo trascorso dall'esordio dei sintomi all'esecuzione dell'indagine strumentale. Nel nostro caso la risonanza cardiaca magnetica è stata effettuata 46 giorni dopo e in questo lasso di tempo è possibile si sia verificata una *restituito ad integrum*.

In ogni paziente con CT, la risonanza magnetica cardiaca ha mostrato un quadro normale, perché lo studio è stato effettuato dopo la risoluzione della fase acuta e, dunque, è stato utile soprattutto per escludere diagnosi alternative.

Inoltre la documentazione di assenza di LGE ha anche un significato prognostico identificando i casi con un *outcome* migliore.

## LIMITAZIONI

La principale limitazione del nostro studio è l'esiguità del campione.

Inoltre, la diagnosi di miocardite non è stata mai confermata dalla biopsia endomiocardica e coronarie angiograficamente normali non escludono che – con l'utilizzo di un dispositivo ultrasonografico intravascolare – possano essere identificati segni di malattia coronarica.

Infine, la risonanza magnetica cardiaca è un esame costoso e scarsamente disponibile sul territorio.

## CONCLUSIONI

Nella maggior parte dei pazienti che presentano Tn positiva, dolore toracico insorto acutamente e coronarie prive di lesioni significative o indenni, un'accurata valutazione dei dati permette una corretta diagnosi. Nei pazienti in cui i dati clinici, di laboratorio ed ecocardiografici non sono conclusivi, l'integrazione della risonanza magnetica cardiaca con l'imprescindibile giudizio clinico è utile per completare il percorso diagnostico e impostare il corretto *management*.

Infatti, la risonanza magnetica cardiaca, inserita nell'iter diagnostico dei pazienti selezionati, ha permesso di confermare e arricchire la diagnosi grazie alla caratterizzazione morfologica, funzionale e tissutale del miocardio e di chiarirla laddove non lo era.

I pazienti verranno mantenuti in *follow-up* per valutare se i rilievi ottenuti con la risonanza magnetica cardiaca possono fornire informazioni prognostiche.

## Bibliografia

1. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-6.
2. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-53.
3. Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, et al. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J* 2002; 32: 520-5.
4. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003; 108: 54-9.
5. Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, et al. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J* 2002; 32: 520-5.
6. Mahajan N, Mehta Y, Rose M, Shani J, Lichstein E. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006; 111(3): 442-9.
7. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581-90.
8. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1649-54.
9. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007; 28: 1242-9.
10. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected chronic myocarditis

- at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008; 246: 401-9.
11. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1815-22.
  12. Laradogito Zaldumbide E, Perez David E, Larena JA, et al. The value of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 976-83.
  13. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 2411-6.
  14. Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation* 2006; 113: 1865-70.
  15. Miller DD, Holmvang G, Gill JB, et al. MRI detection of myocardial perfusion changes by gadolinium-DTPA infusion during dipyridamole hyperemia. *Magn Reson Med* 1989; 10: 246-55.
  16. Paajanen H, Brash RC, Schmiedl U, Organ M. Magnetic resonance imaging of local soft tissue inflammation using gadolinium-DTPA. *Acta Radiol* 1987; 28: 79-83.
  17. Cury RC, Shash K, Nagurney JT, et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation* 2008; 118: 837-44.
  18. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011; 306(3): 277-86.
  19. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(4): 333-41.
  20. Eitel I, Lücke C, Grothoff M, et al. Inflammation in tako-tsubo cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2010; 20(2): 422-31.
  21. Rolf A, Nef HM, Möllmann H, et al. Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009; 30(13): 1653-42.
  22. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(17): 1475-87.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Ambra Lupo  
Via Nunzio Morello 17  
90100 Palermo  
Tel.: +393456006778  
E-mail: wolfambra@libero.it

# Citochine infiammatorie in pazienti con sindrome coronarica acuta: implicazioni prognostiche in un follow-up a lungo termine

*Inflammatory cytokines in patients with acute coronary syndrome: prognostic implications in a follow-up long-term*

Marianna Fiore, Giuseppina Novo, Manfredi Rizzo, Marinella Pugliesi, Riccardo Di Miceli, Pietro Spatafora, Maria Giovino, Francesco Dieli, Salvatore Novo

*Cattedra di Malattie Cardiovascolari, Centro per la diagnosi precoce dell'aterosclerosi preclinica e multifocale, Sezione di Cardioangiologia, Dipartimento di Medicina Interna e di Malattie Cardiovascolari, AOU Policlinico "P. Giaccone", Palermo*

## Abstract

**Background** - È ormai ampiamente dimostrato che l'aterosclerosi è una malattia infiammatoria e le citochine infiammatorie hanno un ruolo chiave nei processi che conducono alla destabilizzazione e alla rottura della placca aterosclerotica. Tuttavia non è stato individuato attualmente un *marker* di infiammazione in grado di predire in modo chiaro l'*outcome* dei pazienti e di modificarne il *management*.

**Materiali e metodi** - Sono stati arruolati 33 pazienti (età media  $67,85 \pm 11,6$ ; 19 uomini e 14 donne) con infarto acuto del miocardio (STEMI = 23, NSTEMI = 10). Sono stati valutati i principali fattori di rischio clinici e biochimici (sesso, età, familiarità, tabagismo, diabete, ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia, creatinina sierica, fibrinogeno, PCR, picco Troponina, HDL-colesterolo ed LDL-colesterolo) e sono state dosate mediante la metodica LUMINEX 27 citochine (IL-1; IL-1ra; IL-2; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-12; IL-13; IL-15; IL-17; eotassina; FGF; G-CSF; GM-CSF; IFN- $\gamma$ ; IP-10; MCP-1; MIP-1 $\alpha$ ; MIP-1 $\beta$ ; PDGF; RANTES; TNF $\alpha$ ; VEGF). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a *follow-up* clinico ed ecocardiografico. Il *follow-up* medio è stato di 6 anni. Le variabili cliniche e laboratoristiche sono state correlate all'insorgenza di eventi avversi (angina, re-IMA, rivascolarizzazione, morte) durante la degenza e nel *follow-up*.

**Risultati** - All'analisi univariata i principali fattori di rischio hanno mostrato una relazione con l'insorgenza di eventi avversi. Tra le citochine infiammatorie hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con gli eventi avversi ( $p < 0,05$ ): MIP-1 $\beta$  e PDGF con l'angina ( $p = 0,0093$ ,  $p = 0,0361$ ); IL-8, FGF, MIP-1 $\alpha$  e MIP-1 $\beta$  con il re-IMA ( $p = 0,0061$ ;  $p = 0,0297$ ;  $p = 0,0103$ ;  $p = 0,0037$ ); IL-8, IL-10, IL-17, IP10 e MIP-1 $\beta$  con qualsiasi evento ( $p = 0,0060$ ,  $p = 0,0179$ ,  $p = 0,0161$ ,  $p = 0,0442$ ,  $p = 0,0050$ ). All'analisi multivariata soltanto la chemochina MIP-1 $\beta$  tra tutte le variabili esaminate ha mostrato una relazione significativa con l'insorgenza di eventi avversi al *follow-up* ( $p = 0,0439$ ).

**Conclusioni** - Aumentate concentrazioni di MIP-1 $\beta$ , dosate in acuto, hanno mostrato una correlazione statisticamente significativa con l'insorgenza di eventi avversi nel *follow-up* a lungo termine ( $p = 0,0227$ ).

**PAROLE CHIAVE:** citochine infiammatorie, aterosclerosi, sindromi coronariche acute

**Background** - It has been clearly proven that atherosclerosis is an inflammatory disease and inflammatory cytokines play a key role in the processes which lead to the destabilization and rupture of atherosclerotic plaque. However, so far, a marker of inflammation able to predict in a clear way patient outcome and change management has not been identified.

**Materials and methods** - We enrolled 33 patients (mean age  $67.85 \pm 11.6$ ; 19 men and 14 women) with acute myocardial infarction (STEMI = 23, NSTEMI = 10). We evaluated the main clinical and biochemical risk factors (gender, age, family history, smoking, diabetes, hypertension, obesity, dyslipidemia, serum creatinine, fibrinogen, CRP, peak troponin, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol) and assayed using the method LUMINEX 27 cytokines (IL-1; IL-1ra; IL-2; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-12; IL-13; IL-15; IL-17; eotaxin; FGF; G-CSF; GM-CSF; IFN- $\gamma$ ; IP-10; MCP-1; MIP-1 $\alpha$ ; MIP-1 $\beta$ ; PDGF; RANTES; TNF $\alpha$ ; VEGF). All patients were subjected to clinical and echocardiographic follow-up. The mean follow-up was 6 years. The clinical and laboratory variables were related to the onset of adverse events (angina, re-MI, revascularization, death) during hospitalization and follow-up.

**Results** - In univariate analysis, the main risk factors showed a relationship with the occurrence of adverse events. Among the

inflammatory cytokines they have shown a statistically significant association with adverse events ( $p < 0.05$ ): MIP-1 $\beta$  and PDGF with angina ( $p = 0.0093$ ,  $p = 0.0361$ ); IL-8, FGF, MIP-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$  with the re-infarction ( $p = 0.0061$ ,  $p = 0.0297$ ,  $p = 0.0103$ ,  $p = 0.0037$ ); IL-8, IL-10, IL-17, IP10 and MIP-1 $\beta$  with any event ( $p = 0.0060$ ,  $p = 0.0179$ ,  $p = 0.0161$ ,  $p = 0.0442$ ,  $p = 0.0050$ ). In multivariate analysis only the chemokine MIP-1 $\beta$  among all the variables examined by univariate analysis showed a significant relationship with the occurrence of adverse events at follow-up ( $p = 0.0439$ ).

**Conclusions:** Increased concentrations of MIP-1 $\beta$ , measured in acute phase, showed a statistically significant correlation with the occurrence of adverse events in long-term follow-up ( $p = 0.0227$ ).

**KEYWORDS:** inflammatory cytokines, atherosclerosis, acute coronary syndrome

## BACKGROUND

È ormai ampiamente dimostrato che l'aterosclerosi è una malattia infiammatoria e la trombosi su base aterosclerotica è il meccanismo attraverso il quale l'aterosclerosi conduce alle sindromi coronariche acute (SCA). L'infiammazione può essere considerata il *trait d'union* tra l'aterosclerosi e la trombosi. La flogosi svolge un ruolo chiave non solo nella formazione della placca aterosclerotica, ma anche nella sua attivazione, convertendo quindi una lesione lentamente progressiva e potenzialmente benigna, in una potenzialmente letale in quanto possibile causa di SCA<sup>1</sup>.

Le citochine infiammatorie giocano un ruolo chiave nel mediare e amplificare il processo infiammatorio che sta alla base dell'aterosclerosi, intervenendo dalle fasi iniziali di formazione della placca fino alle sue eventuali complicanze (trombosi). Il termine citochine comprende le linfocine (linfocito derivate), le monochine (monocito derivate) e molti altri polipeptidi che regolano le risposte immunitarie, infiammatorie e riparative dell'ospite<sup>2</sup>.

Negli ultimi anni è stato studiato il ruolo di alcune molecole infiammatorie come *marker* di aumentato rischio cardiovascolare. La proteina C-reattiva costituisce sicuramente la molecola più studiata perché facile da misurare e relativamente a basso costo<sup>3</sup>.

Numerose altre molecole infiammatorie come il CD40 *ligand* (CD40L), la mieloperossidasi (MPO), *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1), interleuchina 1 (IL-1), interleuchina 6 (IL-6), interleuchina 18 (IL-18) e *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) hanno dimostrato di incrementare in corso di sindromi coronariche acute e di essere associate a un aumentato rischio sia in fase acuta sia nel *follow-up*.

Tuttavia nonostante tutte queste evidenze, l'uso nella pratica clinica routinaria di questi *biomarker* per motivi diagnostici e terapeutici non è entrato in vigore perché non esiste un marcatore in grado di escludere in modo specifico il danno miocardico e predire l'*outcome* così come avviene per la troponina o il peptide natriuretico cerebrale.

Pertanto obiettivo del nostro studio è stato valutare l'utilità clinica e il significato prognostico del dosaggio di un *cluster* di 27 citochine (IL-1, IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, eotassina, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PDGF, RANTES, TNF- $\alpha$ , VEGF) durante la fase acuta dell'infarto miocardico e in un *follow-up* a lungo termine di 6 anni.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Sono stati arruolati 33 pazienti, ricoverati presso l'Unità Complessa di Cardiologia del Policlinico Universitario di Palermo per infarto acuto del miocardio con o senza persistente sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI e NSTEMI). La diagnosi di infarto miocardico con o senza sopra-slivellamento del tratto ST è stata posta in accordo alle più recenti linee guida<sup>4-5</sup>.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti affetti da neoplasie, insufficienza renale cronica, malattie epatiche, malattie infiammatorie e infettive, malattie autoimmuni e che avessero subito procedure chirurgiche negli ultimi sei mesi, condizioni che possono modificare i livelli delle citochine in studio.

Ogni paziente arruolato nel presente studio è stato sottoposto a un'accurata indagine anamnestica, ricercando con particolare attenzione l'eventuale presenza di fattori di rischio tradizionali quali diabete mellito, familiarità per malattie cardiovascolari, dislipidemia, tabagismo, ipertensione e sedentarietà. La diagnosi di diabete mellito è stata posta in presenza di una glicemia a digiuno superiore a 126 mg/dl, e dopo due ore di carico orale di glucosio superiore a 200 mg/dl<sup>6</sup>. È stata considerata familiarità una storia di coronaropatia in un familiare di primo grado (<55 anni se uomo e <65 anni se donna)<sup>7</sup>.

Ipertesi sono stati definiti soggetti con valori di pressione sistolica >130 mmHg e/o pressione diastolica >90 mmHg o soggetti che praticavano una terapia antipertensiva<sup>8</sup>. Sono stati considerati dislipidemici soggetti con colesterolo LDL >100 mg/dl o in trattamento ipocolesterolemizzante<sup>9</sup>.

## Biochimica

In ogni paziente è stato eseguito un prelievo venoso entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi per la determinazione delle 27 citochine in studio. In tutti i pazienti sono stati valutati i *marker* di necrosi miocardica, l'assetto emocoagulativo e lipidico, la proteina C-reattiva e il fibrinogeno.

Il colesterolo totale, i trigliceridi e il colesterolo HDL sono stati quantificati mediante le normali tecniche enzimatico-colorimetriche<sup>10</sup>; il colesterolo LDL è stato calcolato con la formula di Friedewald. La determinazione del fibrinogeno è stata rapidamente eseguita secondo il metodo coagulativo di Von Clauss<sup>11</sup>; usando questo metodo, livelli elevati sono considerati quelli >350 mg/dl<sup>12</sup>; la PCR ad alta sensibilità è stata determinata mediante il metodo nefelometrico (APS Beckman Instrument)<sup>13</sup> e livelli elevati sono considerati quelli >3 mg/l<sup>14</sup>.

Le concentrazioni delle citochine sono state determinate mediante la metodica Luminex che ha la capacità di quantificare analiti multipli in un singolo campione e che si è rivelata una tecnica pratica e conveniente per lo sviluppo dei dosaggi. La tecnologia Luminex si

basa su particelle microscopiche in polistirene, dette microsfele che sono marcate con diversi fluorofori. Quando vengono eccitati da un laser a 635 nm, i fluorofori emettono a diversa lunghezza d'onda 695 e 712 nm. Tramite la variazione del rapporto di emissione è stato creato un *array* fino a 100 diversi profili di fluorescenza. Con l'uso di dispositivi fluidici di precisione, di sistemi per l'elaborazione di grado dei segnali e di dispositivi ottici avanzati, il Luminex è in grado di classificare ciascuna microsfera secondo il suo rapporto predefinito di emissione fluorescente. Diviene quindi possibile combinare più microsfele legate a diversi analiti in una singola reazione<sup>15</sup>.

## Follow-up

Nei soggetti arruolati nello studio è stata inoltre valutata l'eventuale insorgenza di eventi avversi insorti durante la degenza e nel *follow-up* a lungo termine (sei anni). Sono stati considerati eventi avversi la ricomparsa di angina, il re-infarto, la morte e la rivascolarizzazione.

Per quanto riguarda l'uso di farmaci cardiovascolari, durante il *follow-up* i pazienti sono stati trattati con farmaci antiipertensivi ( $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, nitrati), statine, farmaci antiaggreganti piastrinici e farmaci antidiabetici. Gli eventi clinici sono stati registrati nel 67% dei pazienti e includevano angina instabile e da sforzo, infarto miocardico acuto (IMA), decesso e rivascolarizzazione.

L'angina da sforzo è stata definita dalla presenza di dolore toracico durante il test del cammino (6 minuti) o entro 10 minuti dalla fine del test accompagnato da sopraslivellamento del segmento ST all'ECG a 12 derivazioni. L'AMI è stato definito da un episodio di dolore toracico acuto con modifiche elettrocardiografiche e /o modifiche specifiche degli enzimi miocardici.

## Analisi statistica

Per l'analisi statistica è stato usato il programma Stat View® 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). I

dati sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard o come percentuale. I dati numerici sono stati confrontati usando il test non parametrico Mann-Whitney, mentre le variabili nominali sono state valutate con il test del chi-quadro.

È stato utilizzato il test ANOVA per valutare l'associazione tra il numero degli eventi clinici registrati nel *follow-up* e tutte le citochine dosate. È stata effettuata l'analisi multivariata (regressione logistica) per valutare se esistevano variabili cliniche o biochimiche, incluse le citochine, indipendentemente associate con gli eventi clinici registrati nei sei anni di *follow-up*. A tal scopo, sono stati effettuati differenti modelli statistici per ogni evento clinico: angina, re-IMA, rivascolarizzazione, decesso, qualsiasi evento. In ogni modello statistico sono state inserite esclusivamente le variabili che avevano raggiunto la significatività statistica all'analisi univariata.

## RISULTATI

Sono stati arruolati nello studio 33 pazienti (età media  $67,85 \pm 11,6$ ), 19 uomini e 14 donne. Sono state valutate le principali caratteristiche cliniche (età media dei pazienti e deviazione standard, numero di maschi e numero delle femmine, numero degli STEMI e degli UA/NSTEMI, FE media e deviazione standard) e i principali parametri biochimici (creatinina sierica, picco leucociti, fibrinogeno, PCR, picco CK-MB, picco troponina I, LDL-colesterolo, HDL-colesterolo, trigliceridi e colesterolo totale; di ogni parametro biochimico sono fornite media e deviazione standard) della popolazione in studio. Sono stati valutati i livelli sierici delle citochine nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta espressi come media e deviazione standard. È stata effettuata l'analisi univariata per valutare se vi erano relazioni tra i dati clinici e di laboratorio e gli eventi avversi registrati nel *follow-up*.

Vari dati clinici e di laboratorio hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con gli eventi avversi registrati nel *follow-up* ( $p < 0,05$ ): il tabagismo con l'angina ( $p = 0,0473$ ); il sesso, l'età e l'ipertensione arteriosa con il re-IMA ( $p = 0,0346$ ,  $p = 0,0479$ ,  $p = 0,0379$ ); la dislipidemia e i trigliceridi con

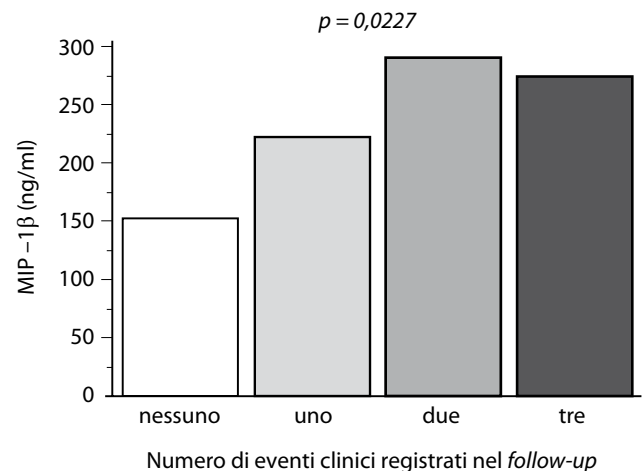
la rivascolarizzazione ( $p = 0,0496$ ,  $p = 0,0171$ ); l'età, il tabagismo, la creatinina sierica e i trigliceridi con il decesso ( $p = 0,0015$ ,  $p = 0,0242$ ,  $p = 0,0107$ ,  $p = 0,0154$ ); il sesso e il picco di troponina con qualsiasi evento ( $p = 0,0463$ ,  $p = 0,0357$ ; tabella 1).

L'analisi univariata è stata effettuata anche per valutare se vi erano relazioni tra le 27 citochine in studio e gli eventi avversi registrati nel *follow-up*.

Diverse citochine infiammatorie hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con gli eventi avversi ( $p < 0,05$ ): MIP-1 $\beta$  e PDGF con l'angina ( $p = 0,0093$ ,  $p = 0,0361$ ); IL-8, FGF, MIP-1 $\alpha$  e MIP-1 $\beta$  con il re-IMA ( $p = 0,0061$ ;  $p = 0,0297$ ;  $p = 0,0103$ ;  $p = 0,0037$ ); IL-8, IL-10, IL-17, IP10 e MIP-1 $\beta$  con qualsiasi evento ( $p = 0,0060$ ,  $p = 0,0179$ ,  $p = 0,0161$ ,  $p = 0,0442$ ,  $p = 0,0050$ ; tabella 2); nessuna citochina ha invece mostrato una correlazione significativa per gli eventi rivascolarizzazione e decesso.

All'analisi multivariata soltanto la chemochina MIP-1 $\beta$  tra tutte le variabili esaminate ha mostrato una relazione significativa con l'insorgenza di qualsiasi evento avverso al *follow-up* ( $p = 0,0439$ ; tabella 3) e con il re-IMA ( $p = 0,0488$ ); hanno mostrato una relazione significativa con l'insorgenza di angina invece sia il PDGF sia il tabagismo ( $p = 0,0390$ ,  $p = 0,0124$ ).

La figura 1 mostra come all'aumentare dei livelli di MIP-1 $\beta$  accresca il numero di eventi avversi al *follow-up* (test ANOVA).



**Figura 1** - Associazione tra livelli sierici di MIP-1 $\beta$  e numero di eventi clinici registrati nel *follow-up*.

**Tabella 1** - Dati clinici e di laboratorio in relazione agli eventi clinici registrati nel follow-up di 6 anni: qualsiasi evento

| Dati clinici e di laboratorio        | Senza qualsiasi evento<br>(n=11) | p =         | Con qualsiasi evento<br>(n=22) |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------|--------------------------------|
| Sesso (n) (%)                        | 2 F (18%)<br>9 M (82%)           | 0,0463      | 12 F (55%)<br>10 M (45%)       |
| Età                                  | 62 ± 8                           | NS (0,0515) | 70 ± 12                        |
| Familiarità (n) (%)                  | 8 (73%)                          | NS          | 10 (45%)                       |
| Tabagismo (n) (%)                    | 5 (45%)                          | NS          | 10 (45%)                       |
| Diabete (n) (%)                      | 2 (18%)                          | NS          | 9 (41%)                        |
| Ipertensione arteriosa (n) (%)       | 6 (54%)                          | NS          | 15 (68%)                       |
| Obesità (n) (%)                      | 4 (36%)                          | NS          | 3 (14%)                        |
| Dislipidemia (n) (%)                 | 4 (36%)                          | NS          | 9 (41%)                        |
| FE (%)                               | 0,6 ± 0,09                       | NS (0,0880) | 0,5 ± 0,1                      |
| STEMI (n) (%)                        | 9 (82%)                          | NS          | 14 (64%)                       |
| Creatinina sierica (mg/dl)           | 1 ± 0,2                          | NS          | 1,4 ± 1,2                      |
| Picco leucociti (10 <sup>3</sup> /l) | 13 ± 3                           | NS          | 13 ± 6                         |
| Fibrinogeno (mg/dl)                  | 415 ± 85                         | NS          | 418 ± 93                       |
| PCR (mg/dl)                          | 2,5 ± 2,3                        | NS          | 4 ± 8                          |
| Picco CK MB (ng/ml)                  | 114 ± 115                        | NS          | 82 ± 119                       |
| Picco troponina (ng/ml)              | 32 ± 40                          | 0,0357      | 11 ± 21                        |
| LDL-colesterolo (mg/dl)              | 114 ± 66                         | NS          | 107 ± 48                       |
| HDL-colesterolo (mg/dl)              | 47 ± 10                          | NS          | 49 ± 18                        |
| TG (mg/dl)                           | 146 ± 69                         | NS          | 164 ± 127                      |
| CT (mg/dl)                           | 190 ± 72                         | NS          | 190 ± 51                       |

CT, colesterolo totale; FE, frazione di eiezione; TG, trigliceridi

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sono numerose le evidenze scientifiche che sottolineano il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi dell'aterosclerosi e delle sue complicanze. Le citochine rappresentano i "messaggeri" della risposta infiammatoria e sebbene non rientrino tra i marcatori comunemente dosati nelle SCA, è verosimile ipotizzare che una loro valutazione possa avere un ruolo nella stratificazione del rischio cardiovascolare e della prognosi dei pazienti affetti da SCA. L'ipotesi è che possano essere utilizzate per monitorare l'entità e il

tipo di risposta infiammatoria e quindi aiutare non solo nella diagnosi, ma anche nell'identificazione dei soggetti a maggior rischio di sviluppare complicanze. Diverse evidenze in letteratura documentano il coinvolgimento di alcune citochine nelle SCA.

La nostra attenzione è ricaduta su ventisette citochine infiammatorie, alcune delle quali non ancora compiutamente studiate dalla comunità scientifica internazionale. Diverse evidenze in letteratura documentano il coinvolgimento di alcune citochine nelle SCA. In particolare molte evidenze sperimentali indicano che aumentati livelli di citochine infiammatorie

**TABELLA 2** - Dati sulle citochine in relazione a eventi clinici: qualsiasi evento

| Citochine (ng/ml) | Senza qualsiasi evento (n=11) | p=          | Con qualsiasi evento (n=22) |
|-------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------------|
| IL-1              | 323 ± 62                      | NS          | 330 ± 46                    |
| IL-1ra            | 583 ± 798                     | NS          | 1894 ± 7072                 |
| IL-2              | 23 ± 55                       | NS          | 28 ± 37                     |
| IL-4              | 2 ± 1                         | NS          | 3 ± 3                       |
| IL-5              | 1 ± 2                         | NS          | 1 ± 2                       |
| IL-6              | 25 ± 19                       | NS          | 45 ± 81                     |
| IL-7              | 5 ± 4                         | NS (0,0823) | 15 ± 20                     |
| IL-8              | 7 ± 5                         | 0,0060      | 26 ± 27                     |
| IL-9              | 229 ± 353                     | NS          | 556 ± 977                   |
| IL-10             | 7 ± 4                         | 0,0179      | 27 ± 42                     |
| IL-12             | 7 ± 9                         | NS          | 15 ± 19                     |
| IL-13             | 17 ± 12                       | NS (0,0613) | 48 ± 49                     |
| IL-15             | 13 ± 17                       | NS          | 27 ± 41                     |
| IL-17             | 5 ± 5                         | 0,0161      | 20 ± 29                     |
| Eotaxina          | 215 ± 145                     | NS          | 211 ± 125                   |
| FGF               | 21 ± 27                       | NS (0,0727) | 70 ± 85                     |
| G-CSF             | 39 ± 14                       | NS          | 50 ± 28                     |
| GM-CSF            | 20 ± 24                       | NS          | 23 ± 24                     |
| IFN-γ             | 232 ± 110                     | NS          | 326 ± 254                   |
| IP-10             | 2295 ± 5050                   | 0,0442      | 838 ± 472                   |
| MCP-1             | 47 ± 57                       | NS          | 46 ± 53                     |
| MIP-1α            | 13 ± 3                        | NS (0,0697) | 20 ± 15                     |
| MIP-1β            | 151 ± 50                      | 0,0050      | 255 ± 111                   |
| PDGF              | 4443 ± 3227                   | NS (0,0929) | 6898 ± 4378                 |
| Rantes            | 1635 ± 807                    | NS          | 2391 ± 3259                 |
| TNF-α             | 35 ± 29                       | NS          | 22 ± 13                     |
| VEGF              | 163 ± 148                     | NS (0,0758) | 476 ± 551                   |

possono essere utilizzati per la stratificazione del rischio nei pazienti affetti da SCA.

È stato evidenziato che nei pazienti affetti da SCA esiste un alterato bilancio Th1/Th2: Han et al.<sup>16</sup> hanno

osservato che le concentrazioni plasmatiche delle citochine prodotte dai linfociti Th1 (IFN-γ e IL-2) erano significativamente più alte rispetto alle citochine prodotte dai linfociti Th2 (IL-10) nei pazienti affetti da

**TABELLA 3** - Regressione logistica per qualsiasi evento

|                  | P-Value | Exp (Coef) | 95% lower | 95% upper |
|------------------|---------|------------|-----------|-----------|
| Sesso M          | 0,2862  | 0,228      | 0,015     | 3,447     |
| Picco troponina  | 0,2077  | 0,975      | 0,938     | 1,014     |
| Hu MIP-1 $\beta$ | 0,0439  | 1,037      | 1,001     | 1,075     |
| Hu IL-17         | 0,3496  | 0,959      | 0,878     | 1,047     |
| Hu IL- 8         | 0,2904  | 1,044      | 0,964     | 1,132     |
| Hu IL-10         | 0,9985  | 1,000      | 0,921     | 1,085     |
| Hu IP-10         | 0,4149  | 0,999      | 0,997     | 1,001     |

SCA rispetto a pazienti affetti da angina stabile. Essi hanno inoltre dimostrato che lo squilibrio Th1/Th2 incrementa la citotossicità delle cellule mononucleate contro l'endotelio vascolare, responsabile del danno endoteliale nei pazienti affetti da SCA.

Elevati livelli di IL-2, IL-6 e IL-8 nel sangue periferico possono essere utili nell'identificare soggetti con un decorso clinico peggiore<sup>17</sup>. IL-6 è la citochina infiammatoria che più ha destato l'interesse dei ricercatori. Ozdemir et al.<sup>18</sup> hanno dimostrato che i livelli di IL-6 si elevano precocemente nello STEMI e, poiché l'IL-6 si comportava come un fattore di rischio indipendente per mortalità cardiovascolare durante un *follow-up* a 12 mesi, potrebbe costituire un indice prognostico di eventi cardiovascolari.

Uno studio più recente condotto da Lai et al.<sup>19</sup> ha invece valutato la relazione tra le caratteristiche della placca aterosclerotica coronarica e proteine infiammatorie quali la PCR ad alta sensibilità (hs-PCR) e l'IL-6. Questo studio ha dimostrato che i livelli sierici di hs-PCR e IL-6 possono essere considerati come indici per giudicare il livello di malattia coronarica e possono riflettere il grado di malattia della placca nei pazienti con coronaropatie; sono quindi importanti per la diagnosi clinica e per la valutazione del rischio in pazienti affetti da SCA.

Un recentissimo studio ha dimostrato che elevati livelli basali plasmatici di IL-10 sono un forte predittore indipendente di eventi avversi cardiovascolari a lungo termine nei pazienti affetti da SCA<sup>20</sup>.

Tziakas et al. hanno dimostrato che la citochina antinfiammatoria IL-10 e il colesterolo HDL sono in grado di predire la probabilità di un evento avverso durante un periodo di *follow-up* di un anno; questa associazione risultava più significativa rispetto a quella tra *marker* proinfiammatori ed eventi avversi. Sebbene i *marker* infiammatori riescano a predire il rischio di futuri eventi cardiovascolari in pazienti affetti da SCA, quando sono presi in considerazione, nell'analisi prospettica del rischio, i mediatori antinfiammatori sono *marker* prognostici migliori<sup>21</sup>.

Wang et al. hanno dimostrato che nei pazienti affetti da SCA i livelli sierici di IL-10 sono più alti rispetto a controlli sani e potrebbero indurre un'ipoespressione della proteina LOX-1 (recettore 1 delle lipoproteine a bassa densità) e del suo mRNA in monociti isolati da pazienti affetti da SCA. Quindi l'effetto della citochina antinfiammatoria IL-10 sull'aterosclerosi potrebbe consistere in un meccanismo capace di indurre la stabilizzazione della placca attraverso la riduzione dell'espressione di LOX-1 nei monociti dei pazienti affetti da SCA<sup>22</sup>.

D'altra parte nel *trial* ERA, elevate concentrazioni di IL-10 erano associate a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari futuri in donne in postmenopausa affette da aterosclerosi coronarica già diagnosticata<sup>23</sup>. Inoltre, secondo altre evidenze IL-10 riflette lo stato infiammatorio presente in pazienti con ACS e pertanto può predire il rischio di futuri eventi cardiovascolari<sup>24</sup>.

L'IL-3 è sintetizzata dai linfociti T attivati ed è un

mediatore dell'infiammazione cronica e s'ipotizza che possa promuovere l'aterosclerosi. Rudolph et al.<sup>25</sup> hanno dimostrato che i livelli sierici di IL-3 sono più elevati in pazienti affetti da SCA rispetto ai controlli, soprattutto nei pazienti ischemici che hanno subito un'angioplastica coronarica transluminale percutanea. Inoltre, elevati livelli sierici di IL-3 potrebbero rappresentare un indicatore di rischio di re-stenosi.

La chemochina MCP-1 gioca un ruolo cruciale nell'iniziare il processo di aterosclerosi coronarica mediante il reclutamento dei monociti/macrofagi nella parete vasale. L'incrementata espressione di MCP-1 è stata riscontrata nei macrofagi, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce della placca aterosclerotica, e sembra che l'attivazione dei macrofagi attraverso MCP-1 sia coinvolta nell'instabilità della placca. È stato inoltre riscontrato che un'elevata produzione di MCP-1 e accumulo di macrofagi, dopo angioplastica o stent coronarico, siano correlati non solo all'instabilità della placca aterosclerotica, ma anche alla formazione di lesioni restenotiche<sup>26</sup>.

Gonzalez-Quesada e Frangogiannis ipotizzano che il meccanismo responsabile della prognosi avversa nei pazienti affetti da SCA ed elevati livelli sierici di MCP-1 sia probabilmente un maggiore effetto protrombotico che si estrinseca nella maggiore ricorrenza di eventi coronarici, oppure in un'intensa risposta infiammatoria che segue un evento coronarico e che determina un rimodellamento avverso<sup>27</sup>.

L'IL-17 è una citochina proinfiammatoria prodotta dalle cellule T CD4 e ha un'azione chemiotattica e attivante sui neutrofili.

Liang et al. hanno dimostrato che i livelli plasmatici di mieloperossidasi e IL-17 erano significativamente elevati in pazienti affetti da SCA rispetto ai pazienti affetti da angina stabile e ai controlli. Inoltre, i livelli plasmatici di mieloperossidasi correlavano con i livelli di IL-17 in tutti i partecipanti allo studio. È quindi probabile che la mieloperossidasi e IL-17 siano potenziali indicatori d'infiammazione coronarica acuta, ma comunque i dati a disposizione sono esigui e sarà necessario eseguire studi prospettici più ampi<sup>28</sup>.

Wang et al. hanno valutato i livelli sierici di IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  in pazienti affetti da SCA e nel

*follow-up*, allo scopo di stabilire il ruolo dei diversi *marker* infiammatori sierici nella diagnosi e accertamento di SCA. I livelli sierici di IL-1b, IL-6 e TNF- $\alpha$  erano significativamente più alti nei pazienti affetti da SCA rispetto ai controlli e diventavano molto più bassi nel *follow-up* a 4 mesi. I livelli sierici di IFN- $\gamma$  non mostravano significative differenze tra pazienti con SCA e controlli e non mostravano variazioni nel *follow-up*<sup>29</sup>.

L'IL-15 è un'importante citochina proinfiammatoria che è ora considerata una componente chiave dell'aterosclerosi. Polimorfismi genetici proinfiammatori portano a variazioni nella produzione e quindi nei livelli di citochine infiammatorie. Gokkusu et al. hanno ipotizzato che variazioni nel gene che codifica per IL-15 influenzi il rischio di malattia coronarica modulando i livelli di IL-15. Hanno analizzato cinque polimorfismi a singolo nucleotide del gene IL-15 e i livelli sierici della stessa citochina in pazienti affetti da SCA, in pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica e in controlli sani. I livelli sierici di IL-15 erano significativamente più alti nei pazienti affetti sia da SCA sia da cardiopatia ischemica cronica rispetto ai controlli. I polimorfismi genetici del gene IL-15 e i livelli di IL-15 erano associati con cardiopatia ischemica cronica, il cui rischio quindi risulterebbe incrementato da quest'associazione. Ulteriori studi sono comunque necessari per confermare tale ipotesi<sup>30</sup>.

Ripa et al. hanno ipotizzato che mutazioni nel gene VEGF fossero associate con le concentrazioni plasmatiche dello stesso fattore di crescita e di conseguenza potessero influenzare la misura delle arterie coronariche collaterali. Le concentrazioni plasmatiche di VEGF sembrano correlate alla funzione coronarica collaterale nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica, ma i risultati non hanno avvalorato l'ipotesi che i polimorfismi del gene VEGF fossero associati con le concentrazioni di VEGF circolante. Quindi si auspica che una maggiore comprensione del ruolo di VEGF nella regolazione del flusso miocardico collaterale possa portare a nuove terapie nella cardiopatia ischemica cronica<sup>31</sup>.

Cavusoglu et al. hanno dimostrato che bassi livelli plasmatici di RANTES sono un fattore di rischio

indipendente di mortalità cardiaca in pazienti che sono andati incontro ad angioplastica coronarica. RANTES è una chemochina prodotta da una varietà di tipi cellulari, soprattutto piastrine, ed è implicato nella aterosclerosi. Sono stati valutati i livelli plasmatici basali di RANTES in pazienti che sono successivamente andati incontro ad angiografia coronarica. I pazienti sono stati seguiti nel tempo per verificare l'occorrenza di mortalità cardiaca e infarto miocardico. Nell'intera coorte di pazienti, bassi livelli plasmatici di RANTES erano un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiaca. Inoltre, quando i pazienti venivano stratificati in pazienti affetti da SCA e pazienti senza SCA, RANTES era un predittore indipendente sia di mortalità cardiaca sia di infarto miocardico nei pazienti senza SCA<sup>32</sup>.

Il nostro studio per la prima volta ha analizzato contemporaneamente 27 citochine in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta.

Oltre ai principali fattori di rischio clinico e bioumorale, alcune citochine infiammatorie hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con gli eventi avversi registrati nel *follow-up* a lungo termine. Il risultato più interessante e più innovativo è stato ottenuto riguardo una chemochina specifica: MIP-1 $\beta$ .

MIP-1 $\beta$  (proteina infiammatoria macrofagica) appartiene alla famiglia delle chemochine. Negli esseri umani ci sono due forme principali, MIP-1 $\alpha$  e MIP-1 $\beta$  chiamati anche rispettivamente CCL3 e CCL4. Entrambi questi fattori sono prodotti principalmente dai macrofagi dopo che sono stati stimolati con endotossine batteriche. Essi sono fondamentali per la risposta immunitaria verso l'infezione e l'infiammazione. Il loro principale meccanismo d'azione si esplica mediante l'attivazione dei granulociti (neutrofili, eosinofili e basofili) che possono indurre infiammazione neutrofila acuta. Essi sono inoltre in grado di indurre il rilascio e la sintesi di altre citochine proinfiammatorie quali l'interleuchina 1 (IL-1), l'IL-6 e TNF- $\alpha$  da parte di fibroblasti e macrofagi.

Pochissimi lavori in letteratura hanno studiato il ruolo delle MIP nelle SCA. Uno studio condotto da Jager et al. ha dimostrato che i livelli di MIP-1 $\alpha$  sono elevati durante le SCA e mostrano un forte potere pro-

gnostico per i futuri eventi ischemici, quindi potrebbe servire come *biomarker* predittivo<sup>33</sup>.

Uno studio recentissimo condotto da Xu et al. ha messo in evidenza come MIP-1 $\beta$  predica accuratamente eventi cardiaci avversi maggiori (MACEs). Considerando MIP-1 $\beta$  e fibrinogeno insieme, questi possono migliorare la valutazione del rischio cardiovascolare a lungo termine. Questi due *biomarker* hanno quindi un effetto sinergico per la valutazione del rischio a lungo termine nei pazienti affetti da lesioni coronariche intermedie<sup>34</sup>.

## CONCLUSIONI

Nel nostro studio aumentate concentrazioni di MIP-1 $\beta$ , dosate in acuto, hanno mostrato una correlazione statisticamente significativa con l'insorgenza di eventi avversi nel *follow-up* a lungo termine, quindi il MIP-1 $\beta$  potrebbe costituire un ulteriore *marker* da dosare nei pazienti affetti da SCA per una migliore stratificazione prognostica a lungo termine.

## Bibliografia

1. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481-8.
2. Novo G, Corrado E, Muratori I, et al. Markers of inflammation and prevalence of vascular disease in patients with metabolic syndrome. *Int Angiol* 2007; 26: 312-7.
3. Corrado E, Rizzo M, Muratori I, Coppola G, Novo S. Association of elevated fibrinogen and C reactive protein levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type II diabetes. *Arch Med Res* 2006; 37: 1004-9.
4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
5. Jeroen JB, Auricchio A, Helmut B, et al. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *G Ital Cardiol* 2012; 13: 171-228.
6. Lars R, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2007; 28: 88-136.

7. Braunwald E. Malattie del cuore (7ª edizione). Milano: Elsevier Masson, 2007.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypert* 2007; 25: 1105-87.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association, World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-5.
10. Murata M, Ide T. Determination of cholesterol in sub-nanomolar quantities in biological fluids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1992; 579: 329-33.
11. Von Clauss A. Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haematol* 1957; 17:231-7.
12. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivallese A, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 1998; 21: 649-54.
13. Montagne P, Laroche P, Cuilliere ML, Varcin P, Duheille J. Microparticle enhanced nephelometric immunoassay for human C-reactive protein. *J Clin Lab Anal* 1992; 1: 24-9.
14. Myers GL, Rifai N, Tracy R, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice Report From the Laboratory Science Discussion Group. *Circulation* 2004; 110: 577-8.
15. Thomas B, Martins L'applicazione di controlli interni veri ai dosaggi immunofluorescenti in multiplex. *J Clin Ligand Assay* 2006; 26: 299-300.
16. Han SF, Li XY, Liu KW, et al. [Imbalance of T helper 1 cells/T helper 2 cells accelerated T-cell-mediated endothelium injury in patients with acute coronary syndromes]. [Article in Chinese] *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008; 36: 1070-3.
17. De Gennaro L, Brunetti ND, Montrone D, et al. Subacute inflammatory activation in subjects with acute coronary syndrome and left ventricular dysfunction. *Inflammation* 2012; 35: 363-70.
18. Ozdemir O, Gundogdu F, Karakelleoglu S, et al. Comparison of serum levels of inflammatory markers and allelic variant of interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 15-9.
19. Lai CL, Ji YR, Liu XH, Xing JP, Zhao JQ. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6. *Chin Med J (Engl)*. 2011; 124: 2452-6.
20. Cavusoglu E, Marmur JD, Hojjati MR, et al. Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome. *Am J Med* 2011; 124: 724-30.
21. Tziakas DN, Chalikiak GK, Kaski JC, et al. Inflammatory and anti-inflammatory variable clusters and risk prediction in acute coronary syndrome patients: a factor analysis approach. *Atherosclerosis* 2007; 193: 196-203.
22. Wang JG, Liang ZS, Yang K, Huang ZJ, Li JL. [Effect of IL-10 on LOX-1 expression of peripheral blood monocytes in patients with acute coronary syndrome]. [Article in Chinese] *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008; 33: 169-73.
23. Lakoski SG, Liu Y, Brosnihan KB, Herrington DM. Interleukin-10 concentration and coronary heart disease (CHD) event risk in the estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study. *Atherosclerosis* 2008; 197: 443-7.
24. Mälarstig A, Eriksson P, Hamsten A, et al. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2008; 94: 724-9.
25. Rudolph T, Schaps KP, Steven D, et al. Interleukin-3 is elevated in patients with coronary heart disease and predict renesosis after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2009; 132: 392-7.
26. Ikeda U, Matsui K, Murakami Y, Shimada K. Monocyte chemoattractant protein-1 and coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2002; 25:143-7.
27. Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG. Monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 as a biomarker in acute coronary syndromes. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 131-8.
28. Liang J, Zheng Z, Wang M, et al. Myeloperoxidase and interleukin-17 plasma levels are increased in patients with acute coronary syndromes. *J Int Med Res* 2009; 37: 862-6.
29. Wang YN, Che SM, Ma AQ. Clinical significance of serum cytokines IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, TNF-alpha, and IFN-gamma in acute coronary syndrome. *Chin Med Sci J* 2004; 19: 120-4.
30. Gokkusu C, Aydin M, Ozkok E, et al. Influences of genetic variants in interleukin-15 gene and serum interleukin-15 levels on coronary heart disease. *Cytokine* 2010; 49: 58-63.
31. Ripa RS, Jørgensen E, Baldazzi F, et al. The influence of genotype on vascular endothelial growth factor and regulation of myocardial collateral blood flow in patients with acute and chronic coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69: 722-8.
32. Cavusoglu E, Eng C, Chopra V, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. Low plasma RANTES levels are an independent predictor of cardiac mortality in patients referred for coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 929-35.
33. Jager SC, Kraaijeveld AO, Grauss RW. CCL3 (MIP-1 alpha) levels are elevated during acute coronary syndrome and show strong prognostic power for future ischemic events. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 446-52.
34. Xu F, Lv S, Chen Y, et al. Macrophage inflammatory protein-1β and fibrinogen are synergistic predictive markers of prognosis of intermediate coronary artery lesions. *Cardiol* 2012; 121:12-9.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Marianna Fiore  
via Bettino Ricasoli 1  
91022 Castelvetro (TP)  
E-mail: mariannafiore86@hotmail.it

# Come interpretare l'innalzamento di troponina postprocedurale? La nostra esperienza

*How to explain postprocedural troponin elevation? Our experience*

Mariaconcetta Di Piazza, Salvatore Evola, Vito Bonomo,  
Andrea Faraci, Angelo Quagliana, Vincenzo Sucato, Claudia Vicari,  
Pietro Spatafora, Ambra Lupo, Salvatore Novo

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

## Abstract

**Background:** L'intervento coronarico percutaneo è divenuto la procedura predominante per la rivascularizzazione coronarica nei pazienti con malattia coronarica stabile e instabile. Un'elevazione della troponina dopo una procedura coronarica non può essere automaticamente imputata alla procedura stessa.

**Obiettivi:** L'obiettivo del presente studio è valutare i livelli di troponina post-procedurale nei pazienti affetti da angina stabile e sindrome coronarica acuta (UA/NSTEMI) sottoposti a PTCA in elezione e di correlare l'incremento di questo marker con gli eventi al follow-up a lungo termine.

**Materiali e metodi:** Nel presente studio retrospettivo sono stati valutati 980 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica in elezione tra gennaio 2005 e aprile 2011 con diagnosi di angina stabile o UA/NSTEMI non richiedente rivascularizzazione urgente. È stata eseguita un'indagine telefonica mirata a valutare lo stato di salute dei pazienti allo scopo di valutare l'incidenza di MACE (angina stabile, angina instabile, IMA, ictus, scompenso cardiaco, aritmie cardiache e morte) e i pazienti arruolabili sono risultati 354.

**Risultati:** Dei 354 pazienti inclusi nello studio, 93 pazienti (32%) avevano un aumento della troponina  $\geq 0,12$  ng/ml (99° percentile della popolazione di riferimento) dopo PTCA, 53 pazienti (18,5%) avevano un aumento della troponina  $\geq 0,36$  ng/ml. A una media di  $48 \pm 25,9$  mesi dalla procedura di PTCA eseguita in elezione (range da 84 a 12), l'incidenza di un primo evento si riduceva non significativamente all'aumentare della troponina post-procedurale (34,4% vs 31,8%), mentre l'incidenza di un secondo evento si manteneva sostanzialmente invariata (6,6%). L'incidenza della morte invece aumentava non significativamente all'aumentare della troponina post-PTCA (4,3% vs 9,5%).

I pazienti sono stati inoltre suddivisi in quattro classi attribuendo un punteggio da 0 a 3 per livelli di cTnI  $<0,12$ ,  $<0,36$ ,  $<0,6$ ,  $\geq 0,6$  ng/ml rispettivamente.

La relazione tra *level-burden* della troponina e l'incidenza degli eventi confermava una relazione negativa con gli stessi, ovvero l'incidenza degli eventi era maggiore nella classe di pazienti con troponina più bassa (67,5% vs 30% per il primo evento  $p=0,7$ , 5,9 vs 2,5% per il secondo evento  $p=0,6$ , 8,5% vs 2,5% per la morte  $p=0,3$ ).

**Conclusioni:** La troponina è un fondamentale fattore diagnostico per malattia cardiovascolare per la sua specificità e alta sensibilità verso il tessuto miocardico. Quindi l'incremento di troponina postprocedurale non è sinonimo di prognosi peggiore, ma a ogni modo bisogna sforzarsi di evitare il danno periprocedurale.

**Parole chiave:** Troponina, infarto periprocedurale, angioplastica coronarica

**Background:** Percutaneous coronary intervention (PCI) has become the predominant procedure for coronary revascularization in patients with stable and unstable coronary artery disease. An elevation of troponin after a coronary procedure cannot be automatically attributed to it.

**Objectives:** The objective of this study is to evaluate the post-procedural troponin levels in patients with stable angina and acute myocardial syndrome (UA/NSTEMI) undergoing elective PTCA and to correlate the increase of this marker with the events at long-term follow-up.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, 980 patients, undergoing elective coronary angiography between January 2005 and April 2011 with a diagnosis of stable angina or UA/NSTEMI not requiring urgent revascularization, are enrolled. Patients follow-up is obtained through scheduled telephone contacts, aimed to assess the health state and the incidence of MACE (stable angina, unstable angina, MI, stroke, heart failure, cardiac arrhythmias and death) using standard questions. Enrolled patients were 354.

**Results:** 93 patients of the 354 patients included in the study (32%) had an increase of troponin  $\geq 0.12$  ng/ml (99th percentile of the reference population) after PTCA, 53 patients (18.5%) had an increase in troponin  $\geq 0.36$  ng/ml. At follow-up of  $48 \pm 25.9$  months after the elective PTCA (range 84 to 12) the incidence of a first event is not significantly reduced with the post-procedural troponin increase (34.4% vs. 31.8%), while the incidence of a second event is substantially unchanged (6.6%). Instead, the incidence of death is not significantly increased with the troponin post-PTCA increase (4.3% vs. 9.5%).

The patients were also divided into four classes assigning a score from 0 to 3 for each level of troponin  $<0.12$ ,  $<0.36$ ,  $<0.6$ ,  $\geq 0.6$  ng / ml respectively.

The relationship between troponin level-burden and the incidence of events indicated a negative relationship with the events themselves. The events incidence was higher in patients with the lowest troponin class (67.5% vs. 30% for the first event  $p=0.7$ , 5.9 vs. 2.5% for the second event  $p=0.6$ , 8.5% vs. 2.5% for death,  $p=0.3$ ).

**Conclusions:** Troponin is a diagnostic key factor for cardiovascular diseases due to its specificity and high sensitivity for myocardial tissue. Thus, the increase of troponin after procedure is not synonymous of a worst prognosis, but, in all cases, the periprocedural damage must avoid.

**Keywords:** Troponin, periprocedural myocardial infarction, percutaneous coronary intervention

## INTRODUZIONE

La specificità assoluta per il tessuto muscolare cardiaco ha fatto della troponina il marcatore ideale per il riconoscimento di danno miocardico, malgrado l'*handicap* dell'essere una proteina strutturale e quindi legata a una cinetica di rilascio più lenta rispetto a marcatori meno specifici ma presenti nel citosol, quali la mioglobina.

Sulla base di tale considerazione una *task force* congiunta delle principali associazioni di cardiologi<sup>1</sup> ha stabilito che la troponina è il marcatore biologico di preferenza nella diagnosi di infarto miocardico acuto. Nello stesso documento è stabilita però una serie di limitazioni di ordine clinico e laboratoristico che tendono a evitare diagnosi inappropriate di infarto miocardico acuto.

La diagnosi di infarto, secondo la *task force*, deve essere posta quindi se l'elevazione della troponina si associa a sintomi di ischemia o a modificazioni consensuali dell'elettrocardiogramma compatibili con ischemia (alterazioni del tratto ST o dell'onda T, blocco di branca sinistra di nuova insorgenza, comparsa di onde Q) o a rilevazione mediante diagnostica per immagini di perdita di miocardio vitale o di nuove zone di asinerzia.

Un altro limite posto dalle linee guida riguarda intrinsecamente i dati di laboratorio: deve essere presente un'elevazione e/o discesa della concentrazione, con un movimento al di sopra del 99° percentile di una popolazione sana di riferimento e con un coefficiente di variazione del metodo di misurazione  $\leq 10\%$  al 99° percentile.

La *task force* congiunta sulla definizione dell'infarto miocardico<sup>2</sup> ha assegnato un tipo specifico – 4A – all'infarto associato ad angioplastica coronarica (PCI, *percutaneous coronary intervention*) e stabilendo arbitrariamente, forse sempre per i fattori emotivi succitati, una soglia più alta rispetto all'infarto spontaneo, richiedendo un'elevazione dei *marker* di almeno tre volte il livello superiore di riferimento.

Alcuni Autori hanno contestato come troppo bassa questa soglia, giungendo a chiedere valori ben più alti, da 12 sino 40 volte rispetto al limite di riferimento<sup>3-4</sup>. A giustificazione di tale richiesta vengono addotti, oltre ai ben noti motivi psicologici e sociali, anche l'omogeneizzazione dei risultati della troponina con quelli del CK-MB (creatinchinasi isoenzima MB) e della risonanza magnetica. Al di là dei nominalismi e del loro pur sempre rilevante impatto, rimane da stabilire se un'elevazione dei livelli di troponina dopo un intervento percutaneo abbia un significato prognostico.

I numerosi studi in proposito hanno dato risultati contrastanti<sup>5-22</sup>, non inaspettatamente, date le differenze nell'uso di doppia antiaggregazione, *stent*, inclusione o meno di pazienti affetti da sindrome coronarica acuta e valori di base di troponina.

## MATERIALI E METODI

Il presente studio è uno studio retrospettivo nel quale sono stati valutati 980 pazienti sottoposti a PCI

**Tabella 1** - Caratteristiche angiografiche

|                  | n.  | %     |
|------------------|-----|-------|
| Lesione          |     |       |
| tipo A           | 4   | 1,8   |
| tipo B1          | 32  | 14,3  |
| tipo B2          | 69  | 30,8  |
| tipo C           | 119 | 53,1  |
| DES*             | 173 | 49,4  |
| BMS <sup>+</sup> | 166 | 47,4  |
| DES + BMS        | 11  | 3,1%  |
| PCI IVA          | 164 | 47,7  |
| PCI CX           | 71  | 20,64 |
| PCI CDx          | 75  | 21,8  |
| Altro            | 34  | 9,9   |

DES, drug eluting stent BMS, bare metal stent; PCI, percutaneous coronary intervention; IVA interventricolare anteriore; CDx, coronaria destra; CX, circonflessa;

**Tabella 2** - Caratteristiche dei sistemi di laboratorio

|                  | cTnI (ng/ml) |
|------------------|--------------|
| Normale          | <0,03        |
| Borderline       | 0,03-0,12    |
| Positivo per IMA | ≥0,12        |

cTnI, cardiac troponin

**Tabella 3** - Livelli di troponina post-PTCA

| cTnI  | n   | %     |
|-------|-----|-------|
| >0,12 | 102 | 28,8  |
| >0,36 | 53  | 14,9  |
| >0,6  | 46  | 15,75 |

**Tabella 4** - Ematochimica

|          | Pre-PCI         | Post-PCI      |
|----------|-----------------|---------------|
| cTnI     | 0,38±1,53       | 0,74±3,42     |
| sCr      | 1,053 (0,5-4,6) | 1,054 (0,4-4) |
| Glicemia | 139 (56-315)    | 128 (32-373)  |
| Azotemia | 45,8 (19-168)   | 41,2 (12-151) |

in elezione tra gennaio 2005 e aprile 2011 presso l'E-modinamica del nostro reparto, – UOC di Cardiologia dell'AOU Policlinico "P. Giaccone" – con diagnosi di angina stabile o UA/NSTEMI (*unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction*) non richiedente rivascolarizzazione urgente.

È stata eseguita un'indagine telefonica mirata a valutare lo stato di salute dei pazienti, utilizzando un formato standard di domande allo scopo di valutare l'incidenza di *major adverse cardiovascular event* (MACE), quali angina stabile, angina instabile, infarto miocardico acuto (IMA), ictus, scompenso cardiaco, aritmie cardiache e morte.

I pazienti che hanno risposto al *follow-up* telefonico sono stati 358 di cui 276 maschi (77,1%) con età media di 67±10 anni (*range* tra 35 e 98) e 82 femmine (22,9%) con età media 71 anni ±9 anni (*range* tra 49 e 88).

Sono state visionate, per ogni paziente, le coronarografie e le successive rivascolarizzazioni dai CD-ROM registrati durante le procedure in sala di emodinamica per stabilire il grado di stenosi secondo la classificazione di Ellis<sup>23</sup>.

Le caratteristiche angiografiche relative al tipo di lesione, *stent* e vaso coinvolto sono riassunte nella tabella 1.

I livelli di troponina sono considerati normali quando inferiori a 0,03 ng/ml, *borderline* quando compresi tra 0,03 e 0,12 ng/ml e positivi per IMA quando maggiori o uguali a 0,12 ng/ml (tabella 2).

L'innalzamento dei livelli di troponina ≥0,12 ng/ml erano presenti in 102 pazienti. Per la diagnosi di infarto dopo PCI, l'ACC e l'ESC raccomandano livelli di troponina superiori a 3×99° percentile di una popolazione di riferimento<sup>24</sup>. Il valore di troponina corrispondente al 99° percentile di una popolazione di riferimento nel nostro laboratorio è 0,12 ng/ml. I pazienti che presentavano un livello di troponina >0,36 ng/ml (3×99° percentile) erano 58. I pazienti che presentavano un innalzamento pari a 5 volte il *cut-off* erano 46 (tabella 3).

Inoltre sono stati presi in considerazione i livelli di creatinina sierica, glicemia e azotemia pre- e postprocedurali (tabella 4).

## ANALISI STATISTICA

Tutti i valori sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard per le variabili continue e come frequenze per le variabili dicotomiche. L'eventuale presenza di un'associazione per le variabili continue è stata verificata con il test t di Student, mentre per le variabili dicotomiche con il test del chi quadro, di Fischer, di regressione lineare, per l'analisi della varianza è stato usato il test ANOVA. Sono stati considerati significativi valori di probabilità (p) inferiori allo 0,05. Per l'analisi statistica è stato usato il programma Medcalc.

## RISULTATI

Dei 354 pazienti inclusi nello studio, 102 pazienti (28,8%) avevano un aumento della troponina  $\geq 0,12$  ng/ml (99° percentile della popolazione di riferimento) dopo PCI, 53 pazienti (14,9%) avevano un aumento della troponina  $\geq 0,36$  ng/ml.

I dati al *follow-up* sono stati raccolti da gennaio 2005 ad aprile 2011 a una media di  $48 \pm 25,9$  mesi dalla procedura di PCI eseguita in elezione (*range* da 84 a 12).

La relazione fra troponina ed eventi al *follow-up* è mostrata nella tabella 5.

L'incidenza di un primo evento si riduceva all'aumentare della troponina post-procedurale (34,4% vs 31,8%;  $p = 0,4$ ), mentre l'incidenza di un secondo evento si manteneva sostanzialmente invariata (6,6%). L'incidenza della morte non aumentava significativamente all'incremento della troponina post-PTCA (4,3% vs 9,5%).

La variazione percentuale di troponina pre- e post-

**Tabella 5** - Livelli di troponina e outcome

| cTnI            | I evento               | II evento            | Morte                |
|-----------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| <0,12           | 78 (40,2%)             | 12 (6,1%)            | 17 (8,8%)            |
| $\geq 0,12$     | 32 (34,4%)<br>$p 0,4$  | 3 (3,2%)<br>$p 0,4$  | 4 (4,3%)<br>$p 0,3$  |
| $\geq 0,36$     | 16 (30,2%)<br>$p 0,21$ | 1 (6,6%)<br>$p 0,32$ | 3 (5,7%)<br>$p 0,77$ |
| $\geq 0,6$      | 13 (31,8%)<br>$p 0,4$  | 1 (6,6%)<br>$p 0,7$  | 2 (9,5%)<br>$p 0,74$ |
| $\Delta$ cTnI % | 1506,54<br>$p 0,9$     | 179,52<br>$p 0,4$    | 95,86<br>$p 0,3$     |

PCI era maggiore per i pazienti che presentavano un evento al *follow-up*, minore per coloro che ne presentavano due e ancora più bassa per chi andava incontro a morte (dato verosimilmente attribuibile all'esigua numerosità del campione).

I pazienti sono stati inoltre suddivisi in quattro classi attribuendo un punteggio da 0 a 3 per livelli di cTnI <0,12, <0,36, <0,6,  $\geq 0,6$  ng/ml rispettivamente.

La relazione tra *level-burden* della troponina e l'incidenza degli eventi, mostrata nella tabella 6, confermava una relazione negativa con gli stessi, ovvero l'incidenza degli eventi era maggiore nella classe di pazienti con troponina più bassa (67,5% vs 30% per il primo evento -  $p = 0,7$ ; 5,9 vs 2,5% per il secondo evento -  $p = 0,6$ ; 8,5% vs 2,5% per la morte -  $p = 0,3$ ), dato anche questo attribuibile all'esiguo numero dei campioni esaminati.

La relazione negativa tra troponina ed eventi è mostrata nella tabella 7.

**Tabella 6** - Level-burden e outcome

| Evento | CTnI       |            |           |            | p        |
|--------|------------|------------|-----------|------------|----------|
|        | <0,12      | <0,36      | <0,6      | $\geq 0,6$ |          |
| I      | 81 (67,5%) | 12 (37,5%) | 5 (35,7%) | 12 (30%)   | 0,7 (NS) |
| II     | 12 (5,9%)  | 2 (6,2%)   | 0         | 1 (2,5%)   | 0,6 (NS) |
| Morte  | 17 (8,5%)  | 1 (3,1%)   | 2 (14,3%) | 1 (2,5%)   | 0,3 (NS) |

**Tabella 7** - Event-burden e livelli di troponina

| Troponina            | Event- burden |            |           |           |          |
|----------------------|---------------|------------|-----------|-----------|----------|
|                      | 0             | 1          | 2         | 3         | p        |
| <0,12                | 117 (65,7%)   | 65 (69,1%) | 7 (87,5%) | 5 (71,4%) | 0,3 (NS) |
| ≥0,12                | 61 (34,3%)    | 29 (30,9%) | 1 (12,5%) | 2 (28,6%) |          |
| ≥0,36                | 37 (20,8%)    | 15 (16%)   | 1 (12,5%) | 0         | 0,1 (NS) |
| ≥0,6                 | 28 (15,7%)    | 12 (12,8%) | 1 (12,5%) | 0         | 0,2 (NS) |
| ΔcTnI % pre-post PCI | 1497,52       | 1645       | 212,6     | 140,9     | 0,8 (NS) |

La classe di pazienti con troponina negativa (<0,12 ng/ml) mostrava una maggiore incidenza di eventi (65,7% per chi presentava zero eventi al *follow-up* e 71,4% per chi presentava tre eventi  $p = 0,3$ ), mentre nelle altre classi l'incidenza si riduceva in maniera lineare come per la variazione percentuale della troponina pre- e post-PCI tra chi presentava uno o più eventi al *follow-up*.

Nel nostro studio, l'aumento di troponina post-PCI superiore al 3x99° percentile di una popolazione di riferimento è stato riportato dal 14,9% dei pazienti sottoposti a PCI in elezione tra coloro i quali hanno risposto al *follow-up* telefonico.

L'analisi dei dati ha mostrato che l'incidenza degli eventi al *follow-up* si riduceva all'aumentare dei livelli di troponina post-procedurali (34,4% per cTnI ≥0,12 ng/ml *vs* 31,8% per cTnI ≥0,6 ng/ml al primo evento;  $p = 0,4$ ) in accordo con lo studio di Kini. Questo risultato indica che, nella PCI in elezione, l'incremento di troponina superiore a tre volte il *cut-off* non è indicatore predittivo di mortalità ed eventi al *follow-up* come invece sostenuto dagli studi di Novack et al.<sup>4</sup>, Prasad et al.<sup>5</sup>, Jeremias et al.<sup>20</sup>, Nienhuis et al.<sup>25</sup>,

La mancata correlazione tra eventi e incremento della cTnI post-PCI è in accordo con il recente studio di Damman<sup>26</sup> che riporta che l'infarto periprocedurale, definito dall'aumento della cTnI post-PCI, non rappresenta un fattore prognostico negativo riportando un'incidenza di mortalità, per questo gruppo di pazienti, paragonabile a quello della popolazione generale sana.

La variazione percentuale tra cTnI pre e post-PCI si riduceva all'aumentare del numero degli eventi al *follow-up*, così come l'analisi del *level-burden* e dell'*event-burden* mostravano una maggiore incidenza di eventi tra il gruppo di pazienti con cTnI più bassa come riportato dagli studi Kini et al.<sup>9</sup>, Cavallini et al.<sup>11</sup>, De Labriolle et al.<sup>18</sup>.

## CONCLUSIONI

La troponina è un fattore diagnostico fondamentale per malattia cardiovascolare per la sua specificità e alta sensibilità verso il tessuto miocardico. Il suo aumento post-procedurale non rappresenta un fattore prognostico negativo, così come si evince dal nostro studio perché l'incidenza degli eventi al *follow-up* non presenta correlazioni con l'incremento del *marker*.

La patogenesi della mionecrosi post-procedurale con aumento di cTnI è probabilmente multifattoriale.

Un quadro angiografico più complesso con lesioni multivasali diffuse, un intervento più aggressivo (uso di *stent*, *stent* multipli, post-dilatazione di *stent*, tempo di insufflazione, pressione di insufflazione) rappresenterebbero fattori predittivi per l'incremento di cTnI.

Sostanzialmente, così come per le SCA dove modesti movimenti della troponina costituiscono un *marker* di rischio legato all'instabilità della o delle placche coronariche, dopo PCI il substrato coronarico, a parità di picco dei livelli di troponine, costituisce la variabile determinante. Certamente la conoscenza dei fattori

che di per sé possono essere causa di elevazione dei marker più sensibili, quali il tempo di gonfiaggio, l'ingombro del device, il *plaque burden*, la presenza di lesioni alla biforcazione, la tortuosità, le calcificazioni e la terapia medica attuata, è un ausilio indispensabile per una corretta interpretazione del significato degli incrementi dei marker dopo PCI.

## Bibliografia

- Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28(20): 2525-38.
- Hermann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005; 26: 2493-519.
- Lim CC, van Gaal WJ, Testa L, et al. With the "universal definition," measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(6): 653-61.
- Novack V et al. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2012; 172(6): 502-8.
- Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention Troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1: 10-9.
- Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B, et al. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84: 51-7.
- Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, et al. Prognostic implication of troponin I after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1272-4.
- Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1738-44.
- Kini AS, Lee P, Marmur JD, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatinine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93: 18-23.
- Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005; 111: 1027-32.
- Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26(15): 1494-8.
- Kizer JR, Muttref MR, Matthai WH, et al. Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24: 1314-22.
- Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, et al. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J* 2006; 27: 1061-9.
- Natarajan MK, Kreamsoulas C, Velianou JL, et al. Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2004; 93: 750-3.
- Prasad A, Singh M, Lerman A, et al. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006; 4: 1765-70.
- Ghaemian A, Masoumi S, Mohammadpour RA. Prognostic value of troponin t after elective percutaneous coronary intervention. *Iran Cardiovasc Res J* 2011; 5(1): 19-23.
- Bolognese L, Ducci K, Angioli P. Elevations in troponin I after percutaneous coronary interventions are associated with abnormal tissue-level perfusion in high-risk patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 1592-7.
- De Labriolle A, Lemesle G, Bonello L. Prognostic significance of small troponin I rise after a successful elective percutaneous coronary intervention of a native artery. *Am J Cardiol* 2009; 103: 639-45.
- Feldman DN, Minutello RM, Bergman G, Moussa I, Wong SC. Relation of troponin I levels following nonemergent percutaneous coronary intervention to short- and long-term outcomes. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1210-5.
- Jeremias A, Kleiman NS, Nassif D, et al. Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) Registry Investigators. Prevalence and prognostic significance of preprocedural cardiac troponin elevation among patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: results from the evaluation of drug eluting stents and ischemic events registry. *Circulation* 2008; 118: 632-8.
- Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145: 522-8.
- Bhatt DL, Topol EJ. Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Periprocedural cardiac enzyme elevation predicts adverse outcomes. *Circulation* 2005; 112: 906-22.
- Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990; 82(4): 1193-202.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(22): 2634-53.
- Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71(3): 318-24.
- Damman P, Wallentin L, Fox KA. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials (FIR). *Circulation* 2012; 125(4): 568-76.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Mariaconcetta Di Piazza

E-mail: mconzettadipiazza@libero.it

# Quesito clinico: sindrome di tako-tsubo?

## *Clinical question: tako-tsubo syndrome?*

Carla Montaina, Davide Piraino, Giuseppe Inga, Giuseppina Caccamo, Fabio Balasus, Daniela Bacarella, Claudia Vicari, Ambra Lupo, Salvatore Evola, Marcello La Gattuta, Giuseppe Andolina, Antonino Rotolo, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

*Cattedra e Scuola di specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, UOC di Cardiologia con UO di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica e UO di UTIC, AUO Policlinico "P. Giaccone", Palermo  
Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo*

### Abstract

La cardiomiopatia di tako-tsubo rappresenta una sindrome clinica relativamente recente, caratterizzata da disfunzione ventricolare sinistra reversibile, dolore toracico, elevazione del tratto ST e minima alterazione degli indici di necrosi miocardica, in assenza di lesioni coronariche angiograficamente documentabili, spesso correlata a stress psicofisico. Tale modalità di presentazione, che mima una sindrome coronarica acuta, associata a segni clinici e strumentali spesso sfumati ed eterogenei, contribuisce a rendere la diagnosi di sindrome di tako-tsubo spesso complicata.

Presentiamo il caso di una paziente con un quadro clinico all'esordio di dubbia interpretazione che, in seguito alle indagini strumentali eseguite e al decorso clinico, ci ha indirizzati alla diagnosi di sindrome di tako-tsubo.

**Parole chiave:** sindrome di tako-tsubo, sospetta sindrome coronarica acuta, sospetta miopericardite

Tako-tsubo cardiomyopathy is a recently described syndrome characterized by reversible left ventricular dysfunction, chest pain, ST-segment elevation, and minor elevation in serum levels of cardiac enzymes, in the absence of significant coronary artery disease, often related to psycho-physical stress. This clinical presentation, that mimics acute coronary syndrome, associated with clinical and instrumental signs often tinged and heterogeneous, helps to make the diagnosis of tako-tsubo syndrome, often complicated. We present the case of a patient with a clinical onset of dubious interpretation, as a result of imaging studies performed and clinical course, leading us to the diagnosis of tako-tsubo syndrome.

**Key words:** tako-tsubo syndrome, suspected acute coronary syndrome, suspected myopericarditis.

## CASO CLINICO

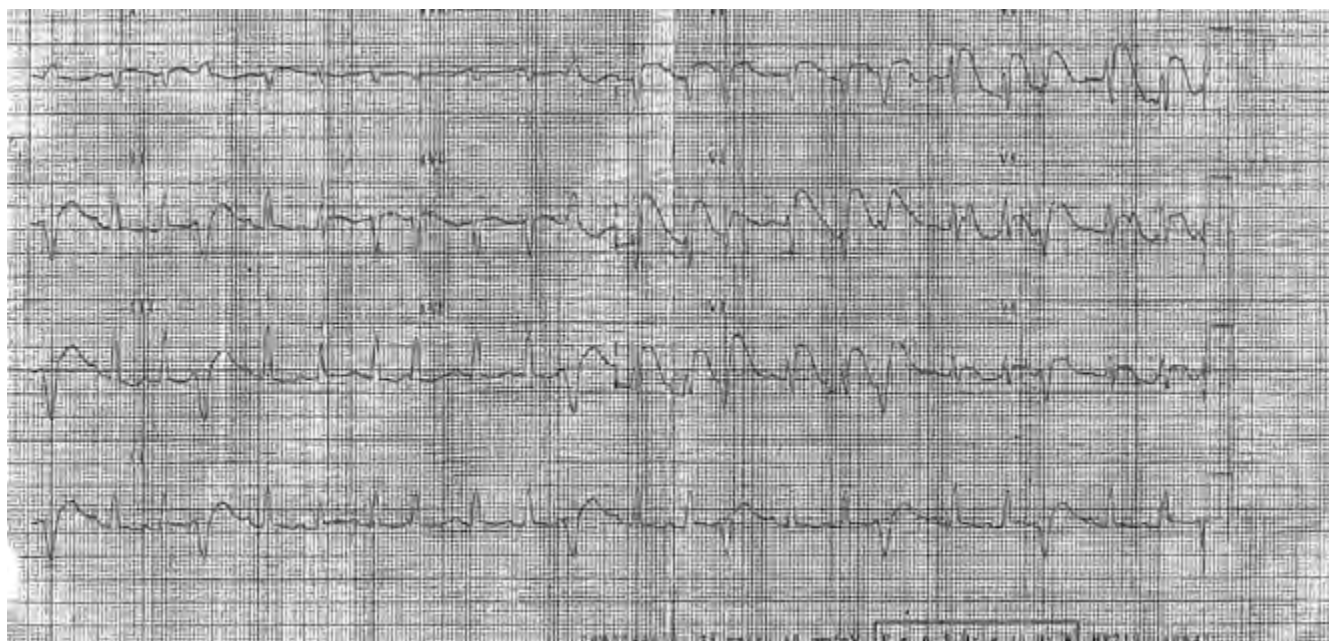
Il caso clinico da noi riportato tratta di una paziente di 50 anni, con i seguenti fattori di rischio cardiovascolare: tabagismo, ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico con olmesartan, idroclorotiazide e nebivololo e utilizzo di progestinici. Nega precedenti episodi cardiologici in anamnesi.

Da circa una settimana la paziente riferiva brividi notturni e sintomi simil-influenzali, contestualmente alla comparsa di astenia e dispnea da sforzo.

Inoltre, la paziente è stata recentemente sottoposta a un periodo di intenso stress emotivo in seguito a licenziamento dal posto di lavoro. La sintomatologia è progressivamente peggiorata e a essa si è associato

un episodio sincopale dopo sforzo (il giorno prima del ricovero, con episodi analoghi in precedenza) con conseguente trauma cranico in regione occipitale. La TC dell'encefalo eseguita in urgenza non ha evidenziato significative alterazioni tomodensitometriche parenchimali e ha rilevato assenza di spandimenti ematici intra- ed extrassiali e di lesioni ischemiche di recente insorgenza. Per il persistere della sintomatologia, la comparsa di febbre (39 °C, trattata con paracetamolo *per os*) e dispnea intensa, agitazione associata a dolore toracico retrosternale di tipo costrittivo e irradiato al giugulo, la paziente si recava al Pronto soccorso del nostro Policlinico.

La paziente presentava pressione arteriosa di 102/76 mmHg, frequenza cardiaca di 130 bpm,



**Figura 1** - ECG di presentazione al Pronto soccorso.

SatO<sub>2</sub> dell'86%. Veniva pertanto eseguita valutazione della sintomatologia clinica e un ECG che mostrava tachicardia sinusale a FC di 140 bpm interrotta da BESV a cadenza bigemina, deviazione assiale destra e sopraslivellamento del segmento ST da V1 a V4 (sopraslivellamento massimo in V2 di 7mm; figura 1); il dosaggio degli indici di necrosi miocardica metteva in evidenza già al primo prelievo eseguito all'arrivo al Pronto soccorso un valore di troponina I di 26 ng/ml e la positività degli indici di flogosi: PCR 7mg/dl, globuli bianchi 13700/μl, VES 36 mm.

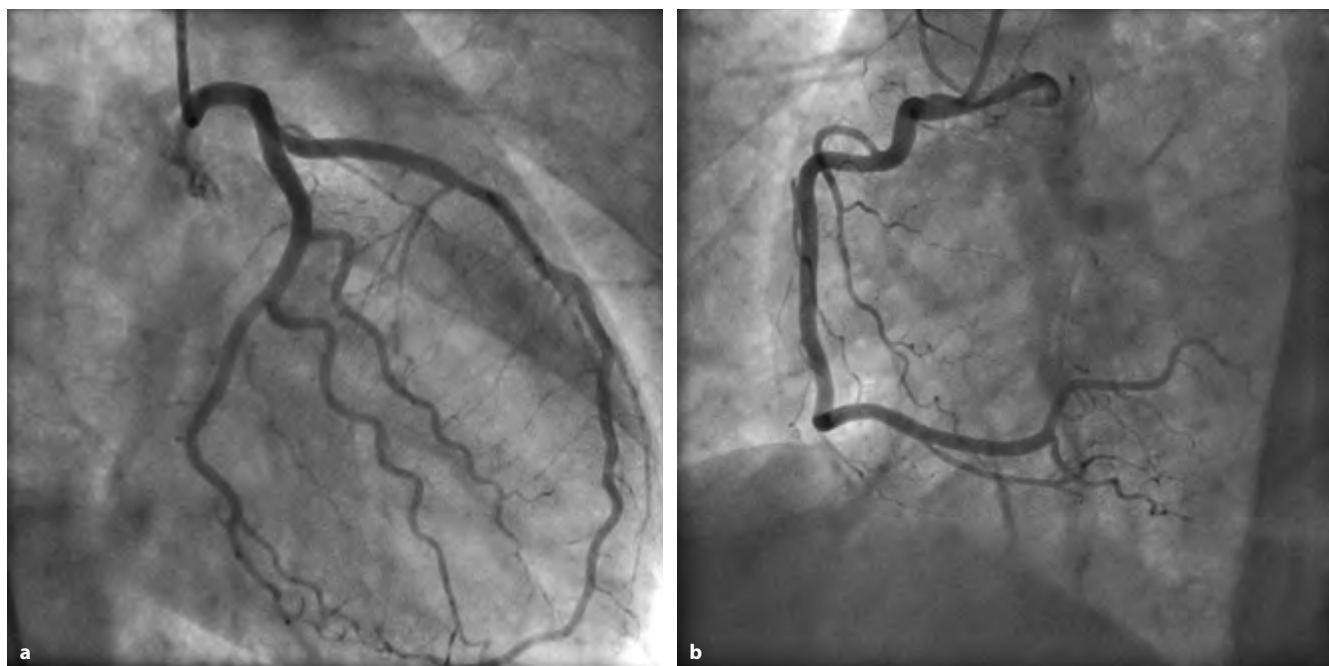
In considerazione di tale quadro clinico, la paziente veniva ricoverata presso l'UO di Cardiologia del nostro Policlinico.

L'elettrocardiogramma eseguito all'arrivo presso il reparto confermava quanto riscontrato in quello precedentemente effettuato al PS (tachicardia sinusale a FC di circa 130 bpm interrotto da frequenti BESV e BEV con sopraslivellamento del tratto ST da V1 a V6), per la persistente dispnea e la saturazione in aria ambiente intorno al 85-86%, veniva inoltre effettuato prelievo arterioso per emogasanalisi (ph: 7,47; satO<sub>2</sub>: 94,6; pCO<sub>2</sub>: 26,6; pO<sub>2</sub>: 58,3; BE: -3,5 mmol/l; HCO<sub>3</sub>: -22,4 mmol/l).

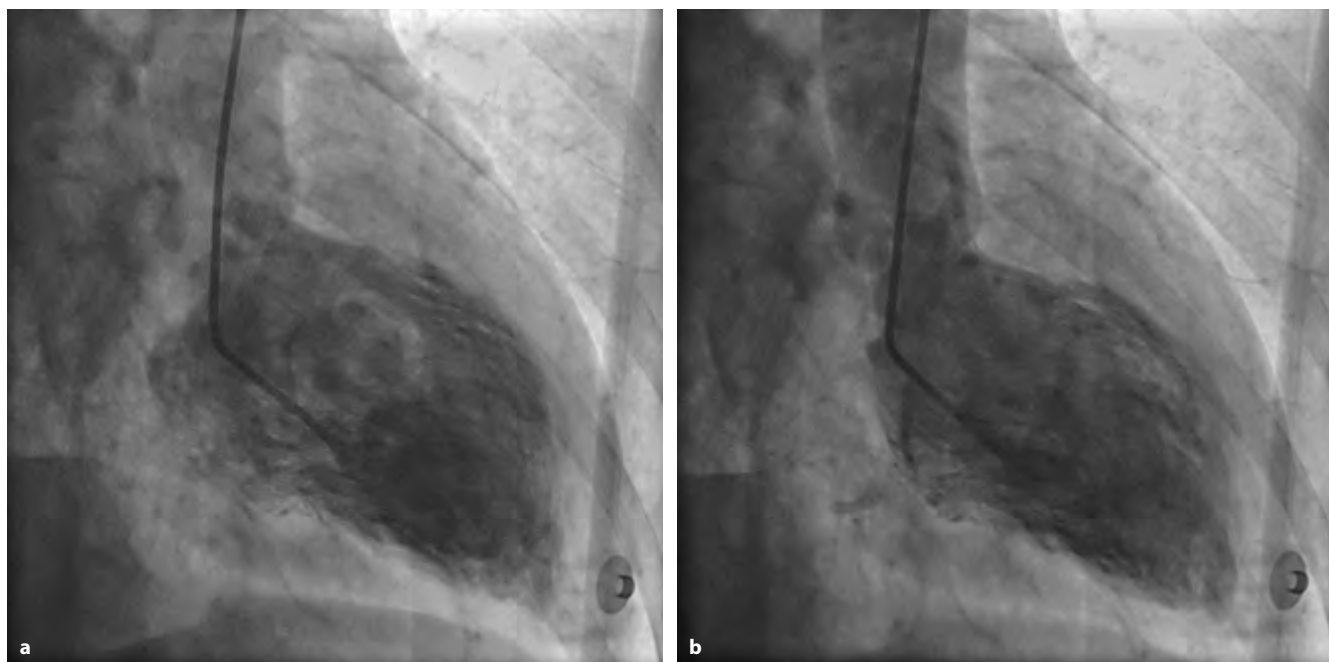
In considerazione della persistenza della sintomatologia della paziente, del rialzo degli indici di necrosi miocardica e del sopraslivellamento del tratto ST in sede anteriore nei tracciati elettrocardiografici eseguiti, previa somministrazione di eparina 5000 UI ev, ASA 250 mg ev, ranitidina 1 fl ev, la paziente veniva accompagnata in sala di Emodinamica (20:30).

La coronarografia evidenziava un albero coronarico indenne da stenosi significative (figura 2). Alla ventricolografia si riscontrava un'ipocinesia diffusa soprattutto a carico dei segmenti inferiore e anteriore, cinesi mantenuta esclusivamente nei segmenti basali posteriore e anteriore (figura 3) e una frazione d'eiezione del 20% circa. Aorta ascendente, arco e primo tratto dell'aorta discendente di regolare calibro. PA 85/55 mmHg, SatO<sub>2</sub> in ossigenoterapia con mascherina facciale a 5 l/min.

La paziente veniva così ricondotta in UTIC dove veniva iniziata infusione di dobutamina a 2,5 γ/kg/min ev e proseguiva ossigenoterapia tramite mascherina facciale a 5 l/min. Si inizia terapia con ASA 100 mg, omeprazolo 20 mg, spironolattone 25 mg, rosuvastatina 20 mg. L'ecocardiografia eseguita immediatamente dopo la coronarografia confermava



**Figura 2** - Coronaria sinistra (a) e destra (b).

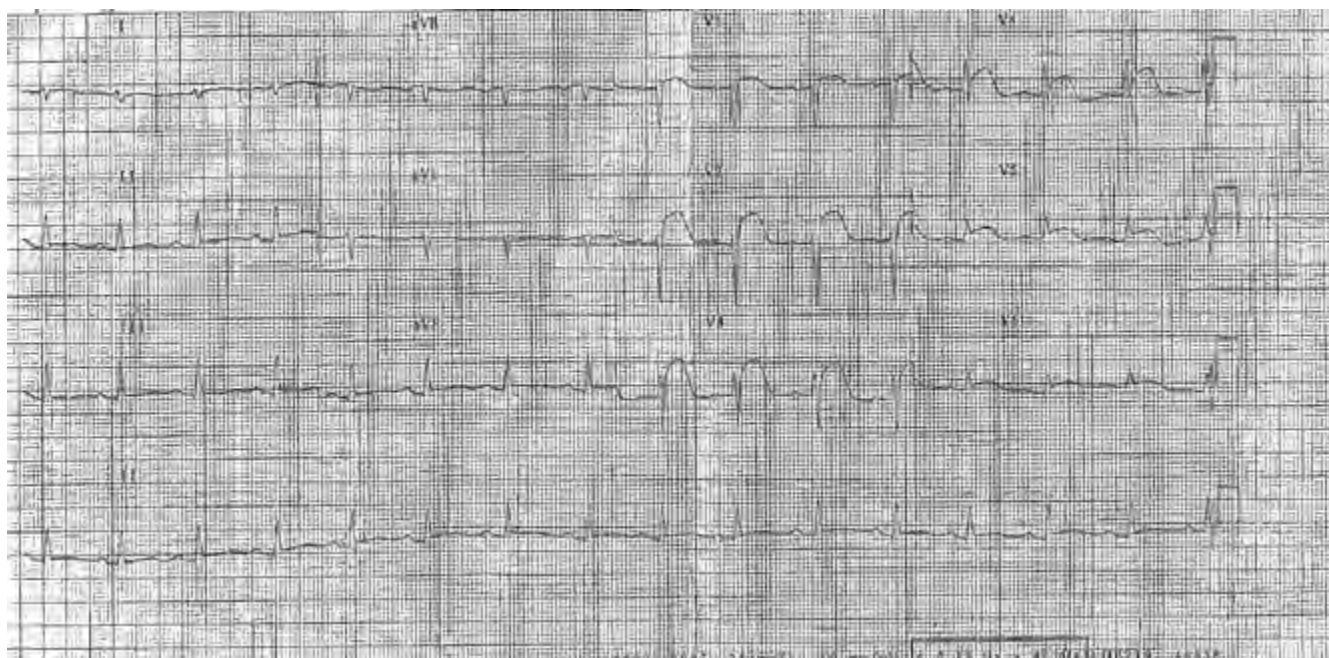


**Figura 3** - Ventricolografia.

la presenza di un'ipocinesia globale con FE del 25%, insufficienza mitralica e tricuspidalica lievi.

Esclusa l'ipotesi iniziale di sindrome coronarica acuta, nel sospetto clinico di embolia polmonare

(sintomatologia dispnoica associata a referto emoganalitico e al riscontro elettrocardiografico di S1Q3T3 e valori di D-dimero HS 2541 ng/ml), s'iniziava infusione continua di eparina sodica a 20 ml/h. È



**Figura 4** - ECG post-coronarovenografia.

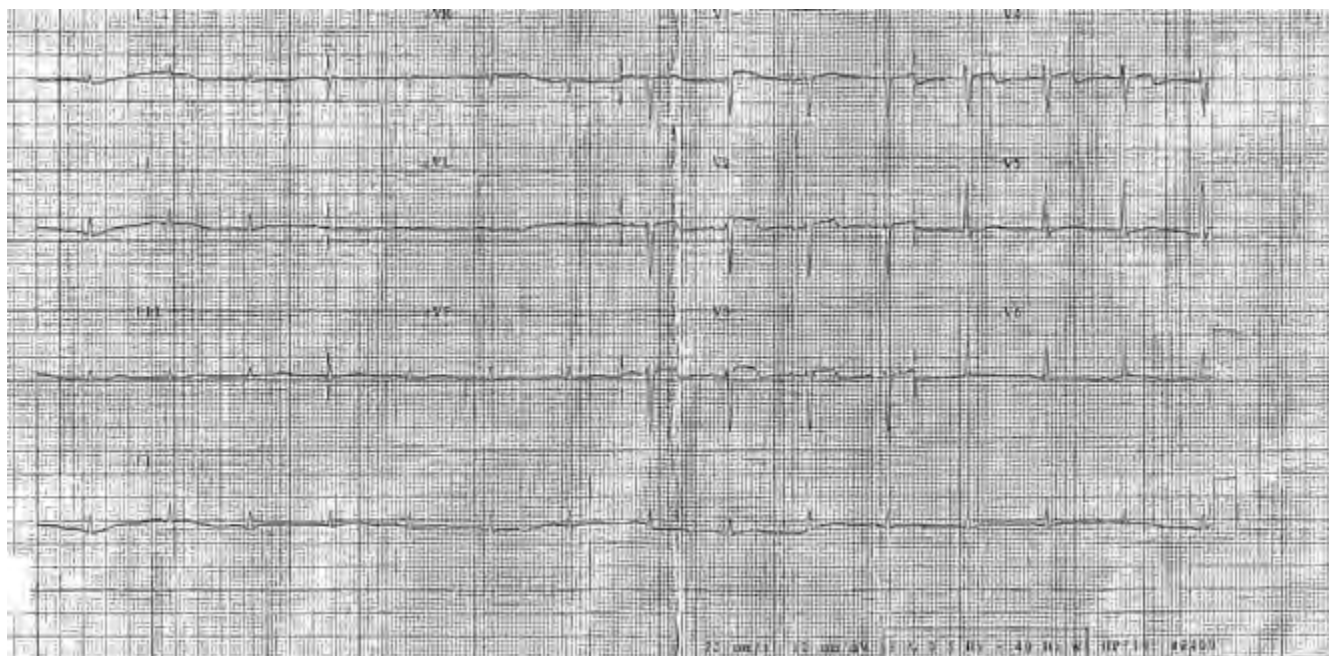
stata poi eseguita TC torace – con e senza mezzo di contrasto – anch'essa negativa (assenza di difetti di riempimento endoluminali a carico delle arterie polmonari e dei loro rami segmentari e subsegmentari). In considerazione del referto della TC polmonare si sospendeva infusione continua di eparina e si ripeteva tracciato elettrocardiografico che mostra la persistenza del tratto ST da V1 a V5 (figura 4).

Veniva effettuata la richiesta per virus noti per miocardite e si prenotava risonanza magnetica cardiaca. Agli esami ematochimici la paziente risultava positiva al virus di Epstein-Barr IgG VCA. Nei successivi giorni di degenza si osservava una progressiva risoluzione del quadro clinico con graduale normalizzazione dei valori pressori (in ragione della quale è stata ridotta e sospesa l'infusione di dobutamina ev), del tracciato elettrocardiografico con rientro del sopraslivellamento ST in sede anteriore (figura 5), degli indici di necrosi miocardica e degli indici di flogosi. Pertanto in decima giornata la paziente è stata dimessa. Al *follow-up* eseguito a un mese, l'ecocardiogramma ha mostrato una normalizzazione della cinesi e della frazione di eiezione. La risonanza magnetica cardiaca ha permesso

di valutare la reversibilità (*conditio sine qua non* della sindrome) delle peculiari alterazioni della cinetica regionale. L'assenza di un accumulo tardivo di gadolinio (*late enhancement*) è stato fondamentale per porre la diagnosi differenziale con l'infarto miocardico acuto<sup>1</sup>. L'assenza di *late enhancement* a distribuzione sottoepicardica e *patchy* ha permesso di escludere la presenza di un quadro infiammatorio tipico della miocardite.

## CONCLUSIONI

Abbiamo presentato il caso di una paziente giunta al PS con un quadro clinico caratterizzato da dispnea, forte agitazione, febbre e dolore toracico. All'ECG eseguito all'arrivo, si è registrata tachicardia sinusale a FC di 140 bpm, interrotta da BESV a cadenza bigemina, sopraslivellamento del segmento ST in V1-V4. Il dosaggio dei *marker* specifici di necrosi miocardica ha evidenziato un valore di cTnI pari a 26 ng/ml, associato a rialzo degli indici di flogosi. In considerazione della sintomatologia persistente, del riscontro elettrocardiografico di sopraslivellamento ST in sede



**Figura 5** - ECG alla dimissione.

anteriore associato alla positività della cTnI, l'ipotesi iniziale ci ha indirizzato verso la diagnosi di sindrome coronarica acuta (STEMI anteriore), in ragione della quale è stata eseguita in urgenza la coronarografia, che non ha evidenziato però lesioni coronariche angiograficamente significative.

La ventricolografia effettuata contestualmente evidenziava una riduzione della funzione di pompa per ipocinesia diffusa, maggiormente a carico dei segmenti anteriori e inferiori, con cinesi mantenuta esclusivamente nei segmenti basali e FE severamente ridotta (20% circa).

La persistente sintomatologia dispnoica associata a ridotta saturazione arteriosa nonostante ossigenoterapia mediante maschera facciale, nonché la presenza all'ECG di un quadro S1Q3T3, unitamente a elevati livelli di D-dimero, hanno fatto avanzare il sospetto clinico di embolia polmonare. Per tale motivo è stata eseguita un'angioTC polmonare, anch'essa risultata negativa.

Le due ipotesi iniziali, avvalorate dalla presentazione clinica della paziente e dai primi approfondimenti strumentali, sono state smentite dalle successive e più approfondite indagini strumentali eseguite (coronarografia e angioTC polmonare).

Sulla scorta dei dati clinico-anamnestici e strumentali raccolti si è posta la necessità di una diagnosi differenziale tra la sindrome di tako-tsubo e la miocardipericardite.

La presenza di pericardite è stata esclusa per: assenza di sfregamenti pericardici, mancanza della tipica evoluzione ecografica sia alla presentazione sia nei giorni successivi e assenza ecocardiografica di segni di versamento pericardico e/o ispessimento dei foglietti pericardici. Tuttavia la positività degli indici di flogosi e al virus di Epstein-Barr IgG VCA ci ha indirizzato a eseguire una RMN cardiaca.

La RMN ha consentito quindi di giungere alla diagnosi definitiva. Essa ha infatti evidenziato l'assenza di edema tessutale e di *late enhancement* a distribuzione sottoepicardica e *patchy*, che ha permesso di escludere la presenza di un quadro infiammatorio tipico della miocardite<sup>2</sup>. Siamo giunti pertanto alla diagnosi di sindrome di tako-tsubo confermata dal fatto che le turbe della cinetica segmentaria (acinesia parete anteriore distale, apice e inferiore con normale cinesi esclusivamente dei segmenti basali, posteriore e anteriore) non erano più presenti all'ecocardiogramma

eseguito al *follow-up* a circa un mese di distanza dalla dimissione della paziente.

La cardiomiopatia tako-tsubo rappresenta una rara sindrome clinica relativamente recente caratterizzata da disfunzione ventricolare sinistra reversibile, dolore toracico, alterazioni del tratto ST, minime alterazioni degli indici di necrosi miocardica, in assenza di anomalie coronariche all'angiografia<sup>3-4</sup>. La diagnosi di cardiomiopatia tako-tsubo è stata da noi effettuata sulla base dei criteri indicati dalla Mayo Clinic<sup>3</sup>: acinesia antero-apicale transitoria, coronarie prive di stenosi critiche all'angiografia, alterazioni elettrocardiografiche compatibili con sindrome coronarica acuta e assenza di traumatismo. L'ECG ha permesso di riconoscere quelle alterazioni della ripolarizzazione che hanno poi innescato l'ulteriore catena di approfondimenti diagnostici, quali ecocardiografia e coronarografia, che hanno portato alla diagnosi. Non esistono linee guida sul trattamento della cardiomiopatia tako-tsubo; nel nostro caso la terapia è stata impostata secondo quanto comunemente si effettua nella sindrome coronarica acuta con eparina ad alto peso molecolare secondo peso corporeo ev, ASA 250 mg ev, ranitidina 50 mg ev. La prognosi è favorevole con una *restituito ad integrum* clinica e strumentale registrabile nella quasi totalità dei pazienti in tempi ragionevolmente brevi, da pochi giorni a due-tre mesi. La mortalità ospedaliera è bassa (circa 1-3%)<sup>5-7</sup>.

È importante sottolineare la peculiarità del quadro clinico di presentazione sopra esposto e caratterizzato dall'insolita presenza di elevati livelli di enzimi miocardio-specifici, presenza di febbre, quadro ventricolografico non del tutto caratteristico (acinesia parete anteriore distale, apice e inferiore con normale cinesi esclusivamente nella porzione antero-basale e postero-basale). Questo caso è un'ulteriore riprova del fatto che la sindrome di tako-tsubo può presentarsi con quadri eterogenei e forme fruste che ne rendono complicata la corretta diagnosi; probabilmente la letteratura ne sottostima la reale incidenza<sup>8</sup>. La diagnosi di cardiomiopatia di tako-tsubo va pertanto tenuta sempre in considerazione in tutti gli scenari clinici di presentazione caratteristici delle sindromi

coronariche acute con sopraslivellamento del tratto ST e coronarie angiograficamente indenni da lesioni, soprattutto in presenza di particolari stress emotivi. Infine nella nostra esperienza, la risonanza magnetica è stata un mezzo diagnostico certamente utile nel processo di diagnosi differenziale della sindrome tako-tsubo. Essa, infatti, è stata in grado di fornire non solo informazioni sull'estensione e sulla reversibilità delle caratteristiche alterazioni della cinetica regionale, ma anche di differenziare la sindrome tako-tsubo da altre condizioni patologiche che hanno una presentazione clinica simile come l'infarto miocardico acuto e la miocardite, condizioni che presentano tipici *pattern* di *late enhancement*. Inoltre, l'assenza di *late enhancement* nella maggior parte dei casi di cardiomiopatia tako-tsubo depone per un buon recupero funzionale<sup>5</sup>.

## Bibliografia

1. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109: 1250-8.
2. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in typical versus atypical forms of the acute apical ballooning syndrome (Tako-tsubo cardiomyopathy). *Int J Cardiol* 2007; 120: 205-11.
3. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systemic review: transient left ventricular apical ballooning, a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858-65.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translation Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
5. Novo S, Akashi Y, Arbustini E, et al. La cardiomiopatia tako-tsubo: documento di consenso. *G Ital Cardiol* 2008; 9: 785-97.
6. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or tako-tsubo cardiomyopathy; a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523-9.
7. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 333-41.
8. Chockalingam A, Mehra A, Dorairajan S, Dellsperger KC. Acute left ventricular dysfunction in the critically ill. *Chest* 2010; 138: 198-207.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Davide Piraino

E-mail: [pirainod@libero.it](mailto:pirainod@libero.it)

# Tako-tsubo ricorrente o cardiomiopatia dilatativa peripartum?

Marianna Fiore, Marinella Pugliesi, Antonino Fiore,  
Riccardo Di Miceli, Salvatore Novo

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

## BACKGROUND

La cardiomiopatia tako-tsubo è una forma di disfunzione sistolica caratterizzata da ipoacinesia dei segmenti medi e apicali del ventricolo sinistro che mima una sindrome coronarica acuta in assenza di alterazioni (stenosi) coronariche significative<sup>1</sup>. Nella maggior parte dei casi la sintomatologia d'esordio è rappresentata da dolore toracico, dispnea e profonda astenia. Le alterazioni elettrocardiografiche più frequenti comprendono sopraslivellamento del tratto ST o inversione delle onde T nelle derivazioni anteriori. L'ecocardiogramma transtoracico evidenzia ipocinesia e dilatazione del ventricolo sinistro localizzata più frequentemente all'apice con ipercinesia dei segmenti basali. La coronarografia con eventuale ventricolografia rimane il *gold standard* per la diagnosi di sindrome tako-tsubo<sup>2</sup>. Secondo i criteri proposti dalla *Mayo Clinic*<sup>3</sup> (tabella 1) per la diagnosi di cardiomiopatia tako-tsubo devono essere escluse malattia coronarica

critica o rottura acuta di placca preesistente, traumi recenti, feocromocitomi, emorragia subaracnoidea, cardiomiopatia ipertrofica.

Sebbene spesso vi sia una compromissione emodinamica o persino uno shock cardiogenico, quasi tutti i pazienti si riprendono completamente entro una-quattro settimane.

## CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

La cardiomiopatia peripartum è una causa rara di cardiomiopatia dilatativa di origine incerta caratterizzata dall'insorgenza di scompenso cardiaco negli ultimi mesi di gravidanza o entro i primi cinque mesi dopo il parto. I criteri diagnostici prevedono in particolare una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro con frazione di eiezione <45%, l'assenza di cause identificabili di scompenso cardiaco e l'assenza di patologia cardiaca nei mesi precedenti la gravidanza.

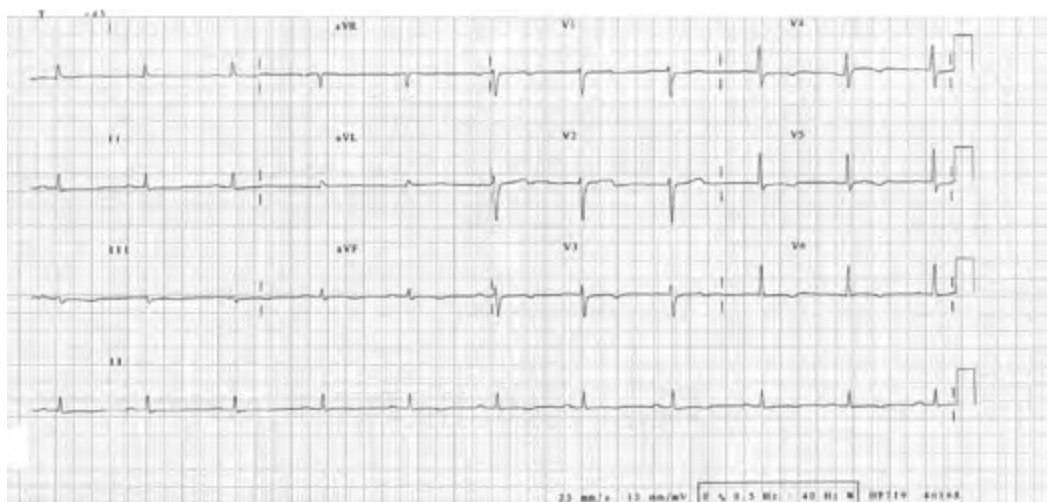
**Tabella 1** - Diagnosi di cardiomiopatia tako-tsubo: criteri diagnostici secondo Bybee e Prasad (Mayo clinic)<sup>3</sup>

- Anomalie della motilità della parete del ventricolo sinistro transitorio che riguarda l'apice e/o i segmenti miocardici medio-apicali con anomalie della motilità di parete che si estende oltre la distribuzione di una singola arteria coronaria epicardica
- Assenza di patologia ostruttiva delle arterie coronariche epicardiche che possa essere responsabile delle anomalie della motilità della parete
- Anomalie all'ECG, come transitorio sopraslivellamento del segmento ST e/o inversione diffusa dell'onda T associata a un moderato incremento della troponina
- Assenza di una diagnosi confermata di feocromocitoma e miocardite

L'incidenza di questa patologia negli Stati Uniti è di 1:1300- 1:15000 nascite, in Giappone 1:6000, 1:1000 nel SudAfrica e 1:350-1:400 ad Haiti. La mortalità avviene per lo più per scompenso cardiaco, aritmia, tromboembolismo ed è – a due anni – di circa il 3,3%-15,9% negli Stati Uniti, il 28% nel SudAfrica, 15% ad Haiti<sup>4-9</sup>. La causa certa di questa patologia è sconosciuta, sebbene siano state proposte diverse eziologie come bassi livelli di selenio, diverse infezioni virali, un'anormale risposta autoimmunitaria, apoptosi, alterazioni nel microcircolo cardiaco e miocarditi<sup>10-11</sup>. Fattori di rischio per la cardiomiopatia peripartum sono l'età materna avanzata, la multiparità e l'eclampsia<sup>12</sup>. Diversi studi hanno suggerito che nel 6% circa delle pazienti affette da cardiomiopatia peripartum la causa sia genetica. In termini fisiopatologici sta emergendo il seguente scenario: ci sarebbe un'interazione tra lo stato gravidico e la genetica, nel senso che lo stress ossidativo peripartum/postpartum in una donna geneticamente predisposta porterebbe al manifestarsi di una cardiomiopatia dilatativa conclamata, anche se questo spiegherebbe, come detto, solo una piccola parte delle cardiomiopatie peripartum<sup>12-13</sup>. La prognosi è strettamente correlata al grado di disfunzione ventricolare sinistra iniziale: una FE <27% predice persistenza di disfunzione, al contrario, una FE >27% è un predittore di ripristino funzionale del ventricolo sinistro che generalmente si verifica entro sei mesi dall'esordio, in alcuni rari casi nell'arco di due anni.

## PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO

Una donna di 34 anni riferiva dolore e oppressione retrosternale che regrediva spontaneamente dopo circa dieci minuti in seguito a intenso stress emotivo correlato a parto cesareo avvenuto tre giorni prima. Per tale ragione veniva ricoverata presso il Dipartimento di Cardiologia ove veniva eseguito un elettrocardiogramma che mostrava – rispetto a quello eseguito prima dell'intervento per parto cesareo – onde T positive alte a branche simmetriche in II, III e aVF come da ischemia miocardica inferiore e in V3-V6 come da ischemia miocardica apicale e laterale; onde T negative in I e aVL (alterazioni reciproche). In considerazione del referto ECG veniva eseguito ecocardiogramma che mostrava ipocinesia del SIV, di parete anteriore e di parete laterale intermedi più marcata distalmente, presenza di falsa corda tra parete anteriore e laterale, onda E/A <1. Gli enzimi di necrosi miocardica mostravano un aumento della CPK-MB (28 U/l) e della CPK totale (254U/l). Gli enzimi di citolisi epatica mostravano un aumento di GOT (55 UI/l), GPT (83 UI/l), fosfatasi alcalina (632 U/l), gamma-glutamyl transferasi (73 UI/l). Dopo alcuni giorni la paziente veniva dimessa dietro sua sollecitazione. Una settimana dopo la dimissione, la paziente eseguiva tomoscintigrafia miocardica che mostrava assenza di difetti perfusivi.

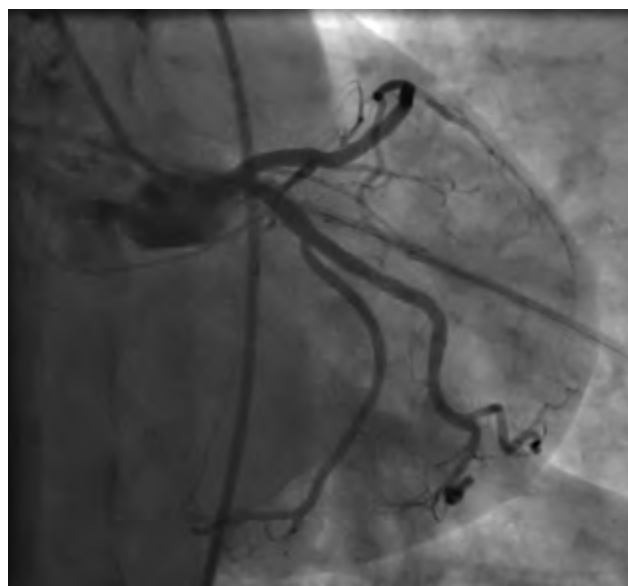


**Figura 1** - Dall'elettrocardiogramma si evidenziano onde T negative in I, II, aVF e V2-V6.



**Figura 2** - Funzione sistolica ridotta (FE 29%).

Al controllo effettuato dopo un anno, il test da sforzo e l'ecocardiogramma erano nella norma; l'ECG mostrava anomalie aspecifiche. Dopo un anno dal controllo la paziente si recava al Pronto Soccorso per comparsa di dolore toracico intermittente di breve durata (minuti) autorisolventesi, in seguito a stress emozionale legato a un lutto familiare; riferiva inoltre facile faticabilità e dispnea per lieve sforzo. L'elettrocardiogramma eseguito mostrava onde T negative in I, II, aVF e V2-V6 come da ischemia inferolaterale e apicale (figura 1). L'ecocardiogramma evidenziava ipocinesia del SIV medio-apicale, dell'apice e della parete anteriore, ipercinesia inferiore e latero-basale. La funzione sistolica era ridotta (FE 29%) (figura 2). Si riscontrava inoltre piccolo versamento pericardico lungo la parete libera del ventricolo destro infero-diaframmatico. Gli enzimi cardiaci erano negativi. Gli enzimi di citolisi epatica mostravano un aumento della GPT (210 UI/l), gamma-glutamyl trasferasi (89 UI/l), fosfatasi alcalina (72 UI/l). Durante la degenza migliorava la funzione sistolica e la cinesi del ventricolo sinistro. Alla dimissione la paziente non era più dispnoica, ma il dolore non era del tutto regredito. L'elettrocardiogramma era sostanzialmente invariato rispetto all'ingresso. L'ecocardiogramma mostrava sfumata ipocinesia del SIV posteroapicale, funzione sistolica lievemente ridotta (FE 50%) e riassorbimento quasi completo dello scollamento pericardico. La diagnosi di dimissione in considerazione del precedente ricovero, dei reperti



**Figura 3** - Nella coronarografia si evidenziano le arterie coronarie pervie.

elettrocardiografici, ecocardiografici e della presenza di coronarografia assolutamente normale che mostrava arterie coronarie pervie (figura 3), è stata di possibile doppia *tako-tsubo like cardiomyopathy*.

## CONCLUSIONI

Pur rimanendo sconosciuta l'eziologia dell'alterata cinesi presente nella cardiomiopatia tako-tsubo, diversi meccanismi fisiopatologici sono stati proposti: danno epicardico multivasale coronarico, alterazioni del microcircolo coronarico, cardiotossicità catecolaminergica e *stunning* neurogenico. Il motivo per cui lo *stunning* miocardico è localizzato preferenzialmente all'apice del ventricolo sinistro potrebbe essere correlato a una maggiore densità di recettori adrenergici in questo rispetto alla base; ciò potrebbe spiegare la correlazione della cardiomiopatia tako-tsubo a stress psicofisici acuti come nel caso da noi riportato. Ciò che inoltre risulta particolarmente interessante dalla valutazione del caso da noi riportato è la possibilità di una cardiomiopatia tako-tsubo ricorrente. L'aumentato rischio di ricorrenza della patologia in coloro i quali si

è già presentata impone al clinico un attento *follow-up* dei pazienti e la possibilità di instaurare un supporto terapeutico precoce al fine di preservare la funzione sistolica del ventricolo sinistro.

Il caso riportato va, tuttavia, considerato in diagnosi differenziale con la cardiomiopatia peripartum. Infatti, la comparsa della sintomatologia tre giorni dopo il parto cesareo, l'anamnesi negativa per malattie cardiovascolari, la FE <45% e l'assenza di cause identificabili di scompenso potrebbero insidiare il sospetto di cardiomiopatia dilatativa postpartum.

## Bibliografia

1. Richard C. Stress-related cardiomyopathies. *Ann Intensive Care* 2011; 1(1): 39.
2. Novo S, Akashi Y, Arbustini, et al. Tako-tsubo Cardiomyopathy: a Consensus document. *G Ital Cardiol* 2008; 9: 785-97.
3. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation* 2008; 118: 397-409.
4. Modi KA, Illum S, Jariatul K, Caldito G, Reddy PC. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 171-5.
5. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 1602-6.
6. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 302-4.
7. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, et al. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1303-8.
8. Sliwa K, Forster O, Tibazarwa K, et al. Long-term outcome of Peripartum cardiomyopathy in a population with high seropositivity for Human Immunodeficiency Virus. *Int J Cardiol* 2011; 147: 202-8.
9. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-I. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 701-5.
10. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 173-9.
11. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet.* 2006; 368: 687- 93.
12. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 2169-75.
13. Morales A, Painter T, Li R, et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 2176-82.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Marianna Fiore  
Via B. Ricasoli 1  
91022 Castelvetro (TP)  
Tel.: 3201637483  
Fax: 0924 89284  
E-mail: mariannafiore86@hotmail.it

# Aneurisma cerebrale e mixoma atriale

Alessandra Giamundo<sup>1</sup>, Maria Angela Losi<sup>1</sup>, Carlo Di Nardo<sup>1</sup>, Ilaria Ronga<sup>1</sup>,  
Vittorio Smarrazzo<sup>1</sup>, Vincenzo Brescia Morra<sup>2</sup>, Mario Quarantelli<sup>3</sup>,  
Barbara Carotenuto<sup>4</sup>, Sandro Betocchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli

<sup>3</sup>Istituto di Biostruttura e Bioimmagini, CNR, Dipartimento di Diagnostica per immagini, Università degli Studi "Federico II", Napoli

<sup>4</sup>Dipartimento di Diagnostica per immagini, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Viene riportato il caso clinico di una donna di 51 anni, giunta al nostro laboratorio di ecocardiografia a seguito di due eventi sincopali. La paziente veniva regolarmente seguita presso il Dipartimento di Neurologia della nostra Università perché affetta da sclerosi multipla. A seguito di un peggioramento della sintomatologia neurologica, la paziente aveva eseguito un'angioRMC (risonanza magnetica cerebrale) che mostrava la presenza di un aneurisma del tronco basilare, non presente a una RMC di circa 9 anni prima (figura 1a).

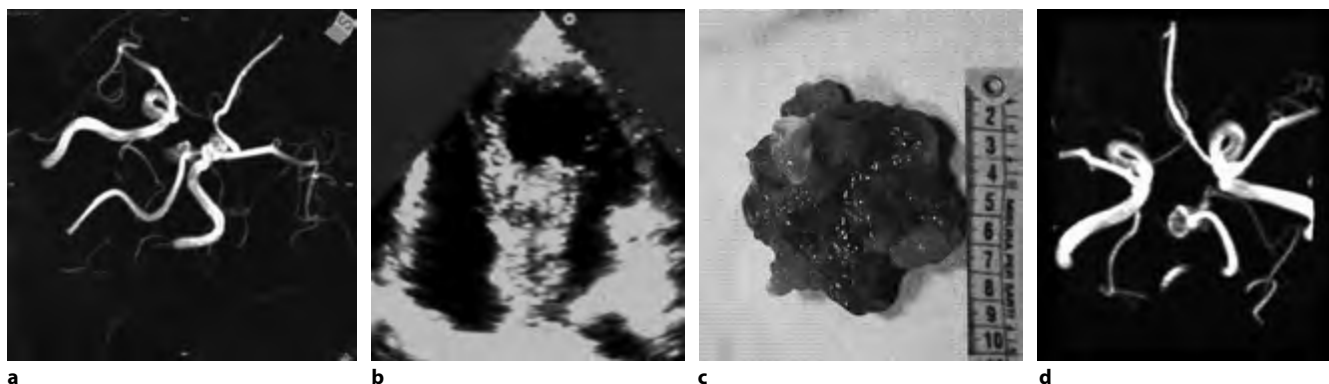
L'ecocardiogramma transtoracico evidenziava la presenza di un voluminoso mixoma atriale (figura 1b). La paziente veniva quindi trasferita presso il Dipartimento di Cardiocirurgia per essere sottoposta

a intervento chirurgico di asportazione della neoformazione cardiaca (figura 1c).

Durante il periodo di *follow-up* post-chirurgico, non si verificavano né peggioramento del quadro clinico neurologico, né nuovi episodi sincopali, e all'angioRMC di controllo, eseguita a un anno dall'intervento, si documentava assenza di ulteriori neoformazioni aneurismatiche e aumento di volume dell'aneurisma del tronco basilare (figura 1d).

## DISCUSSIONE

Gli aneurismi cerebrali possono essere primitivi o secondari. I primitivi sono congeniti e derivano da



**Figura 1** - AngioRMC che mostra l'aneurisma del tronco basilare (a); mixoma atriale visualizzato all'ecocardiografia (b); mixoma atriale asportato chirurgicamente (c); angioRMC effettuata durante il follow-up, che dimostra assenza di ulteriori neoformazioni aneurismatiche e l'aumento delle dimensioni dell'aneurisma del tronco basilare (d).

una debolezza intrinseca della parete vasale, mentre quelli secondari sono conseguenza di patologie quali l'aterosclerosi e l'ipertensione o di eventi embolici, infettivi o traumatici<sup>1-2</sup>.

Il mixoma atriale è il più comune tumore cardiaco; esso si può manifestare con un'ampia gamma di sintomi dovuti a tre differenti meccanismi: ostruzione cardiaca, sintomi costituzionali ed embolizzazione sistemica. La sintomatologia risultante dall'ostruzione cardiaca è rappresentata da insufficienza mitralica, insufficienza ventricolare e sincope<sup>3-4</sup>. I sintomi costituzionali, quali febbre, astenia, mialgia o fenomeno di Raynaud, sono verosimilmente causati dalla secrezione tumorale di IL-6<sup>3-4</sup>. L'embolizzazione sistemica, in particolare quella cerebrale, determina la comparsa di attacchi ischemici transitori, ictus, convulsioni<sup>3-4</sup>, e multipli infarti sottocorticali responsabili, a lungo termine, di demenza progressiva<sup>2</sup>; inoltre, il progressivo indebolimento della parete dei piccoli vasi, conseguente alla deposizione di tessuto tumorale in essi, può rendersi responsabile della comparsa di emorragie intracerebrali o subaracnoidee<sup>5</sup>, mentre l'infiltrazione della parete dei vasi cerebrali di grosso calibro può determinare la comparsa di formazioni aneurismatiche nei siti di occlusione<sup>6</sup>. A testimonianza di ciò, vi è l'evidenza, all'analisi microscopica della parete vasale degli aneurismi cerebrali in pazienti con mixoma atriale, di alterazioni istologiche – quali presenza di tessuto mixomatoso e proliferazione intimale associate a frammentazione della lamina elastica interna – responsabile di un progressivo indebolimento della parete vasale e formazione dell'aneurisma.

Nel presente caso clinico, la coesistenza di aneurisma del tronco basilare all'angioRMC, di episodi

sincopali e di mixoma atriale, porta a ipotizzare un'associazione tra questi fenomeni. Quest'ipotesi è rafforzata dal *follow-up* clinico e strumentale della paziente che ha dimostrato come la rimozione chirurgica del mixoma abbia prevenuto sia nuovi episodi sincopali sia nuove formazioni aneurismatiche, come peraltro Stoane et al.<sup>7</sup> avevano già precedentemente segnalato.

## Bibliografia

1. Olmsted WW, McGee TP. The pathogenesis of peripheral aneurysms of the central nervous system: a subject review from the AFIP. *Radiology* 1977; 123: 661-6.
2. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 1976; 54: 541-53.
3. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma: a series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 159-72.
4. St John Sutton MG, Mercier LA, Giuliani ER, Lie JT. Atrial myxomas: a review of clinical experience in 40 patients. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 371-6.
5. Burton C, Johnston J. Multiple cerebral aneurysms and cardiac myxoma. *N Engl J Med* 1970; 282: 35-6.
6. Attum AA, Johnson GS, Masri Z, Girardet R, Lansing AM. Malignant clinical behavior of cardiac myxomas and 'myxoid imitators'. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 217-22.
7. Stoane L, Allen JH, Collins HA. Radiologic observations in cerebral embolization from left heart myxoma. *Radiology* 1966; 87: 262-6.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Maria Angela Losi  
Dipartimento di Medicina clinica,  
Scienze cardiovascolari ed immunologiche  
Università degli Studi "Federico II"  
Via S. Pansini 5  
80131 Napoli  
Tel.: 081 7462232  
E-mail: losi@unina.it

# Team dedicato alla prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria

*Team dedicated to primary and secondary cardiovascular prevention*

Maria Maddalena De Francesco<sup>1</sup>, Lucia Bolettieri<sup>2</sup>, Francesco Paolo Calciano<sup>3</sup>,  
Antonio Cardinale<sup>4</sup>, Damiano Cardinale<sup>5</sup>, Raffaella Scalcione<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Cardiologa, <sup>2</sup>Presidente Associazione Amici del Cuore Grassano,

<sup>3</sup>Responsabile medico Associazione Amici del Cuore Grassano, <sup>4</sup>Responsabile UO Angiologia, Ospedale "Madonna delle Grazie", Matera, <sup>5</sup>Laureando in medicina, <sup>6</sup>Infermiera, UO Angiologia, Ospedale "Madonna delle Grazie", Matera

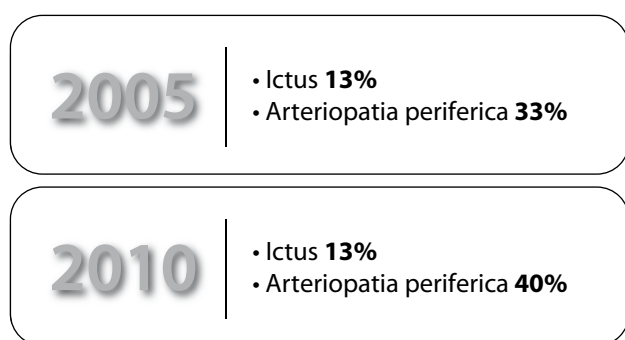
Dall'analisi dei dati di uno studio ambulatoriale sulla cardiopatia ischemica, condotto presso l'Unità operativa di Cardiologia dell'Ospedale "Madonna delle Grazie" di Matera, relativi ai ricoveri per cardiopatia ischemica negli anni 2005 e 2010, si evidenzia un'incidenza di complicanze per quel che attiene l'ictus cerebrale e le arteriopatie periferiche pari a circa il 50% (13% per l'ictus, 33% per l'arteriopatia periferica nel 2005; 13% per l'ictus, 40% per le arteriopatie periferiche nel 2010; figura 1).

Un dato in parte atteso, poiché lo studio è rivolto a pazienti affetti da coronaropatia, quindi con danno grave a livello del circolo arterioso. Il dato delle complicanze a distanza è espressivo perché mostra come queste complicanze si manifestino anche in pazienti in politerapia per la patologia di base, terapie che

prevedono, per alcune molecole, effetti pleiotropici positivi sulle pareti vasali.

Si potrebbe postulare che occorre agire non solo sulla terapia farmacologica, dove si è in linea con le conoscenze acquisite a oggi, ma porre uno sforzo supplementare sul tema dello stile di vita, mettendo in atto vari interventi, a livello culturale e d'informazione generale, partendo dal presupposto oramai acquisito che la prevenzione cardiovascolare deve iniziare dal concepimento e che è un processo dinamico da portare avanti per tutta la vita. Responsabilizzare maggiormente la famiglia *in primis*, poi scuola, informazione per i cittadini, per chi opera nella scuola, nell'ambito del comparto sanità. Una gestione diversa della sanità che preveda un approccio marcato sui temi educazionali sullo stile di vita e ai controlli dei parametri su quest'aspetto.

Per favorire questo approccio è utile una preparazione durante il Corso di laurea in Medicina anche sui temi relativi allo stile di vita da una parte, dall'altra un'organizzazione della gestione e dei rapporti con i pazienti diversa, tesa a ricercare e controllare nel tempo i parametri che possono fungere da allarme per lo stile di vita (informazioni sulle abitudini voluttuarie, fumo, alcol; misurazione della circonferenza addominale, del BMI e, nei bambini, dell'IRC, indice di rischio cardiovascolare). Dedicare tempo a un percorso che si proponga d'informare il paziente, motivarlo ad agire sulle sue abitudini, consegnare materiale divulgativo



**Figura 1** - Complicanze rilevate negli anni 2005 e 2010 relative ai ricoveri per cardiopatia ischemica.

dedicato e sottoporlo a controllo periodico. Cambiare l'approccio negli studi medici a livello della medicina generale, territoriale e ospedaliera. Cambio radicale, con carichi di lavoro che devono necessariamente riflettere questa nuova impostazione, dedicando più tempo. Tuttavia, dal momento che non si può dilatare il tempo all'infinito, è necessario un utilizzo razionale, liberando medici e infermieri da un carico – oggi eccessivo – dell'aspetto burocratico, per recuperare tempo per la clinica, l'informazione, il controllo dei fattori di rischio. Investire in questo. Problema risorse? Falso problema. Se si analizza nell'immediato, l'investimento potrebbe (ma occorre analizzare questo aspetto alla luce dell'uso razionale delle risorse) sembrare solo un costo aggiuntivo. Guardando un po' più in là nello spazio temporale, ci si potrebbe chiedere quale sia il costo delle complicanze, un ictus, un'arteriopatia periferica, per citarne due, in tema di costi diagnostici, terapeutici, chirurgici, riabilitativi; e ancora costi sociali relativi spesso all'invalidità conseguente a queste patologie. Essenziale andare oltre l'immediato. Paghiamo spesso costi eccessivi in medicina per l'impossibilità di una programmazione nel tempo. Il Ministro della salute ha una durata temporale non lunga, tra l'altro le riforme difficilmente sono condivise, per cui chi subentra spesso ritiene di caratterizzarsi operando cambiamenti sostanziali. Lo stesso dicasi a livello periferico. I manager sono spesso vincolati alla politica, questo non va bene. Vi deve essere la possibilità di sceglierli a livello nazionale da una graduatoria che preveda come unico criterio quello meritocratico. Il loro incarico deve essere tale da poter dar loro la possibilità di poter operare lungo una direttiva non breve: devono essere assunti su programmi chiari in tema di uso razionale delle risorse, controllo della spesa, coniugando qualità della stessa con i costi, razionalizzazione dell'offerta di salute in linea con gli obiettivi nazionali e in una situazione in cui le tecnologie avanzate abbiano caratteristiche tali da coniugare bacino d'utenza con richiesta delle prestazioni, favorire la congruità delle richieste con una stretta sinergia con i medici di famiglia e gli specialisti. In quest'ambito abbandonare il rapporto di convenzione oggi in vigore e modificarlo in rapporto di dipendenza al pari degli

ospedalieri rappresenterebbe un passaggio importante, perché favorirebbe un rapporto più corretto, meno vincolante da richieste improprie, per i medici e questo favorirebbe la realizzazione degli obiettivi nazionali e locali. La visita cardiologica deve rappresentare un controllo completo che contempli la valutazione clinica del paziente, lo studio strumentale richiesto e individualizzato, l'analisi e la misurazione degli elementi che rientrano nello stile di vita (età, sesso, peso, altezza, circonferenza addominale, BMI, per i ragazzi indice di rischio addominale, abitudini voluttuarie, fumo e alcol *in primis*; per la donna valutazione della situazione ormonale specifica, mestruazioni, menopausa; controllo delle terapie non solo cardiologiche e delle possibili interazioni). Al termine presentare ai pazienti informazioni sullo stato di salute, spiegare le motivazioni di una terapia o di un cambio terapeutico, gli eventuali controlli di laboratorio, strumentali e/o consulti richiesti; dare indicazioni comportamentali sullo stile di vita (alimentazione, attività fisica, fumo, alcol). Motivarli a condividere un percorso, gli obiettivi da raggiungere, con eventuali tappe intermedie, programmando verifiche periodiche, anche con l'ausilio del telefono e della telemedicina (dall'inviare semplicemente i risultati degli esami tramite fax o posta elettronica per esempio). Se il caso invitare anche i familiari per un controllo preventivo. Occorre affiancare all'ambulatorio cardiologico tradizionale un team che si occupi della prevenzione primaria e secondaria, in stretto rapporto con i cardiologi, formato da personale – sia medico sia infermieristico – motivato (utile inserire nel team il medico di medicina generale, per favorire una valutazione globale del paziente; nel team potrebbero rientrare anche persone motivate e preparate provenienti dal mondo del volontariato).

In allegato uno schema di prevenzione primaria rivolto ai bambini e ai ragazzi da 6 a 18 anni, proposto dall'associazione "Amici del Cuore" di Grassano, per ricercare precocemente *marker* di iniziale danno d'organo cardiovascolare (IMT tramite metodica ecoDoppler per coloro che presentano anomalie significative di uno o più dei parametri indicati). Il progetto prevede l'analisi della familiarità positiva per coronaropatie, malattie vascolari periferiche, dislipidemie, diabete;

controllo di alcuni parametri anagrafici e antropometrici (peso, altezza, circonferenza addominale, indice di rischio cardiovascolare, BMI, pressione arteriosa), esami ematochimici per colesterolo totale e glucosio.

Laddove siano riscontrati parametri anomali, viene inviata al medico di medicina generale un'indicazione a un completamento diagnostico. In caso di presenza di

valori anomali prevedere d'intesa con lo specialista la misurazione con metodica ecoDoppler dello spessore intima media delle carotidi (IMT), esame che potrebbe evidenziare in modo precoce un *marker* di rischio cardiovascolare. Al termine consegnare una valutazione finale con indicazioni, se il caso, per altri controlli specialistici, diagnostici ed eventualmente terapeutici.

## ALLEGATO 1



### SCREENING STILE DI VITA E PREVENZIONE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

#### Familiarità positiva per:

- ( ) cardiopatia ischemica (infarto del miocardio, angina pectoris, SCA, morte improvvisa)
- ( ) cerebrovasculopatie acute (ictus, TIA)
- ( ) vasculopatie arteriose
- ( ) diabete
- ( ) dislipidemia familiare (presenza di almeno due familiari di I grado con dislipidemia)

Età \_\_\_\_\_ (in anni compiuti a oggi) Sesso **M** ( ) **F** ( )

Peso kg \_\_\_\_\_ Altezza cm \_\_\_\_\_ BMI \_\_\_\_\_ IRC \_\_\_\_\_

Circonferenza addominale cm \_\_\_\_\_ P.A. \_\_\_\_\_ mmHg

Conosci il tuo valore di colesterolemia? **SÌ** ( ) **NO** ( )

Colesterolo totale \_\_\_\_\_ mg/dl data controllo: \_\_\_\_\_

Glucosio \_\_\_\_\_ mg/dl

IMT carotideo \_\_\_\_\_ mm Ospedale \_\_\_\_\_

Valutazione finale: \_\_\_\_\_

Consigli: \_\_\_\_\_

# Un'aritmia..."ritmica": qual è il meccanismo?

*A "rhythmic arrhythmia": what is the mechanism?*

Vincenzo Carbone<sup>1</sup>, Alessia De Fortuna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ARCA Campania, Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS.

<sup>2</sup>Università degli Studi "Federico II", Napoli

Viene riportato il caso di una donna di 67 anni, giunta alla nostra osservazione per una storia d'ipertensione arteriosa e di "aritmia da fibrillazione atriale". Il trattamento a quell'epoca attuato comprendeva: ramipril, furosemide, digossina, ASA, amiodarone.

L'esame clinico documentava un'attività cardiaca costantemente alloritmica, con prevalente distribuzione bigemina dei battiti.

L'elettrocardiogramma riportato nella figura 1 (strisce non simultanee delle derivazioni II, III, aVF e V1), tratto dalla registrazione eseguita all'atto della prima valutazione, sembra a prima vista suggerire, specie nelle derivazioni periferiche, una fibrillazione atriale. L'osservazione della striscia di V1, tuttavia, pone in evidenza una chiara attività atriale organizzata, espressa da deflessioni monomorfe che si succedono con cicli di durata costante (250 ms), riferibile a un flutter atriale con frequenza pari a 240 depolarizzazioni/minuto. La figura 2 illustra un dettaglio di V1 con la segnalazione delle onde F visibili (cerchi pieni) e di quelle "nascoste" nei complessi QRS (cerchi vuoti). Il basso voltaggio delle onde F nelle derivazioni inferiori non consente di inquadrare la tipologia elettrofisiologica/elettrocardiografica del flutter in una forma specifica nell'ambito delle tre varianti descritte in letteratura (flutter atriale tipico comune; flutter atriale tipico non comune; flutter atriale atipico)<sup>1</sup>. A differenza di quanto solitamente si osserva in presenza di un flutter atriale, in questo ECG gli intervalli R-R non sono costanti, ma è presente un evidente raggruppamento bigemino (cioè, a due a due) dei complessi QRS. I cicli ventricolari,

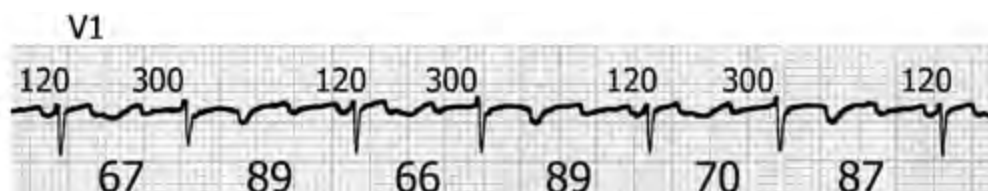
infatti, mostrano una regolare alternanza di durata tra 870-890 ms e 660-700 ms (figura 3). In altri termini, il ritmo ventricolare esibisce una variabilità del tutto prevedibile, manifestando un comportamento "regolarmente irregolare". Solo nella parte centrale della striscia di V1 questa distribuzione bigemina diviene transitoriamente trigemina, a causa dell'iscrizione di due cicli ventricolari brevi in successione (il 7° e l'8° intervallo R-R, che misurano 650 ms circa), dopodiché l'alternanza ciclo lungo-ciclo breve riprende. L'analisi del rapporto tra attività atriale e attività ventricolare chiarisce che l'organizzazione bigemina dei complessi QRS è la conseguenza di un rapporto di conduzione atrioventricolare alternante tra 2:1 e 4:1. All'interno dei cicli R-R lunghi, infatti, è possibile identificare tre impulsi atriali consecutivi non condotti, il primo dei quali è quasi sempre coincidente con il QRS, dal quale risulta "occultato" (figura 2). L'osservazione della figura 3 rivela anche che gli intervalli F-R del flutter non sono costanti, ma si prolungano passando dal primo al secondo impulso condotto di due successive sequenze di conduzione: la prima onda F si associa a un F-R di 120 ms, mentre l'F-R seguente misura 300 ms. Il fenomeno si ripropone sistematicamente a ogni sequenza, sicché i complessi che chiudono i cicli lunghi sono preceduti da un intervallo F-R breve (120 ms), mentre quelli che chiudono i cicli brevi sono preceduti da un intervallo F-R prolungato (300 ms). Il prolungamento progressivo degli intervalli F-R in due impulsi condotti consecutivi suggerisce l'intervento del fenomeno di Wenckebach.



**Figura 1** - Strisce non simultanee delle derivazioni II, III, aVF e V1.



**Figura 2** - Dettaglio della striscia della derivazione V1. I cerchi pieni indicano le onde F manifeste; i cerchi vuoti segnalano le onde F non direttamente visibili perché "nascoste" nei complessi QRS.

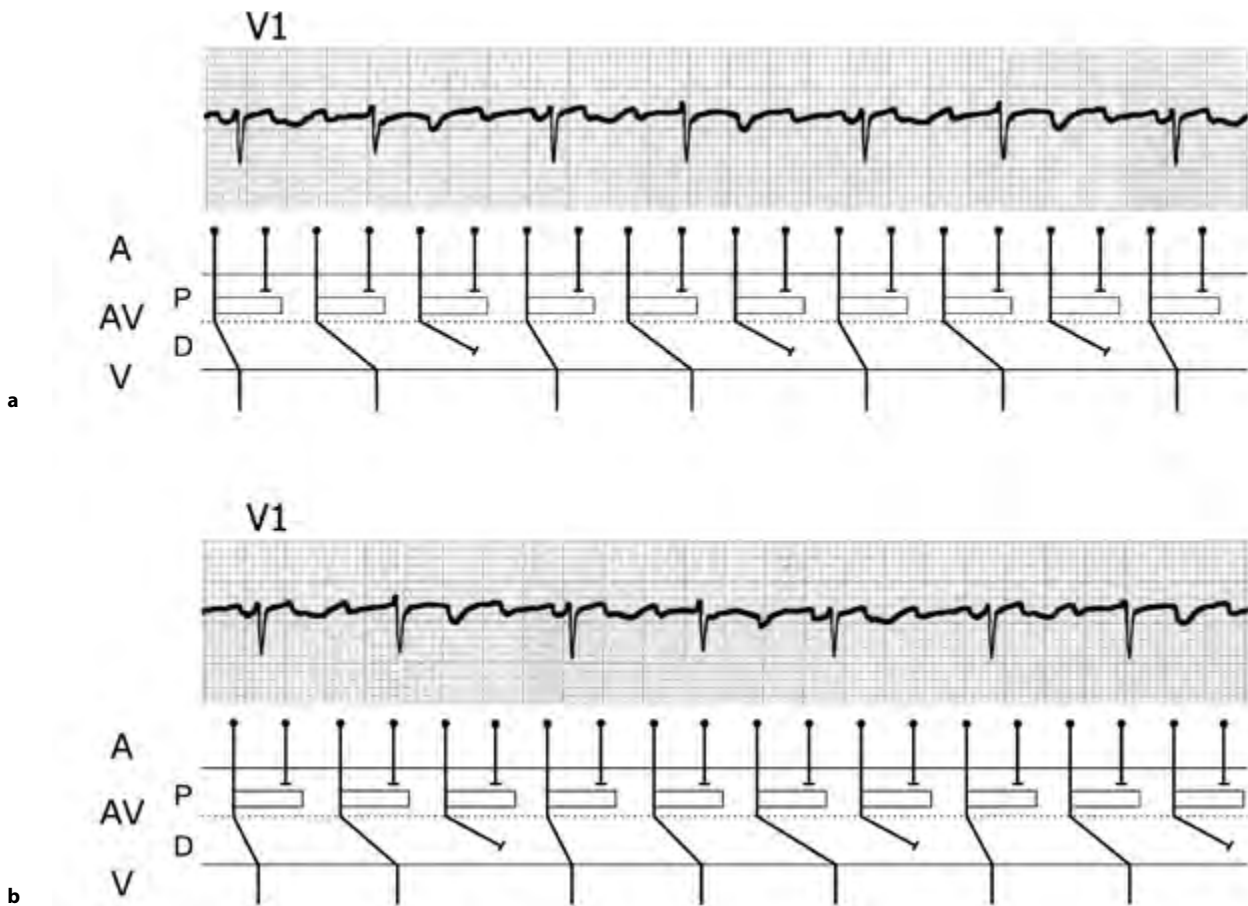


**Figura 3** - Dettaglio della registrazione in V1. Gli intervalli F-R ed R-R sono espressi in centesimi di secondo. Spiegazioni nel testo.

Ma come si concilia un blocco A-V tipo Wenckebach con l'indiscutibile presenza di un blocco A-V 2:1?

Il meccanismo elettrogenetico alla base del peculiare comportamento della conduzione A-V nel caso in oggetto è rappresentato dal fenomeno di Wenckebach alternante. Tale fenomeno si basa sulla presenza di una dissociazione trasversale della giunzione A-V, con la separazione di questa in due distinti livelli di blocco, ciascuno con una propria tipologia di conduzione: un livello esibisce un blocco 2:1, mentre l'altro è sede di un blocco tipo Wenckebach. Di conseguenza, il fenomeno di Wenckebach potrà esprimersi solo nei battiti che vengono condotti attraverso la zona di blocco 2:1, cioè in battiti alternati. L'espressione elettrocardiografica

del fenomeno di Wenckebach alternante consiste in un rapporto di conduzione basale 2:1, con allungamento progressivo del tempo di conduzione degli impulsi che superano la zona di blocco 2:1, fino a realizzare un blocco 3:1 oppure un blocco 4:1. Nel primo caso, in cui la pausa contiene due impulsi bloccati, si ammette un blocco tipo Wenckebach in sede prossimale e un blocco 2:1 in sede distale. Viceversa, nella seconda evenienza, caratterizzata dalla presenza di tre impulsi atriali consecutivi non condotti, il blocco sarà 2:1 nella giunzione prossimale e tipo Wenckebach in quella distale. Questi meccanismi elettrogenetici possono essere sintetizzati in un enunciato mnemonico<sup>2</sup>: la "regola del 2 e del 3".



**Figura 4** - Meccanismo elettrogenetico dell'aritmia. La giunzione A-V è divisa in un livello prossimale (P) di blocco 2:1 e in un livello distale (D) di blocco di II grado tipo Wenckebach. Le barre orizzontali nella regione P della giunzione A-V esprimono il periodo refrattario di questa zona. **a**, il fenomeno di Wenckebach presenta un rapporto di conduzione 3:2 fisso, responsabile del bigeminismo ventricolare; **b**, la parte centrale della striscia mostra un periodismo di Wenckebach distale 4:3, che spiega il transitorio raggruppamento trigemino dei complessi QRS. Ulteriori spiegazioni nel testo.

La figura 4 illustra schematicamente il meccanismo della conduzione A-V nel caso in discussione. La cronologia degli eventi atriali e di quelli ventricolari può essere interpretata ammettendo la presenza nella giunzione A-V di un duplice livello di blocco, che si esprime con un blocco 2:1 nel livello prossimale e un blocco tipo Wenckebach 3:2 in quello distale. Il diagramma a scala mostra la separazione funzionale della giunzione A-V in due zone (P = prossimale; D = distale). Il blocco 2:1 prossimale è la conseguenza di un periodo refrattario in questa regione più lungo di un ciclo atriale ma più breve di due cicli atriali. Come rappresentato nello schema della sezione **a**, per effetto del blocco prossimale 2:1 solo un impulso su due giunge alla sede

distale, attraverso la quale viene condotto ai ventricoli realizzando un periodismo di Luciani-Wenckebach 3:2. Il risultato è il progressivo prolungamento dell'intervallo F-R in due impulsi atriali condotti consecutivi e l'alternanza di un rapporto di conduzione 2:1 con una fase di blocco 4:1, in cui il secondo evento atriale non condotto rappresenta l'impulso bloccato della serie di Wenckebach 3:2, mentre la prima e la terza onda F non condotte sono la conseguenza del blocco 2:1. Nella sezione **b** della figura 4 viene interpretato il meccanismo elettrogenetico alla base della comparsa, nell'ambito di una regolare alternanza ciclo breve-ciclo lungo, di una sequenza ciclo breve-ciclo-breve-ciclo lungo (i due intervalli R-R brevi in successione che

trasformano temporaneamente il bigeminismo in trigeminismo ventricolare sono quelli compresi, nella striscia inferiore della figura 4, tra i complessi QRS 3°- 4° e 4°- 5°). Il diagramma sotto il tracciato rivela che in questa circostanza il blocco tipo Wenckebach nella regione distale della giunzione A-V assume transitoriamente un rapporto di conduzione 4:3. Così, il terzo impulso atriale che giunge alla sede distale (cioè, l'11<sup>a</sup> onda F della striscia) non vi si blocca, come accade nelle rimanenti sezioni del tracciato, ma viene trasmesso alla camera ventricolare con un ulteriore prolungamento del tempo di conduzione A-V, così da "saltare" la successiva onda F che, pertanto, è solo in apparenza correlata al QRS che la segue, essendo, in realtà, bloccata nella regione prossimale della giunzione A-V (il fenomeno dell'onda P/F "saltata")<sup>3</sup>.

In corso di tachicardia atriale o di flutter atriale, l'intervento del meccanismo di Wenckebach alternante, che ha per substrato la dissociazione orizzontale, spontanea o iatrogena, della giunzione A-V, è in grado

di promuovere insolite distribuzioni alloritmiche dei complessi ventricolari, talora generando quadri elettrocardiografici di non agevole interpretazione.

## Bibliografia

1. Oreto G. Flutter atriale. In: Oreto G et al. (eds). I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997; p. 42.
2. Oreto G. Il fenomeno di Wenckebach. In: Oreto G et al. (eds). I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997; p. 237.
3. Carbone V, Da Silva Carvalho P, Oreto G. Una strana tachicardia. *Cardiologia Ambulatoriale* 2009; 3: 104-9.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

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

# Anomalie cardiache e principali reperti ecocardiografici nella sindrome di Turner: presentazione di un caso clinico

## *Cardiovascular disorders and main echocardiographic findings in Turner's syndrome: clinical case presentation*

Federica del Giudice<sup>1</sup>, Sergio del Giudice<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medico Chirurgo, Ospedale Civile di Codogno, Azienda Ospedaliera di Lodi

<sup>2</sup> Medico Chirurgo, specialista in Cardiologia, Ospedale Civile di Codogno, Azienda Ospedaliera di Lodi

### Abstract

La sindrome di Turner è un'anomalia dei cromosomi sessuali caratterizzata principalmente da bassa statura, difetti nello sviluppo dei caratteri sessuali secondari e infertilità, accompagnati o meno da tratti somatici peculiari. Anomalie cardiache strutturali si manifestano in circa il 50-70% dei casi e riguardano soprattutto il cuore sinistro. La causa di tale patologia risiede nell'assenza totale o parziale di uno dei due cromosomi X e tale difetto può riguardare tutte le cellule dell'individuo o solo un certo numero percentuale di esse.

**Parole chiave:** Sindrome di Turner, disgenesi gonadica, anomalie cardiache, coartazione aortica

Turner syndrome or Ullrich-Turner syndrome (also known as "Gonadal dysgenesis") is a chromosomal condition that describes girls and women with common features that are caused by complete or partial absence of the second sex chromosome. The syndrome manifests itself in a number of ways. There are characteristic physical abnormalities, such as short stature, swelling, broad chest, low hairline, low-set ears, and webbed necks. Cardiovascular malformations and kidney abnormalities are common in adults with Turner syndrome.

**Key words:** Turner syndrome, gonadal dysgenesis, cardiovascular malformations, coarctation (narrowing) of the aorta

## INTRODUZIONE

La sindrome di Turner (o disgenesi gonadica o sindrome 45,X o sindrome di Bonnevie-Ullrich) è un'anomalia dei cromosomi sessuali caratterizzata da una completa o parziale assenza di uno dei due cromosomi sessuali, con produzione di un fenotipo femminile. Si tratta di una condizione che risulta caratterizzata principalmente da bassa statura, difetti nello sviluppo dei caratteri sessuali secondari e infertilità, accompagnati o meno da tratti somatici peculiari e malformazioni cardiache e renali. La presenza di alterazioni strutturali cardiache si verifica

in circa nel 50-70% dei casi, mentre in un ulteriore 30% dei casi si manifestano problemi di tipo funzionale quali ipertensione arteriosa, angina e ischemia miocardica. Descriviamo un caso giunto alla nostra osservazione di una paziente caucasica di 46 anni affetta da sindrome di Turner già nota con anomalie tipiche per questa patologia.

## CASO CLINICO

È giunta presso il nostro laboratorio di ecocardiografia una donna caucasica di 46 anni affetta da sindrome

## Sindrome di Turner

La sindrome prende il nome da Henry Turner, l'endocrinologo che la prima volta la descrisse nel 1938, inserendola tra le sindromi che si ricollegano alle malattie disfunzionali dell'ormone della crescita. Essa si configura come la più comune anomalia cromosomica umana, con una prevalenza alla nascita di 1:5.000 neonati, ovvero 1: 2.500 nati di sesso femminile.

La sindrome di Turner è causata da una totale o parziale assenza di uno dei due cromosomi sessuali. Tale evento non sembra sia legato a condizioni predisponenti né materne né paterne, ma sembrerebbe essere del tutto casuale. Il cariotipo più rappresentato è il 45,X riscontrabile in circa il 50% dei casi e dovuto più frequentemente alla mancata disgiunzione del gamete paterno. Nel 30% dei casi si osservano i mosaicismi 45,X/46,XX mentre nel 10% dei casi l'isocromosoma del braccio lungo del cromosoma X [46,Xi(Xq)].

Clinicamente, i tratti fenotipici variano in rapporto all'età del paziente. In età neonatale e infantile gli aspetti maggiori comprendono: basso peso corporeo alla nascita (peso medio di 2900 g), *facies* con epicanto, orecchie sporgenti e micrognazia nel 70% dei casi, linfedema al dorso, alle mani e ai piedi con displasia ungueale riscontrabile in circa l'80% dei casi, rima buccale ampia con angoli verso il basso, padiglioni auricolari displasici e torace a scudo con teletelia (80% dei casi), *pterygium colli* (45% dei casi) e cubito valgo (70% dei casi). Nell'età successive, le caratteristiche cliniche riscontrabili con più frequenza sono rappresentate dalla bassa statura, osservabile in quasi la totalità dei casi (altezza media 141 cm) e dall'insufficienza ovarica, causa di amenorrea primaria o menopausa precoce e/o infertilità, riscontrabile in circa 80% dei casi. I genitali esterni sono femminili, ma restano immaturi e ciò si accompagna a uno sviluppo mammario incompleto; i genitali interni invece sono rappresentati da tube di Falloppio e utero ipoplasici e da ovaie disgenetiche e fibrose a causa dell'assenza di follicoli. I livelli sierici di FSH risultano elevati durante la prima infanzia, rientrando poi nel *range* di normalità nella seconda infanzia e raggiungendo valori normalmente presenti nelle donne sottoposte ad asportazione delle gonadi intorno ai 9-10 anni. Anche LH sierico risulta elevato, mentre estradiolo e progesterone plasmatici rimangono bassi andando a caratterizzare il quadro tipico dell'ipogonadismo ipergonadotropo.

Ulteriori anomalie comprendono: brevità del quarto metacarpo (50%), tendenza a sviluppare cheloidi (63%), malformazioni renali quali rene a ferro di cavallo o a doppio distretto calicopielico, ipoacusia percettiva, aumentata incidenza di malattie autoimmuni, aumentata incidenza di osteoporosi e diabete mellito di tipo II.

Per quanto concerne lo sviluppo psicomotorio, la sindrome di Turner generalmente non comporta ritardo mentale, ma può occasionalmente associarsi a difficoltà nell'acquisizione del linguaggio e nell'orientamento spazio/temporale, nonché a problemi psicologici minori legati alla difficoltà nell'inserimento in una normale vita sociale e nelle relazioni interpersonali. Per quanto riguarda la diagnosi, la sindrome di Turner può essere definita solo dall'analisi citogenetica e cioè attraverso lo studio dei cromosomi. In epoca prenatale, la diagnosi può essere effettuata attraverso la villocentesi (nel I trimestre di gravidanza) o attraverso l'amniocentesi (nel II trimestre). In epoca postnatale, la diagnosi si effettua su coltura di linfociti del sangue periferico. La diagnosi può essere formulata alla nascita, qualora siano già evidenti le anomalie caratteristiche o, più frequentemente, alla pubertà quando – oltre a queste anomalie – si riscontra amenorrea primaria (mancanza della prima mestruazione) e insufficiente sviluppo sessuale. Lo studio del cariotipo è necessario per formulare la diagnosi di certezza e per identificare i soggetti con frammenti di cromosoma Y a elevato rischio di tumori maligni delle gonadi. Le terapie consigliate dipendono dall'età in cui viene posta la diagnosi e sono essenzialmente ormonali volte a favorire il processo di crescita staturale e lo sviluppo puberale nei casi in cui ciò non dovesse avvenire spontaneamente. Una terapia con farmaci betabloccanti nonché l'astensione dagli sforzi fisici isometrici e dagli sport di contatto o ad alto rischio di trauma toracico dovrebbero essere prese in considerazione di soggetti con dilatazione aortica a rapida progressione.

di Turner per riscontro obiettivo di soffio cardiaco. La paziente da circa tre mesi riferiva dispnea per sforzo intensi (classe II NYHA).

Obiettivamente si presentava normotesa (PA 130/60) e all'auscultazione cardiaca si rilevava la presenza di *click* protosistolico eiettivo seguito da soffio sisto-diastolico in area aortica. I polsi arteriosi periferici erano presenti e simmetrici.

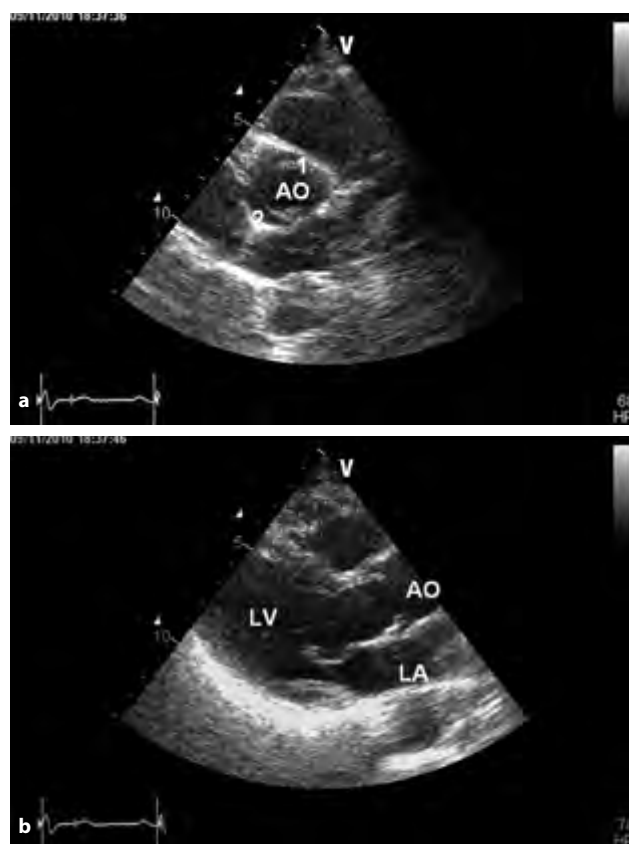
L'ecocardiogramma mostra un regolare ritmo sinusale senza segni di ipertrofia ventricolare sinistra. Si procedeva a esame ecocardiografico transtoracico che ha permesso di documentare la presenza di bicuspidia valvolare aortica del tipo antero-posteriore, con ampia area valvolare in sistole e con caratteristica apertura cupoliforme (figura 1), mentre in diastole era evidente l'ampio prollasso della cuspidi anteriore (figura 2) condizionante un'insufficienza valvolare significativa, con jet eccentrico diretto posteriormente verso la mitrale (figura 3). Non era presente dilatazione della porzione aortica ascendente nei suoi tratti sinusale, giunzionale e tubolare.

Inoltre, la proiezione soprasternale permetteva di escludere la dilatazione dell'arco aortico, mentre era possibile documentare a livello istmico la presenza di una coartazione (figura 4) condizionante al color-doppler accelerazione del flusso sistolico (figura 5) con modesto gradiente sistolico al doppler CW (figura 6). Nel tratto iniziale dell'aorta toracica discendente era inoltre presente una modesta e apparentemente circoscritta dilatazione post-stenotica (figura 4).

La paziente veniva dunque indirizzata a valutazione cardiocirurgica per un possibile intervento di correzione dell'anomalia valvolare.

## DISCUSSIONE

La sindrome di Turner (o disgenesia gonadica o sindrome 45,X o sindrome di Bonnevie-Ulrich) è un'anomalia dei cromosomi sessuali caratterizzata da una completa o parziale assenza di uno dei due cromosomi sessuali, con produzione di un fenotipo femminile. Si tratta di una condizione che risulta caratterizzata prin-



**Figura 1** - Proiezione asse corto parasternale basale: immagine sistolica di valvola aortica bicuspidi con conservata area valvolare (a); proiezione asse lungo parasternale: immagine sistolica di ampia apertura cupoliforme della valvola aortica che appare solo lievemente ispessita senza apposizioni di calcio (b). AO, aorta; LA, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro; 1,2 cuspidi valvolari.



**Figura 2** - Proiezione asse lungo parasternale – immagine diastolica di ampio prollasso della cuspidi anteriore in tratto di efflusso del ventricolo sinistro (AO, aorta; LV, ventricolo sinistro; LA, atrio sinistro).



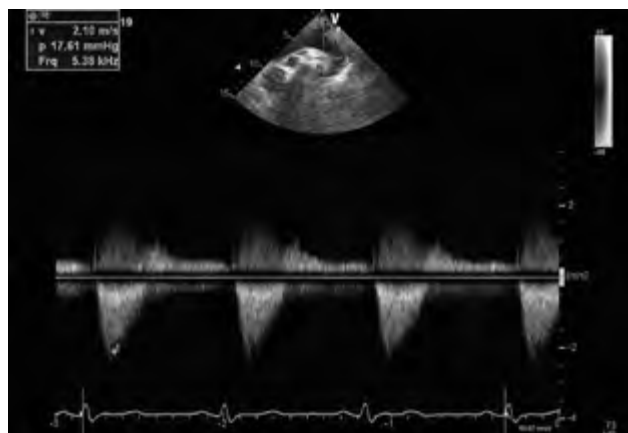
**Figura 3** - Proiezione asse lungo parasternale – immagine diastolica al colorDoppler di ampio jet di rigurgito aortico eccentrico (AO, aorta; LA, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro).



**Figura 4** - Proiezione soprasternale – immagine dell'arco aortico con presenza di coartazione all'istmo e modesta dilatazione post-stenotica dell'aorta discendente (Arch, arco aortico; Coa, coartazione; AO desc, aorta discendente).



**Figura 5** - Proiezione soprasternale – immagine dell'arco aortico e al colorDoppler accelerazione del flusso sistolico con aliasing in corrispondenza dell'istmo (Arch, arco aortico).



**Figura 6** - Proiezione soprasternale – al Doppler CW modesto gradiente sistolico all'istmo aortico.

principalmente da bassa statura, difetti nello sviluppo dei caratteri sessuali secondari e infertilità, accompagnati o meno da tratti somatici peculiari e malformazioni cardiache e renali.

La presenza di alterazioni strutturali cardiache si riscontra in circa nel 50- 70% dei casi mentre in un ulteriore 30% dei casi si manifestano problemi di tipo funzionale quali ipertensione arteriosa, angina e ischemia miocardica.

## Sindrome di Turner e alterazioni cardiache

La sindrome di Turner si caratterizza per la frequente presenza di alterazioni strutturali cardiache, riscontrabili in circa il 50-70% dei casi mentre in un ulteriore 30% dei casi si manifestano problemi di tipo funzionale quali ipertensione arteriosa, angina e ischemia miocardica. I principali difetti cardiaci, riguardanti

principalmente il cuore di sinistra, comprendono: anomalie del ritorno venoso polmonare, bicuspidia valvolare aortica, coartazione aortica e ipoplasia del cuore sinistro. Il difetto cardiaco clinicamente significativo e più comunemente presente nei pazienti affetti da sindrome di Turner è sicuramente rappresentato dalla coartazione aortica, riscontrabile in circa il 25% dei casi. La dilatazione, che è analoga a quella evidenziabile nella bicuspidia aortica isolata e nella sindrome di Marfan, sembra principalmente legata a un'alterazione strutturale del collagene della parete aortica (alterato rapporto collagene di tipo I e III). La sindrome di Turner, specie se associata a bicuspidia aortica o a ipertensione, pone le pazienti a un maggior rischio di dilatazione dell'aorta ascendente e di dissezione aortica che rappresenta dunque la maggior causa di mortalità. Uno stretto monitoraggio ecocardiografico è dunque indispensabile nelle pazienti affette da tale malattia per valutare l'eventuale progressione clinica della dilatazione aortica. Inoltre, data la tendenza allo sviluppo d'ipertensione riscontrabile in circa il 30% delle pazienti, sono raccomandate misurazioni periodiche della pressione arteriosa.

Nei soggetti affetti da tale tipo di patologia, con o senza alterazioni strutturali cardiache, è necessario dunque uno stretto *follow-up* per tutta la vita; ciò nonostante, in assenza di malformazioni cardiache o di ipertensione arteriosa, il rischio di dissezione aortica è basso e la sorveglianza della radice aortica non richiede una periodicità frequente.

## CONCLUSIONI

La sindrome di Turner è una malattia rara ma che comporta numerose anomalie cardiache e non. Dopo aver accertato la diagnosi, è dunque necessario proce-

dere a un attento studio di tutte le possibili patologie e complicanze associate alla sindrome mediante specifici esami clinici, laboratoristici e strumentali.

Nei soggetti affetti da tale tipo di patologia, con o senza alterazioni strutturali cardiache, è inoltre necessario uno stretto *follow-up* per tutta la vita, specie se la malattia si associa a bicuspidia aortica o a ipertensione. In tal caso infatti, le pazienti hanno un maggior rischio di dilatazione dell'aorta ascendente e di dissezione aortica che rappresenta la maggior causa di mortalità. Uno stretto monitoraggio ecocardiografico è dunque indispensabile per valutare l'eventuale progressione clinica della dilatazione aortica.

Attualmente comunque, non esistono protocolli standardizzati dalla comunità scientifica per il *follow-up* di pazienti affetti da sindrome di Turner. Nonostante ciò essi dovrebbero essere sovrapponibili a quelli utilizzati nella sindrome di Marfan.

## Bibliografia

1. Cabrol S. Turner Syndrome. Ann Endocrinol 2007; 68,1: 2-9.
2. Lanzarini L, Larizza D, Prete G, et al. Aortic dimensions in Turner's syndrome: two dimensional echocardiography versus magnetic resonance imaging. J cardiovasc Med 2007; 8,6: 428-37.
3. Aligeti VR, Horn HR. Turner's syndrome and mcoronary artery disease. Am J Cardiol 2007; 99,5: 741-2.
4. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. Cardiol Young 2006; 16(5): 430-6.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice  
Via Stradella 35/a  
29121 Piacenza  
Tel.: 3357070564  
E-mail: sergio.delgiudice@ao.lodi.it

# Gli uomini e le donne rispondono in modo differente allo stress cardiovascolare

Giuliano Pinna

## **Sex and sex hormone-dependent cardiovascular stress responses**

*Vera Regitz-Zagrosek, Elke Dworatzek, Ulrich Kintscher and Duska Dragun*  
*Hypertension* 2013;61:270-7.

Si parla molto di medicina di genere, tanto che c'è il rischio di considerarla una sorta di tendenza, ma non è così: anche la biologia ci dice che la risposta agli agenti patogeni e le eventuali terapie possono essere diverse nel genere maschile e in quello femminile.

Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa poi, sappiamo che il sovraccarico pressorio coinvolge cervello, cuore, rene e anche il grasso periferico; in particolare quest'ultimo può essere considerato sia come un organo bersaglio, finora trascurato, sia come un mediatore nel danno cardiovascolare perché, attraverso le sue interconnessioni con il cuore, può contribuire allo sviluppo dell'ipertrofia miocardica. Parliamo d'ipertrofia patologica, perché esiste anche un'ipertrofia fisiologica, che però serve per assorbire i continui *spike* pressori che si verificano durante i vari gradi di attività fisica senza che si sviluppino danni cardiaci. Invece, in ambito patologico stimoli stressogeni come l'eccesso di mineralcorticoidi e il sale portano a complessi fenotipi cardiaci e renali, che però sono diversi nel maschio e nella femmina. Comprendere i meccanismi genere-specifici che mediano questi processi può aiutare a meglio gestirne le conseguenze cliniche e a progettare nuove strategie terapeutiche.

A tale proposito, nel numero odierno della nostra

rubrica vi segnaliamo una *review* pubblicata nella rivista *Hypertension* che ha cercato di fare il punto sulle differenti risposte, genere-dipendenti, agli stress cardiovascolari fisiologici e patologici degli organi bersaglio, in particolare cuore, rene e grasso periferico.

## **DIFFERENZE DI GENERE NELL'IPERTROFIA MIOCARDICA FISIOLÓGICA**

Come accennato, le differenze tra l'ipertrofia miocardica dovuta all'esercizio, quindi fisiologica, e quella provocata da malattie cardiache sono notevoli: in primo luogo l'ipertrofia da esercizio fisico è reversibile, migliora la funzione cardiaca e diminuisce la fibrosi; in secondo luogo durante l'esercizio si verifica un'aumentata ossidazione degli acidi grassi liberi (FFA, *free fatty acid*) e un ridotto utilizzo di glucosio. Questo lo sappiamo, ma sappiamo poco su una diversa risposta all'esercizio (se c'è) degli uomini e delle donne. Probabilmente una risposta diversa c'è, ma i dati a nostra disposizione, che tra l'altro spesso riguardano atleti molto allenati, sono limitati.

È possibile che la diversa risposta consista nel diverso rimodellamento cardiaco. Probabilmente nelle donne basta un esercizio meno intenso per provocare la stessa ipertrofia miocardica degli uomini: esse, durante l'esercizio, mostrano tassi più elevati di ossidazione lipidica rispetto agli uomini e ciò si accompagna a un maggiore utilizzo degli FFA indotto dalle catecolamine, suggerendo che durante l'esercizio le donne utilizzino come carburante cardiaco prevalentemente i lipidi.

Secondo questo concetto, il grasso periferico appare, come accennato prima, sia un target (per esempio, allo stimolo simpatico) sia un mediatore (*release* di FFA e degli ormoni aromatasi-dipendenti) durante lo sviluppo dell'ipertrofia fisiologica.

Gli esperimenti sull'animale confermano questi dati: nei ratti sottoposti a esercizio intenso si è dimostrata una maggiore capacità del cuore delle femmine nell'adattarsi a un fenotipo protettivo di ipertrofia miocardica.

In sintesi quindi, un esercizio intenso provocherebbe nelle donne, rispetto agli uomini:

- una maggiore risposta adrenergica con più elevati valori di lipolisi;
- una predominanza del metabolismo cardiaco di acidi grassi
- un'aumentata risposta ipertrofica

## Ruolo degli ormoni sessuali

Nelle donne, oltre a un'aumentata risposta adrenergica può essere coinvolto un meccanismo direttamente dipendente dagli ormoni sessuali.

Nel miocardio maschile e femminile sono espressi i recettori per gli estrogeni (ER)  $\alpha$  e  $\beta$ . Abbiamo dati limitati sull'azione degli estrogeni sull'ipertrofia miocardica fisiologica, ma in compenso sappiamo che gli androgeni stimolano il rimodellamento fibrotico durante lo sviluppo dell'ipertrofia miocardica mediata dall'esercizio.

Gli ormoni sessuali sono anche regolatori cruciali del metabolismo lipidico, in particolare della lipolisi/lipogenesi del tessuto adiposo. Entrambi i sottotipi degli ER sono espressi in modo simile nei tessuti adiposi sottocutanei e viscerali dei due sessi. Nel complesso, gli ER- $\alpha$  mediano le risposte lipolitiche nel tessuto adiposo, provvedendo un potenziale meccanismo molecolare per l'aumentata lipolisi nel tessuto adiposo delle donne durante l'esercizio. Il testosterone, invece, almeno nell'uomo, ha effetti contraddittori sulla lipolisi, dipendenti dal deposito di grasso individuale: sembra inibire la lipolisi del grasso sottocutaneo (diminuendone l'espressione della lipasi ormone sensibile),

mentre nel grasso viscerale non pare avere effetto.

Nel complesso, il genere femminile va soggetto a un'ipertrofia miocardica di tipo più fisiologico, come quello da esercizio, con funzione cardiaca conservata e senza fibrosi. La risposta femminile ha anche un razionale fisiologico, perché può essere utile in gravidanza, dove si verifica un aumento dell'*output* cardiaco e il cuore si deve adattare ad un crescente carico.

Possiamo trasportare le nostre conoscenze della risposta ipertrofica del miocardio genere-dipendente allo stress fisiologico su un campo che ci interessa di più in qualità di clinici, vale a dire una risposta genere-dipendente allo stress patologico? Comprendere questi meccanismi ci aiuterebbe a prevenire e curare il naturale sbocco di un'ipertrofia patologica: lo scompenso cardiaco.

## DIFFERENTI RISPOSTE AL SALE E AI MINERALCORTICOIDI

Nel modello *DOCA* (*deoxycorticosterone acetate*)-*salt hypertension* del ratto maschio si ha una maggiore risposta ipertensiva rispetto al corrispondente modello femminile, dove gli estrogeni potrebbero svolgere un ruolo protettivo (ricordiamo per inciso che il modello *DOCA-salt hypertension* è utile per studiare l'iperaldosteronismo primario nell'uomo, perché il DOCA ha effetti simili all'aldosterone).

Somministrando a questo modello animale idralazina si ottiene una normalizzazione della pressione in entrambi i generi, quindi l'idralazina elimina il bimorfismo pressorio tra i due generi; eppure la normalizzazione della pressione non diminuisce le differenze nel danno cardiaco: la normalizzazione della pressione, pur portando a un più mite fenotipo renale in entrambi i generi, nel ratto maschio non riesce a proteggere completamente il rene, in cui permane un maggiore allargamento del tubulo distale sensibile ai mineralcorticoidi, dovuto probabilmente alla maggiore espressione di citochine proinfiammatorie e del *profibrotic transforming growth factor- $\beta$* .

## Ruolo dei recettori ER- $\alpha$ e $\beta$

Come accennato sopra, i cardiomiociti, le cellule endoteliali e i fibroblasti cardiaci dei due sessi esprimono recettori  $\alpha$  e  $\beta$ . L'attivazione di entrambi i recettori provoca gli effetti protettivi degli estrogeni, ma in realtà nei modelli animali normotesi non si riescono a intravedere differenze importanti tra le funzioni esercitate dai due tipi di recettori.

Possiamo dire, in estrema sintesi, che gli ER- $\beta$  sembrano più protettivi nelle femmine, mentre nei maschi il loro ruolo funzionale è meno pronunciato. In contrasto gli ER- $\alpha$  non sembrano avere, almeno nell'animale da esperimento, una chiara funzione protettiva.

## Differenze di genere nella calcineurina e nel p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling

La calcineurina è un importante mediatore dell'ipertrofia miocardica patologica: può essere stimolata dai mineralcorticoidi nei dotti collettori del rene e nel cuore, ma la sua attivazione provoca effetti diversi, almeno nel ratto, secondo il genere. Nelle femmine, non nei maschi, è presente un'alta attività di due kinasi, una che si oppone al segnale della calcineurina e protegge dalla fibrosi e dalla disfunzione cardiaca, l'altra che regola la matrice extracellulare e controbilancia l'ipertrofia miocardica e la dilatazione. Ed entrambe sono dipendenti dagli ER- $\beta$ .

In pratica quindi l'attivazione della calcineurina genere-specifica determina un fenotipo maladattativo cardiaco e renale nei topi maschi, che nelle femmine viene controbilanciato dagli estrogeni. Questo nel ratto.

Trasportato nell'uomo, ciò porta a implicazioni cliniche: dal momento che il fenotipo cardiaco di pazienti con insufficienza renale cronica – un misto di ipertrofia miocardica concentrica ed eccentrica con fibrosi perivascolare – è simile a quello che si ottiene nelle femmine dei topi *DOCA-salt hypertension* private di ER- $\beta$ , si aprono delle strade terapeutiche nuove con gli agonisti selettivi degli ER- $\beta$ .

## DIFFERENZE DI GENERE NEL RIMODELLAMENTO DA IPERTENSIONE E SCOMPENSO

Nel rimodellamento cardiaco indotto dal sovraccarico pressorio (per esempio, anziani con stenosi aortica) sono state accertate differenze di genere e il rimodellamento è risultato essere più favorevole nelle donne che negli uomini. Tutto ciò può dipendere dai recettori per gli estrogeni, entrambi rappresentati nel cuore umano, come accennato sopra, ma con effetti diversi: nel cuore maschile rispetto al femminile c'è una maggiore fibrosi interstiziale e deposito di collagene, e sappiamo che il collagene è strettamente collegato all'ipertrofia ventricolare patologica.

## Differenze di genere nei modelli animali di sovraccarico pressorio

Nell'animale da esperimento una stenosi trasversale dell'aorta (TAC; *transverse aortic constriction*) provoca prima un'ipertrofia cardiaca concentrica, poi eccentrica e infine lo scompenso. Gli ER- $\beta$  fisiologicamente inibiscono la fibrosi indotta dalla TAC in entrambi i sessi, ma nel ratto maschio una delezione degli ER- $\beta$  provoca una diminuzione della fibrosi indotta dalla TAC, mentre nelle femmine l'aumenta, a dimostrazione che gli ER- $\beta$  limitano la fibrosi nelle femmine ma non nei maschi.

Anche nel fibroblasto cardiaco si hanno effetti simili: gli estrogeni diminuiscono l'espressione mRNA del collagene I e III nelle cellule delle femmine di ratto, ma l'aumentano nei fibroblasti cardiaci dei ratti maschi.

Quindi appare chiaro che gli ormoni sessuali contribuiscono alle differenze nel rimodellamento cardiaco. Tuttavia bisogna distinguere due effetti degli ormoni sessuali:

- uno di tipo organizzativo, che modula la struttura e la funzione dell'organo in modo permanente e continua a lungo dopo l'esposizione all'ormone;
- uno di attivazione, che provoca effetti acuti ed è reversibile dopo la sospensione dell'ormone.

Entrambi gli effetti possono contribuire alle differenze tra i generi.

Bisogna poi considerare che gli effetti genere-specifici non sono strettamente legati alla presenza degli ormoni sessuali, e le donne con bassi livelli di estrogeni possono ancora godere di una certa cardioprotezione. Infine, le donne in età post-menopausale possono ancora avere dei livelli di estrogeni significativi, più o meno come gli uomini anziani, perché questi vengono sintetizzati nel tessuto adiposo, avallando l'ipotesi che gli estrogeni possano agire nei cuori di entrambi i sessi, anche in età avanzata.

Un recente studio ha cercato di vedere se il trattamento con estrogeni provoca esiti diversi nel miocardio maschile e femminile dimostrando che portano a una sovraregolazione di un differente set di geni. Uno dei geni, sovraregolato solo nei maschi, è quello della *myosin regulatory light chain interacting protein* (Mylip, una proteina), che interferisce con la catena leggera regolatoria della miosina: nei ratti transgenici una diminuita espressione di questa catena si associa a una diminuita contrattilità. Probabilmente è questo il motivo per cui nel ratto maschio anziano il trattamento con estrogeni è associato a una diminuzione della contrattilità.

## Differenze di genere nella regressione dell'ipertrofia miocardica

Sono state riscontrate differenze anche nella risposta ai farmaci: in due studi, nella terapia antipertensiva i sartani hanno provocato una maggiore riduzione dell'IVS nei maschi; ma se l'IVS era dovuta a fattori

come la stenosi aortica, la sostituzione della valvola provocava una più rapida regressione nelle donne rispetto agli uomini: questo può esser dovuto al fatto che le donne hanno una minore espressione genica profibrotica degli uomini. In aggiunta, in un altro studio, *marker* molecolari di ipertrofia cardiaca (*β-myosin heavy chain* e *myosin light chain-2*) sono stati identificati come *marker* di regressione. Quindi il potenziale meccanismo delle differenze sessuali nella regressione dell'IVS include sia la regressione della fibrosi sia dell'ipertrofia dei cardiomiociti.

## CONCLUSIONI

- Gli stimoli cardiovascolari, l'esercizio, il carico pressorio, l'eccesso di mineralcorticoidi coinvolgono un numero di differenti meccanismi che interessano differenti organi e in modo differente secondo il genere.
- Alcuni di questi meccanismi sono ormono-sensibili e possono provocare conseguenze diverse nelle donne in pre-post-menopausa e negli uomini.
- I recettori  $\alpha$  e  $\beta$  sono attivati in modo dissimile nelle donne e negli uomini nelle varie forme di stress: le vie dipendenti dagli ER- $\beta$  sembra che limitino la fibrosi cardiaca nelle donne, ma non negli uomini.
- Esiste anche uno stretto e genere-specifico rapporto tra il grasso periferico e il miocardio e questo aspetto è in gran parte ancora inesplorato.
- Infine, la compromissione della contrattilità miocardica da parte degli estrogeni e la sua modulazione da parte della Mylip negli uomini anziani apre a ulteriori considerazioni e può portare a nuovi approcci terapeutici.



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

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



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



Ordini telefonici al numero  
**02.70.21.12.74**

(segreteria telefonica attiva durante la chiusura degli uffici)



per telefax 24 ore su 24  
**02.70.21.12.83**



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



E-mail  
**eeinfo@eenet.it**



On line  
**www.ediermes.it**

#### Abbonamento annuale

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

#### DAL CATALOGO

- ☐ Cacciatore, Miceli - Infermiere e scompenso cardiaco - **€ 28,50**
- ☐ Cirrincione - 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 IT40A0760101600000051059202  
 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)

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

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

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

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