

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 21 N. 4 DICEMBRE 2013

ISSN 1971-6818

DIRETTORE SCIENTIFICO
Sandro Fontana

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

DIRETTORE RESPONSABILE
Raffaele Grandi

MARKETING E PUBBLICITÀ
Luisa Berretta, Magda Fioravanti

REDAZIONE
Adriana Lombardi, Maria Grazia Mattavelli

PROGETTO GRAFICO
Roberto De Gregorio

STAMPA
Arti Grafiche Colombo - Gessate (MI)

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

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

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

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

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

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento.

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

© by Edi.Ermes S.r.l.

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

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



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata
Antonio Giovanni Cardinale

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Luciano Arcari

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 21 N. 4 DICEMBRE 2013

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- 229 EDITORIALE
S. Fontana

RASSEGNE

- 231 CARDIOPATIA ISCHEMICA NELLA DONNA:
UP TO DATE
M. Larcher
- 235 CARDIOPATIA ISCHEMICA E INFARTO MIOCARDICO
GIOVANILE: REVISIONE DELLA LETTERATURA
*R. Rovetta, M. Magatelli, E. Pezzotti, G. Levi, G. Aloisi,
A. Madureri, R. Danesi, M. Metra*
- 241 SPORT, ESERCIZIO FISICO E CANCRO:
QUELLO CHE IL CARDIOLOGO DEVE SAPERE
V. Santomauro, M. Contursi
- 250 ANGIOPLASTICA CORONARICA FFR-GUIDATA:
ULTIMA FRONTIERA O ACCANIMENTO
TECNOLOGICO?
F. Saporito

ARTICOLI ORIGINALI

- 255 PSORIASI E MALATTIE CARDIOVASCOLARI
*E. Vizzardi, E. Sciatti, I. Bonadei, A. Madureri,
R. Raddino, M. Metra*
- 263 MISURA DELLA STIFFNESS LOCALE ATTRAVERSO
SOFTWARE DI DETEZIONE SEMIAUTOMATICA
E ANALISI DELLE PARETI VASCOLARI
R. Di Miceli, G. Novo, M. Pugliesi, M. Fiore, S. Novo
- 268 INSUFFICIENZA MITRALICA ISCHEMICA LIEVE:
NUOVE EVIDENZE
*P. Spatafora, G. Novo, G. Annino, N. Manzullo,
F. Castellano, V. Bonomo, R. Di Miceli, M. Fiore,
M. Pugliesi, P. Assennato, S. Novo*

CASISTICA CLINICA

- 275 RUOLO PROGNOSTICO DELLA SCINTIGRAFIA MIOCARDICA
CON ^{123}I -MIBG: UN CASO CLINICO
*E. Sciatti, A. Madureri, M. Gavazzoni, E. Trichaki,
R. Raddino, M. Metra, B. Paghera, R. Giubbini*
- 279 MODELLO ORGANIZZATIVO PER IL CONTROLLO REMOTO
DI DISPOSITIVI IMPIANTABILI: DUE ANNI DI ESPERIENZA
DI UN SINGOLO CENTRO
*S. Manganiello, C. Amellone, E. Pelissero, M. Giuggia,
G. Trapani, B. Giordano, M. Malta, G. Senatore*

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 284 UNA PARTICOLARE FORMA DI BIGEMINISMO VENTRICOLARE
V. Carbone, G. Carbone

ECOCARDIOGRAFIA

- 288 "MAL D'AFRICA": STORIA DI UNA MIOCARDITE
F. del Giudice, S. del Giudice

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 293 CONTRO LA MEDICINA DIFENSIVA:
UN RECENTE AIUTO DEL LEGISLATORE
P. Piras

UP TO DATE SULL'IPERTENSIONE

- 298 SALE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE:
REAZIONI AL REPORT DELL'INSTITUTE OF MEDICINE
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.

Editoriale

Sandro Fontana

Direttore scientifico di "Cardiologia ambulatoriale"

Questo non è un vero editoriale bensì un commiato: prendo commiato dai nostri lettori dopo nove anni di proficui reciproci contatti. Dal mese di marzo del 2005 e fino a oggi ho firmato trentasei numeri, oltre a diversi supplementi su vari argomenti clinici.

Ho raccolto l'eredità di Vittorio Fabbrocini che ha gestito la rivista dalla sua fondazione, seguendo e accompagnando la nascita e lo sviluppo dell'ARCA da Società regionale a Società nazionale con una precisa collocazione nel panorama cardiologico italiano.

Abbiamo cambiato editore, rinnovato la veste tipografica e il comitato di redazione; alle rubriche di elettrocardiografia e cardiologia forense abbiamo aggiunto quelle di ecocardiografia, diventata una tecnica irrinunciabile per il cardiologo ambulatoriale, e un *up to date* sull'ipertensione, considerato che quasi l'80% dei pazienti che affluiscono agli ambulatori cardiologici ha, assieme ad altri problemi, anche questa patologia.

Abbiamo impostato la pratica per ottenere l'indicizzazione della rivista ottemperando a tutti i criteri molto severi richiesti: l'iter non è stato completato per la cessazione di attività dell'editore precedente, il Centro Scientifico Editore di Torino, colpito dalla crisi dell'editoria che tuttora rende difficile e incerto il cammino delle riviste medico scientifiche. Ma il lavoro di strutturazione in funzione del riconoscimento è rimasto.

La crisi dell'editoria medico-scientifica ha molte cause, non ultima è stata il venir meno dell'apporto dell'industria farmaceutica che, come è noto, sosteneva

e sostiene ancora oggi una parte non secondaria della ricerca biomedica; ma la causa principale è stata il cambiamento della comunicazione provocato da *social network, podcast, wiki e blog* con un aumento spropositato di informazione che rende di difficile soluzione il problema del controllo della qualità. Al web tradizionale è succeduto il web 2.0 e già si parla di web 3.0 che non solo aumentano sempre più le conoscenze, ma permettono una condivisione delle stesse e l'aggregazione di più persone sullo stesso problema. Sono crollate tutte le barriere spazio-temporali.

In un articolo di pochi anni fa Richard Smith, storico editor del *British Medical Journal*, rivista sempre attenta a promuovere le nuove tecnologie, scriveva nel suo blog: "Abituatevi a conoscere e a usare il web 2.0 oppure rimarrete persone ancorate al passato". Non posso che far mio questo invito e rilanciarlo ai cardiologi ambulatoriali che già sono fra i medici i più aperti e i più adusi alle nuove tecniche comunicative.

Nell'epoca di Internet c'è ancora spazio per le riviste medico-scientifiche mi chiedevo nell'editoriale del primo numero del 2005 iniziando la mia collaborazione con *Cardiologia Ambulatoriale*. Allora rispondeva che sì, potevano avere ancora un ruolo puntando sulla qualità dell'informazione, che nel mondo di Internet non è ancora del tutto risolto, e facendosi interpreti più attente delle necessità degli appartenenti alla categoria che la società scientifica rappresenta: necessità di conoscere le tendenze della ricerca e della pratica clinica, necessità di una lettura particolare delle tendenze e degli indirizzi.

Il cambiamento, rapido come non mai in passato, è la caratteristica del nostro tempo per cui ci vogliono idee nuove e capacità di integrazione con i nuovi mezzi di comunicazione. E ci vuole un nuovo Direttore. Lascio

quindi con serenità e fiducia nel futuro: è stata una piacevole avventura e ringrazio il Presidente - Giovanni Zito - e tutti i cardiologi ARCA per l'opportunità che mi è stata data.

Cardiopatia ischemica nella donna: up to date

Ischemic heart disease in woman: up to date

Mauro Larcher

Medico di Medicina generale - Cardiologo ambulatoriale,
Rovereto

Abstract

Benché epidemiologicamente rilevante, la cardiopatia ischemica delle donne è stata ingiustamente a lungo trascurata. Dopo la quinta-sesta decade di età, la cardiopatia ischemica nel sesso femminile diventa, a causa del deficit estrogenico, più frequente che nei maschi. L'aterosclerosi coronarica femminile si differenzia da quella maschile sia perché sostenuta da disfunzione endoteliale per processi flogistico-autoimmuni sia perché costituita da placche ateromasiche spesso non occludenti che formano una stenosi continua nell'ambito di una microangiosclerosi diffusa. Nelle donne è frequente l'ischemia miocardica a "coronarie normali" nella quale i tradizionali test diagnostici vanno implementati con ulteriori indagini. Sia la terapia farmacologica sia quella interventistica determinano risposte diverse nel sesso femminile rispetto a quello maschile di cui si deve tener conto.

Parole chiave: apparato cardiovascolare, donne, differenze di genere

Although epidemiologically relevant, ischemic heart disease in women has long been neglected. Indeed, after the fifth to sixth decade of life, the frequency of ischemic heart disease becomes higher in females due to estrogen deficiency. Coronary atherosclerosis in females differs from the pathology encountered in males because it is accompanied by endothelial dysfunction related to autoimmune-inflammatory processes and because it is composed of atheromatous plaques, which are often non-occlusive, and which form a continuous stenosis in the framework of a widespread microangiosclerosis. In female patients, myocardial ischemia with "normal coronary arteries" is frequent and traditional diagnostic tests should be supplemented with further investigations. The fact that both drug therapy and interventional therapy trigger different responses in women compared to men must also be taken into account.

Key words: cardiovascular, women, gender difference

Widow maker disease, la fabbrica delle vedove: così era definita la cardiopatia ischemica, ritenendo erroneamente fosse un'esclusiva del sesso maschile. Benché epidemiologicamente rilevante, l'ischemia miocardica delle donne è stata a lungo trascurata. Nuovi studi clinici dimostrano che la "cardiopatia in rosa" necessita di maggiori attenzioni¹.

EPIDEMIOLOGIA

Nel sesso femminile la causa di morte più frequente è rappresentata dalle malattie cardiovascolari, prima tra tutte la cardiopatia ischemica. In età fertile il rischio di eventi è cinque volte inferiore a quello dei maschi,

ma successivamente – dalla quinta e sesta decade in poi – le femmine sono gravate da una mortalità cardiovascolare che diventa significativamente più frequente rispetto agli uomini (*AHA Statistical Update*).

A fronte di una maggior mortalità ospedaliera nelle prime fasi di ricovero per sindrome coronarica acuta motivata da età di comparsa più avanzata e severe comorbidità, le donne vengono sottoposte a un minor numero di esami diagnostici e di interventi terapeutici.

FISIOPATOLOGIA

Le differenze anatomiche consistono in coronarie più piccole e *body mass index* inferiore rispetto ai maschi;

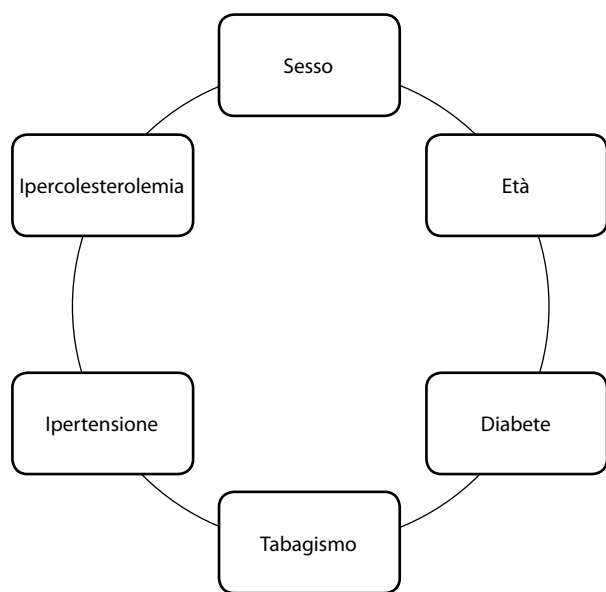


Figura 1 - Progetto Cuore: fattori di rischio inseriti nelle carte di rischio cardiovascolare.

quelle fisiopatologiche in placche ateromasiche multiple di collagene lasso che formano una stenosi continua della coronaria e che vanno incontro a erosione e dissecazione anziché alla rottura del cappuccio fibroso e alla formazione di un trombo occludente, tipiche invece del sesso maschile². Ciò fa sì che nel sesso femminile i test diagnostici tradizionali siano meno sensibili e specifici e la trombolisi risulti talora meno efficace.

In età fertile gli estrogeni riducono la colesterolemia e mantengono la normale funzionalità endoteliale. L'endotelio, organo endocrino e paracrino, produce ossido nitrico che mantiene una costante lieve vasodilatazione, impedisce la proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce responsabili dell'aumento dello spessore vasale intimo-mediale, svolge un'azione antiflogistica inibendo l'attivazione dei macrofagi e opera un'attività antitrombotica diretta riducendo l'aggregazione piastrinica. Tiroiditi, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide e altre malattie autoimmuni sono più frequenti nelle donne che nei maschi e sembrano essere responsabili dell'attivazione dei macrofagi che, liberando interleuchina 6, provocano l'aumento della proteina C-reattiva (PCR). Quest'ultima è responsabile di disfunzione endoteliale, *primum movens* della

cascata aterosclerotica su base flogistico-immunitaria che, prevalente nel sesso femminile, determina spesso una microangiosclerosi diffusa anziché singole placche coronariche stenotiche (WHI, *women's health initiative*)³.

L'ipoestrogenismo che si accompagna alla menopausa è responsabile di disfunzione endoteliale, carenza di ossido nitrico e ipersecrezione di endotelina, il più potente vasocostrittore organico capace anche di attività protrombotica e chemiotattica nei confronti delle cellule della serie bianca che tanta parte hanno nell'evoluzione della patologia ateromasica (WHI, WEST – *which early ST-elevation myocardial infarction therapy*). Si noti come malattie apparentemente diverse quali diabete, ipertensione, ipercolesterolemia e obesità siano in realtà accomunate da un minimo comune denominatore rappresentato, nelle prime fasi della malattia, proprio dall'attivazione endoteliale.

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Lo studio longitudinale Progetto Cuore ha implementato le Carte del rischio valutando sei fattori: il sesso, l'età, la presenza o meno di diabete, di fumo, di ipertensione e di ipercolesterolemia in donne tra i 35 e i 69 anni di età al fine di meglio quantificare il rischio cardiovascolare (figura 1).

Se a questa valutazione si somma l'incremento della PCR ad alta sensibilità (in diretta correlazione con l'aumentata frequenza di eventi cardiovascolari maggiori) e la valutazione ecocolordoppler dell'alterata vasodilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (vasodilatazione reattiva inferiore al 10% dopo interruzione del flusso per 5 minuti), è possibile calcolare il rischio cardiovascolare individuale attuale.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nelle donne l'ischemia miocardica a "coronarie normali" è più frequente che nei maschi ed è secondaria a microangiosclerosi complicata da una formazione trombotica a rapida ricanalizzazione. L'ipoperfusione subepicardica conseguente a disfunzione endoteliale,

a sua volta scatenata da deficit estrogenico menopausale, è responsabile della cardiomiopatia Tako-Tsubo: sindrome coronarica acuta con transitorio *balloning* ventricolare sinistro spesso scatenata da stress psicofisico. Anche la sindrome X, angina da sforzo dovuta ad aterosclerosi microvascolare e vasospasmo, è più frequente nel sesso femminile.

Il corollario sintomatologico della sindrome coronarica acuta varia tra maschi e femmine: nelle donne i fattori scatenanti sono spesso le emozioni e le condizioni di stress anziché gli sforzi fisici, le crisi ischemiche acute si presentano in età più avanzata, e si associano a comorbidità importanti come diabete, obesità, ipercolesterolemia e ipertensione. Il dolore può localizzarsi al collo e al dorso anziché essere tipicamente retrosternale (WISE, *women's ischemia syndrome evaluation*); spesso il quadro è paucisintomatico od addirittura silente⁴.

DIAGNOSI

Per quanto riguarda i test diagnostici nel sesso femminile i biomarcatori di lesione miocardica - mioglobina e troponina - si alterano meno, in particolare quest'ultima può comparire tardivamente e con un incremento non significativo (CURE, *Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events*).

Il test da sforzo in presenza di microangiosclerosi è meno sensibile e specifico; nei casi di ischemia miocardica a "coronarie normali" può essere utile, oltre alla determinazione della vasodilatazione flusso-mediata, la spettrografia di risonanza magnetica con fosforo 31 capace di valutare il contenuto di fosfati e quindi di ATP nel miocardio, carente sia nella cardiopatia ischemica sia nello scompenso congestizio.

Con la TC si effettua la valutazione del *calcium score* coronarico: la frequenza degli eventi coronarici si correla con la quantità delle placche di calcio parietale⁵.

TERAPIA

Nelle donne la minor massa corporea, la presenza abbondante di tessuto adiposo, la diversa velocità di

filtrazione glomerulare, il diverso profilo ormonale fanno sì che anche la risposta alla terapia farmacologica sia diversa. I betabloccanti tendono a rallentare la frequenza cardiaca e ad abbassare i valori pressori più che nei maschi, gli Ace-inibitori presentano più effetti collaterali nelle femmine e sono controindicati in gravidanza per rischio di alterazioni fetali e in particolare di alterazioni renali. Nitroderivati e Ca-antagonisti sono indicati nel sesso femminile perché capaci di agire su coronarie più piccole e sensibili a stimoli vasocostrittori. L'angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) e il by-pass aortocoronarico sono gravati da maggiori complicanze nel sesso femminile sia per incidenza di restenosi e di angina sia per minor sopravvivenza a cinque anni⁶.

PREVENZIONE

In prevenzione sia primaria sia secondaria è necessario un trattamento aggressivo nei confronti dei fattori di rischio cardiovascolare e la promozione di corrette misure igieniche di vita.

L'educazione sanitaria inizia dal concetto che la cardiopatia ischemica femminile merita le stesse attenzioni di quella maschile.

I test diagnostici non solo devono essere gli stessi per quantità e qualità, ma anzi vanno integrati tenendo conto delle differenze fisiopatologiche di genere. Le misure terapeutiche – siano farmacologiche o interventiste – vanno personalizzate⁷.

CONCLUSIONI

Per colmare la difformità di trattamento che le donne affette da coronaropatie hanno subito in passato è auspicabile la realizzazione di un *heart-team* integrato ospedale-territorio in cui ciascuna figura professionale, presa coscienza della rilevanza di tale patologia, possa operare per migliorare la prognosi e la qualità della vita dei pazienti indipendentemente dal loro sesso.

Bibliografia

1. Modena MG; Gruppo di Lavoro della Società Italiana di Cardiologia. Il cuore delle donne. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 3-27.
2. Bonnet J, Aumailley M, Thomas D et al. Spontaneous coronary artery dissection: case report and evidence for a defect in collagen metabolism. *Eur Heart J* 1986; 7: 904-9.
3. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005; 112: 3337-47.
4. Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO. Myocardial ischemia silent or symptomatic. *N Engl J Med* 1988; 318: 1038.
5. Grady D, Chaput L, Kristof M. Results of systematic review of research on diagnosis and treatment of coronary heart disease in women. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003; 80: 1-4.
6. Quyyumi AA, Panza JA, Diodati JG, et al. Prognostic implications myo-

cardial ischemia during daily life in low risk patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 21: 700-8.

7. Modena MG, Volpe M. Prevenzione dell'infarto del miocardio nella donna. Documento del gruppo di lavoro SIPREC. sciencepromotion.kaltech/images/siprec_2009_definitivo.pdf

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Mauro Larcher

Via San Giovanni Bosco, 22

38068 Rovereto TN

E-mail: larchermauro@alice.it

Cardiopatía ischemica e infarto miocardico giovanile: revisione della letteratura

Coronary artery disease and myocardial infarction in young adults: review of literature

Riccardo Rovetta, Marco Magatelli, Elena Pezzotti, Guido Levi, Gaetano Aloisi, Alberto Madureri, Rossella Danesi, Marco Metra

*Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche, scienze radiologiche e sanità pubblica
Università degli Studi e Spedali Civili di Brescia*

Abstract

L'infarto miocardico è una tra le più frequenti cause di morte e la cardiopatía ischemica resta la patologia cardiaca più frequente. Quest'ultima se associata a disfunzione ventricolare sinistra è la causa più importante di scompenso cardiaco. Con l'aumentare della prevalenza dei fattori di rischio coronarico anche tra i soggetti giovani, con età inferiore a 45 anni, la prevalenza di infarto miocardico e di cardiopatía ischemica è tuttora in crescita in una fascia di popolazione un tempo non considerata a rischio. L'assenza di linee guida specifiche che affrontino il tema della cardiopatía ischemica e dell'infarto miocardico nel giovane ci ha spinto a una revisione della letteratura.

Parole chiave: infarto miocardico, cardiopatía ischemica, fattori di rischio, giovani

Myocardial infarction is one of the most frequent causes of death and coronary heart disease remains the most frequent cardiac pathology. If this is associated with left ventricular dysfunction is the most important cause of heart failure. Even today, with the increasing prevalence of coronary risk factors even among young people, aged less than 45 years, the prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease is growing in a segment of the population at one time not considered at risk. The absence of specific guidelines that address the theme of ischemic heart disease and myocardial infarction in the young has led us to a review of the literature.

Key words: myocardial infarction, coronary artery disease, risk factors, young people

INTRODUZIONE

L'infarto miocardico (IM) resta una tra le più comuni cause di morte negli adulti in Occidente¹⁻². Tale condizione colpisce tipicamente soggetti con età superiore a 45 anni, ma essa può coinvolgere anche la quota più giovane della popolazione. L'incidenza dell'infarto miocardico in soggetti con età inferiore a 45 anni non è comune³. Tuttavia il continuo aumento dell'incidenza negli adolescenti dei più comuni fattori di rischio coronarico, come l'inattività fisica, il fumo, la dislipidemia, l'obesità, l'ipertensione arteriosa e il diabete, ha determinato la riduzione della protezione che la giovane età determina rispetto al rischio cardiovascolare⁴. La mancanza di linee

guida specifiche deposte a guidare i medici nella gestione del sospetto IM in giovani pazienti di età inferiore 45 anni, ci ha spinto a una revisione della letteratura.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza della cardiopatía ischemica (CI) è bassa in soggetti con età inferiore a 45 anni (0,5% per gli uomini e 0,18% per le donne), mentre incrementa con l'aumentare dell'età (20,5% negli uomini e 17,1% nelle donne di età superiore ai 60 anni)⁵. Tuttavia, i soggetti giovani affetti da CI sono solamente il 3 % di tutti i pazienti affetti da CI⁶.

La prevalenza dei più comuni fattori di rischio coronarico tra i giovani è in aumento e questo si tradurrà in un maggiore numero di eventi nel prossimo futuro. Tra i fattori di rischio nei giovani e adolescenti, il fumo è sempre più frequente raggiungendo la prevalenza del 9%. Dati della letteratura confermano come siano le donne a fumare più degli uomini, riducendo così, in termini di cardioprotezione, l'effetto protettivo degli estrogeni⁷.

L'obesità e soprattutto l'obesità giovanile possono essere considerate l'epidemia del nuovo millennio, con l'aumento esponenziale del numero di obesi nelle ultime due decadi. L'obesità, determinando alterazioni nel metabolismo glicolipidico, porta ormai al noto aumento del rischio cardiometabolico, considerando l'insulino-resistenza fino al conclamato diabete mellito un *marker* della CI. I dati della letteratura confermano come tra i giovani obesi affetti da sindrome metabolica il 24% sia insulino-resistente e che circa i due terzi dei soggetti con infarto in giovane età sia insulino-resistente^{4,8}.

L'uso di sostanze stupefacenti tra i giovani è in aumento. L'uso di cocaina risulta essere la prima causa di accesso in Pronto Soccorso per dolore toracico non traumatico e spesso per IM in soggetti di giovane età; si osserva un aumento del numero di casi di circa quattro volte negli ultimi dieci anni⁹.

Tutto questo rende evidente, quindi, come la prevalenza di malattia coronarica nei pazienti di età inferiore a 45 anni è destinata ad aumentare.

PATOGENESI

Le cause di IM in soggetti con età inferiore a 45 anni possono essere suddivise in eventi correlati all'aterosclerosi, non correlati all'aterosclerosi, all'abuso di sostanze e a stati di ipercoagulabilità.

Aterosclerosi

Dati della letteratura confermano come il processo aterosclerotico inizia fin dalla giovane età. In uno stu-

dio su 760 giovani adulti deceduti per varie cause, è stato dimostrato all'esame autoptico come il 20% degli uomini e l'8% delle donne di età compresa tra 30 e 34 anni avessero una patologia coronarica silente¹⁰. Anche lo studio PDAY (*pathological determinants of atherosclerosis in youth*) riflette un simile trend¹¹.

L'eziologia dell'aterosclerosi nella popolazione giovane è legata ai noti fattori di rischio coronarico modificabili e non modificabili. Tra i giovani il fumo di sigaretta resta un fattore di rischio molto importante per lo sviluppo di ateromasi coronarica¹². Nel lavoro di Mukherjee et al., la prevalenza del fumo nei soggetti sottoposti ad angioplastica coronarica è risultata maggiore nei pazienti con meno di 40 anni rispetto ai pazienti di oltre 60 anni (58,7 e 43%; p: 0,01)¹³. Da dati sperimentali e da studi osservazionali emerge che il fumo ha ripercussioni sulla funzione endoteliale, sui processi ossidativi, sulla funzione piastrinica, sulla fibrinolisi e sull'infiammazione¹⁴⁻¹⁶. Le specie reattive dell'ossigeno e i radicali liberi contenuti nel fumo provocano l'ossidazione delle LDL plasmatiche, e queste ultime innescano il processo infiammatorio a livello dell'intima delle arterie attraverso l'adesione delle cellule infiammatorie alla parete vascolare con aggravamento dell'aterosclerosi stessa¹⁷⁻¹⁸.

La familiarità gioca un ruolo cardine come fattore di rischio coronarico. I bambini nati da genitori con malattia coronarica precoce tendono ad avere maggiore prevalenza di anomalie lipidiche, di insulino-resistenza e obesità¹⁹; in caso di successivo sviluppo di coronaropatia in giovane età, presentano spesso un coinvolgimento coronarico multivasale²⁰.

Gli alterati valori di colesterolemia (bassi livelli di HDL e alti di LDL) e l'ipertrigliceridemia sono frequenti nei soggetti con IM in età inferiore a 45 anni. Oltre al metabolismo lipidico anche l'insulino-resistenza con ridotta tolleranza al glucosio e diabete mellito sono frequenti nei giovani con IM²¹.

I classici fattori di rischio coronarico giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo di IM in soggetti giovani, ma recentemente si stanno identificando nuovi fattori di rischio come l'iperomocisteinemia e la lipoproteina (a)²². Elevati valori di lipoproteina (a) sono associati a un elevato rischio di IM e di ictus

ischemico anche se non sussistono ancora evidenze, basate su studi randomizzati, sul beneficio della riduzione delle concentrazioni di lipoproteina (a) in termini di diminuzione del rischio cardiovascolare²³.

Recenti rassegne indicano come anche lo stress sia un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari (odds ratio 1,5)²⁴⁻²⁵. Inoltre è stato dimostrato come i conflitti e le condizioni di vita familiare stressanti siano associati a un aumento del rischio di CI soprattutto nelle donne²⁶⁻²⁷.

È noto inoltre come l'infiammazione abbia un ruolo importante nella stabilizzazione delle placche coronariche. Diverse patologie hanno nella loro patogenesi un *trigger* infiammatorio molto spiccato, per esempio la psoriasi o l'artrite reumatoide, entrambe associate a un rischio più elevato di IM e mortalità cardiovascolare²⁸⁻³¹.

Eventi non correlati all'aterosclerosi

Anomalie congenite delle arterie coronarie o casi di ponte miocardico dove le arterie coronarie sono incorporate all'interno di un tunnel miocardico possono essere causa di IM nei giovani adulti³²⁻³⁴.

La dissezione coronarica spontanea può essere causa di IM e morte improvvisa in giovani adulti. Spesso si presenta con dolore toracico atipico e le donne sono a più alto rischio durante il periodo *peri partum*; la prognosi può essere severa e la coronaria discendente anteriore è risultata essere quella maggiormente coinvolta. In letteratura sono descritti casi di trattamento sia endovascolare sia chirurgico³⁵⁻³⁶.

Una rara causa di IM giovane può essere l'embolismo da aneurismi coronarici³⁷ o l'embolismo paradossale attraverso forame ovale pervio (PFO) o difetto interatriale (DIA)³⁸.

Anche alcune patologie tipiche dell'infanzia possono inoltre interessare l'albero vascolare coronarico come la malattia di Kawasaki, patologia che colpisce solitamente i soggetti con età inferiore a 5 anni e che può determinare la formazione di aneurismi coronarici nel 25% dei casi. Generalmente la sintomatologia

coronarica inizia a insorgere circa venti anni dopo la diagnosi, causata da possibile occlusione per formazione di trombosi endoluminale³⁹.

Abuso di sostanze

L'assunzione di sostanze come la cocaina è associata a diverse complicanze cardiache compreso l'IM. Tra i giovani pazienti ricoverati per dolore toracico non traumatico, l'abuso di cocaina è stato osservato nel 48%⁴⁰. I meccanismi attraverso i quali la cocaina induce ischemia miocardica sono: aumento della richiesta miocardica di ossigeno per mezzo dei suoi effetti simpatico-mimetici, marcata vasocostrizione con calo dell'apporto di ossigeno nonostante l'aumento della sua domanda⁴¹, aumento dell'aggregabilità piastrinica e aumento della concentrazione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno favorendo così la formazione di trombi⁴²⁻⁴³. A lungo termine l'uso di cocaina provoca un'accelerazione della formazione di placche aterosclerotiche. Oltre all'IM, il consumo di cocaina può indurre anche lo sviluppo di cardiomiopatia e tachiaritmie anche mortali⁴⁴.

Stati di ipercoagulabilità

Diverse condizioni cliniche possono indurre un aumento della coagulazione ematica con conseguente aumento della formazione di trombi. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è associata a ricorrenti fenomeni di trombosi arteriosa e venosa. Tale condizione può essere primaria o associata ad altre malattie autoimmuni, come il lupus eritematoso sistemico⁴⁵. Inoltre, questi pazienti tendono ad avere un accelerato processo aterosclerotico con maggiore aggregabilità piastrinica⁴⁶⁻⁴⁷.

Mutazioni e alterazioni dei fattori della coagulazione, come il deficit di proteina S e C, il deficit di antitrombina III o la mutazione del fattore V di Leiden, sono associati a uno stato procoagulante contribuendo così all'insorgenza di IM in soggetti giovani, effetto potenziato dal fumo di sigaretta⁴⁸. Anche l'uso di estro-

progestinici può determinare l'aumento del rischio trombotico aumentando la coagulabilità ematica⁴⁹.

Altre condizioni come la sindrome nefrosica o l'insufficienza renale cronica avanzata sono associate con ipercoagulabilità: disturbi del sistema fibrinolitico, riduzione dei fattori anticoagulanti e associata dislipidemia aumentano il rischio trombotico⁵⁰.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO

La presentazione clinica di IM acuto nei giovani adulti spesso è diversa e di difficile diagnosi rispetto ai soggetti con età più avanzata. Alla presentazione raramente si osserva angina ingravescente ma spesso angina che rapidamente evolve in IM acuto⁵¹. Dati della lettura riportano solamente una piccola percentuale di soggetti giovani con angina stabile e solo il 69% di essi si presentano sintomatici⁵¹⁻⁵².

In considerazione della giovane età e la rarità dell'evento ischemico nei giovani è fondamentale escludere altre patologie in diagnosi differenziale, come l'embolia polmonare o la miopericardite; un'anamnesi accurata può essere dirimente per escludere l'abuso di sostanze come la cocaina, per evidenziare la familiarità per malattia coronarica giovanile e il profilo di rischio del paziente. L'esame obiettivo deve primariamente concentrarsi a valutare la stabilità emodinamica del soggetto e, quindi, le alterazioni ecocardiografiche e della cinetica segmentaria all'ecocardiogramma associate al rialzo degli indici di citonecrosi miocardica possono essere dirimenti per formulare una diagnosi corretta di IM giovanile.

Il trattamento nei pazienti giovani non si discosta da quello degli adulti, come è riportato nelle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia con l'indicazione alla rivascolarizzazione precoce entro 120 minuti dall'insorgenza della sintomatologia⁵³. Essendo comunque una patologia non frequente seppur in aumento tra i giovani, lo studio coronarografico può non essere l'esame di primo livello dovendo necessariamente escludere prima patologie come la miopericardite o l'embolia polmonare che potrebbero mimare l'IM in un soggetto giovane.

Nei soggetti che si presentano con IM in seguito ad abuso di cocaina è importante non iniziare immediatamente la terapia con betabloccanti, preferendo l'utilizzo di calcio-antagonisti, in quanto la stimolazione delle catecolamine solamente sui recettori alfa determina spasmo coronarico e peggioramento sia della sintomatologia sia dell'ischemia miocardica.

Dati della letteratura riportano come la prognosi sia molto favorevole per i soggetti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica, che si tratti di rivascolarizzazione sia percutanea sia chirurgica, con un minor numero di complicanze per quella percutanea⁵⁴⁻⁵⁵. Il bypass aorto coronarico è il gold standard per i giovani con malattia multivasale, anche perché il tasso di sopravvivenza nei soggetti giovani è più alto rispetto a quelli con età maggiore di 65 anni (92% a cinque anni e 86% a 10 anni *vs* 75 e 58%)⁵⁶⁻⁵⁷.

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Per quanto riguarda i soggetti nei quali è già avvenuto un evento, se questo è opportunamente trattato la prognosi è buona. D'altra parte lo scarso controllo dei fattori di rischio comporta un incremento della morbilità e della mortalità¹³.

Pertanto agire sullo stile di vita gioca un ruolo fondamentale in questi pazienti: aumentando l'attività fisica, riducendo l'apporto di calorie e in particolare modo dei grassi animali saturi e riducendo l'abuso di alcool e l'assunzione di fumo. Inoltre, l'ottimale controllo della glicemia nel diabetico, prevenendo le complicanze micro- e macrovascolari e il controllo della pressione arteriosa, permettono di ridurre il rischio di eventi⁵⁸.

La terapia farmacologica con antiaggreganti piastrinici, betabloccanti, ACE inibitori e statine deve essere utilizzata in tutti i soggetti che hanno già avuto un evento cardiovascolare⁵³. In particolare modo le statine possono ridurre i livelli di colesterolo totale ed LDL e permettono di stabilizzare la placca aterosclerotica riducendo il numero di eventi⁵⁹. Gli ACE inibitori consentono invece di prevenire la disfunzione sistolica

ventricolare sinistra⁶⁰. Nei soggetti con ipercoagulabilità la terapia con anticoagulanti orali permette di ridurre il numero di eventi ischemici⁶¹, mentre l'assunzione di acido folico e omega 3 riduce i valori di omocisteina e trigliceridi⁶²⁻⁶³.

CONCLUSIONE

Sebbene l'IM sia un'entità rara nei giovani adulti di età inferiore ai 45 anni, esso costituisce un importante problema sia per il paziente sia per il medico curante, avendo una ripercussione sullo stile di vita del paziente.

Questi giovani pazienti hanno inoltre un profilo di rischio diverso, una presentazione clinica e una prognosi diversi rispetto ai soggetti più anziani; pertanto questo deve essere tenuto in considerazione nel momento in cui si presenta un giovane adulto con IM. L'aumento della prevalenza di fattori di rischio per la malattia coronarica può costituire una tendenza allarmante.

L'abuso di sostanze, le anomalie delle arterie coronarie, stati di ipercoagulabilità devono essere considerati in tutti i pazienti con sospetto IM, con età inferiore ai 45 anni. L'inquadramento in acuto dovrebbe essere seguito dalla stratificazione del rischio e dalla rivascolarizzazione precoce, che se necessaria permette di migliorare la prognosi. È necessario quindi insistere per un'adeguata correzione dei comuni fattori di rischio, intraprendendo misure in termini di prevenzione secondaria, che permettono di ridurre la mortalità, che raggiunge invece un terzo nei soggetti non trattati adeguatamente.

Bibliografia

1. Department of Health. National Service Framework for Coronary Heart Disease, 2000. <http://www.doh.gov.uk/publications>.
2. Office of National Statistics. Indicators of the nation's health ischaemic heart disease: male and female death rates by special causes, 2002. <http://www.statistics.gov.uk/mortality>.
3. Office of National Statistics. Weekly incidence of heart attacks http://www.statistics.gov.uk/morbidity/cardiovascular_diseases.
4. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose toler-

- ance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-10.
5. Klein LW, Nathan S. Coronary artery disease in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 529-31.
6. Jaloweil DA, Hill JA. Myocardial infarction in young men and women. *Cardiovasc Clin* 1989; 20: 197-206.
7. Department of Health. Drug use, smoking and drinking among young people in England in 2001. <http://www.doh.gov.uk/publication/publication/statistics>.
8. Curren PJ, Chung EH, Chauhan MS. Metabolic syndrome: an under recognized risk factor for myocardial infarction in the young. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 249A.
9. Jay SJ, Hollander JE. Cocaine use and chest pain syndromes. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1827-8.
10. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000; 102: 374-9.
11. Milonig G, Malcolm GT, Wick G. Early inflammatory and immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the pathological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) study. *Atherosclerosis* 2002; 160: 444-8.
12. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, et al. Myocardial infarction in young adults: Angiographic characteristics, risk factors and prognosis, coronary artery surgery study register (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 654.
13. Mukherjee D, Hsu A, Moliterno DJ, et al. Risk factors for premature coronary artery disease and determinants of adverse outcomes after revascularization in patients less than 40 years old. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1465-7.
14. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, et al. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006; 27: 386-92.
15. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 6: 859-63.
16. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731-7.
17. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, et al. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 156: 109-17.
18. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1117-9.
19. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa heart study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.
20. Gaeta G, de Michale M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 840-6.
21. Malmberg K, Barenholm P, Hamsten A. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a younger age. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 592-4.
22. Foody JM, Milberg JA, Robinson K, et al. Homocysteine and lipoprotein (a) interact to increase coronary artery disease risk in young men and women. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 493-9.
23. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844-53.
24. Eller NH, Netterstrom B, Gynzelberg F, et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev* 2009; 17: 83-97.

25. De Vogli R, Ferrie JE, Chandola T, et al. Unfairness and health: evidence from the Whitehall II Study. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 513-8.
26. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2007; 69: 509-13.
27. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, et al. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000; 284: 3008-14.
28. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.
29. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010; 31: 1000-6.
30. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 295-307.
31. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 262-7.
32. Klues HG, Schwartz ER, Vom Dahl S, et al. Disturbed intra coronary hemodynamics myocardial bridging: early normalisation by intra coronary stent placement. *Circulation* 1997; 96: 2905-13.
33. Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, et al. Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. *Br Heart J* 1995; 74: 90-2.
34. Cheng Gang Z, Jun L, Wei-Dong L, et al. Myocardial infarction caused by myocardial bridging in a male adolescent athlete. *J Cardiovasc Med* 2012; 12: 138-40.
35. Vale PR, Baron DW. Coronary artery stenting for spontaneous coronary artery dissection: a case report and review of literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45: 280-6.
36. Butler R, Webster MWI, Davies GK, et al. Spontaneous dissection of native coronary arteries. *Heart* 2005; 91: 223-4.
37. Dagalp Z, Pamir G, Alpman A, et al. Coronary artery aneurysms. Report of two cases and review of literature. *Angiology* 1996; 47: 197-201.
38. Cheng TO. Management of paradoxical coronary embolism. *Circulation* 2001; 104: 153e.
39. Dominguez SR, Anderson MS. Advances in the treatment of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(1): 103-9.
40. Hollander JE, Todd KH, Green G, et al. Chest pain associated with cocaine: an assessment of prevalence in suburban and urban emergency departments. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 671-6.
41. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW jr, et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989; 321: 1557-62.
42. Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, et al. Activation of human platelets by cocaine. *Circulation* 1993; 88: 876-83.
43. Moliterno DJ, Lange RA, Gerard RD, et al. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombolysis and thrombolysis. *Am J Med* 1994; 96(6): 492-6.
44. Lange RA, Hills CD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345: 351-8.
45. Jouhikainen T, Pohjola-Sintonen S, Stephansson E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestation in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3: 167.
46. Harats D, George J, Levy Y, et al. Atheroma links with an antiphospholipid antibodies: Hughes syndrome and lupus. *Q J Med* 1999; 92: 57-9.
47. Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Lupus* 1996; 5: 442-7.
48. Tanis BC, Bloemkamp DG, Van Den Bosch MA, et al. Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risk factors in young women with acute myocardial infarction. *Br J Haematol* 2003; 1: 471-8.
49. Petitti DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003; 349: 1443-50.
50. Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J* 2002; 78: 27-31.
51. Chen L, Chester M, Kaski JC. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest* 1995; 108: 364-9.
52. Klein LW, Agarwal JB, Herlich MB, et al. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1269-72.
53. Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *EHJ* 2012; 33: 2569-619.
54. Cole JH, Miller III JI, Sperling LS, et al. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 521-8.
55. Mehan VK, Urban P, Dornez PA, et al. Coronary angioplasty in the young: procedural results and later outcome. *J Invasive Cardiol* 1994; 6: 202-8.
56. Ng WK, Vedder M, Whitlock RM, et al. Coronary revascularisation in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 732.
57. Floten HS, Ahmed A, Swanson JS, et al. Long term survival after post infarction bypass operation, early and late operation. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 757.
58. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *EHJ* 2012; 33: 1635-701.
59. Miller M. Niacin as a component of combination therapy for dyslipidaemia. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 735-42.
60. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
61. Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, et al. Thrombotic disorders: diagnosis and treatment. *Hematology* 2003; 520-39.
62. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004; 328: 30-5.
63. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Riccardo Rovetta
Piazzale Spedali civili, 1
25100 Brescia
Tel: 030 3996225
Fax: 030 3995018
E-mail: rovetz85@yahoo.it

Sport, esercizio fisico e cancro: quello che il cardiologo deve sapere

Sport-activity and malignancies: what the cardiologist needs to know

Vincenzo Santomauro, Maurizio Contursi

Centro di Cardiologia dello Sport "Check-Up" - Salerno

Abstract

La cardiotossicità delle terapie antitumorali, radioterapia e chemioterapia è il principale fattore collegato alle neoplasie in grado di influenzare l'attività sportiva. In occasione della visita d'idoneità l'anamnesi, anche remota, di un trattamento antineoplastico è da considerare un importante fattore di rischio cardiovascolare e deve indurre agli appropriati approfondimenti e al successivo monitoraggio. La prevenzione della cardiotossicità tardiva, che interessa più direttamente l'ambito sportivo, si realizza con l'individuazione precoce, durante la fase attiva della malattia, dei segni di disfunzione miocardica e si avvale dei metodi di *imaging*, in *primis* ecocardiografici, e, più recentemente, dell'utilizzo dei marcatori biomolecolari. La conoscenza dei meccanismi della cardiotossicità, a livello cellulare, biochimico e molecolare, relativamente avanzata per antracicline e farmaci a target molecolare, consente di comprendere le vie, principalmente legate alla riduzione degli effetti dello stress ossidativo, attraverso cui l'esercizio fisico è in grado di antagonizzarla. Altri meccanismi benefici del *training* aerobico sono costituiti dall'azione sulla frequenza cardiaca e dal miglioramento della funzionalità cardiorespiratoria e di quella del muscolo periferico. Il rapporto tra sport e neoplasie è complesso e bidirezionale: il cancro può condizionare negativamente la possibilità di esercizio fisico intenso, ma questo, a sua volta, è in grado di influenzare positivamente la gestione e, verosimilmente, la biologia della neoplasia. L'apparato cardiovascolare, essendo bersaglio tanto degli effetti negativi della malattia che di quelli positivi del *training*, gioca un ruolo cruciale in questa relazione.

Parole chiave: attività sportiva, esercizio fisico, cancro, cardiotossicità tardiva, antracicline, stress ossidativo

The cardiotoxicity of antineoplastic therapy may adversely affect the sport activity even after many years, and must therefore be taken into account when assessing the suitability of an athlete treated for a cancer in childhood or adolescence. The prevention of late cardiotoxicity, which directly affects the sports field, is realized with the early detection, during the active phase of the therapy, the signs of myocardial dysfunction, by methods of imaging, first of all echocardiographic, and, more recently, the use of biochemical markers. The knowledge of the mechanisms of cardiotoxicity at the cellular, biochemical and molecular level, relatively advanced for anthracyclines and molecular targeted drugs, allows you to understand the ways, mainly related to the reduction of the effects of oxidative stress, through which the exercise is able to fight it. Other benefits of aerobic training consist of the action on the heart rate and the improvement in cardiorespiratory function and that of the peripheral muscle. In conclusion the relationship between sport and malignancies is complex and bidirectional. Cancer may adversely affect the possibility of intense exercise, but this, in turn, is able to positively influence the management and, probably, the biology of neoplasia. The cardiovascular system, being the target of both the negative effects of the disease and those positive of the training, plays a crucial role in this relationship.

Key words: sport activity, exercise, cancer, late cardiotoxicity, anthracyclines, oxidative stress

INTRODUZIONE

Lo sport, espressione, nell'immaginario collettivo, del pieno benessere fisico, e il cancro, evocante – più di altre malattie ugualmente temibili – l'idea della

sofferenza e della morte, sembrano appartenere a due mondi lontanissimi. Da qui la smarrita sorpresa dell'opinione pubblica, amplificata dall'enfasi dei mass-media¹⁻², in quei casi di atleti giovani e famosi che devono interrompere carriere luminose o purtroppo

soccombere oppure, al contrario, riescono a tornare alle competizioni e alla vittoria, dopo essersi ammalati di neoplasia maligna. Il ruolo dell'apparato cardiovascolare in tale contesto sembra del tutto marginale.

Anche quando si esce dall'ambito delle competizioni sportive, pochi, a prima vista, sembrano i legami tra esercizio fisico, svolto a scopo ludico-ricreazionale o terapeutico, e cancro, se si esclude una generica e ancora controversa³⁻⁵ azione preventiva dell'esercizio fisico, nell'ambito di corretti stili di vita, sull'incidenza di alcune neoplasie maligne, soprattutto intestinali⁶⁻⁸. In realtà i punti di contatto sono più d'uno e chiamano in causa, in prima linea, l'attività professionale del cardiologo.

INFLUENZE NEGATIVE DELLE NEOPLASIE MALIGNI SULL'ATTIVITÀ SPORTIVA: CARDIOTOSSICITÀ

Per quanto riguarda gli effetti negativi del cancro sull'attività sportiva, oltre le ovvie limitazioni inerenti alle fasi di attività della malattia, il principale aspetto da considerare, dal punto di vista cardiovascolare, è la cardiotossicità dei trattamenti antitumorali. I grandi progressi delle terapie antineoplastiche, negli ultimi decenni, hanno considerevolmente ridotto la mortalità per cancro⁹.

Tuttavia un importante prezzo pagato per ottenere questo risultato è stato, ed è, l'incremento di affezioni legate all'azione nociva di questi stessi farmaci sull'apparato cardiovascolare¹⁰⁻¹¹.

La cardiotossicità da trattamento antineoplastico non si manifesta con un unico tipo di danno per il cuore. Al contrario essa può dare luogo a una qualsiasi tra le principali malattie cardiovascolari: insufficienza cardiaca, ischemia miocardica, ipertensione arteriosa, aritmie eccetera. La disfunzione ventricolare più o meno progressiva, fino all'insufficienza cardiaca vera e propria, ne è comunque l'espressione più tipica.

È fondamentale conoscere il tipo di alterazione cardiaca che le singole classi di chemioterapici più frequentemente possono indurre (tabella 1).

Conseguenze sull'attività sportiva

Non è raro per il cardiologo e il medico dello sport imbattersi in atleti in cui si è resa precedentemente necessaria una terapia antineoplastica a breve o lungo termine. Alla visita per il rilascio dell'idoneità medico-sportiva, la presenza in anamnesi di un trattamento radioterapico (mediastinico) o chemioterapico, anche se eseguito molti anni prima della valutazione, deve essere considerata un importante fattore di rischio cardiovascolare¹², e indurre a indagini di secondo livello (ECO, Test da sforzo, ECG dinamico secondo Holter), in accordo ai dettami dello *screening* di pre-partecipazione e agli specifici protocolli per l'idoneità cardiovascolare (in Italia, protocolli del COCIS)¹³.

In questa popolazione di atleti deve comunque essere previsto un attento monitoraggio cardiologico. L'esigenza è particolarmente avvertita per quei soggetti che, guariti in giovane età, hanno interrotto precocemente il *follow-up* cardiologico ma rimangono a rischio di cardiotossicità tardiva. Il caso più tipico riguarda bambini o adolescenti sottoposti a radioterapia toracica perché affetti da linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin, che possono presentare, a distanza di molti anni, eventi ischemici legati a una coronaropatia latente asintomatica¹². La cardiotossicità da irradiazione toracica non è un problema limitato ai linfomi dell'età infantile, tuttavia l'età in cui avviene l'irradiazione mediastinica influisce sulla comparsa del picco di incidenza di eventi coronarici¹⁴. Infatti quando essa è eseguita in età adulta, la maggiore incidenza di infarto si rileva relativamente presto, già dopo 7-8 anni dall'irradiazione, mentre quando il trattamento è eseguito in età giovanile, essa è evidente dopo circa 15-20 anni, in coincidenza quindi con la piena maturità dal punto di vista agonistico. Nonostante i progressi tecnici abbiano indubbiamente ridotto il fenomeno¹⁵, un recente ampio studio caso-controllo, eseguito in una coorte di donne di varie età sottoposte a radioterapia per cancro mammario¹⁶, ha evidenziato che l'incremento del rischio di eventi coronarici dopo radioterapia toracica è tuttora un fenomeno relativamente comune e, proporzionale alla dose media di radiazioni assorbite dal cuore, apparentemente senza

Tabella 1 - Terapia antineoplastica: classificazione “cardiologica”

ANOMALIA CARDIOVASCOLARE	TRATTAMENTO ANTINEOPLASTICO
Disfunzione ventricolare Insufficienza cardiaca	Antracicline (dox-, epi-rubicina, daunorubicina) Anticorpi monoclonali (trastu-, bevacizumab) Agenti alchilanti (ciclofosfamide, cisplatino) Agenti antimicrotubuli (docetaxel) Inibitori proteasoma (bortezomib) Inibitori tirosino-chinasi (suni-, sorafe-, ima-, lapa-tinib)
Ischemia miocardica Tromboembolismo	Radioterapia mediastinica Antimetaboliti (5-fluorouracile, capecitabina) Agenti antimicrotubuli (paclitaxel) Anticorpi monoclonali (bevacizumab) Inibitori tirosino-chinasi (suni-sorafe-tinib)
Aritmie	Antimetaboliti (5-fluorouracile, capecitabina) Agenti antimicrotubuli (paclitaxel) Inibitori non selettivi tirosino-chinasi (desa-, nilo-tinib) Talidomide
Allungamento QT	Inibitori tirosino-chinasi (suni-, sorafe-, lapa-tinib); Arsenico triossido
Ipertensione arteriosa	Agenti alchilanti (cisplatino) Anticorpi monoclonali (bevacizumab) Inibitori tirosino-chinasi (suni-, sorafe-tinib)
Tamponamento cardiaco Fibrosi endomiocardica	Busulfan
Fenomeno di Reynaud	Derivati pervinca rossa (vinblastina) Bleomicina
Neuropatia autonoma	Derivati pervinca rossa (vincristina)

un valore soglia; esso inizia a manifestarsi entro pochi anni e progredisce per almeno venti anni; inoltre, dettaglio importante quando si estrapolano i risultati dello studio a una popolazione “sana” come quella sportiva, l’incremento della probabilità di eventi è indipendente dalla preesistenza o meno di fattori di rischio coronarico.

I farmaci antineoplastici impiegati nella chemioterapia possono dare problemi cardiaci a breve-medio termine, cioè entro un anno (cardiotossicità precoce) e a lungo termine, anche molti anni dopo (cardiotossicità tardiva)¹⁷. Tipico esempio è il danno cardiaco da antracicline (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrone), una famiglia di farmaci dotati di notevole attività antineoplastica e tuttora largamente utilizzati sia nei tumori solidi sia nelle emopatie maligne.

Il rischio di cardiotossicità da antracicline appare aumentato da precisi fattori: età estreme (< 4 anni e > di 65 anni), coesistenza di cardiopatie e ipertensione, contemporaneo trattamento con radioterapia mediastinica o con altri chemioterapici quali ciclofosfamide, tassani, anticorpi monoclonali, inibitori della tirosin-chinasi. Il fattore principale tuttavia è la dose cumulativa del farmaco somministrata¹⁸.

Meccanismi generali (cellulari) di cardiotossicità

Le antracicline, antibiotici glicosidici dotati di potente azione citotossica, possono indurre disfunzione ventricolare e scompenso cardiaco con un meccanismo di morte cellulare di tipo apoptotico legato a

uno stress ossidativo a livello mitocondriale¹⁹⁻²⁰. È da notare che anche uno stimolo pro-apoptico di entità non elevata, ma persistente, agendo in un tessuto di scarsa capacità mitotica e rigenerativa come quello miocardico, è in grado di determinare una significativa perdita di cellule²¹ e comportare un danno irreversibile (cardiotossicità tipo I).

L'introduzione dei *molecular targetet therapeutic* (anticorpi monoclonali, inibitori delle tirosino- chinasi) ha rappresentato un significativo progresso nella terapia antineoplastica. Mentre radioterapia e antracicline agiscono sulla generalità delle cellule in rapida divisione mitotica, con conseguenze nocive ovvie anche sulle cellule sane con tale caratteristica, questi agenti hanno un'azione più specifica sulle cellule cancerose, grazie all'azione su recettori particolari come gli ERB (recettori dei fattori di crescita epidermici), responsabili della trasmissione di segnali necessari per la crescita e la sopravvivenza cellulare²².

Dopo l'introduzione del primo di tali agenti, il trastuzumab, si è dovuto però ben presto constatare che quest'azione andava a interferire anche con importanti meccanismi, necessari per assicurare la funzionalità di altre linee cellulari, in particolare le cellule miocardiche e quelle dell'endotelio vascolare²³. A differenza della cardiotossicità da antracicline, tuttavia, non si verifica vera e propria perdita di cellule, ma piuttosto una disfunzione delle stesse che perdono la capacità di adattamento, per cui il danno entro certi limiti è reversibile (cardiotossicità di tipo II).

L'azione dannosa sul cuore della maggior parte dei farmaci antineoplastici è tipicamente additiva²⁴, per cui per esempio la cardiotossicità di trastuzumab, che singolarmente si verifica nel 5% dei casi²⁵, sale a oltre il 20% quando somministrata in contemporanea con le antracicline²⁶⁻²⁷. Un'altra caratteristica è che la risposta ai meccanismi cardiolesivi delle terapie antineoplastiche è strettamente individuale: sotto l'azione nociva degli agenti cardiotossici, così come per azione di qualsiasi affezione cardiaca di altra natura, il cuore va incontro a un'ipertrofia compensatoria e, successivamente, con vari meccanismi fisiopatologici (disfunzione contrattile, perdita di miociti, fibrosi riparatoria), a dilatazione e insufficienza cardiaca; in

questi processi tuttavia un ruolo importante è giocato dalla modulazione dell'espressione genica, cioè dalla modalità, strettamente individuale, con cui il materiale genico risponde all'insulto²⁴.

Meccanismi specifici di cardiotossicità

La conoscenza, peraltro ancora largamente incompleta, degli intimi meccanismi (livello biochimico e molecolare) della cardiotossicità è necessaria per comprendere le vie attraverso cui l'esercizio fisico è in grado di antagonizzare tale grave conseguenza della terapia antineoplastica. È noto che le antracicline possono determinare l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno (*reactive oxygen species*, ROS) attraverso due vie principali²⁸, il loro stesso metabolismo ossidoriduttivo intracellulare (via *redox-cycling*-dipendente)¹⁹ oppure la formazione di un complesso ternario, antraciclina/DNA/topoisomerasi IIB, che inibisce la trascrizione di importanti geni del metabolismo energetico intramitocondriale (cascata genotossica *redox-cycling*-indipendente)²⁹. Oltre all'azione tossica diretta e allo stimolo sui mediatori pro-apoptotici, l'accumulo di ROS determina riduzione della sintesi delle proteine sarcomeriche e della concentrazione dei fosfati ad alta energia (ATP e fosfocreatina)³⁰⁻³¹. Studi recenti indicano che un altro meccanismo di importanza cruciale è l'aumento, mediato da vari meccanismi^{28,32-34}, della concentrazione di calcio citosolico che, a sua volta, è in grado di determinare significative alterazioni meccaniche ed energetiche, e di alimentare, con un circolo vizioso, l'accumulo di ROS all'interno dei mitocondri.

Le ricerche sull'effetto benefico del *training* aerobico nella prevenzione e, in misura minore, nel trattamento della tossicità da antracicline sono più che promettenti. Il *training* aerobico è in grado di agire sui diversi meccanismi della cardiotossicità, sia direttamente riducendo lo stress ossidativo, sia indirettamente sulle conseguenze dello stesso sulla vitalità e la funzionalità meccanica ed energetica delle cellule miocardiche (tabella 2).

Tabella 2 - Training aerobico: meccanismi dell'azione sulla cardiotossicità da antracicline

Meccanismo	Effetto
Incremento della concentrazione di sostanze antiossidanti ³⁵⁻³⁶	Riduzione diretta dello stress ossidativo indotto dal farmaco
Inibizione dei mediatori pro-apoptotici ³⁷	Riduzione della perdita di cellule miocardiche indotta dallo stress ossidativo
Stimolazione alla mobilitazione delle cellule miocardiche progenitrici ³⁸	Neutralizzazione della riduzione della sintesi delle proteine contrattili indotta dallo stress ossidativo
Stimolazione dell'attività delle AMP-chinasi ³⁹	Aumento della concentrazione dei fosfati ad alta energia (ATP, fosfocreatina) nelle cellule miocardiche
Stimolazione del riassorbimento del calcio citosolico ³⁹	Riduzione dell'accumulo di calcio nel citosol delle cellule miocardiche

Prevenzione della cardiotossicità tardiva

Secondo autorevoli studiosi la cardiotossicità tardiva, che per i motivi esposti è quella che ha la maggiore importanza in ambito sportivo, è principalmente un problema di “diagnosi tardiva”, che al giorno d’oggi appare sempre meno giustificabile⁴⁰. L’individuazione precoce, cioè in fase subclinica, e anche – ancora più a monte – lo *screening* dei soggetti maggiormente a rischio di cardiotossicità, è pertanto fondamentale per la sua prevenzione. Il monitoraggio cardiologico durante la fase attiva della chemioterapia, con l’uso razionale delle risorse attualmente disponibili⁴¹ dovrebbe consentire di evitare o limitare gli effetti tossici dei farmaci cardiolesivi, e inoltre di selezionare i soggetti a rischio di cardiotossicità tardiva in cui è necessario continuare i controlli a tempo indeterminato (tabella 3).

Un ruolo cruciale, riconosciuto universalmente, è svolto in tal senso dalla valutazione ecocardiografica seriata della frazione d’eyezione⁴². Sono tuttavia noti i limiti di sensibilità e di affidabilità di questo parametro. Tecniche ultrasoniche più moderne (ecocontrastografia, TDI, ECO tridimensionale) si sono affiancate alla classica ecocardiografiadoppler e consentono la valutazione di parametri aggiuntivi (funzione diastolica, *strain*, *strain rate*, *speckle tracking* eccetera) più precocemente alterati in caso di cardiotossicità⁴³.

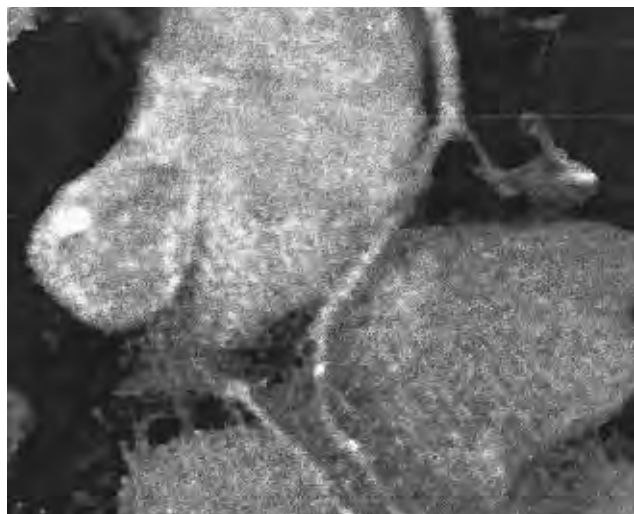
La risonanza magnetica (RM) cardiaca consente, in maniera non invasiva e senza esposizione a radiazioni, uno studio più dettagliato e riproducibile dell’anatomia e della funzione cardiaca, con l’ulteriore possibilità di evidenziare precocemente aree di fibrosi intramiocardica di natura ischemica o flogistica, con la tecnica del *gadolinium late enhancement*⁴⁴, ma il suo utilizzo è limitato da disponibilità, costi, controindicazioni soggettive quali claustrofobia, presenza di clip, protesi metalliche, dispositivi eccetera. La tomografia computerizzata (TC) *multislice*, in casi particolari, consente l’individuazione precoce non invasiva delle alterazioni del circolo coronarico in soggetti sottoposti a radioterapia mediastinica o a chemioterapia con anticorpi monoclonali o antimetaboliti (figura 1); tuttavia il suo utilizzo è limitato, al pari delle tecniche scintigrafiche, dalla notevole esposizione a radiazioni oltre che dai costi significativi.

Negli ultimi anni per l’individuazione e il monitoraggio delle alterazioni subcliniche della cardiotossicità si è andato affermando l’impiego dei marcatori bioumorali⁴⁵, troponine e peptidi natriuretici, che associano alcune caratteristiche sicuramente vantaggiose (non invasività, ampia diffusione e facilità d’uso, oggettività, elevato valore predittivo) a una notevole capacità di evidenziare le alterazioni miocardiche più precoci⁴⁶. Tuttavia rimangono da stabilire tempi e frequenza dei controlli e valori certi di *cut-off* rispetto alla normalità e ad altre cause di alterazione cardiaca.

Tabella 3 - Indicazioni all'uso delle indagini cardiologiche non invasive per la ricerca di cardiotossicità

Indagine cardiologica	Diagnosi precoce cardiotossicità	Cardiotossicità tardiva	Quesito diagnostico
ECG	In tutti i casi	In tutti i casi	Tutti
ECO standard	In tutti i casi	In tutti i casi	Tutti
DTI, ECOc, ECO3D	ECO standard dubbio	ECO standard dubbio	Disfunzione ventricolare
RM cuore	Dispnea e/o eco ai limiti Cattiva finestra acustica	Dispnea e/o ECO ai limiti Cattiva finestra acustica	Disfunzione ventricolare
MUGA	Cattiva finestra acustica	Cattiva finestra acustica	Disfunzione ventricolare
Tn, BNP	Diagnosi precoce valore predittivo	//	Disfunzione ventricolare
TE	Dolore toracico	Dolore toracico radioterapia toracica Chemioterapia a rischio ischemico	Ischemia miocardica
SPET	Dolore toracico e/o TE dubbio	TE dubbio	Ischemia miocardica
ECO stress	Dolore toracico e/o TE dubbio	TE dubbio	Ischemia miocardica
TC coronarica	Dolore toracico e/o stress non eseguibile	TE inconclusivo e/o Stress non eseguibile	Ischemia miocardica
Holter	Palpitazioni o sincope	Palpitazioni o sincope Chemioterapia a rischio aritmico	Aritmie
ER	Palpitazioni o sincope e/o Holter non conclusivo	Holter non conclusivo	Aritmie
MAP	Valori pressori elevati o instabili	Chemioterapia a rischio ipertensivo	Ipertensione arteriosa

ECG, elettrocardiografia di superficie a 12 derivazioni; ECO standard, ecocardiografia-colordoppler transtoracica; DTI, *doppler tissue imaging*; ECOc, ecocontrastografia; ECO3D, ecocardiografia tridimensionale; RM cuore, risonanza magnetica cardiaca; MUGA, *multiple-gated acquisition* (ventricolografia radioisotopica); Tn, troponine; BNP, peptidi natriuretici atriali; TE, test ergometrico; SPET, tomografia a emissione di singolo fotone (scintigrafia miocardica perfusionale); ECO stress, ecocardiografia con stress fisico o farmacologico; TC coronarica, tomografia computerizzata toracica *multislice*; Holter, ECG dinamico 24h o 48h; ER, registratore di eventi (monitoraggio elettrocardiografico prolungato); MAP, monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa.



Nel complesso l'utilizzo su larga scala dei metodi di *imaging* alternativi alla frazione di eiezione ecocardiografica e dei marcatori bioumorali, in particolare delle troponine, appare ancora prematuro, sebbene molto promettente⁴⁷⁻⁴⁸.

Figura 1 - TC coronarica: placca calcifica "a manicotto" di 19 mm di lunghezza, con stenosi emodinamicamente significativa dell'arteria discendente anteriore, subito a valle dell'emergenza del I ramo diagonale. Calcium score =293 (moderato grado di calcificazione). Ciclista amatoriale 56enne con dolore toracico atipico, anomalie ripolarizzative aspecifiche, indagini di secondo livello non conclusive. Anamnesi di chemioterapia adiuvante con capecitabina (5 anni prima dell'osservazione) per carcinoma renale.

BENEFICI CARDIACI DELL'ESERCIZIO FISICO IN AMBITO ONCOLOGICO: LA SPORT-TERAPIA

Questo aspetto è speculare anche se meno noto del precedente. In generale, il valore dei risultati degli studi clinici randomizzati effettuati sui principali *end point* (contrasto agli effetti collaterali della terapia anti-blastica, evoluzione della neoplasia) è limitato dalla scarsa standardizzazione del *training* a cui i partecipanti agli studi venivano sottoposti⁴⁹. Tuttavia l'effetto globalmente positivo che emerge da tali studi⁵⁰⁻⁵¹, con rare eccezioni⁵²⁻⁵³, è servito quanto meno a modificare, fino a sovvertire, precedenti atteggiamenti conservativi, se non addirittura ostili, basati prevalentemente su raccomandazioni di *consensus* più che *evidence-based*, nei riguardi dell'attività fisica, in particolari categorie di soggetti trattati per neoplasia, come i bambini affetti da emopatia maligne⁵⁴⁻⁵⁵.

In ogni caso, al di là del contrasto della cardio-tossicità delle terapie antiblastiche, le cui solide basi molecolari, sono state provate a livello sperimentale (*v. sopra* ³⁵⁻³⁹), l'esercizio fisico regolare possiede un grande potenziale nella prevenzione e nella gestione delle neoplasie. È noto da tempo che esiste una relazione tra frequenza cardiaca (FC) a riposo e mortalità cardiovascolare⁵⁶⁻⁵⁸, da cancro⁵⁹⁻⁶⁰ e globale ⁶¹⁻⁶² e anche tra incremento della FC durante esercizio e mortalità globale⁶³⁻⁶⁵. Jouven⁶⁶ ha dimostrato recentemente che tale relazione esiste anche per quanto riguarda la mortalità da cancro: in altri termini coloro che incrementano meno la FC durante l'esercizio hanno minore probabilità di morire per cancro. Sono intuibili i riflessi positivi dell'allenamento soprattutto aerobico che, come è noto, tende a ridurre la FC a riposo e il suo incremento durante lo sforzo.

Inoltre l'esercizio fisico determina un beneficio nella qualità di vita del paziente ammalato di cancro⁶⁷⁻⁶⁸ attraverso il miglioramento di diversi parametri tra cui la funzionalità cardiorespiratoria ha un ruolo predominante. Un approccio globale basato sull'esercizio fisico in donne affette da carcinoma mammario è stato utilizzato come un vero e proprio trattamento riabili-

tativo prima e dopo l'intervento chirurgico, allo scopo di ridurre le conseguenze della malattia neoplastica sulla qualità della vita⁶⁹.

Le principali evidenze scientifiche ottenute riguardano la riabilitazione eseguita, con protocolli abbastanza aggressivi, in ambiente ospedaliero o comunque sorvegliato⁷⁰. Vi sono comunque sempre più esperienze che dimostrano che anche un esercizio meno intenso e condotto autonomamente può dare risultati altamente positivi⁷¹.

Particolarmente interessanti gli studi eseguiti sui sopravvissuti a leucemie acute infantili, notoriamente ad alto rischio cardiovascolare a lungo termine, che dimostrano gli effetti positivi del *training* aerobico, mediati dal miglioramento dell'assetto cardiometabolico⁷² e della funzione endoteliale⁷³.

Infine, occorre considerare che la funzionalità cardiaca è solo uno dei componenti del complesso sistema (polmone, cuore, vasi, muscoli) che assicura il carburante (ossigeno) per la produzione di energia (ATP) al muscolo periferico, e l'esercizio fisico è uno dei pochi, se non l'unico, intervento in grado di agire contemporaneamente e vantaggiosamente su ciascuno di essi³⁹.

CONCLUSIONI

Il rapporto tra attività fisica e neoplasie è complesso e bidirezionale: il cancro, e soprattutto il trattamento che si rende necessario per combatterne l'invasività (radio- e chemioterapia), influenza le possibilità e i rischi dell'attività fisica, intesa sia come vera e propria attività sportiva sia come esercizio fisico ludico-ricreazionale e addestrativo, anche a distanza di tempo considerevole dalla fase acuta della malattia; d'altra parte l'esercizio fisico, se opportunamente eseguito, è un fattore importante nella prevenzione e nella gestione clinica delle neoplasie (sport-terapia).

Il cuore, o meglio l'apparato cardiorespiratorio, rappresenta il principale *trait-d'union* nel rapporto tra queste due entità, in quanto da una parte è il bersaglio dell'azione nociva dei trattamenti antineoplastici ma, dall'altra, è l'intermediario degli effetti benefici dell'e-

esercizio sul fisico, oltre che sulla psiche, del soggetto colpito dalla temibile malattia.

Bibliografia

- Ormezzano GP. Fortunato in campo contro la malattia. La Stampa, 22 maggio 1994; 1.
- Tomaselli P. "Armstrong, è il giorno dell'addio ai sette Tour. L'imbarazzo dell'UCI". Corriere della Sera, 22 ottobre 2012
- McTiernan A, Schwartz RS, Potter J, Bowen D. Exercise clinical trials in cancer prevention research: a call to action. *Cancer Biomark Prev* 1999; 8: 201-7.
- Byun W, Sui X, Hébert J, Church T, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of prostate cancer: Findings from the Aerobics Center Longitudinal Study. *Cancer Epidemiol* 2011; 35(1): 59-65.
- Laukkanen J, Pukkala E, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness, lifestyle factors and cancer risk and mortality in Finnish men. *Eur J Cancer* 2010; 46: 355-63.
- Thune I, Furberg A-S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer; all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:530-50.
- Potter JD, Slattey ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 499-545.
- Peel B, Sui X, Matthews C, et al. Cardiorespiratory fitness and digestive cancer mortality: findings from the Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(4): 1111-7.
- <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/mortality/> (accessed 31 Dec 2012).
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2010; 21(5): v277-82.
- Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7: 214-20.
- Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:169-79.
- COCIS. Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico 2009. Roma: CESI, 2009; p. 173-4.
- Aleman B, van den Belt A, De Bruin M, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109: 1878-86.
- Petersen C, Würschmidt F. Late toxicity of radiotherapy: a problem or a challenge for the radiation oncologist? *Breast Care* 2011; 6: 369-74.
- Darby S, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of Ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New Eng J Med* 2013; 368(11): 987-98.
- Eschenagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1-10.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869-79.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 185-229.
- Simunek T, Sterba M, Popelova O, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 154-71.
- Whelan RS, Kaplinsky V, Kitis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 19-44.
- Hedhli N, Russel KS. Cardiotoxicity of molecularly targeted agents. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7: 221-33.
- Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Benjamin RS. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? *Semin Oncol* 1999; 26(4 Suppl 12): 96-101.
- Roca-Alonso L, Pellegrino L, Castellano L, Stebbing J. Breast cancer treatment and adverse cardiac events: what are the molecular mechanisms? *Cardiology* 2012; 122(4): 253-9.
- Hysing J, Wist E. Cardiotoxic effects of trastuzumab. *Tid Nor Leg* 2011; 131: 2239-41.
- Chen J, Long JB, Hurria A, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2504-12.
- Farolfi A, Melegari M, Scarpi E, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart* 2013; 99: 634-9.
- Corradi F, Paolini L, De Caterina R. La ranolazina nella prevenzione della cardiotoxicità da antracicline-presupposti razionali. *G Ital Cardiol* 2013; 14(6): 424-37.
- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012; 18: 1639-42.
- Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52: 1213-25.
- Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, Schlattner U. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: the critical role of cellular energetics. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 389-405.
- Montaigne D, Hurt C, Neviere R. Mitochondria death/survival signaling pathways in cardiotoxicity induced by anthracyclines and anticancer-targeted therapies. *Biochem Res Int* 2012; 9: 51-3.
- Sag CM, Hohler AC, Anderson ME, Backs J, Maier LS. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 51: 749-59.
- Wagner S, Ruff HM, Weber SL, et al. Reactive oxygen species-activated Ca/calmodulin kinase II is required for late I_{Na} augmentation leading to cellular Na and Ca overload. *Circ Res* 2011; 108: 555-65.
- Ascensao A, Magalhaes J, Soares JM, et al. Moderate endurance training prevents doxorubicin-induced in vivo mitochondriopathy and reduces the development of cardiac apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H722-31.
- Ascensao A, Magalhaes J, Soares J, et al. Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. *Int J Cardiol* 2005; 100: 451-60.
- Werner C, Hanhoun M, Widmann T, et al. Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 470-82.
- Force T, Kerkela R. Cardiotoxicity of the new cancer therapeutics: mechanisms of, and approaches to, the problem. *Drug Discov Today* 2008; 13: 778-84.
- Scott JM, Hhakoo A, Mackey J, et al. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation* 2011; 124(5): 642-50.
- Kucharska W, Negrusz-Kawecka M, Gromkowska M. Cardiotoxicity of oncological treatment in children. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21(3): 281-8.

41. Gillespie HS, McGann CJ, Wilson BD. Noninvasive diagnosis of chemotherapy related cardiotoxicity. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7: 234-44.
42. Galderisi M, Marra F, Esposito R, et al. Cancer therapy and cardiotoxicity: the need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 4.
43. Jassal DS, Han SY, Hans C, et al. Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(4): 418-24.
44. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, Kirkpatrick I, Jassal DS. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Mag Res* 2008; 10: 5.
45. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109(22): 2749-54.
46. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53(2): 121-9.
47. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(22): 2263-70.
48. Tarantini L, Faggiano P, Barni S, Gori S. Monitoraggio del danno cardiaco nel paziente oncologico in trattamento con farmaci cardiossici. *G Ital Cardiol* 2013; 14(6): 416-23.
49. Winters-Stone KM, Neil SE, Campbell KL. Attention to principles of exercise training: a review of exercise studies for survivors of cancers other than breast. *Br J Sports Med*. 2013 Jan 4. [Epub ahead of print]
50. Sprod LK, Hsieh CC, Hayword R, Shneider CM. Three versus six months of exercise training in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(2): 413-19.
51. Groeneveldt L, Mein G, Garrod R, et al. A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. *BMC Cancer* 2013; 13: 31.
52. Haykowsky MJ, Mackey JR, Thompson RB, et al. Adjuvant Trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4963-7.
53. Taylor DL, Nichols JF, Pakiz B, et al. Relationships between cardiorespiratory fitness, physical activity, and psychosocial variables in overweight and obese breast cancer survivors. *Int J Behav Med* 2010; 17: 264-70.
54. Okada M, Meeske KA, Mentee J, Freyer DR. Exercise recommendations for childhood cancer survivors exposed to cardiotoxic therapies: an institutional clinical practice initiative. *J Pediatr Oncol Nurs* 2012; 29(5): 246-52.
55. Miller AM, Lopez-Mitnik G, Somarriba G, et al. Exercise capacity in long-term survivors of pediatric cancer: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 663-8.
56. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: Findings in three Chicago epidemiologic study. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736-49.
57. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
58. Tverdal A, Hjellevik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379 843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J* 2008; 29: 2772-81.
59. Persky V, Dyer A, Leonas J, et al. Heart rate: a risk factor for cancer? *Am J Cardiol* 1981; 114: 477-87.
60. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. *Eur Heart J* 2000; 21: 116-24.
61. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52.
62. Jouven X, Empana JP, Escolano S, et al. Relation of heart rate at rest and long-term (20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 2009; 103: 279-83.
63. Lauer MS, Francis GS, O'Keefe PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999; 281: 524-9.
64. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341: 1351-7.
65. Leeper NJ, Dewey FE, Ashley EA, et al. Prognostic value of heart rate increase at onset of exercise testing. *Circulation* 2007; 115: 468-74.
66. Jouven X, Escolano S, Celermajer D, et al. Heart rate and risk of cancer death in healthy men. *PLoS One* 2011; 8(6): e21310.
67. Courneya KS, Mackey JR, McKenzie DC. Exercise for breast cancer survivors: research evidence and clinical guidelines. *Phys Sports Med* 2002; 30(8): 33-42.
68. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, et al. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2006; 175(1): 34-41.
69. Harris SR, Schmitz KH, Campbell KL, McNeely ML. Clinical practice guidelines for breast cancer rehabilitation: syntheses of guideline recommendations and qualitative appraisals. *Cancer* 2012; 118(8 suppl): 2312-24.
70. Stout NL, Binkley JM, Schmitz KH, et al. A prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer* 2012; 118(8 Suppl): 2191-200.
71. Vincent F, Labourey JL, Leobon S, et al. Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013; 49.
72. Järvelä LS, Kempainen J, Niinikoski H, et al. Pediatric Blood Cancer: Effects of a home-based exercise program on metabolic risk factors and fitness in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. 2012; 59(1): 155-60.
73. Järvelä LS, Niinikoski H, Heinonen OJ, et al. Endothelial function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effects of a home-based exercise program. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(9): 1546-51.

INDIRIZZO PER CORRISPONDENZA

Vincenzo Santomauro

Centro di Cardiologia dello Sport "Check-Up".

Via Terre Risaie - Zona Industriale

84100 Salerno

Tel.: 089771010

Fax 089235372

E-mail: santovince1@tin.it

Angioplastica coronarica FFR-guidata: ultima frontiera o accanimento tecnologico?

FFR-guided PCI: the last frontier or technological pertinacity?

Francesco Saporito

Unità di Terapia Cardiologica Intensiva e Interventistica,
Azienda Ospedaliera-Universitaria, Messina

Abstract

I pazienti affetti da angina stabile e patologia coronarica multivasale rappresentano una popolazione in progressivo aumento. L'angiografia coronarica è considerata tradizionalmente la metodica di riferimento nel porre l'indicazione all'angioplastica coronarica percutanea (PCI) e all'eventuale impianto di stent. Negli ultimi anni, tuttavia, studi clinici hanno posto non pochi dubbi sulla reale efficacia delle procedure interventistiche coronariche in questo campione di pazienti. Il *Courage*, lo studio più prestigioso, ha dimostrato la non inferiorità della terapia medica ottimale quando raffrontata alla PCI nei casi di angina stabile, ponendo interrogativi e dubbi sulla gestione dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica e stenosi coronariche intermedie. La ricerca scientifica ha fornito le soluzioni a queste problematiche; infatti, la guida di flusso coronarico e la riserva di frazione di flusso (FFR), attualmente le tecniche maggiormente utilizzate nei laboratori di Cardiologia Interventistica, hanno superato ampiamente i limiti dell'angiografia convenzionale. Nell'articolo si descrive il percorso storico e scientifico della metodica FFR fino alle più recenti e stimolanti applicazioni nel settore della diagnostica coronarica non invasiva.

Parole chiave: angina stabile; stenosi coronarica; riserva di frazione di flusso.

In patients with stable angina and/or multivessel coronary artery disease who are undergoing percutaneous coronary intervention (PCI), coronary angiography is as a rule the standard method for planning the interventional decision making and guiding the placement of the stent. However clinical trials, first of all the *Courage* study, showed the non-inferiority of the optimal medical therapy comparing to PCI in patients with stable coronary artery disease. Therefore the cardiologist community needed new and substantial solutions regarding the patients affected by ischemic heart disease and intermediate coronary stenosis. The coronary pressure wire technique and the fraction flow reserve (FFR) are the current and widespread methods used in the Catheterization Laboratories, which have overcome the limits of angiographic diagnostic tool. We describe the results of the oldest and historical studies about the coronary pressure assessment and the following, impressive FFR application in the last years, until its new exciting coupling with other non-invasive coronary imaging diagnostic instruments.

Key words: stable angina; coronary stenosis; fraction flow reserve.

La cardiopatia ischemica rappresenta, secondo i recenti dati dell'Organizzazione mondiale della sanità, una patologia in costante e progressivo aumento nella popolazione adulta, al primo posto tra le voci della spesa sanitaria nel bilancio economico di numerosi Paesi industrializzati. Questo dato viene confermato dall'incremento significativo, rilevato negli ultimi anni in molti Paesi europei e in Nord America, delle indagini angiografiche e procedure interventistiche effettuate (figura 1).

Tuttavia, la diffusione esponenziale dell'indicazione al trattamento percutaneo coronarico (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA), è stato oggetto di riflessione e successivamente di un'analisi scientifica che ha avuto nello studio *Courage*¹ una spinta propulsiva, tale da causare un'onda d'urto nella comunità medica internazionale. Infatti, i risultati ottenuti nel *trial* ponevano non pochi dubbi sull'effettiva indicazione alla PTCA nei pazienti affetti da angina stabile e con frequente riscontro angiografico di ste-

nosi coronariche del 50-60%, valutate quindi come “intermedie”. È emersa, quindi, l’esigenza di avere a disposizione ulteriori strumenti in grado di definire in modo corretto il ruolo funzionale, patogenetico e quindi il reale impatto clinico di una stenosi coronarica che spesso sfugge alla valutazione angiografica, i cui limiti sono stati ormai delineati in modo evidente in ambito diagnostico, nonostante la continua e inarrestabile evoluzione tecnologica. Lo studio del gradiente transtenotico e le variazioni della pressione di flusso coronarico consentono oggi, mediante la valutazione della *fraction flow reserve* (FFR), di superare in corso d’indagine coronarografica e/o PTCA, le difficoltà e gli interrogativi relativi alle stenosi angiograficamente dubbie o intermedie.

FRACTIONAL FLOW RESERVE

Negli anni Novanta, De Bruyne et al.² e Pijls et al.³ hanno portato all’attenzione della comunità scientifica i risultati dei loro studi sull’applicazione nell’uomo delle tecniche di misurazione della pressione intracoronarica e del gradiente transtenotico mediante guida di flusso. Successivamente gli stessi Autori, seguendo modelli biofisici applicati al circolo coronarico, hanno sviluppato il concetto di *fractional flow reserve* (FFR), che rappresenta il flusso coronarico a riposo, alla massima dilatazione possibile ottenuta farmacologicamente, mediante la somministrazione di molecole che agivano come coronarodilatatori. Tra queste l’adenosina, molecola a emivita brevissima, è stata universalmente accettata come agente vasoattivo della metodica e viene somministrata per via intracoronarica in boli a dose crescente o per infusione venosa. L’effetto farmacologico ottenuto corrisponde, nel contesto funzionale coronarico, al rapporto tra pressione a sede aortica - e, quindi prossimale - e pressione nel segmento distale a una placca stenotica che, se non significativa, evidenzia un valore di FFR intorno a 1 (figura 2).

Pijls ha dimostrato in particolare la validità della metodica, ottenendo in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, una corrispondenza statisticamente significativa tra FFR patologica, il cui *cut-off* era stato stabilito

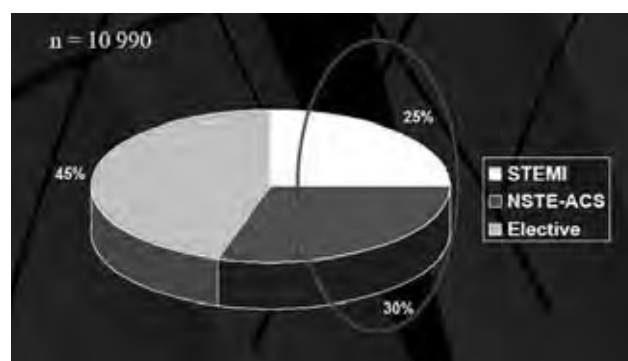


Figura 1 - Un incremento progressivo e costante delle procedure di angioplastica coronarica risulta evidente dal Registro PCI (percutaneous coronary intervention) della Società europea di Cardiologia (ESC). STEMI, ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI, non ST-elevation myocardial infarction; ACS, acute coronary syndrome; Elective, angioplastiche elettive.

essere $\leq 0,75$, e documentata ischemia miocardica. Negli anni successivi, il progressivo aumento delle procedure interventistiche coronariche (*percutaneous coronary intervention*, PCI) ha fatto emergere l’esigenza di avere informazioni sempre più dettagliate al fine di porre indicazioni precise e ben orientate alla PCI. Il *DEFER Study*⁴ è stato il primo *trial* randomizzato a evidenziare - in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con $FFR \leq 0,75$ - una prognosi a distanza migliore in termini di sopravvivenza ed eventi avversi. Inoltre nello studio sono stati messi a confronto i pazienti con $FFR \geq 0,75$ che non venivano sottoposti a PCI (*Defer group*) e quelli che venivano randomizzati a procedura interventistica (*Perform group*). Il risultato comparativo tra questi due bracci del *trial* non ha dimostrato differenze statisticamente significative in termini di assenza di sintomatologia di tipo anginoso, evidenziando da un lato una favorevole prognosi nei pazienti con valori di *cut-off* $\geq 0,75$, non sottoposti a PCI, e confermando dall’altro la validità della metodica FFR.

Più recentemente lo studio *FAME*⁵ ha definitivamente valorizzato la tecnica FFR come indice di appropriatezza della PCI nei pazienti affetti da angina stabile. Gli Autori del *trial*, inoltre, dopo revisione critica di tutti gli studi fino ad allora portati a termine, hanno indicato 0,80 come valore di *cut-off* della metodica, parametro ormai accettato a livello internazionale (figura 3).



Figura 2 - Il valore di FFR intorno a 1 rappresenta il riferimento basale dopo equalizzazione della guida di pressione. Dopo somministrazione di adenosina questo dato si discosta poco dal valore iniziale, in assenza di placche coronariche significative. (pgc St. Jude Medical Inc.).



Figura 3 - In questo paziente, dopo somministrazione di adenosina, l'FFR si riduce drasticamente dimostrando la reale criticità della stenosi (pgc St. Jude Medical Inc.).

I risultati ottenuti hanno confermato, nel gruppo sottoposto a PCI FFR-guidata, la netta superiorità come sopravvivenza, incidenza di eventi avversi maggiori e indicazione a nuova procedura di rivascularizzazione.

Il FAME 2, pubblicato alla fine dello scorso anno, ha suscitato clamore per l'interruzione dello studio dopo circa venti mesi per motivi etici, in seguito alla palese differenza nei risultati ottenuti tra il gruppo sot-

Indications for revascularisation in stable angina or silent ischaemia

Subset of CAD by anatomy		Class	Level
For prognosis	Left main > 50%*	I	A
	Any proximal LAD > 50%*	I	A
	2VD or 3VD with impaired LV function*	I	B
	Proven large area of ischaemia (> 10% LV)	I	B
	Single remaining patent vessel > 50% stenosis*	I	C
	1VD without proximal LAD and without > 10% ischaemia	III	A
* With documented ischaemia or Fractional Flow Reserve (FFR) < 0.80 for angiographic diameter stenosis 50-90%.			
Subset of CAD by anatomy		Class	Level
For symptoms	Any stenosis > 50% with limiting angina or angina equivalent, unresponsive to OMT	I	A
	Dyspnoea/CHF and > 10% LV ischaemia/viability supplied by > 50% stenotic artery	IIa	B
	No limit symptoms with OMT	III	C

European Heart Journal (2010) 31, 2501-2555
Journal of Coronary Interventional Surgery (2010) 38, 51-552

www.escard.org/guidelines

© 2010 ESC - EACTS Guidelines
on Myocardial Revascularisation

ESC EACTS

Figura 4 - Linee guida 2010 dell'European Society of Cardiology riguardanti l'indicazione alla rivascolarizzazione miocardica. Viene sottolineata l'importanza di indagini funzionali come la fraction flow reserve (FFR) nel guidare il corretto percorso terapeutico.

toposto a PCI e il gruppo assegnato solo alla migliore terapia medica, entrambi con $FFR \leq 0,80$, in termini di *end-point* primari e necessità di rivascolarizzazione urgente, drammaticamente inferiori nei pazienti trattati con PCI⁶.

APPROVAZIONE DELLA METODICA

Le evidenze ottenute da questi importanti studi hanno decretato la definitiva approvazione della metodica mediante *coronary pressure wire* nel campo della cardiologia interventistica, tanto da figurare ufficialmente nelle ultime linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC) nel trattamento dei pazienti affetti da angina stabile (figura 4).

Ma le informazioni scaturite dalla FFR e dalla sua applicazione clinica non si sono esaurite, anzi continuano a essere fonte di nuovi impulsi di ricerca. Lo studio DEFACTO⁷, apparso di recente nello scenario scientifico internazionale, ha dimostrato come i dati ormai consolidati degli studi clinici con la FFR possano essere trasmesse a metodiche più sofisticate ed elabo-

rate, come l'Angio TC *multislice*, incrementandone le capacità diagnostiche tanto da fornire, come la FFR "tradizionale", informazioni di tipo funzionale, del tutto sovrapponibili ma in modo non invasivo, particolare questo certamente non trascurabile.

CONCLUSIONI

La metodica FFR può essere considerata oggi patrimonio prezioso della cardiologia moderna e presidio fondamentale nell'*armamentarium* del cardiologo interventista. È probabilmente solo l'inizio del percorso che porterà in tempi sicuramente non lontani a ulteriori risorse di questa tecnica.

In conclusione appaiono ormai lontani i tempi in cui la valutazione "oculometrica" dell'emodinamista veniva considerata come elemento dirimente nel giudizio clinico e prognostico dei pazienti affetti da angina stabile. Oggi si ha la certezza che in presenza di aterosclerosi coronarica moderata l'indicazione a eventuale PCI può, anzi deve, essere validata da tecniche come la FFR, in grado di fornire oltre che importanti dati funzionali, elementi sia di correzione dell'inevitabile

“riflesso oculostenotico” operatore-dipendente, ma anche d’implementazione degli strumenti di analisi quantitativa (*Qualitative Comparative Analysis, QCA*), già in dotazione ai laboratori di emodinamica.

Bibliografia

1. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117(10): 1283-91.
2. De Bruyne B, Pijls NH, Paulus WJ, et al. Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(1): 119-26.
3. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996 27; 334(26): 1703-8.
4. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(21): 2105-11.
5. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 213-24.
6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367(11): 991-1001.
7. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012; 308(12): 1237-45.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Francesco Saporito
Via Lenzi, 4
98122 Messina
Tel.: 0906406848
Fax: 0902031402
E-mail: fsaporito@unime.it

Psoriasi e malattie cardiovascolari

Psoriasis and cardiovascular diseases

Enrico Vizzardi, Edoardo Sciatti, Ivano Bonadei,
Alberto Madureri, Riccardo Raddino, Marco Metra

*Sezione di Malattie dell'Apparato cardiovascolare,
Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche, scienze radiologiche e sanità pubblica,
Università degli Studi e Spedali Civili di Brescia*

Abstract

La psoriasi è una malattia cronica immuno-mediata che colpisce il 2-3% della popolazione adulta. Numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra psoriasi e malattie cardiovascolari, come infarto del miocardio, ipertensione arteriosa, stroke, valvulopatie e aritmie. In questa *review* abbiamo valutato proprio questa associazione e il possibile meccanismo fisiopatologico alla base della stessa.

Parole chiave: psoriasi, malattie cardiovascolari, cardiopatia ischemica.

Psoriasis is a chronic immune-mediated disorder that affects about 2 to 3% of the adult population. Several reports have demonstrated an association between psoriasis and cardiovascular diseases such as myocardial infarction, hypertension, valvular diseases and arrhythmia. In this review we analyzed the link between psoriasis and cardiovascular disease and the possible physiopathologic mechanism of this correlation.

Key words: psoriasis, cardiovascular diseases, coronary artery disease.

La psoriasi è una malattia cronica immuno-mediata che colpisce il 2-3% della popolazione adulta¹⁻². Dal 6 all'11% circa dei pazienti affetti presenta anche un'artropatia infiammatoria (artrite psoriasica)³⁻⁴. La patogenesi della psoriasi risiede nella complessa combinazione di fattori genetici e ambientali. Il sistema immunitario ha un ruolo chiave nello sviluppo della patologia, infatti numerosi sottotipi di linfociti T sono coinvolti nella patogenesi e differenti citochine e chemochine sono state identificate nelle lesioni tissutali. La fisiopatologia è caratterizzata da un aumento della presentazione degli antigeni, dall'attivazione dei linfociti T citotossici e dalle citochine dei linfociti T helper di tipo 1 (T_H1) e 17 (T_H17)⁵⁻⁶. La psoriasi è anche associata all'aumento dei marker di infiammazione sistemica, come la C-reactive protein (PCR)⁷⁻⁹. Numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra psoriasi e malattie cardiovascolari, come infarto del miocardio,

ipertensione, stroke, valvulopatie e aritmie. Studi precedenti suggeriscono che i pazienti ospedalizzati per psoriasi hanno un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari. Circa questa associazione esistono limitati studi di popolazione, mentre pochi studi hanno determinato quali fattori sono indipendentemente associati alla psoriasi. I vari studi considerati in questo articolo e dalle meta-analisi analizzate sono riportati nella tabella 1 con le loro caratteristiche principali¹⁰⁻³⁰.

PSORIASI E COMORBILITÀ: STUDI A FAVORE DELL'ASSOCIAZIONE

Il ruolo dei fattori di rischio cardiovascolare convenzionali nella psoriasi è particolarmente rilevante perché i pazienti affetti da questa patologia hanno

Tabella 1 - Psoriasi e malattie cardiovascolari: principali studi considerati e loro caratteristiche

Autore	Anno	Nazione	Tipo di studio	Pazienti (n.)		Outcome	Severità psoriasi	Rischio (95% CI)
				con psoriasi	non psoriasi			
Gelfand ¹⁰	2006	USA/UK	Coorte	127.139 3.837	556.995	IMA IMA	Moderata Severa	1, 11 (1,07-1,17) 1, 43 (1,18-1,72)
Gelfand ¹¹	2009	USA/UK	Coorte	129.143 3.603	496.666 14.330	Ictus Ictus	Moderata Severa	1, 07 (1,02-1,12) 1, 44 (1,10-1,88)
Kimball ¹²	2008	USA/UK	Prevalenza	23.073	93.144	Ictus CHF CAD IMA PAD Aterosclerosi Ictus CHF CAD IMA PAD Aterosclerosi	Moderata Moderata Moderata Moderata Moderata Moderata Severa Severa Severa Severa Severa Severa	1,13 (1,03-1,23) 1,17 (1,05-1,30) 1,14 (1,08-1,21) 1,02 (0,88-1,19) 1,19 (1,09-1,31) 1,23 (1,07-1,42) 1,50 (1,25-1,79) 1,57 (1,26-1,96) 1,44 (1,28-1,62) 1,35 (0,98-1,84) 1,66 (1,38-2,00) 1,93 (1,48-2,51)
Kaye ¹⁴	2008	USA	Coorte	44.164	219.784	IMA Angina Aterosclerosi PAD Ictus	- - - - -	1,21 (1,10-1,32) 1,20 (1,12-1,29) 1,28 (1,10-1,48) 1,29 (1,13-1,47) 1,12 (1,00-1,25)
Prodanovich ¹⁵	2009	USA	Osservazionale	3.236	2.500	Aterosclerosi CAD Ictus PAD	- - - -	2, 18 (1,59-3,01) 1, 78 (1,51-2,11) 1, 70 (1,33-2,17) 1, 98 (1,38-2,82)
Brauchli ¹⁶	2009	Svizzera/ UK	Coorte/ Caso-controllo	36.702	36.702	IMA Ictus TIA	- - -	1,14 (0,93-1,41) 0,93 (0,77-1,13) 1,00 (0,81-1,25)
Xiao ¹⁷	2009	Cina	Prevalenza	1.619 1.473	1.521	IMA IMA	Moderata Severa	2,11 (1,45-3,04) 2,32 (1,65-3,28)
Schmitt ¹⁸	2010	Germania	Caso-controllo	3.147	3.147	IMA Ictus	- -	1,14 (0,81-1,62) 0,97 (0,61-1,54)
Wakkee ¹⁹	2010	Paesi Bassi	Coorte	15.820	27.577	CVD IMA	- -	1,05 (0,95-1,17) 0,94 (0,80-1,11)
Ahlehoff ²⁰	2011	Danimarca	Coorte	34.371 2.621	4.003.265	Mortalità CV IMA Ictus Rivascolarizz. Mortalità CV IMA Ictus Rivascolarizz.	Moderata Moderata Moderata Moderata Severa Severa Severa Severa	1,14 (1,06-1,22) 1,22 (1,12-1,33) 1,25 (1,16-1,33) 1,37 (1,26-1,49) 1,57 (1,27-1,94) 1,45 (1,10-1,90) 1,71 (1,39-2,11) 1,77 (1,35-2,32)
Ahlehoff ²¹	2012	Danimarca	Coorte	36.765 2.793	4.478.926	FA Ictus FA Ictus	Moderata Moderata Severa Severa	1,22 (1,14-1,30) 1,25 (1,17-1,34) 1,53 (1,23-1,91) 1,65 (1,33-2,05)

Tabella 1 - Psoriasi e malattie cardiovascolari: principali studi considerati e loro caratteristiche

Autore	Anno	Nazione	Tipo di studio	Pazienti (n.)		Outcome	Severità psoriasi	Rischio (95% CI)
				con psoriasi	non psoriasi			
Lin ²²	2011	Taiwan	Prevalenza	4.752	23.760	IMA	-	2,10 (1,27-3,43)
Mehta ²³	2010	USA/UK	Coorte	3.603	14.330	Mortalità CV	Severa	1,57 (1,26-1,96)
Mehta ²⁴	2011	USA/UK	Coorte	3.603	14.330	MACE	Severa	1,53 (1,26-1,85)
Choi ²⁵	2010	Corea Sud	Caso-controllo	197	401	CVD		2,40 (1,79-3,21)
Mallbris ²⁶	2004	Svezia	Coorte	8.991 (ospedalizzati)	19.757 (psoriasici non ospedalizzati)	Mortalità CV	-	1,52 (1,44-1,60)
						Mortalità CAD	-	1,86 (1,76-1,96)
						Mortalità Ictus	-	1,63 (1,47-1,80)
						Mortalità EP	-	1,64 (1,12-2,31)
Abuabara ²⁷	2010	USA/UK	Coorte	3.603	14.330	Mortalità CV	Severa	1,57 (1,26-1,96)
Stern ²⁸	2011	USA	Coorte	1.376	-	Mortalità CV	Severa	1,02 (0,90-1,16)
Maradit-Kremers ²⁹	2013	USA	Coorte/ Caso-controllo	1.344	2.678	IMA	-	1,18 (0,80-1,74)
						CHF	-	1,06 (0,85-1,33)
						Mortalità CV	-	1,04 (0,79-1,37)
Dowlatsahi ³⁰	2013	Paesi Bassi	Prevalenza	2.62	8.009	CVD	-	0,73 (0,50-1,06)

CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; CVD, cardiovascular disease; CV, cardiovascolare; EP, embolia polmonare; FA, fibrillazione atriale; IMA, infarto miocardico acuto; MACE, major adverse cardiovascular events; PAD, peripheral artery disease; TIA, transient ischaemic attack.

un'alta prevalenza di ipertensione, insulino-resistenza, diabete mellito, abitudine al fumo, iperlipidemia e obesità. Tutto ciò è stato recentemente consolidato sotto il nome di *psoriatic march*. In questi pazienti spesso l'ipertensione è correlata all'aumento dell'obesità, mentre l'obesità è anche associata allo stato di infiammazione cronica e i relativi *marker*, come la proteina C-reattiva (PCr) e il fibrinogeno, sono stati correlati a un elevato rischio cardiovascolare³¹⁻³³. La psoriasi è anche associata ad anormalità del profilo lipidico e alla perdita dell'equilibrio tra fattori ossidanti e antiossidanti. Non è chiaro se l'iperlipidemia sia connessa allo stato infiammatorio sistemico o sia correlata alla terapia medica. Il meccanismo coinvolto nell'insulino-resistenza o nel diabete mellito, altamente prevalenti nei soggetti affetti da psoriasi, è ancora ignoto. Inoltre, la terapia della psoriasi può incrementare di per sé il rischio cardiovascolare: per esempio, la ciclosporina induce o peggiora l'ipertensione, altera la tolleranza al glucosio e favorisce l'iperlipidemia interferendo con il metabolismo degli acidi grassi liberi, mentre i retinoidi aumentano colesterolemia e trigliceridemia

e i farmaci biologici alterano il profilo lipidico, la funzione endoteliale, l'aterosclerosi carotidea e la stiffness arteriosa; d'altra parte, poiché il *tumor necrosis factor α* (TNF-α) determina disfunzione endoteliale, i farmaci che lo antagonizzano svolgono un ruolo protettivo nei confronti dell'aterosclerosi e delle malattie cardiovascolari, così come il methotrexate³⁴. Tutti i possibili meccanismi fisiopatogenetici ipotizzati o confermati sono riassunti nella figura 1.

Neiman et al. hanno condotto uno studio³⁵ circa la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da psoriasi, in cui si mostrava come i pazienti con malattia moderata o severa erano più fumatori, diabetici, ipertesi, dislipidemici e con maggior BMI rispetto ai controlli; inoltre, i pazienti con psoriasi moderata avevano un'aumentata probabilità di avere ognuno dei fattori di rischio cardiovascolare, i quali persistevano nonostante la standardizzazione per età, sesso e anni-persona. I risultati di questo studio suggeriscono che diabete, ipertensione, iperlipidemia, fumo e aumentato BMI sono associati alla psoriasi sia moderata sia severa. Un altro studio pubblicato nel

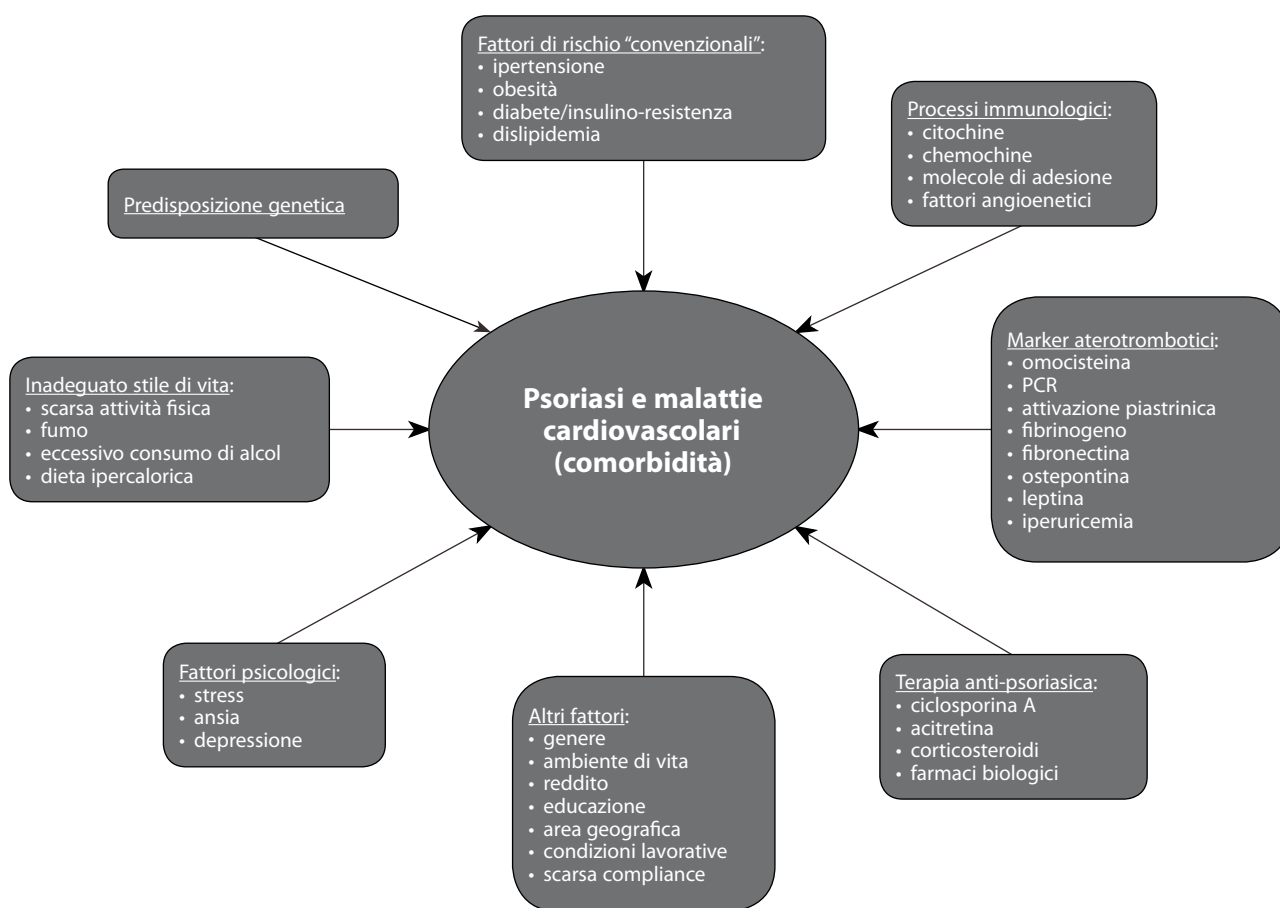


Figura 1 - Fattori che contribuiscono all'associazione tra psoriasi e malattie cardiovascolari.

2010 dall'*European Heart Journal*²³ ha confermato che i pazienti affetti da psoriasi severa hanno un incrementato rischio di mortalità cardiovascolare indipendente dai tradizionali fattori di rischio, mentre Kaye et al.¹⁴ hanno dimostrato una maggior incidenza di diabete, ipertensione, obesità e iperlipidemia. In questo studio i pazienti affetti da psoriasi avevano anche un aumentato rischio di intercorrente infarto del miocardio (HR 1,21; 95% CI: 1,10-1,32), angina (HR 1,20; 95% CI: 1,12-1,29), aterosclerosi (HR 1,28; 95% CI: 1,10-1,48), vasculopatia periferica (HR 1,29; 95% CI: 1,13-1,47) e ictus (HR 1,12; 95% CI: 1,00-1,25). Gelfand, Neimann et al.¹⁰ hanno osservato che i pazienti affetti da psoriasi avevano un rischio relativo (RR) corretto aumentato per infarto miocardico, variabile per età. Per esempio, un paziente di 30 anni con patologia moderata o

severa ha un RR corretto di infarto di 1,29 (95% CI: 1,14-1,46) e 3,10 (95% CI: 1,98-4,86), rispettivamente; invece per un paziente di 60 anni i corrispondenti valori sono 1,08 (95% CI: 1,03-1,13) e 1,36 (95% CI: 1,13-1,64). La psoriasi, pertanto, può agire come un fattore di rischio indipendente per infarto miocardico. Il rischio di infarto miocardico acuto (IMA) associato alla psoriasi è maggiore nei giovani pazienti con patologia severa, si attenua con l'età e rimane superiore alla norma anche dopo il controllo dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. Le evidenze mostrano un effetto dose-risposta, perché i pazienti classificati come severi avevano un maggior rischio di infarto miocardico rispetto ai moderati, consistentemente con l'ipotesi per cui una maggiore attività immune nella psoriasi sia correlata a un più alto rischio di IMA. Il

motivo dell'alto rischio di IMA nei pazienti più giovani non è ancora chiaro: probabilmente i pazienti con uno sviluppo precoce di malattia (prima dei 40 anni) hanno una patologia più severa e una più forte associazione con l'HLA-Cw6 rispetto a coloro che la sviluppano dopo i 40 anni³⁶⁻³⁷. Uno studio cinese condotto da Xiao et al. ha confermato la correlazione positiva tra psoriasi e severità dell'infarto miocardico¹⁷.

Al fine di incrementare maggiormente la validità di questi studi, recentemente alcuni Autori si sono affidati a sofisticate indagini strumentali. Uno studio turco, per esempio, ha paragonato 32 soggetti affetti da psoriasi non in terapia sistemica e senza fattori di rischio cardiovascolare noti con 35 pazienti affetti da altre malattie cutanee, rilevando che i primi hanno una *stiffness* arteriosa maggiore rispetto ai controlli, la quale è indipendente dalla severità e dalla durata di malattia³⁴. Invece un articolo del 2012 pubblicato dall'*American Journal of Cardiovascular Disease* riguarda uno studio pilota circa 10 pazienti affetti da psoriasi estesa a oltre il 10% della superficie corporea e senza patologie cardiovascolari; essi sono stati sottoposti a spettroscopia RMN che ha rivelato un aumento delle *small LDL particle* e delle *small HDL particle*, le quali risultavano associate a incrementata infiammazione dell'aorta toracica alla PET/TC nonostante la correzione per gli altri fattori di rischio cardiovascolari³⁸. Risultati analoghi sono stati ottenuti con la misura del grado di calcificazione alla coronaro-TC³⁰⁻³⁹, dello spessore intima-media carotideo³⁰⁻⁴¹, dell'*Ankle-Brachial Index*³⁰ e della *Pulse Wave Velocity*³⁰.

La psoriasi è anche correlata a un'aumentata incidenza di aritmie, in particolare di fibrillazione atriale (FA). Parecchi studi hanno dimostrato la possibile implicazione dell'infiammazione e dello stress ossidativo nella patogenesi della FA⁴²⁻⁴⁵. Infatti il TNF- α è tossico per i cardiomiociti e induce aritmie sopraventricolari⁴⁶. Questi studi hanno anche mostrato che un aumento dei livelli basali dei *marker* infiammatori, come la PCR, è associato a un maggior rischio di immediato fallimento della cardioversione elettrica e di ricorrenza di FA dopo una cardioversione elettrica che ha avuto successo. Inoltre, la PCR tende a essere più elevata in pazienti affetti da psoriasi severa complicata

da obesità e diabete mellito. Markuszeski et al.⁴⁷ ha mostrato che la frequenza cardiaca era significativamente più alta - sia di giorno sia di notte - in pazienti affetti da psoriasi rispetto al gruppo di controllo e che c'era una correlazione positiva tra l'aumentata frequenza cardiaca e la severità della malattia. Inoltre, singoli battiti ectopici sopraventricolari (BESV) erano in modo significativo osservati più frequentemente nei pazienti affetti da psoriasi che nel gruppo di controllo. Ciononostante, non c'è una ancora diretta evidenza di un'associazione tra psoriasi e FA e il meccanismo fisiopatologico non è chiaro. Probabilmente lo stato infiammatorio connesso alla psoriasi potrebbe contribuire allo sviluppo della FA.

Günes et al.⁴⁸ hanno realizzato uno studio circa l'aumentata frequenza di ipertensione polmonare nei pazienti con psoriasi. Hanno dimostrato che livelli lievi di essa (30-40 mmHg) erano significativamente più frequenti negli psoriasici che nei controlli.

PSORIASI E COMORBILITÀ: STUDI CONTRO L'ASSOCIAZIONE

Uno studio di Nijsten e Wakkee⁴⁹ ha messo in dubbio l'associazione tra psoriasi e comorbilità. Gli Autori sostengono che numerosi fattori possono giocare un ruolo importante nel confondere tale associazione. Primo, la psoriasi ha un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti ed è associata con sintomi depressivi in un gran numero di essi: una ridotta qualità di vita per motivi di salute potrebbe condurre a comportamenti e stili di vita non salutari, come fumo, consumo di alcol, minor attività fisica, tutti indipendenti fattori di rischio cardiovascolare; inoltre le terapie per la psoriasi possono aumentare il rischio di numerose comorbilità. Secondo, gli Autori suggeriscono come sia più usuale per i soggetti affetti da psoriasi sottoporsi a visite mediche rispetto alla popolazione generale e quindi di andare incontro a screening per altre patologie; questo *bias* diagnostico è particolarmente importante nella diagnosi di patologie comuni che sono tipicamente sotto diagnosticate,

come l'ipertensione. Infine, i ricercatori sostengono che l'individuazione delle associazioni tra psoriasi e comorbidità sia difficile perché ha richiesto l'utilizzo di *database* già esistenti che non erano stati disegnati a tal proposito; il limite di questi risiede nel fatto che hanno solitamente informazioni incomplete circa importanti fattori confondenti.

Un altro lavoro recente di Schmitt e Ford¹⁸ circa uno studio di popolazione caso-controllo riguardante 3147 pazienti affetti da psoriasi e altrettanti controlli appaiati per età e sesso ha investigato la complessa associazione tra psoriasi, fattori di rischio cardiovascolare e IMA. Lo studio ha riproposto gli stessi precedenti risultati positivi per un'associazione tra la patologia e i maggiori fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione, diabete, obesità e dislipidemia, ma non ha ritrovato una correlazione statisticamente significativa con l'IMA (OR 1,14; CI 95%: 0,81-1,62).

Inoltre, il recentissimo Rotterdam Study³⁰ ha confrontato 262 pazienti affetti da psoriasi e 8009 controlli e ha dimostrato che il rischio per patologie cardiovascolari non è aumentato in questi pazienti (HR 0,73; 95% CI: 0,50-1,06); le analisi sono state condotte separatamente per *coronary artery disease*, stroke e scompenso cardiaco. In questo studio i pazienti affetti da psoriasi risultano aver pari probabilità di sviluppo di patologie cardiovascolari e aterosclerosi, forse perché solo il 24% di quelli arruolati aveva malattia tale da richiedere terapia sistemica.

Infine, un ulteriore studio del 2013 pubblicato dall'*International Journal of Dermatology* riporta risultati controversi: 1344 pazienti affetti da psoriasi della Mayo Clinic – trattati dal 1970 al 2000 – sono stati retrospettivamente arruolati e confrontati con un numero doppio di controlli sani. La psoriasi risultava associata a un aumentato rischio di IMA considerando i dati dei sospetti IMA (HR 1,26; 95% CI: 1,01-1,58), mentre ciò non accadeva basandosi sugli IMA confermati da enzimi ed ECG (HR 1,18; 95% CI: 0,80-1,74); inoltre, la psoriasi non era associata ad aumentato rischio di scompenso cardiaco o morte cardiovascolare, ma i tradizionali fattori di rischio cardiovascolari erano significativamente associati a tale patologia: a ogni aumento dell'1% nel *Framingham risk score* nei soggetti

affetti da psoriasi corrispondeva al 5-10% di incremento del rischio di eventi cardiovascolari²⁹.

METANALISI E REVISIONI

Data la numerosità e la variabilità di risultati degli studi circa l'associazione tra psoriasi e rischio cardiovascolare, alcuni Autori hanno analizzato i dati in letteratura producendo delle metaanalisi. Una, molto recente, sul *Journal of the American Heart Association* ha concluso che sia la psoriasi severa sia quella moderata sono associate ad aumentato rischio di IMA e stroke in modo dose-dipendente, mentre solo la severa correla significativamente con la mortalità cardiovascolare⁵⁰. Un'altra metaanalisi pubblicata dall'*International Journal of Cardiology* condotta da Autori italiani, invece, ha dimostrato come la psoriasi determini un rischio di malattia cardiovascolare aggiuntivo del 25%, il quale è indipendente da fumo, obesità e iperlipidemia, ma non da ipertensione e diabete mellito; inoltre i pazienti con malattia severa hanno un 28% di rischio in più rispetto a quelli con malattia moderata⁵¹. Infine, altre due meta-analisi molto recenti concludono a favore di un ruolo attivo della malattia psoriasica nella determinazione di aterosclerosi, IMA, ictus e FA⁵²⁻⁵³.

CONCLUSIONI

In accordo con i dati in letteratura è possibile concludere che l'associazione tra psoriasi e comorbidità (in particolare malattie cardiovascolari) è molto complessa e non ancora del tutto chiara, anche se un ruolo nella patogenesi delle malattie cardiovascolari sembra ormai vicino a essere dimostrato definitivamente. Infatti, accanto al contributo di uno stile di vita inadeguato e di una terapia che in parte favorisce i fattori di rischio cardiovascolare, pare ormai molto probabile che l'infiammazione cronica con le sue conseguenze sia responsabile di rischio cardiovascolare aggiuntivo in modo indipendente. Infatti il *trend* recente è quello di elevare la psoriasi da malattia cutanea a sistemica, pertanto risulta molto importante una gestione multi-

disciplinare dei pazienti psoriasici: differenti specialisti dovrebbero imparare a collaborare per assicurare il miglior trattamento a questi pazienti.

Non tutti i pazienti con psoriasi devono andare incontro a test di *screening*, ma ogni singolo paziente dovrebbe esser valutato considerando gli specifici fattori di rischio e le comorbidità. È obbligatorio per il dermatologo rammentare che in caso di patologia moderata o severa sembra esserci un più alto rischio di malattie cardiovascolari rispetto alla malattia lieve¹⁰. In accordo con le recenti Linee Guida della EULAR (*EUropean League Against Rheumatism*) e della NPF (*National Psoriasis Foundation*) questo tipo di pazienti o chi ha contemporaneamente psoriasi e multipli fattori di rischio cardiovascolare o sintomi/segni di malattia cardiovascolare dovrebbero essere inviati da un cardiologo⁵⁴. È noto il ruolo dei meccanismi infiammatori nella patogenesi della cardiopatia ischemica e infatti numerosi studi indicano che questi pazienti dovrebbero essere istruiti circa il *link* tra la loro patologia e la cardiopatia ischemica stessa. Il cardiologo e il dermatologo dovrebbero porre più attenzione in questi pazienti: dovrebbero valutare il paziente con malattia moderata o severa per quanto riguarda i suoi fattori di rischio per coronaropatia e prescrivere un appropriato stile di vita e terapie farmacologiche a coloro che risultano ad aumentato rischio per essa. Inoltre, i medici dovrebbero trattare più aggressivamente i fattori di rischio cardiovascolare (obesità, fumo, dislipidemia, ipertensione, diabete mellito, iperomocisteinemia) in pazienti affetti da psoriasi moderata o severa. Non ci sono studi che hanno dimostrato che i pazienti affetti da psoriasi con malattia cardiovascolare vadano trattati in modo differente rispetto alla popolazione generale. In questi pazienti il cardiologo può prescrivere beta-bloccanti, ACE-inibitori e sartani, ma bisogna ricordare che questi soggetti dovrebbero essere controllati per un possibile peggioramento della loro patologia. In aggiunta il dermatologo può consigliare trattamenti UV o farmaci biologici per la psoriasi senza la necessità di considerare il rischio cardiovascolare. Solo gli anti-TNF- α andrebbero impiegati con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio.

Infine, sono indispensabili nuovi studi randomizzati

per spiegare quale sia la miglior gestione del rischio cardiovascolare in questi pazienti. È ragionevole pensare che un trattamento più aggressivo della patologia possa ridurre lo stato infiammatorio e quindi ridurre il rischio a lungo termine di sviluppare comorbidità, incluse le malattie cardiovascolari.

Bibliografia

1. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1537-41.
2. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 136-9.
3. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 573.
4. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27: 1247-50.
5. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl 2): ii30-6.
6. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1899-912.
7. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 917-28.
8. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 180-3.
9. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, et al. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2003; 332: 23-30.
10. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296(14): 1735-41.
11. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129(10): 2411-8.
12. Kimball AB, Robinson D Jr, Wu Y, et al. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology* 2008; 217(1): 27-37.
13. Robinson D Jr, Hackett M, Wong J, et al; IMID Study Group. Co-occurrence and comorbidities in patients with immune-mediated inflammatory disorders: an exploration using US healthcare claims data, 2001-2002. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5): 989-1000.
14. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159(4): 895-902.
15. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009; 145: 700-3.
16. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1048-56.
17. Xiao J, Chen LH, Tu YT, Deng XH, Tao J. Prevalence of myocardial infarction in patients with psoriasis in central China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1311-5.

18. Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(8): 885-92.
19. Wakke M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 962-7.
20. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011; 270(2): 147-57.
21. Ahlehoff O, Gislason GH, Jørgensen CH, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2054-64.
22. Lin HW, Wang KH, Lin HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 495-501.
23. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *European Heart Journal* 2010; 31(8): 1000-6.
24. Mehta NN, YUY, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011; 124(8): 775.e1-6.
25. Choi WJ, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KJ. Association between psoriasis and cardiovascular risk factors in Korean patients. *Ann Dermatol* 2010; 22(3): 300-6.
26. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(3): 225-30.
27. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom. *Br J Dermatol* 2010; 163(3): 586-92.
28. Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1159-66.
29. Maradit-Kremers H, Dierkhising RA, Crowson CS, et al. Risk and predictors of cardiovascular disease in psoriasis: a population-based study. *Int J Dermatol* 2013; 52(1): 32-40.
30. Dowlatabadi EA, Kavousi M, Nijsten T, et al. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013; 133(10): 2347-54.
31. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298-304.
32. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-6.
33. Marino MG, Carboni I, De Felice C, et al. Risk factors for psoriasis: a retrospective study on 501 outpatients clinical records. *Ann Ig* 2004; 16: 753-8.
34. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology* 2014; 65: 57-8.
35. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(5): 829-35.
36. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-6.
37. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (S2): ii18-ii23.
38. Yu Y, Sheth N, Krishnamoorthy P, et al. Aortic vascular inflammation in psoriasis is associated with HDL particle size and concentration: a pilot study. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2(4): 285-92.
39. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007; 156: 271-6.
40. Tarek AS, Said HT. Atherosclerotic risk in psoriasis. *Journal of Pan-Arab League of Dermatologists* 2005; 16: 39-45.
41. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(6): 661-6.
42. Liu T, Li G. Is atrial fibrillation an inflammatory disease?, *Med Hypotheses* 2005; 64: 1237-8.
43. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Goudevenos JA, Li G. Meta-analysis of association between C-reactive protein and immediate success of electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1749-52.
44. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1642-8.
45. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 115: 135-43.
46. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The "psoriatic march": a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011; 20: 303-7.
47. Markuszkeski L, Bissinger A, Janusz I, et al. Heart Rate and Arrhythmia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Arch Med Res* 2007; 38(1): 64-9.
48. Günes Y, Tuncer M, Calka O, et al. Increased frequency of pulmonary hypertension in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2008; 300(8): 435-40.
49. Nijsten T, Wakke M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1601-3.
50. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(2): e000062.
51. Gaeta M, Castelvécchio S, Ricci C, et al. Role of psoriasis as independent predictor of cardiovascular disease: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168(3): 2282-8.
52. Pietrzak A, Bartosińska J, Chodorowska G, et al. Cardiovascular aspects of psoriasis: an updated review. *Int J Dermatol* 2013; 52(2): 153-62.
53. Tablazon IL, Al-Dabagh A, Davis SA, Feldman SR. Risk of cardiovascular disorders in psoriasis patients: current and future. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14(1): 1-7.
54. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325-31.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Enrico Vizzardi

Sezione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche,

Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica

Università degli Studi e Spedali Civili di Brescia

Piazzale Spedali Civili 1

25123 Brescia

Tel.: 0303995575

E-mail: enrico.vizzardi@tin.it

Misura della stiffness locale attraverso software di detezione semiautomatica e analisi delle pareti vascolari

Local arterial stiffness measurement through semi-automated detection software and analysis of vascular walls

Riccardo Di Miceli, Giuseppina Novo, Marinella Pugliesi, Marianna Fiore, 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, Ospedale universitario "Paolo Giaccone", Palermo

Abstract

Background - I dispositivi ecografici semiautomatici per l'analisi delle pareti vascolari, basati sul segnale in radiofrequenza (RF), permettono di valutare la rigidità arteriosa locale con maggiore precisione rispetto ai sistemi tradizionali.

Scopo - Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la rigidità arteriosa carotidea, utilizzando la tecnologia basata sulla RF, in pazienti con spessore medio intimale carotideo (CCA-IMT) normale e aumentato.

Materiali e metodi - Sono stati studiati 69 pazienti, età media 47 anni $\pm$ 15, senza storia di eventi cardio- e cerebrovascolari. Sono stati valutati i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, il CCA-IMT e la rigidità arteriosa locale con tecnologia *Quality Arterial Stiffness*, basata sul segnale in RF (RFQAS-ESAOTE, Italia). L'IMT, il coefficiente di distensibilità (CD), il coefficiente di compliance (CC), la velocità dell'onda di polso (PWV) e il parametro β sono stati misurati in pazienti con IMT carotideo "normale" ($<0,9$ mm) e in pazienti con IMT "aumentato" ($\geq 0,9$ mm); 19 soggetti (età media 59 $\pm$ 8) con IMT "aumentato" sono stati confrontati con 50 controlli normali (età media 42 $\pm$ 14).

Risultati - La PWV era significativamente più alta, mentre il CD era significativamente più basso in presenza di IMT "aumentato". Il test ANOVA ha mostrato una significativa correlazione positiva tra PWV e IMT aumentato nella carotide di sinistra ($r = 4,963$, $p < 0,05$) e di destra ($r = 6,406$, $p < 0,05$), e una correlazione negativa tra CD e IMT aumentato nella carotide di sinistra ($r = 5,604$, $p < 0,05$) e di destra ($r = 7,113$; $p < 0,05$).

Conclusioni - La valutazione delle pareti vasali attraverso la tecnologia RFQAS è innovativa. Il software, basato sulla RF, potrebbe essere utilizzato per rilevare in maniera non invasiva le variazioni delle pareti vascolari in soggetti asintomatici e per fornire nuove informazioni alla semplice misurazione dell'IMT.

Parole chiave: rigidità arteriosa, radio frequenza, spessore medio-intimale.

Introduction - Semi-automatic echo tracking devices use the radiofrequency (RF) signal to evaluate the local arterial stiffness with higher precision than with video-image systems.

Aim - The aim of the present investigation was to explore the local arterial stiffness, using RF-data technology, in patients with normal and increased common carotid arterial intima-media thickness (CCA-IMT).

Materials and methods - We studied 69 patients, mean age 47 years $\pm$ 15, without history of cardio-cerebrovascular events. We assessed the traditional cardiovascular risk factors, the CCA-IMT and the local stiffness with *Quality Arterial Stiffness* technology, based on RF signal (RFQAS-ESAOTE, Italy). IMT, distensibility coefficient (DC), compliance coefficient (CC), pulse wave velocity (PWV) and β parameter were measured in patients with "normal" carotid IMT (<0.9 mm) and in patients with "increased" carotid IMT (≥ 0.9 mm); 19 subjects (mean age 59 $\pm$ 8) with "increased" IMT were compared with 50 normal controls (mean age 42 $\pm$ 14).

Results - PWV was significantly higher, while DC was significantly lower in presence of "increased" carotid intima-media thickness: ANOVA analysis, showed significant positive correlations with PWV and increased IMT at left ($r = 4.963$, $P < 0.05$) and right CCA ($r = 6.406$, $P < 0.05$), and negative correlation between DC and increased IMT at left ($r = 5.604$, $P < 0.05$) and right CCA ($r = 7.113$, $P < 0.05$).

Conclusions - The assessment of the properties of blood-vessel walls by RFQAS measurements is innovative. RF-data technology could be used to noninvasively and quantitatively detect the change in structure and function of the CCA in asymptomatic subjects.

Key words: arterial stiffness, radio frequency, intima-media thickness.

INTRODUZIONE

La rigidità arteriosa è una conseguenza dell'arteriosclerosi, il processo d'ispessimento della parete arteriosa e perdita di elasticità che si verifica con l'insorgenza di malattie vascolari e con l'avanzare dell'età. Oltre alla pressione del polso (PP), sono state descritte altre misure di rigidità arteriosa¹⁻⁶. I fattori associati alla variazione della *pulse wave velocity* (PWV) sono numerosi, ma i più importanti sono i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. La PWV è generalmente misurata mediante tonometria ad applanaione, ma può anche essere misurata mediante ecodoppler o risonanza magnetica (RM). Le innovazioni tecnologiche hanno portato allo sviluppo delle misure automatiche dell'IMT e dell'elasticità arteriosa attraverso sistemi eco basati sulla radiofrequenza (RF-dati). Lo scopo del presente studio è stato quello di esplorare la rigidità arteriosa locale, utilizzando la tecnologia RF-dati, in pazienti con IMT normale e aumentato.

MATERIALI E METODI

L'indagine è stata condotta su 69 soggetti, da agosto 2011 a marzo 2012 giunti all'ambulatorio del Centro per la diagnosi precoce di aterosclerosi preclinica e multifocale e per la prevenzione secondaria delle Malattie

Cardiovascolari della Divisione di Cardiologia del Policlinico Universitario "Paolo Giaccone", a Palermo. I soggetti non presentavano malattie cardiache croniche e mostravano diversi fattori di rischio cardiovascolare: diabete mellito, iperlipoproteinemia, fumo di sigaretta, età, sesso, ipertensione, familiarità.

La pressione arteriosa brachiale è stata valutata in posizione supina (media di tre misure), dopo un riposo di 10 minuti. I soggetti sono stati sottoposti all'esame ultrasonografico delle carotidi comuni con un Esaote My Lab 70 (Esaote Medical Systems, Italia) attraverso una sonda lineare ad alta risoluzione (7-10 MHz). La misurazione dell'IMT è stata eseguita al cm distale della carotide comune sul piano longitudinale e sulla parete più lontana dal trasduttore, in tre proiezioni per lato: anteriore, laterale e posteriore. È stato ottenuto quindi il valore medio di IMT. La misurazione della rigidità locale è stata eseguita sulla carotide comune, con tecnologia *Quality Arterial Stiffness*, basata sul segnale in radio frequenza (RFQAS - ESAOTE, Italia) a una distanza di 1 cm dal bulbo. Durante l'esecuzione, l'operatore otteneva dal *software* un *feedback* visivo e in tempo reale sulla qualità della misura. Le misurazioni sono state eseguite automaticamente per sei cicli cardiaci consecutivi dallo stesso operatore per ottenere una deviazione standard (DS) della misura <10 μ m (figura 1). La rigidità del vaso sanguigno è stata espressa come velocità locale dell'onda di polso



Figura 1 - Esempio di misura QAS RF.

(PWV), coefficiente di distensibilità (DC), coefficiente di compliance (CC) e parametri α e β .

Analisi statistica

Tutti i valori sono espressi come media $\pm$ DS e sono stati analizzati utilizzando il test t di Student, ANOVA e curve ROC. Il test t di Student è stato considerato significativo per un valore di $p < 0,05$. Le analisi statistiche sono state compiute utilizzando il software MedCalc 12.0 per Windows.

RISULTATI

Nella nostra popolazione oggetto dello studio (età media 47 ± 15 ; M/F: 42/27), 26 soggetti (36,7%) soffrivano d'ipertensione, 15 pazienti (21,7%) avevano dislipidemia, 16 soggetti (23,2%) erano fumatori, 14 pazienti (20,3%) avevano una storia positiva familiarità di malattie cardiovascolari.

IMT, DC, CC, PWV, α , β e i valori medi del diametro delle carotidi comuni, destra e sinistra, sono riassunti nella tabella 1.

Secondo le linee guida congiunte della Società Europea di Ipertensione (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC) i soggetti sono stati suddivisi in due categorie in base all'IMT: soggetti con IMT carotideo "normale" ($< 0,9$ mm) e soggetti con IMT carotideo "aumentato" ($\geq 0,9$ mm)⁷.

I 19 soggetti con IMT "aumentato" (età media 59 ± 8) sono stati confrontati con 50 controlli normali (età media 42 ± 14). I valori medi del CD della carotide comune erano significativamente più bassi, mentre la PWV era significativamente più alta nei soggetti con IMT carotideo aumentato. In particolare, il test ANOVA ha mostrato una significativa correlazione positiva tra PWV e IMT "aumentato" nella carotide di sinistra ($r = 4,963$; $p = 0,029$) e nella carotide di destra ($r = 6,406$; $p = 0,014$), e una correlazione negativa tra CD e IMT "aumentato" nella carotide di sinistra ($r = 5,604$; $p = 0,021$) e di destra ($r = 7,113$; $p = 0,010$). Le curve ROC hanno mostrato come PWV $\geq 7,51$ m/s sia

meglio correlata all'IMT "aumentato" nella carotide di destra (specificità sensibilità 76,47% 63,46%; AUC 0,73; figura 2a) e PWV $\geq 7,51$ m/s sia meglio correlato all'IMT "aumentato" nella carotide di sinistra (sensibilità 84,62%, specificità 64,29% AUC 0,738, figura 2b).

DISCUSSIONE

La maggior parte degli studi in letteratura⁸⁻¹⁸ correla il potere predittivo della PWV, dell'indice ambulatoriale di rigidità arteriosa e della pressione di polso carotideo ai fattori di rischio standard e dimostra la loro associazione con un aumento del rischio cardiovascolare. La fatica meccanica e la frammentazione delle fibre di elastina dell'aorta portano alla dilatazione dell'aorta prossimale e trasferiscono la pressione ai costituenti più rigidi della parete aortica (per esempio, collagene). L'arrivo prematuro dell'onda riflessa di polso, durante la sistole, a causa dell'aumento della rigidità della parete aortica è stato considerato il principale meccanismo che contribuisce all'incremento della PP e allo sviluppo d'ipertensione sistolica¹⁹.

Inoltre, una maggiore rigidità arteriosa può predire l'insorgenza di malattie cardiovascolari, prima della manifestazione dei sintomi o del rilevamento delle lesioni aterosclerotiche. In uno studio su 38 soggetti affetti da arteriopatia periferica (*peripheral artery disease*,

Tabella 1 - Stiffness locale e IMT medio della popolazione studiata

Parametri	CCA sinistra	CCA destra
IMT	0,692 $\pm$ 0,236	0,675 $\pm$ 0,210
CC	0,85 $\pm$ 0,44	0,96 $\pm$ 0,44
DC	0,022 $\pm$ 0,015	0,022 $\pm$ 0,013
PWV	7,65 $\pm$ 2,34	7,36 $\pm$ 2,12
Diametro	7,00 $\pm$ 0,91	7,65 $\pm$ 1
α	5,22 $\pm$ 3,02	4,85 $\pm$ 2,74
β	10,65 $\pm$ 6,056	9,9 $\pm$ 5,5

IMT, intima media thickness; CC, complacance coefficient; DC, distensibility coefficient; PWV, pulse wave velocity.

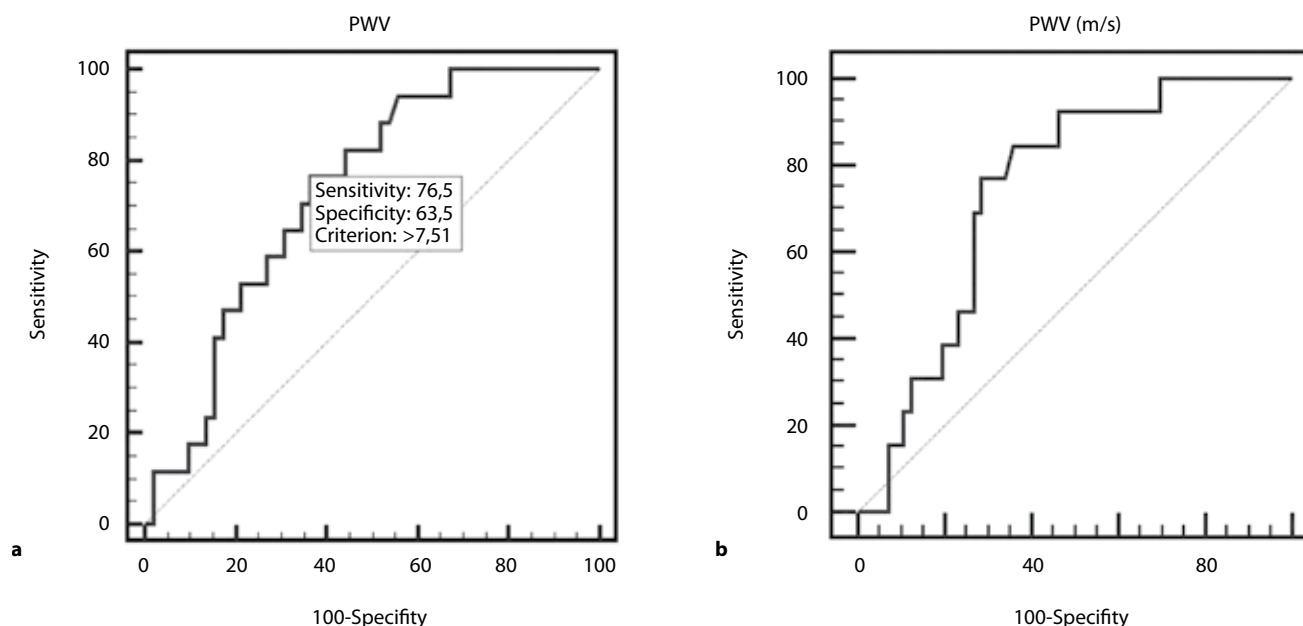


Figura 2 - Curva ROC, carotide destra (a) e carotide sinistra (b).

PAD), confrontati con 43 soggetti di un gruppo di controllo con carotide comune normale (appaiati per età, sesso, fumo e ipertensione), il modulo di Young (E) e il modulo elastico (Ep) sono stati ottenuti con software di rilevamento automatico delle pareti (HDILab, Philips Medical Systems, USA). Il diametro medio (8,35 mm *vs* 6,93 mm; $p < 0,001$; aumento del 20%), l'IMT (0,99 mm *vs* 0,88 mm; $p = 0,020$; aumento del 12,5%), l'Ep (315 kPa *vs* 190; $p = 0,034$; aumento del 66%) e l'E (1383 kPa *vs* 744 kPa; $p = 0,006$; aumento dell'86%) erano significativamente più alti nei soggetti con PAD rispetto ai controlli normali. Gli indici di rigidità arteriosa erano nettamente più alti rispetto alle variazioni dell'IMT e del diametro²⁰. In un altro studio su 67 pazienti di sesso maschile (età media $40,5 \pm 13,5$), è stato eseguito l'esame ecografico della carotide, prima e dopo la cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta, per la misurazione dell'IMT, dell'indice di rigidità della parete (β), del modulo elastico pressione-deformazione (Ep), del coefficiente di compliance (CC), dell'indice di *augmentation* aortico (AI) e della velocità dell'onda di polso (PWV β). È stato utilizzato un sistema ecografico (Aloka, Tokyo, Giappone) ProSound $\alpha 10$, con tecnologia *E-Tracking*, e un trasduttore 7,5-13,0 MHz

lineare. Il gruppo, che è riuscito a smettere di fumare e non ha mostrato alcuna comorbidità, presentava valori più bassi di β , Ep e PWV β e valori più alti di AC, ma nessun cambiamento significativo nell'IMT²¹.

La valutazione accurata dei cambiamenti precoci nella struttura e nella funzione vascolare nella patologia arteriosclerotica dovrebbe essere un imperativo. Anche se la PWV carotide-femorale (cfPWV) rappresenta il *gold-standard* per la misura della rigidità arteriosa regionale³, non è d'immediata applicazione e non mostra grande riproducibilità. Questo potrebbe rendere la tecnica convenzionale per la misurazione cfPWV inadatta per l'uso di *routine* e portare all'utilizzo preferenziale delle tecniche di misura della rigidità carotidea locale.

La tecnologia ultrasonografica basata sul segnale in RF potrebbe essere facilmente utilizzata per valutare le proprietà della parete dei vasi sanguigni con un buon feedback, in tempo reale, sulla qualità della misura. Nel nostro studio, è stato osservato che i valori medi di CD erano significativamente più bassi, mentre la PWV era significativamente più alta nei soggetti con IMT carotideo "aumentato" rispetto ai soggetti con IMT carotideo "normale".

CONCLUSIONI

La PWV era significativamente superiore, mentre il CD era significativamente più basso, in presenza di un aumentato spessore intima-media carotideo. La tecnologia semiautomatica QAS può migliorare la valutazione delle proprietà dei vasi sanguigni, al di là dalla misura dell'IMT.

Bibliografia

1. Duprez DA, Cohn JN. Arterial stiffness as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 139-44.
2. Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1413-26.
3. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
4. Pannier BM, Avolio AP, Hocks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002; 15: 743-53.
5. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, et al. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001; 37: 1075-82.
6. Wykretowicz A, Gerstenberger P, Guzik P, et al. Arterial stiffness in relation to subclinical atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 11-6.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1462-536.
8. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046-50.
9. Störk S, Beld AW, Schacky C, et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004; 110: 344-8.
10. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384-90.
11. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005; 69: 259-64.
12. Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2006; 47: 365-70.
13. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-70.
14. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J Hypertens* 2006; 24: 2247-53.
15. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657-63.
16. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197-203.
17. Leone N, Ducimetière P, Gariépy J, et al. Distension of the carotid artery and risk of coronary events: the three-city study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1392-7.
18. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICAR e Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2432-9.
19. Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* (2005); 45: 652-8.
20. Claridge MW, Bate GR, Hoskins PR, Adam DJ, Bradbury AW, Wilmink AB. Measurement of arterial stiffness in subjects with vascular disease. *Atherosclerosis* 2009; 205(2): 477-80.
21. Zhang P, Guo R, Xiao D, et al. Influence of smoking cessation on carotid artery wall elasticity evaluated by echo-tracking. *J Clin Ultrasound* 2012; 40: 352-6.

INDIRIZZO PER CORRISPONDENZA

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

Insufficienza mitralica ischemica lieve: nuove evidenze

Mild ischemic mitral regurgitation: new evidence

Pietro Spatafora, Giuseppina Novo, Giuseppe Annino, Nilla Manzullo, Fabiana Castellano, Vito Bonomo, Riccardo Di Miceli, Marianna Fiore, Marinella Pugliesi, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

Cattedra e Scuola di specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Centro per la Diagnosi precoce dell'aterosclerosi preclinica e multifocale, Dipartimento di Medicina interna e specialistica, Università di Palermo, Divisione di Cardiologia, AOU Policlinico "P. Giaccone", Palermo.

Abstract

Background - Una frequente complicanza dell'infarto del miocardio è l'insufficienza mitralica. Essa può essere legata al rimodellamento del ventricolo sinistro che altera la geometria valvolare impedendo una corretta coaptazione dei lembi mitralici, in questo caso il rigurgito è di tipo funzionale. È noto che il vizio valvolare di grado severo o moderato è un fattore prognostico negativo nei pazienti con cardiopatia ischemica, poche sono invece le informazioni riguardo il grado lieve.

Obiettivo - Valutare l'impatto dell'insufficienza mitralica ischemica lieve ($ERO > 10 \text{ mm}^2$ e $< 20 \text{ mm}^2$) sull'*outcome* dei pazienti con pregresso infarto.

Metodi - Sono stati arruolati 88 pazienti con storia di infarto del miocardio, 44 con insufficienza mitralica ischemica e 44 senza, appaiati per età e frazione d'eiezione. Tutti sono stati sottoposti ad anamnesi, esame obiettivo, esame ecocardiografico e coronarografia. Il *follow-up*, che è durato in media $3 \pm 0,6$ anni, è stato eseguito sottoponendo nuovamente i casi e i controlli a visita cardiologica completa e i casi a ulteriore valutazione ecocardiografica. Sono stati considerati eventi avversi al *follow-up*: la morte cardiaca, il reinfarto l'ospedalizzazione per CHF, l'insorgenza di fibrillazione atriale e la rivascolarizzazione tramite PCI o BAC.

Risultati - Dai dati raccolti al *follow-up*, è emerso che le seguenti variabili presentavano una relazione statisticamente significativa con l'insorgenza di eventi avversi totali: insufficienza mitralica ($p=0,0330$); classe NYHA III o IV ($p=0,0002$) e FE ($p=0,0106$). Una relazione statisticamente significativa con la variabile IM era presente anche con l'evento fibrillazione atriale ($p=0,0027$) e con l'evento rivascolarizzazione ($p=0,0444$); ai limiti della significatività si poneva invece l'ospedalizzazione ($p=0,0817$). All'analisi multivariata FE ($p=0,0385$) e insufficienza mitralica ($p=0,0277$) sono risultate le variabili indipendentemente associate agli eventi totali. Costruendo le curve ROC, infine, si è identificato il valore di $ERO=13 \text{ mm}^2$ come il più sensibile e specifico nel predire l'insorgenza di eventi.

Conclusioni - L'insufficienza mitralica ischemica anche lieve è un fattore prognostico negativo nei pazienti con cardiopatia ischemica.

Parole chiave: cardiopatia ischemica, insufficienza mitralica, ecocardiografia

Background - Mitral regurgitation is a frequent complication of myocardial infarction. It may be linked to the remodeling of the left ventricle which alters the geometry valve preventing a proper coaptation of the mitral leaflets, in this case the regurgitation is functional. It is known that severe or moderate regurgitation is a negative prognostic factor in patients with ischemic heart disease, there are just a few information about the mild.

Aim - To evaluate the impact of mild ischemic mitral regurgitation ($ERO > 10 \text{ mm}^2$ and $< 20 \text{ mm}^2$) on the outcome of patients with previous myocardial infarction.

Methods - We selected 88 patients with myocardial infarction's history, 44 with ischemic mitral regurgitation and 44 without, matched for age and ejection fraction. They were all subjected to an anamnesis, physical examination, echocardiography and coronary angiography. Follow-up was 3 ± 0.6 years. It was performed by subjecting the cases and controls to a complete cardiac, and cases to a echocardiography. Cardiac death, reinfarction, hospitalization for CHF, onset of atrial fibrillation and revascularization by PCI or BAC were considered adverse events at follow-up.

Results - From the data collected at the follow-up, it was showed that the following variables had a statistically significant relationship with total adverse events: mitral regurgitation ($p=0,0330$), EF ($p=0,0106$) and NYHA class III or IV ($p=0,0002$). A statistically significant relationship with the variable IM was also present with the event atrial fibrillation ($p=0,0027$) and with the event revascularization ($p=0,0444$); borderline significance was placed instead hospitalization ($p=0,0817$). In multivariate

analysis EF ($p=0,0385$) and mitral regurgitation ($p=0,0277$) were the variables independently associated with total events. Finally, it was identified the value of ERO = 13 mm², constructing ROC curves, as the most sensitive and specific in predicting the occurrence of events.

Conclusion - Mild ischemic mitral regurgitation is a negative prognostic factor in patients with ischemic heart disease.

Keywords: ischemic heart disease, mitral insufficiency, echocardiography

L'insufficienza mitralica ischemica funzionale è una frequente complicanza dell'infarto del miocardio, specie a sede inferiore. Il rigurgito è espressione del rimodellamento ventricolare sinistro che determina un'apicalizzazione dei muscoli papillari e una dilatazione dell'anulus con conseguente perdita della geometria valvolare e quindi alterata coaptazione dei lembi.

È noto che l'insufficienza mitralica ischemica severa ha un impatto negativo sull'*outcome* e in linea con le indicazioni della Società Europea di Cardiologia va corretta nel contesto del by-pass. Il comportamento da seguire in caso di insufficienza mitralica ischemica di grado moderato è meno chiaro, pur se riconoscendo tale condizione come fattore prognostico negativo le linee guida europee indicano la correzione chirurgica in pazienti da sottoporre a by-pass in classe IIa livello di evidenza C.

Nessuna indicazione è data dalle linee guida sull'insufficienza di grado lieve, le evidenze in letteratura sul *management* sono scarse. Sono quindi necessari studi che mirino a chiarire meglio la storia naturale della malattia. Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto dell'insufficienza mitralica ischemica di grado lieve sulla prognosi dei pazienti con infarto miocardico.

METODI

La popolazione considerata nel nostro studio presenta una storia di infarto del miocardio. Sono stati arruolati 88 pazienti; 44 con insufficienza mitralica ischemica (ERO, *effective regurgitant orifice* > 10 mm²) e 44 senza, appaiati per età e frazione d'eiezione.

Il rigurgito è stato considerato ischemico se causato da malattia coronarica in paziente con pregresso infarto

miocardico, inferiore e/o anteriore, in presenza di un apparato valvolare mitralico anatomicamente normale prima dell'evento.

I pazienti con insufficienza da rottura o allungamento del muscolo papillare o ancora quelli con infarto miocardico recente (< 15 giorni), considerando l'ischemia attiva come potenziale fonte di errore nella quantificazione del rigurgito, sono stati esclusi. Soggetti esclusi sono stati anche quelli con insufficienza mitralica ischemica severa (ERO > 40 mm²) o moderata (ERO < 40 mm²; > 20 mm²) e quelli sottoposti in precedenza a interventi di chirurgia valvolare o con concomitante valvulopatia aortica significativa.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad anamnesi con rilevazione accurata dei fattori di rischio cardiovascolari e comorbidità, esame obiettivo, esame ecocardiografico e studio coronarografico.

I due gruppi ottenuti sono stati stratificati secondo le seguenti variabili: età, sesso, fattori di rischio cardiovascolare, sede dell'infarto miocardico, numero dei vasi malati, funzione ventricolare sinistra, classe NYHA (*New York Heart Association*) e comparsa di eventi avversi durante il *follow-up*.

Il *follow-up*, durato in media $3\pm0,6$ anni, è stato eseguito sottoponendo nuovamente i casi e i controlli a visita cardiologica completa e i casi a ecocardiografia. Sono stati considerati eventi avversi al *follow-up*: la morte cardiaca, il reinfarto, l'ospedalizzazione per *congestive heart failure* (CHF), l'insorgenza di fibrillazione atriale e la rivascolarizzazione tramite *percutaneous coronary intervention* (PCI) o by-pass aortocoronarico (BAC).

L'ecocardiogramma transtoracico (TTE) è stato effettuato secondo le linee guida dell'*American Society of Echocardiography* usando le finestre standard, con un ecografo "Acuson Sequoia" equipaggiato con una

sonda da 2.5 MHz. Sono stati valutati e registrati i seguenti parametri: i volumi e i diametri telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro, la frazione di eiezione (FE%), le anomalie della cinesi segmentaria e il grado dell'insufficienza mitralica¹.

L'insufficienza è stata quantificata misurando: *coaptation depth* (CD), area di *tenting*, diametro dell'anulus, indice di sfericità e ERO (le linee guida dell'ASE definiscono il grado di insufficienza lieve con ERO tra 10 e 20 mm², moderato con ERO compreso tra 20 e 40 mm² e severo con ERO > 40 mm²)¹.

I dati sono stati espressi come media e deviazione standard per le variabili continue e come percentuale per le variabili nominali.

Le differenze tra i gruppi sono state analizzate mediante il test del χ^2 per le variabili nominali e mediante il test del T di student per quelle numeriche.

È stata effettuata l'analisi di regressione univariata per valutare l'associazione tra presenza o meno di insufficienza mitralica e l'insorgenza di eventi avversi

al *follow-up*. È stata in seguito effettuata l'analisi multivariata (regressione logistica) per valutare se esistevano delle variabili cliniche o ecocardiografiche indipendentemente associate con gli eventi clinici registrati nel *follow-up*. Sono state inserite nell'analisi esclusivamente le variabili che avevano raggiunto la significatività statistica all'analisi univariata. È stato considerato come statisticamente significativo un valore $p < 0,05$. Infine sono state costruite le curve ROC (*Receiver-operating characteristic curves*) ed è stata misurata l'area sotto la curva per identificare il valore di ERO che prediceva l'insorgenza di eventi con la migliore sensibilità e specificità.

RISULTATI

Nel nostro studio sono stati arruolati 88 pazienti, 44 casi e 44 controlli con età media rispettivamente di $71,93 \pm 1,64$ e $69,36 \pm 1,66$ anni. I pazienti di sesso

Tabella 1 - Caratteristiche di base dei pazienti con e senza insufficienza mitralica ischemica

Caratteristiche	Pazienti con IM e $10 < \text{ERO} > 20$ (n. 44)	Pazienti senza IM (n. 44)	p value
Maschi (n.)	31 (70,5%)	37 (84,1%)	= 0,4194
Età (media+DS)	$71,93 \pm 1,64$	$69,36 \pm 1,66$	= 0,1717
Diabete (%)	17 (38,6%)	16 (36,4%)	= 0,8377
Ipertensione (%)	37 (84,1%)	31 (70,5%)	= 0,6965
Insufficienza renale (%)	7 (15,9%)	6 (13,6%)	= 0,5851
Fumo (%)	19 (43,2%)	24 (54,5%)	= 0,4873
Dislipidemia (%)	28 (63,6%)	20 (45,5%)	= 0,8863
Familiarità (%)	16 (36,4%)	16 (36,4%)	= 0,8358
Obesità (%)	8 (18,2%)	7 (15,9%)	= 0,4089
Classe NYHA III o IV (%)	14 (34,1%)	9 (22,0%)	= 0,6484
IMA inferiore (%)	24 (54,5%)	31 (70,5%)	= 0,7860
IMA anteriore (%)	19 (43,2%)	24 (54,5%)	= 0,9336
IMA anteriore + inferiore (%)	5 (11,6%)	4 (9,3%)	= 0,9544
PCI o BAC (%)	34 (79,1%)	33 (76,7%)	= 0,7180

ERO, *effective regurgitant orifice*; IM, insufficienza mitralica; IMA, infarto miocardico acuto; NYHA, *New York Heart Association*; PCI o BAC, *Percutaneous Coronary Intervention/Bypass Aorto-Coronarico*.

Tabella 2 - Dati ecocardiografici dei pazienti con e senza insufficienza mitralica ischemica

Variabili (media+DS)	Pazienti con IM e $10 < \text{ERO} > 20$ (n=44)	Pazienti senza IM (n=44)	p value
DTD	$49,04 \pm 0,83$	$47,33 \pm 0,82$	= 0,187
VTD	$109,71 \pm 3,91$	$99,47 \pm 4,28$	= 0,0564
FE	$48,16 \pm 1,40$	$47,72 \pm 1,70$	= 0,82
Area atrio sinistro	$29,75 \pm 1,47$	$25,9 \pm 1,71$	= 0,0015

DS, deviazione, standard; DTD, diametro telediastolico; ERO, *effective regurgitant orifice*; FE, frazione di eiezione; IM, insufficienza mitralica; VTD, volume telediastolico

maschile erano 31 nel gruppo dei casi e 37 nel gruppo dei controlli, la frazione di eiezione media rispettivamente $48,16 \pm 1,40$ e $47,72 \pm 1,70$.

Nella tabella 1 sono descritti i fattori di rischio cardiovascolare e le principali caratteristiche cliniche della popolazione con e senza insufficienza mitralica. I due gruppi si mostravano omogenei, non vi era infatti una differenza significativa per quanto riguarda l'età, la classe NYHA, la frequenza di avvenuta rivascolarizzazione miocardica, il sesso, la sede dell'infarto e i diversi fattori di rischio.

La tabella 2 mostra i principali dati ecocardiografici della popolazione in studio. I pazienti con IM avevano in media dimensioni atriali e ventricolari maggiori, mentre la frazione di eiezione non differiva significativamente tra i due gruppi.

La tabella 3 riassume i dati ecocardiografici relativi alla quantificazione dell'IM nel gruppo dei casi. Il *follow-up* medio è stato per il gruppo dei casi di $3 \pm 0,4$ anni, mentre per quello dei controlli $3 \pm 0,7$ anni. Sono stati registrati 26 eventi nel gruppo con IM e, in particolare, 14 ospedalizzazioni, 3 re-infarti, 8 fibrillazioni atriali e 3 rivascolarizzazioni tramite angioplastica o *by-pass* aorto coronarico. Nel gruppo senza IM invece gli eventi totali sono stati 14 e, in particolare, 2 decessi, 7 ospedalizzazioni, 1 re-infarto e 6 rivascolarizzazioni.

All'analisi univariata è stata osservata una relazione tra eventi totali e le seguenti variabili: IM ($p=0,0330$), FE ($p=0,0106$), classe NYHA ($p=0,0002$), dislipidemia ($p=0,0021$).

Analizzando singolarmente gli eventi è stata osservata una relazione tra necessità di rivascolarizzazione

e le seguenti variabili: IM ($p=0,0444$), IMA anteriore e inferiore ($p=0,0302$), familiarità ($p=0,0186$), obesità ($p=0,0408$). Per quanto riguarda l'evento re-infarto è stata osservata una relazione con l'insufficienza renale ($p=0,0426$). Nessuna variabile è risultata correlata alla morte. Erano associate all'evento avverso FA: l'IM ($p=0,0027$), il DTD ($p=0,0408$) e la dislipidemia ($p=0,0504$); all'evento ospedalizzazione: classe NYHA ($p=0,0042$), età ($p=0,022$), VTD ($p=0,0153$), FE ($p=0,0082$) e al limite della significatività l'IM ($p=0,0817$; tabella 4).

All'analisi multivariata è stata valutata la relazione tra la variabile indipendente eventi avversi e le variabili cliniche risultate significative all'analisi univariata ed è emerso che le variabili indipendentemente associate agli eventi totali erano: la FE ($p=0,0385$) e l'IM ($p=0,0277$; tabella 5). L'unica variabile indipendentemente associata all'ospedalizzazione era la classe NYHA ($p=0,0062$). Solo l'IM ($p=0,072$) presentava una

Tabella 3 - Parametri ecocardiografici di stima dell'insufficienza mitralica

Variabili (media+DS)	Pazienti con IM (n=44)
ERO	$11,76 \pm 3,2$
AT	$1,9 \pm 0,46$
CD	$8,5 \pm 2,44$
IS	$0,97 \pm 0,53$
Anello	$34,14 \pm 7,26$

AT, area di *tenting*; CD, *coaptation depth*; ERO, *effective regurgitant orifice*; IM, insufficienza mitralica; IS, indice di sfericità.

Tabella 4 - Relazione tra i diversi eventi e le variabili cliniche e ecocardiografiche

Variabili	Eventi avversi (p)	Ospedalizzazione per CHF (p)	Morte (p)	Re-infarto (p)	FA (p)	PCI o BAC successivo al ricovero (p)
IM	0,0330	0,0817	0,1561	0,3116	0,0027	0,0444
Età	0,0870	p = 0,022	0,5292	0,6966	0,8619	0,7259
Sesso	0,2930	0,7007	0,4553	0,2845	0,5079	0,4166
Classe NYHA III o IV	0,0002	0,0042	0,3753	0,3277	0,1544	0,3850
Diabete	0,9135	0,3384	0,7157	0,6021		0,6077
Dislipidemia	0,0021	0,2055	0,8976	0,0628	0,0504	0,7167
Familiarità	0,2310	0,4007	0,6892	0,1024	0,9449	0,0186
Fumo	0,5211	0,5334	0,9744	0,9634	0,1603	0,4600
Ipertensione	0,1992	0,2955	0,0080	0,2721	0,1101	0,3132
Obesità	0,9291	0,2989	0,5222	0,6693	0,1827	0,0408
Insufficienza Renale	0,6370	0,5324	0,5568	0,0426	0,8514	0,6255
IMA anteriore	0,8408	0,5334	0,1467	0,9634	0,5057	0,9400
IMA inferiore	0,4462	0,1407	0,0660	0,6021		0,2294
IMA anteriore e inferiore	0,1264	0,2174	0,6111	0,3918	0,2902	0,0302
PCI o BAC	0,9812	0,8046	0,3352	0,8773	0,5079	0,1428
Area atrio sinistro	0,2410	0,8856	0,2854	0,5395	0,3366	0,7777
VTD	0,1514	0,0153		0,7802	0,0771	0,4077
DTD	0,5986	0,1691	0,8057	0,3788	0,0408	0,1821
FE	0,0106	0,0082	0,9369	0,9369	0,5905	0,2277

DTD, diametro telediastolico; FE, frazione di eiezione; IM, insufficienza mitralica; NYHA, New York Heart Association; PCI o BAC, Percutaneous Coronary Intervention/Bypass Aorto-Coronarico; VTD, volume telediastolico

tendenza a essere associata all'evento fibrillazione atriale e l'IM (p=0,0303), la familiarità (p=0,0479) e l'IMA anteriore e inferiore (p=0,0102) all'evento intervento di rivascolarizzazione (tabella 5).

Un valore di 13 mm² ha presentato la migliore sensibilità (38,46%) e specificità (88,89%) nel predire l'insorgenza di eventi avversi al *follow-up* (intervallo di confidenza compreso tra 0,499 e 0,793, area sottesa alla curva 0,653, figura 1).

DISCUSSIONE

Il rigurgito mitralico di natura ischemica è molto frequente negli individui con storia di infarto del miocardio. La maggioranza dei pazienti presenta un'insufficienza di tipo funzionale. In questi individui le corde tendinee, i muscoli papillari e i lembi valvolari sono normali, il rigurgito si sviluppa per un'alterata coaptazione dei lembi conseguente a un rimodella-

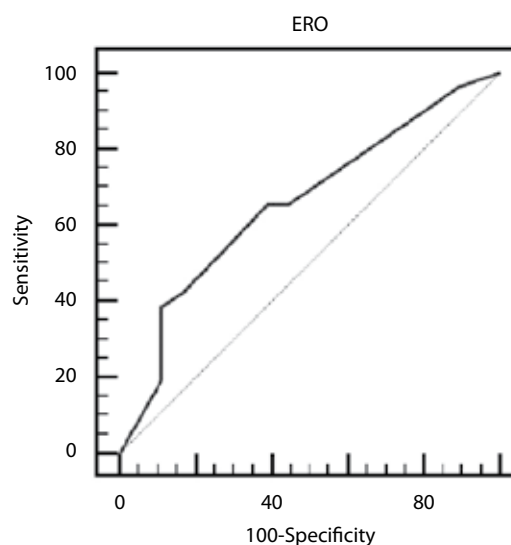
Tabella 5 - Relazione fra eventi avversi e variabili significative all'analisi univariata (Analisi di Regressione Logistica)

Eventi avversi	P value
Eventi totali	
10<IM>20	0,0277
Diabete	0,8138
FE	0,0385
Classe NYHA	0,1599
Ospedalizzazione	
Età	0,1266
Classe NYHA	0,0062
VTD	0,2386
FE	0,5642
Fibrillazione atriale	
10<IM>20	0,0722
Dislipidemia	0,2656
DTD	0,2454
Interventi (PCI o BAC dopo ricovero)	
10<IM>20	0,0303
Familiarità	0,0479
Obesità	0,1547
Infarto anteriore e inferiore	0,0102

DTD, diametro telediastolico; FE, frazione di eiezione; IM, insufficienza mitralica; NYHA, New York Heart Association; PCI o BAC, Percutaneous Coronary Intervention/Bypass Aorto-Coronarico; VTD, volume telediastolico

mento ventricolare che altera la geometria valvolare.

La popolazione con insufficienza mitralica ischemica di tipo funzionale è altamente disomogenea, questa condizione è fondamentalmente legata alle numerose anomalie che possono interessare il ventricolo sinistro e anche alle variazioni emodinamiche in grado di intervenire significativamente sulla funzionalità valvolare. Nonostante le difficoltà legata alla disomogeneità della popolazione affetta da insufficienza

**Figura 1** - Curva ROC relativa al valore di ERO che ha mostrato di predire meglio l'insorgenza di eventi al follow-up.

mitralica ischemica funzionale, si è comunque complessivamente verificato che l'outcome dei pazienti con rigurgito è peggiore rispetto agli infartuati senza incontinenza valvolare²⁻⁴. Queste evidenze hanno portato allo sviluppo di linee guida, nelle quali in caso di IM severa è raccomandato come migliore approccio per modificare in maniera efficace la prognosi, un intervento di correzione del vizio valvolare in caso di intervento di rivascolarizzazione mediante *by-pass*⁵. Diverso è invece il caso dell'IM moderata, in questa condizione vi è ancora difficoltà a trovare una linea di intervento condivisa. Le linee guida americane non prendono posizione sull'argomento, mentre le linee guida europee ne raccomandano la correzione nel contesto del *by-pass* (classe IIa livello di evidenza C). Nessuna indicazione è data dalle linee guida sull'insufficienza di grado lieve. Tale condizione è stata ancora poco considerata e in letteratura sono ancora scarsi i lavori. Questo ridotto studio appare poco comprensibile alla luce dei dati epidemiologici. Il rigurgito mitralico di natura ischemica lieve è, infatti, un reperto molto frequente da individuare tramite analisi ecocardiografica nei soggetti con sindrome coronarica acuta. Esso dai dati raccolti sulla nostra popolazione non appare associato significativamente a particolari variabili cliniche, tra cui fattori di rischio

cardiovascolare, età o sesso. Tale dato trova riscontro in alcuni studi condotti recentemente tra cui quelli di Pant et al.⁶ Indipendentemente dalla presenza di fattori che si associno o meno allo sviluppo dell'insufficienza, vi è notevole disaccordo sull'evoluzione della patologia. Secondo alcuni Autori la presenza di un rigurgito lieve rappresenta comunque un fattore prognostico negativo. Dal lavoro di Agricola et al. appare, infatti, come l'IM lieve influisca sul rimodellamento, favorendolo nel tempo e quindi aumentando le possibilità di sviluppare un'insufficienza cardiaca⁷.

Altri Autori invece non ritrovano né un'aumentata mortalità intraospedaliera (intesa come mortalità entro dieci giorni dall'evento acuto) né un peggioramento significativo della prognosi, potendo concludere quindi che le modifiche emodinamiche non sono significative⁶. Nel nostro studio l'associazione con gli eventi avversi totali è significativa, ai limiti, invece, si trova l'evento ospedalizzazione per scompenso che dalle ricerche di Agricola⁷ appare preponderante. Alla luce di tali risultati comunque limitati e preliminari, sembra eccessivo, nei casi di IM lieve, intervenire sulla valvola seppur con una riparazione che, rivelatasi valida come di recente confermato da una metanalisi condotta da Vassileva et al., presenta minore rischio operatorio⁸.

Conforto in questo senso è dato dallo studio di Ueno et al. che prendendo in considerazione l'approccio interventistico rispetto a quello conservativo, non ritrova vantaggio significativo nei pazienti sottoposti ad anuloplastica se non in un sottogruppo che identifica come pazienti con IM non persistente, intendendo con tale espressione individui con episodi di insufficienza moderata o moderata severa⁹. Tale distinzione introdotta, non è stata da noi presa in considerazione, rientrando a nostro avviso in una disomogeneità della popolazione già nota.

I risultati controversi alla base di tali divergenze possono essere spiegati oltre che per l'eterogeneità delle caratteristiche clinico-funzionali dei pazienti arruolati anche per l'assenza di studi randomizzati. In attesa del loro compimento, dai dati raccolti nel nostro studio e da quelli della letteratura, appare legittimo considerare l'IM lieve un fattore prognostico nega-

tivo e pur non essendo giustificabile - secondo i dati presenti in letteratura - un approccio interventistico, appare corretto seguire i pazienti attentamente con un *follow-up* clinico ed ecocardiografico, nel tentativo di prevenire il peggioramento dell'insufficienza stessa e conseguentemente l'aumento della morbidità e la compromissione della qualità della vita cui essa si associa.

CONCLUSIONI

Dalla nostra analisi appare giustificato considerare l'IM lieve funzionale come un fattore prognostico negativo nei pazienti con pregresso infarto del miocardio.

Bibliografia

1. Zoghbi WA, Enriquez Sarano M, Foster E, et al. American society of echocardiography report recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003; 13: 782-6.
2. Adams DH, Chen RH, Byrne JG. Improving outcomes in patients with moderate ischemic mitral regurgitation undergoing combined CABG and mitral annuloplasty. Circulation 2000; 102 (Suppl II): II-462.
3. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution - from paradoxes to unifying concepts. Circulation 2005; 112(5): 745-58.
4. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation. Long-term outcome and prognostic implications with quantitative doppler assessment. Circulation 2001; 103: 1759-64.
5. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K; for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1-148.
6. Pant S, Neupane P, Pant OB, et al. Mild functional ischemic mitral regurgitation following acute coronary syndrome: a retrospective study. Heart Views 2011; 12(3): 93-8.
7. Agricola E, D'Amato R, Stella S, et al. Effects of mild ischemic mitral regurgitation on ventricular remodeling and its contribution to congestive heart failure. J Am Soc Echocardiogr 2011; 24(12): 1376-82.
8. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg 2011; 39(3): 295.
9. Ueno T, Sakata R, Yamamoto H, et al. Should mitral annuloplasty be performed for patients with mild ischemic mitral regurgitation? Ann Thorac Cardiovasc Surg 2012; 18(6): 519-23.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Pietro Spatafora

Tel. 3280315810

E-mail: pietro.spatafora@libero.it

Ruolo prognostico della scintigrafia miocardica con ^{123}I -MIBG: un caso clinico

Edoardo Sciatti¹, Alberto Madureri¹, Mara Gavazzoni¹, Eleftheria Trichaki¹,
Riccardo Raddino¹, Marco Metra¹, Barbara Paghera², Raffaele Giubbini²

¹Sezione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

²Sezione di Medicina Nucleare

Dipartimento di Specialità Medico-chirurgiche, scienze radiologiche e sanità pubblica
Università degli Studi e Spedali Civili di Brescia

INTRODUZIONE

Lo studio prospettico ADMIRE-HF (*ADreview Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure*) ha dimostrato come la denervazione cardiaca di un cuore con scompenso a ridotta *left ventricular ejection fraction* (LVEF) sia fattore prognostico negativo indipendente per la progressione della patologia e la comparsa di eventi aritmici e di morte improvvisa¹. L'unica metodica in grado di studiarla è attualmente la scintigrafia miocardica con metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG), attraverso il calcolo del rapporto cuore/mediastino (*H/M ratio*) a trenta minuti dall'infusione del tracciante e a distanza di quattro ore; secondo lo studio stesso, il miglior *cut-off* per l'*H/M ratio* sarebbe di 1,6, al di sotto del quale il paziente è da considerare ad alto rischio di eventi sopra citati².

PRESENTAZIONE DEL CASO

Un paziente di 75 anni, dislipidemico e iperteso in terapia, con familiarità per coronaropatia, veniva ricoverato presso la nostra Unità operativa di Cardiologia per accertamenti a seguito di dispnea a riposo e cardiopalmo aritmico, entrambi comparsi da quattro mesi, ma in peggioramento nelle ultime settimane. All'ECG risultava fibrillazione atriale (FA) a elevata risposta ventricolare e l'ecocolordoppler cardiaco transtoracico

(TT) evidenziava dilatazione biatriale marcata, ventricolo sinistro lievemente dilatato con parete di normale spessore e severa disfunzione sistolica per ipocinesia diffusa delle pareti. Il quadro appariva sin da subito compatibile con una tachicardiomiopatia.

In considerazione della diffusione dell'ipocinesia e del sospetto diagnostico, si soprassedeva all'esecuzione di una coronarografia ma venivano eseguite RMN cardiaca (figura 1) e PET cardiaca (figura 2) per indagare la vitalità miocardica, la quale risultava conservata (peraltro venivano anche escluse cicatrici post-infartuali).

Un primo tentativo di cardioversione elettrica esterna risultava fallimentare, nonostante il potenziamento della terapia betabloccante e il carico di amiodarone da alcuni giorni. Pertanto, allo scopo di valutare l'entità clinica e prognostica della tachicardiomiopatia, il paziente veniva sottoposto a studio dell'innervazione adrenergica cardiaca mediante tomoscintigrafia e scintigrafia planare con ^{123}I -MIBG a riposo. Il risultato era poco incoraggiante, con grave denervazione: significato prognostico negativo, nonostante la vitalità fosse conservata (figura 3).

Il paziente veniva dimesso dopo aver impostato una terapia ottimale per lo scompenso cardiaco e per la FA (anticoagulante e controllo della risposta ventricolare). Una nuova CVE a distanza di due settimane (previa esclusione di trombi all'ecocolordoppler cardiaco TE) risultava efficace, seguita da totale asintomaticità del paziente.

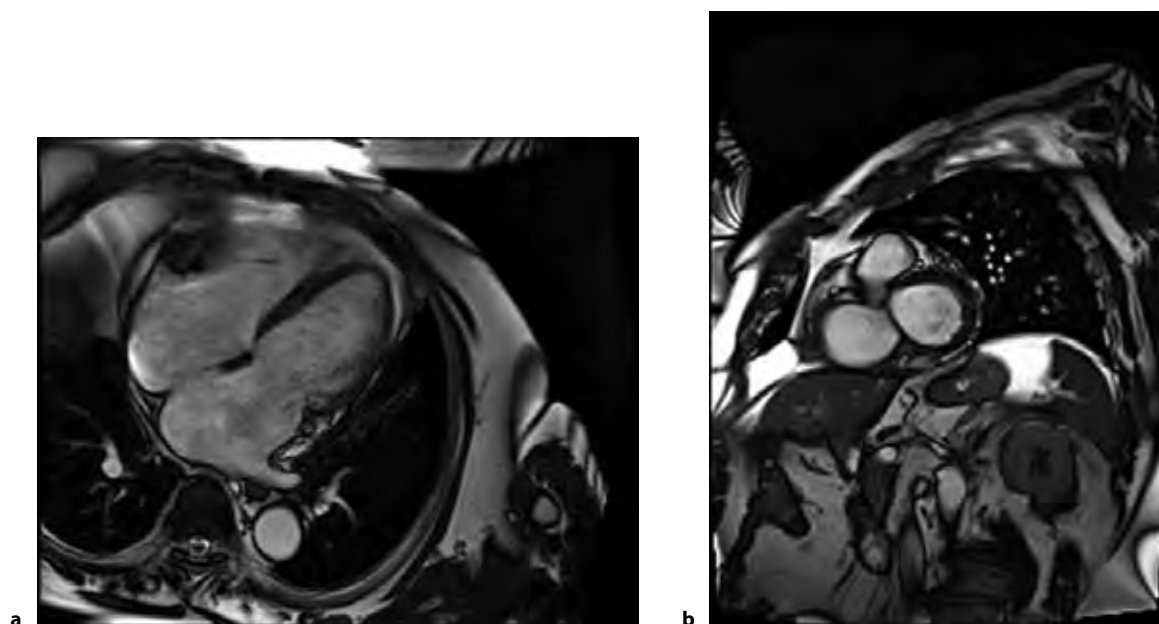


Figura 1 - La RMN cardiaca condotta con sequenze morfologiche, cineRM e dopo somministrazione di Gadobutrol ha mostrato: volume telediastolico del ventricolo sinistro ai limiti superiori (170 ml, 87 ml/mq), frazione di eiezione 44%. Diffusa e marcata ipocinesia. Non segni di ipertrofia globale e segmentaria. Volume telediastolico del ventricolo destro ai limiti superiori (183 ml, 93 ml/mq), frazione di eiezione 38%. Diffusa ipocinesia più evidente all'apice. Discreto ampliamento delle cavità atriali. Minimo rigurgito tricuspideale. Dopo gadolinio assente identificazione di aree di impregnazione tardiva del miocardio riferibili a cicatrici postinfartuali o a fibrosi intramurale. Qualità dell'immagine condizionata da artefatti dovuti all'irregolarità del ritmo.

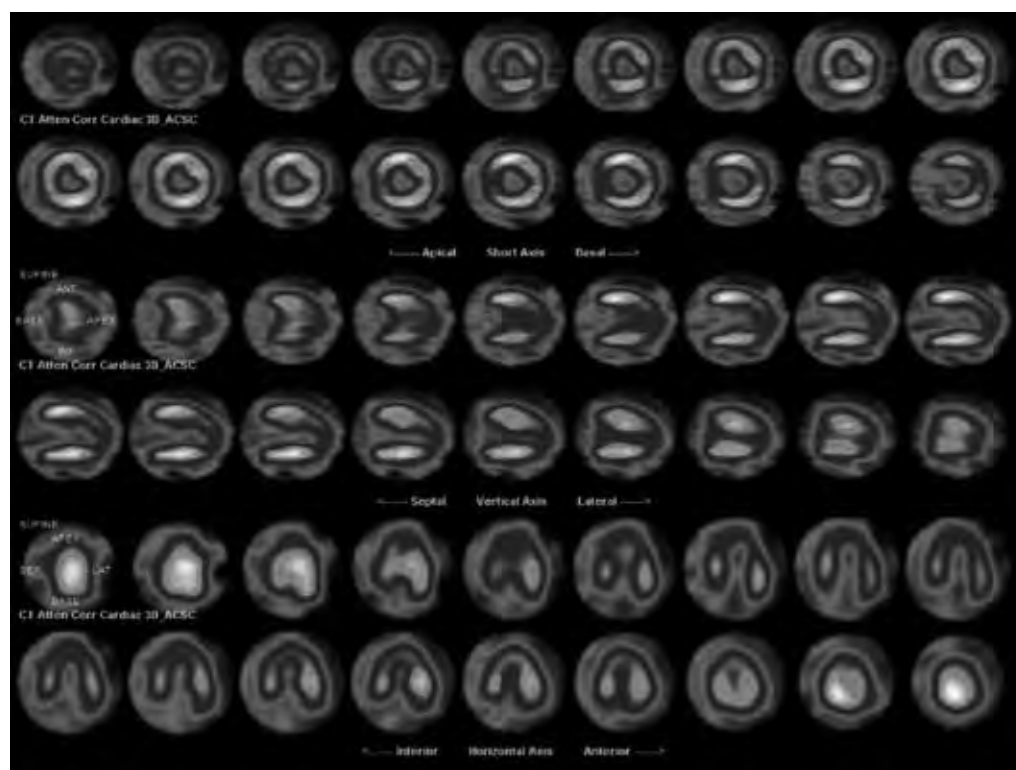


Figura 2 - Lo studio PET è stato acquisito a 45 minuti dalla somministrazione e.v. di 356 MBq di ^{18}F -FDG dopo carico glicemico/insulinemico con tomografo PET/CT Discovery-690. L'esame ha evidenziato limitata area di ipometabolismo glucidico in sede apicale con vitalità sostanzialmente conservata a livello di tutti i segmenti cardiaci esplorati.



Figura 3 - Lo studio è stato acquisito con gammacamera SPECT/CT (Infinia Hawkeye-GE), equipaggiata con collimatori LEHR a 15 minuti (immagini precoci) e a 4 ore (immagini tardive) dalla somministrazione di 350MBq di ^{123}I -MIBG³. Le immagini tomografiche hanno mostrato severa e diffusa denervazione miocardica e l'analisi del rapporto cuore/mediastino (H/M) sulle immagini planari ha mostrato valori inferiori alla norma stratificando il paziente in una categoria a elevato rischio per eventi cardiaci maggiori². Inoltre, confrontando lo studio ^{18}F -FDG PET con lo studio ^{123}I -MIBG, si rendeva evidente un chiaro mismatch tra vitalità (pressoché conservata) e denervazione (presente e grave), con significato prognostico sfavorevole per il paziente.

Circa due mesi dopo il paziente eseguiva un controllo programmato presso il nostro servizio di *Day hospital*. L'ecocolordoppler cardiaco TT veniva ripetuto ed evidenziava: ventricolo sinistro normale per dimensioni, spessori e cinetica segmentale e globale,

con LVEF 59% e riempimento diastolico da alterato rilascio; atrio sinistro dilatato, sezioni destre nella norma.

Questo risultato confermava ulteriormente la diagnosi di tachicardiomiopatia la quale, per la risoluzione

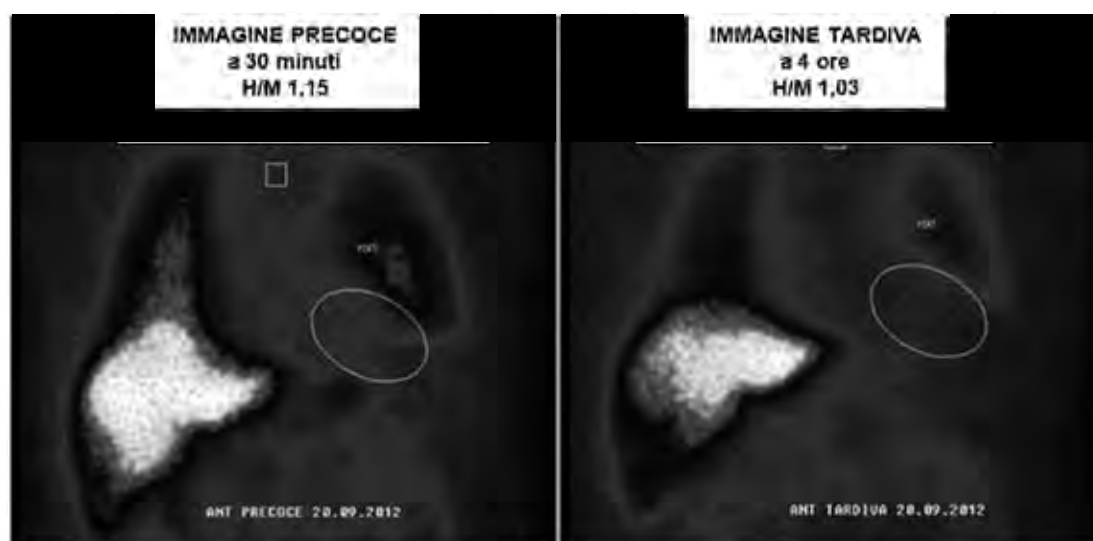


Figura 4 - Tomoscintigrafia e scintigrafia planare con ^{123}I -MIBG a riposo: inalterata grave denervazione cardiaca.

della tachiaritmia scatenante (FA) e grazie alla terapia ottimale, era clinicamente ed ecocardiograficamente guarita.

Ciononostante, dopo circa altri due mesi il paziente giungeva al Dipartimento di Emergenza e accettazione del nostro ospedale lamentando un nuovo episodio aritmico: all'ECG veniva diagnosticato un episodio di tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV). Si decise quindi di rivalutare il paziente con tomoscintigrafia e scintigrafia planare con ¹²³I-MIBG a riposo, la quale rilevava inalterata grave denervazione cardiaca, continuando quindi a classificare il paziente come ad alto rischio (figura 4).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo caso mostra un paziente con scompenso cardiaco da tachicardiomiopatia e sottolinea come, sebbene l'aritmia di base possa venir risolta così come il quadro clinico ed ecocardiografico, il *remodelling* può comportare denervazione cardiaca irreversibile esponendo il paziente ad alto rischio per aritmie e morte improvvisa¹⁻³.

La mortalità per aritmia ventricolare nei pazienti con scompenso cardiaco a bassa LVEF (<35%) in classe NYHA II/III si riduce in seguito all'impianto di ICD, ma i due terzi dei pazienti che muoiono per morte improvvisa non sono stati candidabili all'impianto di ICD in base alle linee guida attuali⁴⁻⁵.

La scintigrafia miocardica con ¹²³I-Iobenguanolo (MIBG), che studia la funzione del sistema nervoso simpatico, e la sua correlazione con uno studio di vitalità possono facilitare la stratificazione del rischio per eventi cardiaci maggiori e aiutare nell'identificazione dei pazienti che più di altri potrebbero trarre vantaggio dall'impianto di ICD⁶⁻⁷.

Bibliografia

1. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD et al. Myocardial Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(20): 2212-21.
2. Somsen GA, Verberne HJ, Fleury E, Righetti A. Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: implications for clinical studies. *J Nucl Cardiol* 2004; 11(2): 126-33.
3. Flotats A, Carrió I, Agostini D et al. Proposal for standardization of I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM cardiovascular committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(9): 1802-12.
4. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(14): 1297-313.
5. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:e1-62.
6. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T et al. I-123 MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol* 2003; 10(2): 121-31.
7. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with I-123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(24): 2769-77.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alberto Madureri
Sezione di Malattie dell'apparato cardiovascolare
Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche,
scienze radiologiche e sanità pubblica
Università degli Studi e Spedali Civili di Brescia
Piazzale Spedali Civili 1
25123 Brescia
Tel.: 0303996225
E-mail: a.madureri@virgilio.it

Modello organizzativo per il controllo remoto di dispositivi impiantabili: due anni di esperienza di un singolo centro

Sabrina Manganiello, Claudia Amellone, Elisa Pelissero,
Marco Giuggia, Giuseppe Trapani, Benedetta Giordano,
Mariangela Malta, Gaetano Senatore

Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile Ciriè, Torino

Il controllo ambulatoriale dei pazienti portatori di defibrillatori impiantabili (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) e pacemaker (PM) necessita di un crescente sforzo organizzativo e un elevato impiego di risorse umane per far fronte alle richieste sempre più elevate¹. Inoltre il controllo ambulatoriale fornisce un resoconto del funzionamento attuale del dispositivo ma eventuali problematiche possono insorgere molto prima del controllo programmato e, se non implicano chiari sintomi per il paziente, rimanere non diagnosticate per

lungo tempo. In particolare il controllo ambulatoriale tradizionale presenta le seguenti problematiche, come evidenziato dalla letteratura²⁻⁴ (figura 1):

- diagnosi ritardata di malfunzioni del sistema generatore-elettrodi⁶⁻⁷: la rottura o lo spostamento di un elettrocatetere è spesso un evento non avvertito per il paziente, che può restare asintomatico o lamentare solo minimi disturbi; tuttavia per esempio, un basso valore di *sensing* ventricolare in un defibrillatore può determinare il mancato rico-

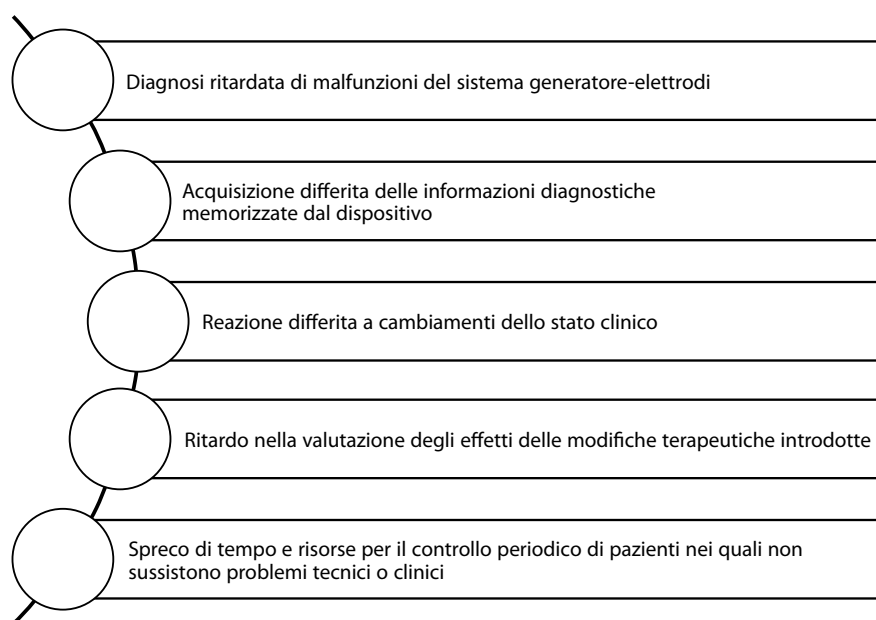


Figura 1 - Pazienti portatori di defibrillatori impiantabili e pacemaker: problematiche riscontrabili nel controllo ambulatoriale tradizionale.

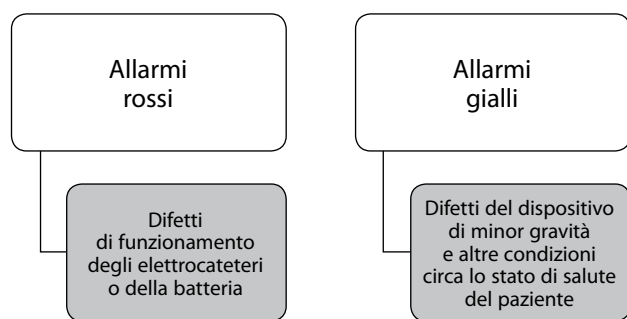


Figura 2 - Tipologia di allarme di un defibrillatore impiantabile.

noscimento e trattamento di un'aritmia pericolosa per la vita. Un altro esempio riguarda la scarica precoce e inattesa della batteria del dispositivo, che ne inficia il corretto funzionamento;

- acquisizione differita delle informazioni diagnostiche memorizzate dal dispositivo relative ad aritmie⁵, trend di frequenza, comportamento del ritmo spontaneo, interventi degli ICD. Per esempio il paziente può sviluppare un episodio di fibrillazione atriale il giorno successivo al controllo ambulatoriale e il medico può non accorgersene fino al seguente controllo, programmato dopo alcuni mesi; in tal modo il paziente può essere a rischio di eventi cardioembolici in quanto la mancata diagnosi comporta ritardo nell'instaurare la corretta terapia;
- reazione differita a cambiamenti dello stato clinico⁸⁻⁹;
- ritardo nella valutazione degli effetti delle modifiche terapeutiche introdotte;
- spreco di tempo e risorse per il controllo periodico di pazienti nei quali non sussistono problemi tecnici o clinici¹⁰.

La recente introduzione di sistemi di monitoraggio remoto dei *device* potrebbe fornire un aiuto determinante nella gestione di molti pazienti.

Le principali aziende produttrici di PM e ICD hanno sviluppato negli ultimi anni dispositivi di controllo remoto per permettere il monitoraggio costante del paziente e garantirne la miglior gestione. In linea generale il dispositivo impiantato si collega *wireless* o tramite testina telemetrica, con un comunicatore, che

viene consegnato in dotazione al paziente. Il comunicatore deve essere collegato a una presa elettrica e, secondo i dispositivi, a una linea telefonica fissa o a rete cellulare. Il dispositivo trasmette quotidianamente i propri dati essenziali al comunicatore e, a intervalli prestabiliti dal medico, viene effettuata in automatico un'interrogazione completa, del tutto sovrapponibile a quella eseguibile in ambulatorio. Inoltre in molti casi il paziente può effettuare un'interrogazione manuale, utile per esempio in caso di sintomi, per permettere al medico di ottenere un'immediata analisi del ritmo e dello stato del dispositivo, senza necessità per il paziente di recarsi in Ospedale.

I dati così raccolti vengono inviati a un sito dedicato, specifico per ogni azienda e il medico referente può quindi avere a disposizione tutto il controllo del dispositivo con un semplice computer con connessione a Internet.

In generale ogni dispositivo ICD è impostato per riconoscere condizioni d'allarme di diversa gravità (figura 2):

- allarmi rossi, riguardano difetti di funzionamento degli elettrocateri o della batteria (per esempio, rottura di elettrodo, batteria scarica) che possono impedire il corretto funzionamento dell'apparecchio;
- allarmi gialli, riguardano difetti del dispositivo di minor gravità e altre condizioni circa lo stato di salute del paziente (per esempio, insorgenza di fibrillazione atriale, intervento dell'ICD su aritmie, bassa percentuale di stimolazione biventricolare).

Ogni condizione d'allarme viene notificata al medico referente via fax o telefono, secondo le preferenze personali e può essere verificata immediatamente via Internet nel sito dedicato.

Le varie ditte produttrici presentano alcune differenze nel funzionamento del controllo remoto, come riportato nella tabella 1.

Nel nostro Centro vengono seguiti con controllo remoto 644 pazienti:

- 153 pazienti con Loop recorder Medtronic Reveal XT, di cui 110 sottoposti ad ablazione transcateretere di fibrillazione atriale hanno impiantato il disposi-

Tabella 1 - Differenze nel funzionamento del controllo remoto nelle varie ditte produttrici dei dispositivi impiantabili (da Ricci et al.)¹¹

Parametro	Biotronik: Home Monitoring™	Medtronic: Carelink Network™	Boston Scientific: Latitude™	St. Jude M. HouseCall Plus™, Merlin™.net	Sorin Group
Approvazione della FDA	2001	2005	2006	2007	N.d.
Nome dispositivo	CardioMessenger	CareLink	Latitude Communicator	HouseCall Plus Merlin@homeRF	Monitor paziente di casa
Caratteristiche	Portatile, semplice	Fisso, semplice	Fisso, interattivo	Fisso, interattività vocale	Fisso
Telemetria domiciliare					
Negli USA	MICS	MICS, testina telemetrica	Trasmissione senza fili, testina telemetrica	MICS	Trasmissione senza fili
In Europa	MICS	MICS, testina telemetrica	Trasmissione senza fili	Testina telemetrica	Trasmissione senza fili
Prodotti dotati di sistemi senza fili (<i>wireless</i>)	Tutti	ICD, CRT-D	ICD, CRT-D	ICD, CRT-D RF	ICD RF
Promemoria al paziente per trasmissione manuale	Trasmissione solo automatica	Nessuno	Sì	Nessuno per HC	Automatico, sì
Richiesta al paziente di intraprendere un'azione [‡]	Accensione spia CardioMessenger per richiesta contattare centro	Audio	Audio	Vibrazione	N.d.
Telemetria a distanza	4 linee GSM, GPRS mobile, linea terrestre	Linea terrestre	Linea terrestre	Linea terrestre	Linea terrestre

CRT-D, Cardiac resynchronization therapy defibrillator; FDA, Food and drug administration; GPRS, General Packet Radio Service; GSM, Global System for Mobile Communication; ICD, Implantable cardiac defibrillator; MICS, Medical implant and Communications bandwidth (402-405 MHz); RF, Radiofrequency.

tivo per il monitoraggio delle recidive asintomatiche e i restanti 43 hanno invece il dispositivo per la diagnostica di sincopi inspiegate. Tutti i pazienti effettuano trasmissioni manuali a cadenza mensile;

- 156 pazienti con PM e 73 con ICD Medtronic;
- 29 con PM e 48 ICD Boston;
- 5 con PM, 3 con Biomonitor e 47 con ICD Biotronik;
- 130 con ICD SJM.

I dispositivi effettuano controlli giornalieri dello stato del *device* e in caso di allarmi inviano i dati al *server*; inoltre vengono programmate trasmissioni

automatiche ogni tre mesi e sono possibili trasmissioni manuali in caso di sintomi.

MODELLO ORGANIZZATIVO

Al momento dell'impianto ogni paziente eleggibile riceve il sistema di trasmissione remoto ed è istruito circa il corretto utilizzo dall'infermiere responsabile del progetto. L'infermiere si occupa quindi della programmazione delle trasmissioni da effettuare nel sito dedicato (ogni mese per Reveal, ogni tre mesi

per gli AICD e ogni sei mesi per i PM) e gestisce la comunicazione con il paziente riguardo alle stesse. Quotidianamente l'infermiere verifica l'arrivo di nuove trasmissioni nel sito e le sottopone all'attenzione del medico referente.

In caso di trasmissione esauriente, con controllo completo di tutti i dati necessari riguardanti il funzionamento della batteria ed elettrocateteri e in assenza di eventi aritmici di rilievo, il referto viene inviato al paziente via posta tradizionale o via mail. Nei casi di trasmissioni con problematiche, il paziente viene invece contattato e sottoposto a controllo ambulatoriale.

RISULTATI

Loop recorder

I pazienti sono stati seguiti mensilmente con un *follow-up* medio di 24 mesi (1-46 mesi). Sono state diagnosticate recidive di fibrillazione atriale di lunga durata (oltre 24 ore) in 20 pazienti, di cui il 40% era completamente asintomatico. Tali recidive, che presentano un rilievo clinico, essendo di lunga durata, non sarebbero state diagnosticate con un sistema tradizionale di monitoraggio. Con il controllo remoto il paziente ha potuto invece ricevere tempestivamente l'adeguata terapia. Inoltre 18 pazienti hanno presentato pause patologiche con successiva diagnosi di malattia del nodo del seno e hanno potuto essere correttamente trattati con impianto di PM definitivo.

Pacemaker

I 190 pazienti a cui è stato impiantato un PM sono stati seguiti ogni sei mesi con *follow-up* medio di 24 mesi. Sono stati individuati 26 pazienti con episodi di fibrillazione atriale di lunga durata asintomatici; tali pazienti sono stati prontamente contattati e hanno ricevuto adeguata terapia anticoagulante e antiaritmica. Quattro pazienti hanno mostrato malfunzionamento dell'elettrocatetere atriale e sono stati sottoposti a revisione dell'impianto.

Defibrillatori impiantabili

I 128 pazienti con ICD hanno un *follow-up* medio di 24 mesi. In questo periodo sono stati prontamente diagnosticati otto malfunzionamenti degli elettrocateteri (tre atriali, quattro ventricolari destri, un ventricolare sinistro), cinque esaurimenti precoci della batteria e i pazienti sono stati immediatamente trattati. Sono stati diagnosticati 15 casi di fibrillazione atriale di lunga durata asintomatici, in pazienti che hanno richiesto l'avvio di adeguata terapia farmacologica. È stato possibile verificare 59 interventi del defibrillatore, valutando con precisione l'esattezza della diagnosi e della terapia effettuata.

CONCLUSIONI

Il controllo remoto è una nuova possibilità di monitoraggio dei pazienti, che si dimostra essere molto efficace e sicuro. Nella nostra esperienza i pazienti hanno mostrato disponibilità e soddisfazione per questo sistema di controllo che ha permesso la verifica del funzionamento del dispositivo senza necessità di frequenti visite in ospedale. Con il controllo remoto il lasso di tempo tra insorgenza di una problematica strutturale o clinica e sua risoluzione, viene notevolmente ridotto, con beneficio per la salute del paziente.

La continua attenzione e ricerca in questo settore tende oggi a valutare segni strumentali precoci di un iniziale deterioramento emodinamico, a livello preclinico, con l'ambizione di arrivare in tal modo ad anticipare la terapia appropriata, riducendo gli eventi clinici più significativi, quali episodi di scompenso e necessità di ricoveri ospedalieri.

Bibliografia

1. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, et al. HRS/EHRA expert consensus on monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs), *Europace* 2008; 10: 707-25.
2. Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Home monitoring remote control of pacemaker and ICD patients in clinical practice. Impact on medical management and health care resource utilization. *Europace* 2008; 10: 164-70.

3. Camm J, Kirchhof P, Schotten U, et al. The task force for the Management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
4. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope ESC. *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-71.
5. Botto GL, Snatini M, Padeletti L, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring crucial implication for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 241-8.
6. Spencker S, Coban N, Koch L, et al. Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverter-defibrillator patients due to lead failure. *Europace* 2009; 11: 483-8.
7. Varma N, Michalski J, Epstein AE. Automatic remote monitoring of ICD lead and generator performance: the TRUST trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 428-36.
8. Varma N, Wilkoff BL. Device features for heart failure. *Heart Fail Clin North Am* 2011; 7: 215-25.
9. Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1683-94.
10. Dubner S, Auricchio A, Steinberg S, et al. ISHNE/EHRA expert con-

sensus on remote monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs). *Europace* 2012; 14: 278-93.

11. Ricci RP, Calcagnini G, Castro A, et al. Consensus Document sul monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili: tecnologie disponibili, indicazioni, modelli organizzativi, accettabilità, responsabilità ed aspetti economici. *G Ital Cardiol* 2011; 12: 450-67.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Gaetano Senatore
Divisione di Cardiologia
Ospedale Civile Ciriè
Via Battitore 7/9
Ciriè (TO)
Tel.: 0119217352
Fax: 0119217352
E-mail: senatoreg@libero.it

Una particolare forma di bigeminismo ventricolare

Vincenzo Carbone¹, Giovanni Carbone²

¹ARCA Campania,

Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

²Specialista in formazione in Cardiologia, Seconda Università degli Studi di Napoli

Il tracciato mostrato nella figura 1 (dall'alto in basso, derivazioni CM5, CM1 e CM3) è parte di un evento tratto da un elettrocardiogramma dinamico (Holter). Il test è stato eseguito a un soggetto di 65 anni che riferiva una sintomatologia alquanto vaga, rappresentata da dispnea transitoria a riposo, sensazione di "testa vuota", vertigini e lipotimie recidivanti. Nell'arco delle 24 ore di registrazione venivano documentati numerosissimi episodi con le medesime caratteristiche elettrocardiografiche visibili nella striscia presentata. Il tracciato rivela un evidente raggruppamento bigemino (cioè, a due a due) dei complessi QRS, la cui morfologia appare peraltro normale. È presente, in altri termini, una regolare alternanza tra un ciclo R-R

lungo (1080-1100 ms) e uno breve (780-800 ms), senza che sia apprezzabile alcuna differenza morfologica tra i complessi che chiudono i cicli brevi e quelli posti al termine dei cicli più lunghi. Ciascun complesso QRS è preceduto da un'onda P. Il quadro elettrocardiografico suggerisce, a prima vista, un'extrasistolia atriale bigemina con normale conduzione intraventricolare. Tale diagnosi, del resto, sembra supportata dall'interpretazione automatica effettuata dal sistema di lettura, che contrassegna i complessi prematuri con il marker "S", con cui vengono identificate, appunto, le extrasistoli sopraventricolari. Un'analisi attenta del tracciato, tuttavia, pone in rilievo alcuni elementi che sembrano in aperto contrasto con questo orienta-

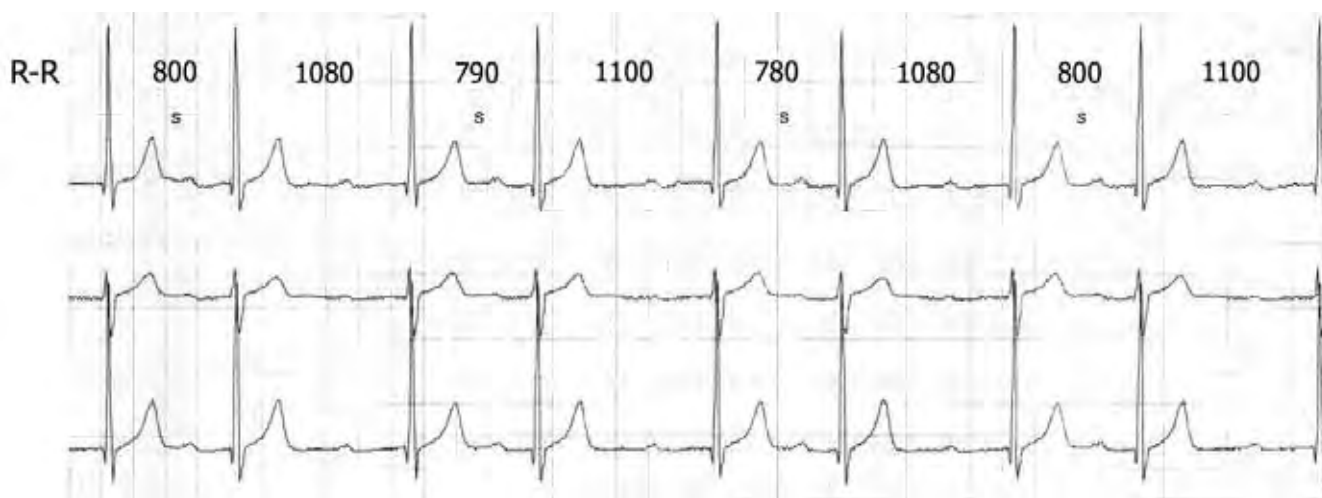


Figura 1 - Striscia ECG tratta da un monitoraggio Holter (dall'alto in basso, derivazioni CM5, CM1, CM3). I numeri all'interno del tracciato rappresentano gli intervalli R-R in millisecondi (ms).



Figura 2 - Derivazione CM5 con indicazione degli intervalli R-R e P-R (ms).

mento interpretativo. In primo luogo, la morfologia delle onde P che precedono i complessi prematuri è identica a quella degli atriogrammi che sono associati ai complessi più tardivi. Inoltre, gli intervalli P-P sono costanti (930-960 ms, corrispondenti a una frequenza atriale di 62-64 cicli/minuto), sicché l'alternanza dei cicli ventricolari non è determinata da un'alternanza dei cicli atriali e, cosa ancor più rilevante, i QRS che chiudono i cicli brevi non sono espressione di un'attività atriale ectopica e prematura. Infine, inaspettatamente (e paradossalmente!) gli intervalli P-R relativi ai complessi precoci sono molto più brevi di quelli che precedono i complessi tardivi, mentre in base al principio della reciprocità R-P/P-R, che governa la conduzione atrio-ventricolare, dovrebbe verificarsi l'esatto contrario¹⁻². Pertanto, l'ipotesi dell'extrasistolia atriale bigemina può essere archiviata in modo reciso e definitivo.

Qual è, allora, il meccanismo elettrofisiologico responsabile del raggruppamento bigemino dei complessi ventricolari?

INTERPRETAZIONE ELETTROFISIOLOGICA DELL'ARITMIA

L'elemento elettrocardiografico dirimente ai fini della diagnosi elettrogenetica è rappresentato dal comportamento degli intervalli P-R, caratterizzato dalla sistematica alternanza tra un valore più breve e uno assai più lungo. Ciò si verifica a dispetto dell'as-

soluta costanza dei cicli sinusali. In particolare, i P-R associati ai complessi precoci misurano 260-280 ms, mentre quelli che precedono i QRS relativamente tardivi hanno una durata di 400-420 ms (figura 2).

È del tutto evidente, così, che l'alternanza dei cicli R-R non è altro che la diretta conseguenza dell'alternanza del tempo di conduzione atrio-ventricolare: un intervallo P-R breve esita in un breve ciclo ventricolare, mentre un P-R prolungato determina un lungo ciclo R-R. La differenza tra un intervallo R-R lungo e uno breve non corrisponde alla semplice differenza tra un P-R lungo e uno breve (pari a 140-150 ms), ma è all'incirca il doppio (cioè 280-300 ms). Ciò accade perché un intervallo R-R lungo è l'effetto combinato del prolungamento del secondo P-R (o P-R attuale), che "sposta a destra" il secondo QRS del ciclo, e dell'accorciamento del P-R precedente, che "sposta a sinistra" il primo QRS del ciclo. Allo stesso modo, un R-R breve consegue all'effetto sinergico dell'accorciamento del P-R attuale, che "sposta a sinistra" il secondo QRS del ciclo, e dell'allungamento del P-R precedente, che "sposta a destra" il primo QRS del ciclo.

Rimane ora da chiarire l'elettrogenesi dell'alternanza degli intervalli P-R, che appare un fenomeno difficilmente spiegabile in presenza di un ciclo sinusale regolare.

L'insieme degli elementi elettrocardiografici descritti consente di ipotizzare, come meccanismo più verosimile, la presenza di una doppia via nodale con alternanza di conduzione lungo la via rapida e lungo quella lenta³⁻⁴. Come schematizzato nella figura 3, la giunzione atrio-ventricolare (AV) presenta una

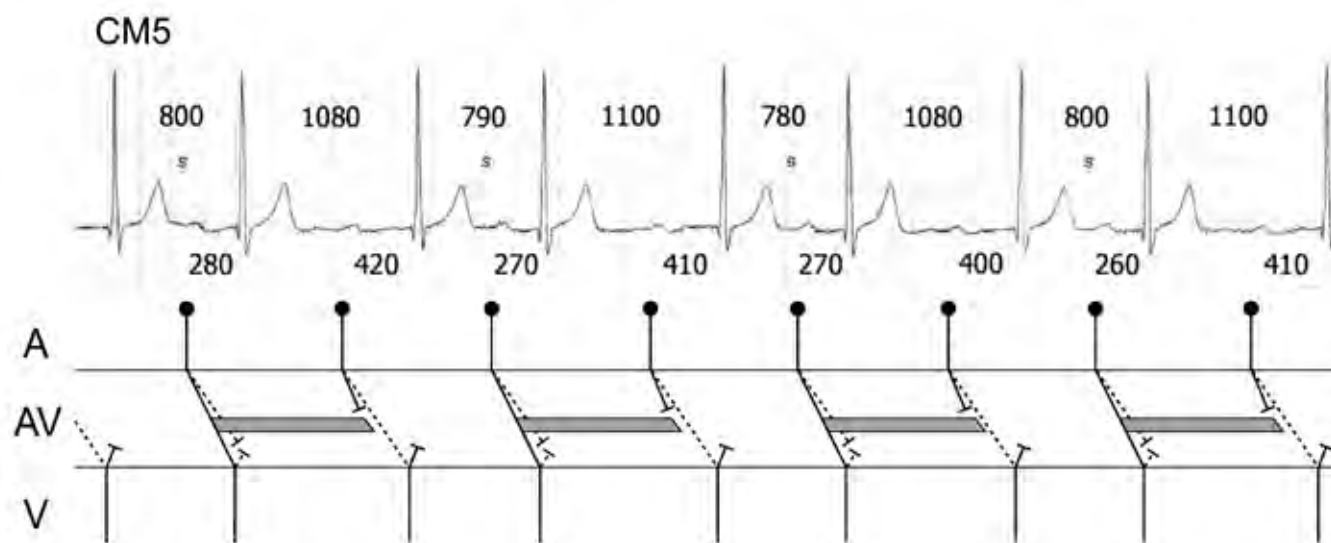


Figura 3 - Interpretazione diagrammatica del quadro aritmico osservato nell'ECG della figura 1. Nel nodo atrio-ventricolare (AV) la via rapida è rappresentata dalle linee oblique continue, mentre le linee oblique tratteggiate indicano la conduzione attraverso la via lenta. La barra grigia orizzontale è il periodo refrattario della via nodale rapida. Spiegazioni nel testo.

dissociazione longitudinale per effetto della quale si individuano in essa due distinte strutture di conduzione: una via rapida o β (linea continua), caratterizzata da una maggiore velocità di conduzione e un più lungo periodo refrattario, e una via lenta o α (linea tratteggiata), che esprime una minore velocità di conduzione e un più breve periodo refrattario. Quando l'impulso di origine sinusale percorre la via rapida l'intervallo P-R è più breve e, conseguentemente, anche l'intervallo R-R si accorcia; quando, viceversa, l'impulso viaggia lungo la via nodale lenta il P-R risulta prolungato, così come il relativo ciclo R-R. Per giustificare il continuo "salto di via", di battito in battito, da parte dell'impulso sinusale è necessario ammettere l'esistenza di un blocco 2:1 nella via rapida. In assenza di questa condizione, infatti, l'impulso percorrerebbe sistematicamente la via rapida, anticipando la potenziale conduzione nella via lenta, in modo da precludere a questa ogni possibilità di veicolare lo stimolo ai ventricoli. Inoltre, presupposto indispensabile perché il fenomeno possa esprimersi è la mancanza di retroattivazione della via "bloccata" da parte dell'impulso condotto dall'altra via nodale (*linking*), poiché se ciò avesse luogo la

conduzione anterograda sarebbe sostenuta sempre attraverso la medesima via⁴.

Nella figura 3 la barra orizzontale grigia rappresenta il periodo refrattario della via rapida, che si origina a ogni passaggio dell'impulso. Essendo tale periodo refrattario più lungo di un ciclo sinusale ma più breve della somma di due cicli sinusali, un impulso su due s'imbatte nella refrattarietà della via rapida (blocco 2:1) e "salta" alla via lenta, che poi percorre fino a raggiungere la camera ventricolare. Il risultato è un intervallo P-R lungo, cui fa riscontro un lungo ciclo R-R. L'impulso seguente, invece, giunge in un momento in cui la via rapida ha già pienamente recuperato la sua eccitabilità. Pertanto, esso viene condotto da questa via nodale, generando così un P-R (e, conseguentemente, un R-R) di breve durata. Questa sequenza di eventi tende a perpetuarsi per periodi prolungati e s'interrompe solo quando, per effetto della spontanea riduzione della frequenza sinusale, il blocco 2:1 nella via rapida si risolve³.

Il meccanismo della conduzione atrio-ventricolare alternante attraverso due vie nodali con differenti proprietà elettrofisiologiche (via β e via α) potrebbe rappresentare la base per l'interpretazione fisiopatologica della sintomatologia lamentata dal paziente.

Infatti, quando l'intervallo P-R si allunga in modo marcato viene perduto il fisiologico sincronismo atrio-ventricolare. D'altra parte, quando l'intervallo R-P si accorcia sensibilmente, come accade in relazione ai cicli R-R brevi, la sistole atriale viene quasi a coincidere con la protodiastole, sicché il flusso diastolico attraverso le valvole mitrale e tricuspide diviene sostanzialmente monofasico, di fatto annullando il contributo della contrazione atriale al riempimento ventricolare. La particolare instabilità dell'intervallo P-R osservata in questo caso, poi, potrebbe esasperare le ripercussioni emodinamiche e cliniche dell'anomalia elettrica.

Bibliografia

1. Oreto G. Principi che governano la conduzione atrio-ventricolare. In: Oreto G. et al. I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997; pagg 211-8.
2. Carbone V, Fimiani B, Ribuffo V, Bellacosa I. Blocco atrio-ventricolare di II grado tipo Wenckebach: realtà o apparenza? *Cardiologia Ambulatoriale* 2011; 2: 107-11.
3. Oreto G. Doppia via nodale. In: Oreto G. et al. I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997; pagg 246-50.
4. Oreto G. Caso 168. Doppia via nodale. In Oreto G. et al. I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore 1997; pagg: 678-9.

“Mal d’Africa”: storia di una miocardite

Myocarditis: report of one case

Federica del Giudice¹, Sergio del Giudice²

¹Medico Specializzando in Malattie dell’Apparato Cardiovascolare
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

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

Abstract

La miocardite viene definita clinicamente e dal punto di vista patologico come un “processo infiammatorio del miocardio” associato a disfunzione cardiaca. Anche se varie sono le eziologie ipotizzate, la miocardite virale rimane tutt’oggi il modello per lo studio di questa patologia. La diagnosi di miocardite è particolarmente complessa, data la variabilità dei sintomi e l’ampiezza dello spettro casuale e richiede un approccio integrato clinico-strumentale. Descriviamo un caso clinico di miocardite sospettato sulla base dei dati anamnestici e del quadro ecocardiografico, e confermato poi alla risonanza magnetica cardiaca.

Parole chiave: miocardite, diagnosi, ecocardiografia

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium with a wide range of clinical presentations, from subtle to devastating. The most common cause of myocarditis is infection of the heart muscle by a virus. The virus invades the heart muscle to cause local inflammation. The diagnosis of acute myocarditis is usually presumptive, based on patient demographics and the clinical course. Because many cases of myocarditis are not clinically obvious, a high degree of suspicion is required.

Key words: Myocarditis, diagnosis, echocardiography

La miocardite è una malattia infiammatoria del miocardio associata a disfunzione cardiaca ed è diagnosticata alla biopsia endomiocardica sulla base di criteri immunoistologici, istologici e immunoistochimici. L’estrema diversità delle manifestazioni cliniche ha fatto sì che sia difficile determinare la reale incidenza della malattia. Dati recenti hanno fatto stimare le miocarditi come causa di morte improvvisa nei giovani dall’8 al 12% e come causa di cardiomiopatia dilatativa nel 9% dei casi. Anche se diverse sono le eziologie ipotizzate, la miocardite virale rimane tutt’oggi il prototipo per lo studio di questa malattia. Gli enterovirus e in particolare i *Coxsackie virus* del gruppo B sono considerati tradizionalmente i principali agenti eziologici. Le manifestazioni cliniche della miocardite possono essere molto varie, passando da lievi alterazioni dell’ECG in assenza di sintomi allo

shock cardiogeno e alla morte improvvisa. La diagnosi è dunque particolarmente complessa, data sia la variabilità dei sintomi sia l’abbondanza delle cause, e richiede un approccio integrato clinico-strumentale.

In questo lavoro presentiamo il caso di un paziente maschio caucasico di anni 62 giunto alla nostra osservazione per comparsa di dolore retrosternale di oppressivo, irradiato al dorso della durata di alcune ore; il paziente era di ritorno da un soggiorno in Africa e con storia recente di addominalgie e comparsa di alvo diarroico.

CASO CLINICO

È giunto alla nostra osservazione un paziente maschio caucasico di anni 62 per dolore retrosternale

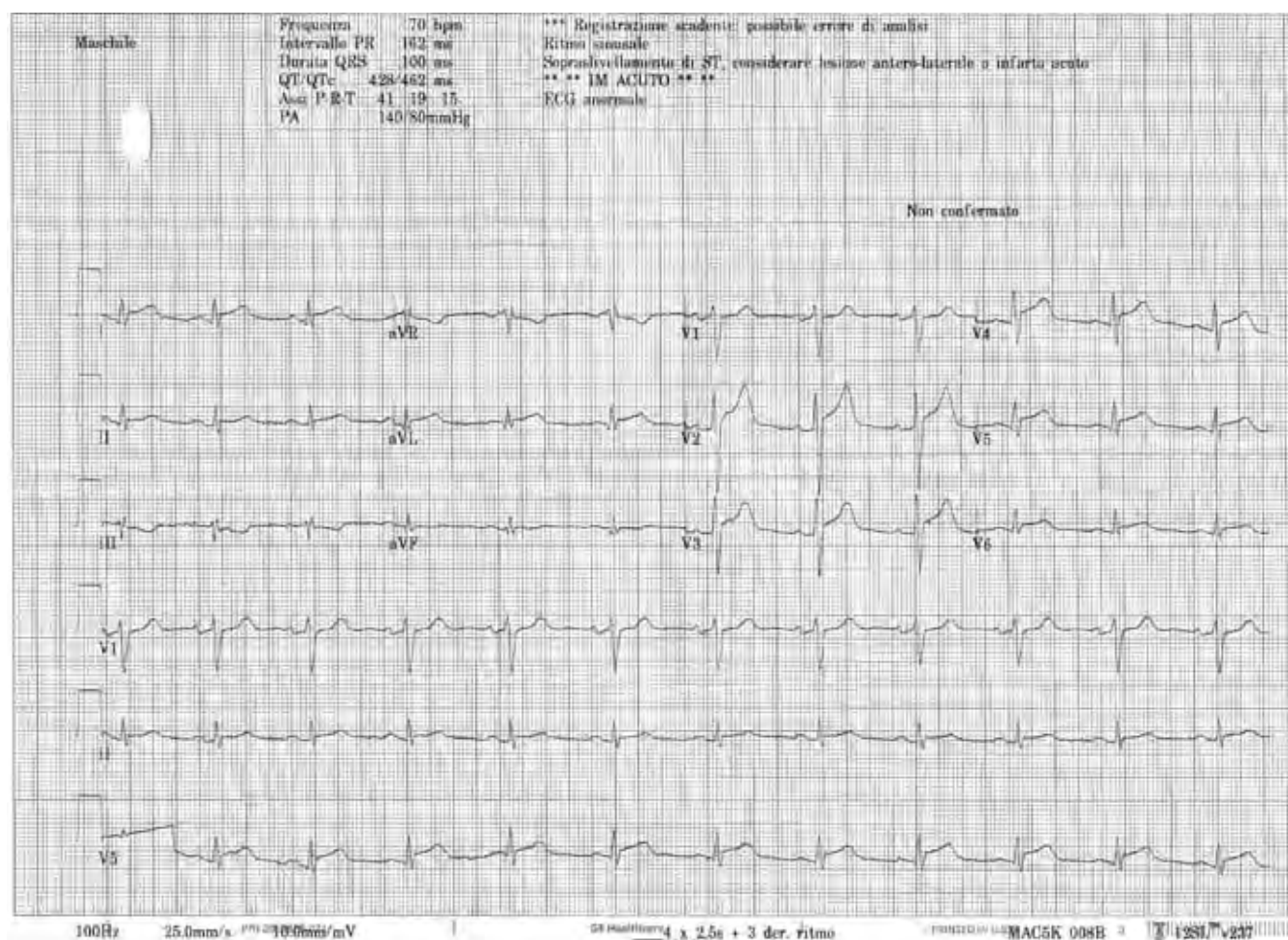


Figura 1 - ECG eseguito all'arrivo del paziente in Pronto Soccorso: evidente sopraslivellamento del tratto ST a sella nelle derivazioni antero-laterali.

di tipo oppressivo irradiato al dorso, della durata di alcune ore. Paziente iperteso. Recente soggiorno per lavoro in Congo (area urbana) della durata di 50 giorni (rientro in Italia il 13 settembre 2013). Prima della partenza aveva adottato le profilassi suggerite: antimalarica con meflochina, antitifo con vaccino orale, antifebbre gialla, antipolio (orale e intramuscolare), e antiepatite A. Durante il soggiorno africano ha goduto di pieno benessere fino a pochi giorni prima del rientro, quando, dopo una cena al ristorante a base di pesce con salsa, iniziava ad accusare addominalgie e alvo diarroico. Durante la notte del 13 settembre aveva lamentato dolore retrosternale

di tipo oppressivo, irradiato al dorso, durato alcune ore. La sintomatologia, con le stesse caratteristiche, si ripresentava la notte successiva per cui il paziente accedeva al Pronto Soccorso del nostro Ospedale. All'arrivo in PS, paziente ancora sintomatico per *angor*, eupnoico in aria ambiente. PA 140/90 mmHg. Obiettivamente, i toni cardiaci erano ritmici con pause libere da soffi e/o rumori patologici. Non erano evidenti segni di scompenso in atto. I polsi arteriosi periferici erano presenti, validi e simmetrici. L'ECG mostrava RS senza evidenza di onde Q patologiche ma con presenza di sopraslivellamento del tratto ST a sella nelle derivazioni antero-laterali (figura 1).

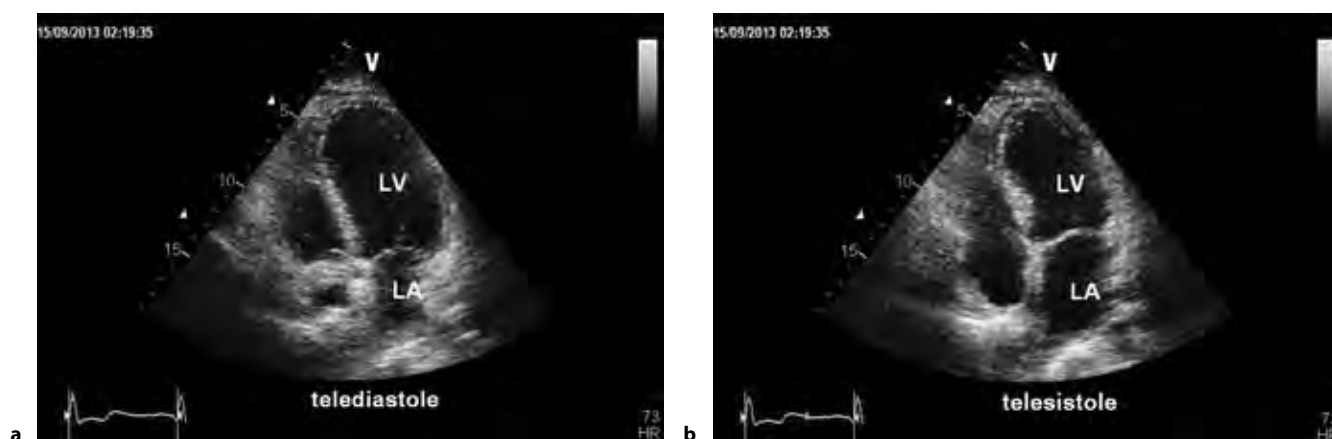


Figura 2 - Esame ecocardiografico bidimensionale. Approccio 4-camere apicale: immagine telediastolica (a) e telesistolica (b) del ventricolo sinistro che documenta ipocinesia diffusa. AV, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro; V, vertice.

Veniva eseguito un esame ecocardiografico (figura 2) che mostrava un ventricolo sinistro con conservate dimensioni diastoliche e con normali spessori di parete, senza evidenti alterazioni della cinesi parietali segmentaria, ma diffusamente ipocinetico con FE pari a 46% (Simpson biplano); gli apparati valvolari apparivano indenni e non era presente versamento pericardico. Gli esami di laboratorio eseguiti in urgenza mostravano lieve leucocitosi, lieve rialzo della proteina C reattiva, e movimento degli indici di necrosi miocardica. Il picco della troponina I era di 8,37 e si osservava alla dodicesima ora. In seconda giornata, il paziente veniva sottoposto a coronarografia che dimostrava unicamente la presenza di stenosi stimata del 60% di un ramo secondario (primo ramo diagonale); pertanto, nel forte sospetto di flogosi miocardica veniva inviato a RMN cardiaca che confermava la diagnosi, documentando alle sequenze TIRM focali iperintensità della parete laterale del ventricolo sinistro al tratto medio e apicale compatibili per la presenza di edema. In conclusione, quadro compatibile con miocardite in fase acuta a carico della parete libera del ventricolo sinistro. Veniva dunque impostata terapia con aspirina ad alte dosi associata a terapia steroidea. Il decorso clinico della malattia è stato favorevole con rapida negativizzazione della troponina I, normalizzazione dell'ECG e della funzione ventricolare sinistra all'ecografia di controllo.

DISCUSSIONE

La miocardite viene definita come un "processo infiammatorio del miocardio" associato a disfunzione cardiaca ed è diagnosticata dalla biopsia endomiocardica sulla base di criteri immunoistologici, istologici e immunoistochimici. L'estrema diversità delle manifestazioni cliniche ha fatto sì che sia difficile determinare la reale incidenza della malattia. Dati recenti hanno fatto stimare le miocarditi come causa di morte improvvisa nei giovani dall'8-6 al 12% e come causa di cardiomiopatia dilatativa nel 9% dei casi. Anche se varie sono le eziologie ipotizzate, la miocardite virale rimane tutt'oggi il prototipo per lo studio di questa patologia. Negli ultimi anni l'agente eziologico più frequentemente riscontrato è stato il *Parvovirus B19* (PVB19), seguito da *Human Herpes Virus 6* (HHV6), e poi da *Adenovirus*, *Enterovirus* e virus *Coxsackie B*.

All'infezione virale, dopo la fase iniziale di replicazione virus, segue la necrosi cellulare con aumentata permeabilità vascolare ed edema e successivo rimodellamento con eventuale fibrosi della zona colpita.

Studi recenti hanno ipotizzato che in alcuni casi di miocardite, con presentazione clinica simil-infartuale, possano verificarsi fenomeni di vasospasmo coronarico clinicamente rilevante, come conseguenza dello stato infiammatorio che induce un'iperreattività coronarica locale.

La presentazione clinica della miocardite è estremamente variabile. Va sospettata quando, soprattutto in seguito a un recente episodio di infezione virale respiratoria o gastrointestinale, con o senza aumento degli indici sistemici di flogosi e febbre, compaiono sintomi quali dolore precordiale, dispnea, cardiopalmo associati ad anomalie elettrocardiografiche e movimento degli indici di necrosi miocardica. Meno comunemente si osserva come quadro d’esordio uno scompenso a brusca insorgenza o aritmie ventricolari.

La prognosi della malattia dipende dall’eziologia, dalla presentazione clinica e dallo stadio di malattia. In circa il 50% dei casi vi è guarigione spontanea nelle 2-4 settimane successive alla diagnosi, nel 25% vi è stabilizzazione clinica, ma sviluppo di un grado variabile di disfunzione ventricolare sinistra e/o destra e nel restante 25% dei casi può verificarsi morte o deterioramento anche improvviso per disfunzione di pompa e/o aritmie minacciose con necessità di assistenza cardiocircolatoria meccanica come ponte al recupero o al trapianto cardiaco.

Oltre alla storia clinica, all’elettrocardiogramma e agli esami ematochimici, rivestono un ruolo rilevante della diagnosi di miocardite, l’ecocardiogramma e la risonanza magnetica cardiaca. Gli altri strumenti diagnostici difettano di accuratezza oltre a non essere facilmente disponibili. Infatti gli anticorpi antivirus o antimiosina sono poco sensibili e poco specifici, la scintigrafia miocardica con anticorpi antimiosina marcati con Indio è sensibile, ma poco specifica.

Il quadro ecografico di miocardite è generalmente aspecifico e può variare ampiamente secondo il quadro specifico. La valutazione in basale e durante *follow-up* è importante per identificare variazione dei volumi e della funzione cardiaca, la presenza e l’andamento di versamento pericardico e il pattern di funzione diastolica. Nei casi di miocardite acuta fulminante il reperto ecocardiografico caratteristico è quello di un ventricolo sinistro di normali dimensioni cavitari, con spessori parietali aumentati e ipocinesia diffusa determinante una riduzione della funzione contrattile totale. Nei pazienti con miocardite acuta recente, invece, l’ecografia può mostrare reperti del tutto normali o talora si possono osservare transitorie

alterazioni della cinesi segmentaria che, se associate ad alterazioni ECG di sopraslivellamento ST e ad alterazioni dei marcatori di necrosi miocardica, rendono il quadro del tutto indistinguibile da quello di una sindrome coronarica acuta.

Attualmente il *gold standard* per la diagnosi di miocardite è rappresentato dalla biopsia endomiocardica; tuttavia, un limite di questa tecnica è la bassa sensibilità (35-50%) oltre ai potenziali rischi di perforazione (1:250) o morte (1:1000), anche nel caso di procedure condotte da mani esperte. Inoltre, la biopsia miocardica non trova indicazione quando c’è il sospetto di infarto miocardico. Questo è il motivo per cui la risonanza magnetica sta diventando una preziosa risorsa per la diagnosi di miocardite, specialmente con la modalità LGE, che permette di raggiungere alti livelli di sensibilità (100%) e specificità (90-100%). I principali vantaggi della RMN consistono nell’identificazione e nella quantificazione del quadro di flogosi miocardica e di accumulo nel miocardio di mezzo di contrasto paramagnetico. Essa permette di valutare correttamente la cinesi regionale, i volumi, la funzionalità sistolica e diastolica dei due ventricoli, la presenza di trombi endocavitari, di versamento pericardico e l’eventuale presenza di patologie del pericardio o di patologie extracardiache. Essa, inoltre, è utile nel guidare la biopsia endomiocardica. I principali criteri diagnostici di miocardite in RMN cardiaca consistono in incremento del segnale miocardico focale o globale alle sequenze STIR t2 -pesate; aumento globale del rapporto tra il segnale miocardico e quello del muscolo-scheletrico in immagini T1 pesate post-gadolinio e presenza di almeno una lesione focale con pattern non ischemico alle immagini tardive post-contrasto (*late enhancement*). La presenza di due o più criteri consente un’accuratezza diagnostica del 78%. La RMN riveste infine un ruolo importante nella differenziazione tra miocardite a decorso non complicato, con regressione dei segni di flogosi miocardica e miocardite complicata, con persistenza dei segni di flogosi a distanza.

La diagnosi risulta dunque particolarmente complessa, data la variabilità dei sintomi e l’ampiezza dello spettro casuale e richiede un approccio integrato

clinico-strumentale dove ecocardiografia, specie con esami seriati, e RMN cardiaca svolgono un ruolo determinante.

Bibliografia

1. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N England J Med 2000; 343: 1388-98.
2. Friederich MG, Sechtem U, Schultz -Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1475-87.
3. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. Eur Heart J 2007; 28: 1326-33.
4. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. Eur Heart J 2008; 29:2073-82.
5. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis, et al. Coronary vasospasm as the underlying cause of chest pain in patients with PVB19 myocarditis. Heart 2008; 94: 1456-63.
6. Mc Carthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N England J Med 2000; 342: 690-5.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

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

Anche se in sordina, si sta assistendo a un'evoluzione della colpa professionale. Già nel 2012, durante il XIII Congresso Nazionale ARCA, tenutosi a Ischia, ci si augurava che un intervento legislativo forte e chiarificatore potesse cambiare la condizione del medico rispetto alle continue pretese (specie risarcitorie) in caso di errata (o presunta tale) condotta professionale.

Non era più accettabile che sempre e comunque il medico vivesse quel senso di disagio nell'operato quotidiano dovendo ricorrere "forzatamente" all'uso della medicina "difensiva" che tale alla fine non era né per il medico né per il paziente e neppure per la struttura in cui si operava.

Anche se redatto con la finalità di risparmio sulla spesa sanitaria, il decreto Balduzzi, divenuto di recente Legge dello Stato, ha aperto una prospettiva nuova per il medico non più basata sul rigido potere interpretativo di consulenti e giudici, quanto, piuttosto, sul rigore scientifico. È stato rivoluzionato il concetto di colpa, sono state valorizzate le linee guida scientifiche, è stata data la possibilità alla classe medica di autodeterminarsi nella programmazione del proprio operato alla luce di linee guida e protocolli utili per sé e per i pazienti.

Il lavoro che la rivista presenta è tratto dalla relazione tenutasi all'ultimo Congresso nazionale dell'ARCA e rappresenta un concentrato di novità che mai la classe medica avrebbe potuto immaginare di ottenere. L'invito è quello di leggere prima il lavoro pubblicato su "Cardiologia ambulatoriale" nel numero 4 del dicembre 2012 onde comprendere la svolta epocale riguardante la colpa professionale. Il lavoro degli Autori, molto esperti in questo campo, analizza le varie fattispecie di responsabilità in cui può trovarsi il medico durante la propria attività quotidiana, facendo riferimento a casi giudiziari reali e di estrema praticità, evidenziando le differenze tra la precedente concezione giuridica della colpa e quella attuale proposta con la Legge Balduzzi.

Concludo con una frase degli Autori che racchiude il senso del discorso: "...il diritto alla salute ...è un obiettivo che non si ottiene con un maggior numero di condanne. Non serve condannare di più, così non si fa l'interesse del paziente. Così solo s'impaurisce il medico, che ha invece il sacrosanto diritto di lavorare serenamente".

Salvatore Cocuzza

Contro la medicina difensiva: un recente aiuto del legislatore

Paolo Piras

Sostituto Procuratore della Repubblica, Tribunale di Sassari

Una carta da giocare in più per il medico imputato. Sul tavolo processuale. Questo rappresenta per il medico la legge Balduzzi con riguardo alla responsabilità penale. In che cosa consiste questa carta?

La legge Balduzzi (L. 189 del 2012), con riferimento alla responsabilità penale contiene una sola disposizione: l'art. 3 primo comma, prima parte. La disposizione prevede che non risponde penalmente per colpa lieve il sanitario che si attiene a linee guida e buone

pratiche accreditate dalla comunità scientifica. Rivolta al medico la disposizione suona quindi in questi semplici termini: se ti attieni e c'è solo colpa lieve, non sei penalmente responsabile, sei invece penalmente responsabile se c'è colpa grave.

La disposizione parla di linee guida e buone pratiche. Parrebbero due cose diverse, ma in realtà non lo sono. Infatti rilevano solo le buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica. Non quindi le c.d. tradizioni di reparto, ma pratiche condivise e generalizzate. Quelle pratiche delle quali si tiene conto quando si elaborano le linee guida, nelle quali finiscono quindi per confluire.

Relazione presentata al XIV Congresso Nazionale ARCA – Baveno, 8-11 maggio 2013

Per brevità è quindi giustificato parlare semplicemente solo di linee guida, con espressione riassuntiva.

COM'È POSSIBILE CHE SI SIA IN COLPA, ANCHE SOLO LIEVE, SE CI SI ATTIENE A LINEE GUIDA?

Pare un paradosso, perché attenersi a linee guida, dovrebbe escludere qualunque ipotesi di colpa, sia lieve sia grave. *In culpa sine culpa*: così viene spontaneamente da dire per descrivere questo paradosso.

Tuttavia, a una riflessione più approfondita, il paradosso è solo apparente. È possibile essere in colpa anche attenendosi a linee guida. Questo avviene quando, data la particolarità del quadro clinico, non ci si doveva attenere, ma nonostante ciò, ci si è comunque attenuti. Per esempio, le linee guida raccomandano la somministrazione di un determinato farmaco, al quale il paziente è intollerante, come risulta all'anamnesi. E nonostante ciò, il farmaco viene somministrato.

Il medico può quindi essere in colpa pur attenendosi a una certa regola di condotta. E questo è un principio non peculiare della colpa medica. Avviene, per esempio, anche nella circolazione stradale. Quando guidiamo l'automobile e abbiamo il verde, possiamo senz'altro attraversare l'incrocio. Ma se un pedone distrattamente attraversa la strada, ci dobbiamo fermare.

Vi sono alcuni casi in medicina, nei quali questo principio è stato affermato. Uno è quello della sentenza di Cassazione n. 38154/09. Durante una partita di calcio amatoriale un ragazzo di quattordici anni muore per uno scompenso circolatorio da miocardiopatia ipertrofica. Viene sottoposto a procedimento penale il medico che ha rilasciato il certificato d'idoneità all'attività sportiva. Il pubblico ministero gli imputa di avere rilasciato il certificato senza avere svolto un ecocardiogramma, che avrebbe rivelato l'ipertrofia. Il medico si difende sostenendo di non avere svolto l'ecocardiogramma, ma due elettrocardiogrammi, uno a riposo e uno sotto sforzo, così come previsto dai protocolli di medicina dello sport. Viene però condannato, sul presupposto che emergevano anomalie

dai tracciati elettrocardiografici, che imponevano di discostarsi dai protocolli e di svolgere ulteriori accertamenti diagnostici.

Qui ci si è riferiti ai protocolli, anziché alle linee guida, ma il discorso giurisprudenzialmente non muta: vengono comunque in considerazione regole che procedimentalizzano l'attività medica.

È POSSIBILE DUNQUE ESSERE IN COLPA ANCHE ATTENENDOSI A LINEE GUIDA

Ma quando, attenendosi a linee guida, si è solo in colpa lieve? Quando cioè si può usufruire della non punibilità prevista dalla legge Balduzzi?

Questo avviene quando non ci si doveva attenere a linee guida, ma è comunque discutibile che ci si dovesse attenere o no. Il retroscena mentale del sanitario è: mi attengo o non mi attengo? E il sanitario decide di attenersi. Per esempio, un paziente ricoverato per un infarto viene dimesso in adesione alle linee guida, essendo ormai compensato, asintomatico e con marcatori di necrosi negativi. Pur in presenza di fattori di rischio, che potevano giustificare la protrazione del ricovero: severità dell'infarto, diabete, obesità, ipercolesterolemia.

La carta da giocare in più per il medico imputato è proprio questa: diversamente da prima della novella, il medico può dire: è vero, mi sono attenuto a linee guida e non dovevo, ma era discutibile che mi dovessi attenere o no; sono al più in colpa lieve e il giudice mi deve assolvere.

Questo sarebbe potuto probabilmente avvenire nel caso del ragazzo morto durante la partita di calcio: se le anomalie dei tracciati erano poco significative, l'attenersi ai protocolli senza approfondire con l'ecocardiogramma al più poteva essere ritenuto colpa lieve. Ma il caso è stato evidentemente deciso prima dell'entrata in vigore della Balduzzi.

Si è invece in colpa grave, e va affermata la responsabilità penale, quando è indiscutibile che non ci si dovesse attenere alle linee guida, quando cioè la colpa è macroscopica, "spaccata", quando il caso è "cantato",

quando i dati clinici “... assumano rimarchevole, chiaro rilievo e non lascino residuare un dubbio plausibile sulla necessità di un intervento difforme e personalizzato...” (così Cassazione, Sent. 16237/13). Per esempio, aloperidolo somministrato a un paziente psichiatrico in scompenso violento, del quale in cartella era annotata un’anomalia del tracciato nel tratto QT. Pur avendo a disposizione la quetiapina, che è un farmaco al riguardo più maneggevole, o il midazolam, farmaco impiegato in anestesia, ma anche *off label* in psichiatria.

Presupposto essenziale per poter giocare la carta della colpa lieve è però che il sanitario si sia attenuto a linee guida. Questo presupposto è espressamente richiesto dalla Balduzzi.

Si è al di fuori dell’ambito applicativo della legge, se il sanitario non si attiene a linee guida: in quest’ipotesi è quindi sufficiente anche la sola colpa lieve per l’affermazione della responsabilità penale.

La giurisprudenza si è già pronunciata più volte in questo senso nel postBalduzzi. Si veda, per esempio, la sentenza 18658/13 della Cassazione. Un paziente giovane viene sottoposto a tiroidectomia totale. Nell’immediato postoperatorio si forma un ematoma e una tumefazione al collo. Il paziente lamenta difficoltà respiratorie ed è agitato. Viene omessa la laringoscopia e il paziente viene perso per morte anossica da edema laringeo. In questo caso, i giudici non hanno accertato se si trattasse di colpa lieve o grave e hanno affermato la responsabilità penale semplicemente ritenendo che la condotta del medico è stata contraria alle linee guida. Una decisione corretta, alla stregua di quanto prevede la Balduzzi.

Un altro esempio: sentenza 1830/13 della Cassazione. Un paziente è ricoverato per una sindrome depressiva: nel corso della degenza si manifestano ipertermia e algie muscolari e si registra un elevato valore dei globuli bianchi. La febbre non scende nonostante la terapia antibiotica e antipiretica. Si trasferisce il paziente nel reparto di ematologia di un altro ospedale. Al quadro si aggiungono dolori alle gambe e lesioni purpuriche agli arti superiori e inferiori. Dopo qualche giorno s’ipotizza una rickettsiosi, perché il paziente riferisce di avere avuto contatti con cani e quindi potrebbe essere stato morso da una zecca.

Dopo circa una settimana giunge l’esito positivo del test. S’instaura la specifica terapia antibiotica, ma è troppo tardi per strappare il paziente alla morte infettiva. Vengono condannati i medici che non hanno somministrato la specifica terapia antibiotica quando già vi era il sospetto di una rickettsiosi, perché le linee guida ministeriali raccomandano tale somministrazione già dal sospetto clinico, senza attendere l’esito degli esami laboratoristici. Anche in questo caso non si è dato alcun rilievo al fatto che potesse trattarsi di colpa lieve o grave. E anche questa decisione appare corretta: ancora una volta non rileva la distinzione fra colpa lieve e grave nell’ipotesi in cui non ci si sia attenuti alle linee guida.

Alla luce di quanto si è detto appare quindi evidente uno sdoppiamento nell’accertamento della colpa medica, quando a perno dell’accertamento vengono poste le linee guida. Colpa per osservanza delle linee guida: se la colpa è lieve, la responsabilità penale è esclusa; colpa per inosservanza: se la colpa è lieve, la responsabilità penale non è esclusa, ma comporta solo l’applicazione di una pena meno severa.

E quindi: la navigazione fuori rotta non è tollerata. Se si è seguita la rotta e si è preso uno scoglio, si è responsabili solo se lo scoglio era affiorante e ben visibile. Se invece si è navigato fuori rotta, si è responsabili anche se lo scoglio non era affiorante.

LA LIMITAZIONE DELLA COLPA LIEVE

La limitazione della colpa lieve non può operare neppure nel frequente caso di omesso approfondimento del quadro clinico, invece necessario a fini diagnostici.

Per esempio, sentenza 10615/13 della Cassazione. Un paziente si presenta al Pronto Soccorso dell’Ospedale lamentando dolore toracico. Il medico svolge un elettrocardiogramma e uno screening enzimatico, escludendo un infarto. Tuttavia in ragione del persistere della sintomatologia algica, avvia il paziente in Unità Coronarica, dove viene disposta un’ecografia addominale e una gastroscopia. Il giorno dopo il paziente decede per una dissecazione aortica. I giu-

dici condannano i medici che non approfondirono il quadro, ritenendoli in colpa per l'omesso approfondimento diagnostico, negando rilievo alla distinzione fra colpa lieve e grave.

Questo vale a maggior ragione quando, non solo non si approfondisca diagnosticamente, ma in più, come si dice in gergo clinico, si "sporca il quadro", mediante la somministrazione di un farmaco che può mascherare i sintomi o comunque alterarli, rendendo così ancora più difficile la diagnosi. Ciò avviene per lo più mediante la somministrazione, a quadro non approfondito, di farmaci analgesici, che limitano sì il dolore, ma insieme al dolore limitano anche le speranze di giungere a una diagnosi corretta, proprio perché possono mascherare i sintomi. È, per esempio, il caso di Cassazione 18573/13. Anche in questa circostanza una dissecazione aortica non diagnosticata, una volta esclusa l'origine ischemica del dolore, con somministrazione in vena di analgesico e dimissione del paziente, che torna a casa. Il paziente riposa, ma dopo qualche ora il dolore si ripresenta più severo. Trasportato in ospedale, risulta troppo tardi per evitare la rottura intrapericardica dell'aorta e il conseguente mortale tamponamento cardiaco. Anche in questo caso si è avuta condanna del medico che non ha approfondito il quadro. I giudici rimarcano il mascheramento dei sintomi con l'analgesico e non danno alcun rilievo alla distinzione fra colpa lieve e grave.

Invero l'applicabilità della Balduzzi in casi come questi pare davvero preclusa, per l'assenza dei relativi presupposti: non sembrano neanche teoricamente ipotizzabili linee guida che raccomandino di non approfondire il quadro. E neppure buone pratiche, non potendo davvero essere qualificata "buona" una tale pratica. Né tantomeno accreditata dalla comunità scientifica, come invece richiede la legge.

LINEE GUIDA NELL'ACCERTAMENTO DELLA COLPA MEDICA

Merito della Balduzzi è quello di avere posto in primo piano le linee guida nell'accertamento della

colpa medica, cioè un parametro predefinito di responsabilità penale, che permette di sapere, da prima che succeda il fatto, come si verrà giudicati.

Talvolta si fa resistenza all'uso delle linee guida in sede giudiziaria, con obiezioni ben note. Principalmente l'obiezione c.d. economicista: le linee guida possono essere elaborate tenendo conto anche del risparmio di spesa, che è un'esigenza che nulla ha a che vedere con la cura del paziente. O l'obiezione c.d. clinica: le linee guida si occupano della malattia e non del singolo malato, che può porsi al di fuori dell'ambito statistico proprio delle linee guida.

Ma è impagabile il vantaggio di sapere prima come si verrà giudicati. Sappiamo bene quello che quotidianamente succede. Quando il medico va con l'autovettura in ospedale o nel suo studio privato, sa che può passare se ha il verde, sa che deve dare la precedenza allo stop, ai pedoni sulle strisce eccetera. Arrivato in ospedale, con il paziente davanti a sé non sa più quello che deve o non deve fare per evitare una responsabilità penale per colpa.

Con il dolo non ci sono problemi: il medico sa che non deve ingiuriare un collega, che non deve diffamare la direzione sanitaria, che non deve falsificare una certificazione. Ma nella colpa... Nelle stanze dei medici ospedalieri e negli studi privati si vede sempre meno il crocifisso. Al suo posto si erge un'insegna immaginaria: "Dal dolo mi salvo io, dalla colpa mi salvi Iddio...".

Ci sono pagine del codice penale che ancora non sono state scritte. Il legislatore non le può scrivere, perché non le sa scrivere. Spetta alle società scientifiche, con le linee guida, scrivere quelle pagine.

Si lamenta spesso l'eccessivo proliferare delle linee guida, ma ci sono campi nei quali addirittura mancano; ne è esempio recente la vicenda di una nota attrice americana: per la mastectomia preventiva non ci sono linee guida. E nei campi nei quali invece le linee guida ci sono, vanno continuamente migliorate, perché si possa dire che siano effettivamente "accreditate dalla comunità scientifica" come richiede la Balduzzi. Ma prima ancora vanno migliorate perché si possa dire che esse rispondono sempre al meglio alle esigenze di cura del paziente.

Con la Balduzzi il legislatore sta indirettamente dicendo ai medici: fatevi voi le regole del vostro operare. Sta ponendo i medici in una condizione invidiabile rispetto agli altri potenziali e frequenti imputati di un delitto colposo e cioè i conducenti di un autoveicolo e gli imprenditori, le cui regole di condotta sono cristallizzate dal legislatore con precisione talvolta millimetrica.

Però ci sono resistenze a scrivere quelle pagine, che per lo più sono opposte dagli stessi medici. Viene svalutato il ruolo delle linee guida, in nome di una libertà terapeutica, che però talvolta appare invece come un diritto all'improvvisazione, all'anarchia terapeutica. Questo diritto non esiste nel nostro ordinamento: la libertà terapeutica deve essere invece esercitata nell'ambito di ciò che viene raccomandato appunto dalla comunità scientifica.

D'altra parte non c'è alternativa. La rinuncia alle linee guida comporta la perdita di un parametro predefinito di colpa e la conseguenza non può che essere quella che ben si conosce: la colpa viene cucita addosso al medico dal perito nel processo penale, che

dice, ovviamente a cose fatte, come ci sarebbe dovuto comportare. Servendosi talvolta dell'unica scienza davvero esatta di questo mondo: quella del senno di poi.

Ma c'è anche un altro vantaggio che la Balduzzi offre ai medici: quello di lavorare più serenamente. È una norma benzodiazepinica, da assumere per via... mentale tutti i giorni prima di iniziare a lavorare e al bisogno quando viene la tentazione di fare medicina difensiva. Questo è stato il fine che dichiaratamente si è proposto il legislatore. Il medico sa che se si attiene a linee guida, potrà essere punito solo in caso di colpa lieve.

Con un medico che lavora più serenamente si tutela di più il diritto alla salute, detto in termini giuridici, o beneficiabilità del paziente, detto in termini clinici. Questo il vero obiettivo, che deve essere comune a giurisprudenza e medicina, a toghe e camici. Obiettivo che non si ottiene certo, con un maggior numero di condanne. Non serve condannare di più, così non si fa l'interesse del paziente. Così solo s'impaurisce il medico, che ha invece il sacrosanto diritto di lavorare serenamente.

Sale e rischio cardiovascolare: reazioni al report dell'Institute of Medicine

Giuliano Pinna

**Perspectives on dietary sodium:
after the Institute of Medicine (IOM) report**
American Journal of Hypertension 2013; 26 (10)

Il numero di ottobre dell'*American Journal of Hypertension* è dedicato quasi interamente al problema del sale alimentare: proponiamo una sintesi degli articoli a cominciare dall'introduzione di Theodore A. Kotchen, del *Medical College of Wisconsin* (Milwaukee): lo *US Department of Health and Human Services* ha raccomandato che gli adulti non consumino più di 2,3 g/die di sodio e che i soggetti di età ≥ 51 anni, diabetici, ipertesi, affetti da IRC, di razza nera non ne consumino più di 1,5 g/die. Questi sottogruppi rappresentano circa la metà della popolazione statunitense.

Molti però non sono d'accordo: ci sarebbero evidenze sul fatto che diete a basso tenore di sodio siano associate a *outcome* sfavorevoli per la salute.

Di conseguenza, il *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) ha commissionato all'*Institute of Medicine* (IOM) l'elaborazione di uno studio che esamini disegni, metodologie e conclusioni sulle ultime ricerche riguardanti l'introito di sodio alimentare e sulle sue ripercussioni sulla salute.

Queste sono le conclusioni dello IOM:

- le evidenze supportano l'esistenza di una relazione positiva tra più alto consumo di sodio e rischio di malattie cardiovascolari;
- le evidenze non sono consistenti con gli sforzi che

incoraggiano ad abbassare il sodio della dieta nella popolazione generale a 1,5 g/die;

- non ci sono evidenze che supportino la necessità di trattare i sottogruppi in modo differente dalla popolazione generale.

Le raccomandazioni dello *US Department of Health and Human Services* si basano su evidenze di trial clinici che affermano che ridurre l'introito alimentare di sodio abbassi la pressione arteriosa e su crescenti evidenze che affermano che diminuire l'introito di sale diminuisca anche il rischio di malattie cardiovascolari e di *stroke*.

Numerosi Paesi hanno elaborato raccomandazioni per la popolazione tese a ridurre il consumo di sale e l'obiettivo globale della WHO è di ridurre l'introito di sodio a $< 2,0$ g/die entro il 2025; alcuni Paesi puntano, nel lungo termine, a livelli addirittura inferiori.

Negli USA, le strategie per ridurre il sodio alimentare sono state sviluppate da numerose agenzie di salute e da società professionali, che includono lo IOM, il CDC, l'*American Heart Association* (AHA), e il *New York City Department of Health* (NYCDH). Ciononostante, il consumo medio di sodio negli USA rimane di 3,4 g/die.

In effetti, mettendo in discussione una delle correnti raccomandazioni, il recente *report* IOM esplicitamente conclude che "studi sui risultati sulla salute sono inconsistenti per qualità e insufficienti per quantità per determinare che l'introito di sodio sotto i 2,3 g/die aumenti o diminuisca il rischio di scompenso cardiaco, *stroke* o mortalità per tutte le cause nella popolazione generale degli USA".

L'*American Journal of Hypertension* ha dedicato quasi l'intero numero di ottobre alle varie opinioni su queste risoluzioni, invitando vari esperti a commentare le implicazioni del report IOM sulla politica sanitaria. Sono stati richiesti i commenti di Thomas Frieden (direttore del CDC) e coll., Thomas Farley (*commissioner* del NYCDH), Lawrence Appel e Paul Whelton, impegnati nello sviluppare e promulgare le raccomandazioni dell'AHA, tutti molto favorevoli alla riduzione del sodio alimentare. Ma sono stati richiesti anche i pareri di Salim Yusuf e coll., David McCarron, Robert P. Heaney, scettici sulla riduzione di sale.

Infine, un editoriale conclusivo è stato affidato a Michael Alderman e Hillel Cohen.

SINTESI

Frieden e coll.¹ sono molto favorevoli alla riduzione del sodio alimentare e piuttosto critici con le conclusioni dello IOM: infatti la principale obiezione che muovono al report IOM è che questo non include la pressione arteriosa (PA) nei potenziali *outcome* sulla salute, nonostante la PA sia riconosciuta e utilizzata come un obiettivo chiave della letteratura sul sodio. In particolare gli AA criticano fortemente la risoluzione 2, che cioè gli sforzi che incoraggiano ad abbassare il sodio della dieta nella popolazione generale a 1,5 g/die non sono supportati da evidenze cliniche. Infatti, secondo Frieden la dimensione del campione e la lunghezza del *follow-up* per questi studi non sono stati progettati per valutare direttamente gli effetti della riduzione del sodio $\leq 1,5$ g/die sui risultati a lungo termine associati con ipertensione, come per esempio gli eventi cardiovascolari e la mortalità. Invece, conclude Frieden, una rigida politica di riduzione del sodio va molto incoraggiata, perché, a causa della riduzione della pressione che provocherebbe, potrebbe evitare, nel 2017, un milione di attacchi cardiaci e di *stroke*.

La stessa tesi è sostenuta da Farley e coll.²: anch'essi contestano soprattutto la risoluzione 2, troppo prudente; essa dipenderebbe da alcuni studi che asseriscono che nello scompenso moderato severo una dieta

a basso contenuto di sodio peggiori l'*outcome*. Nella realtà questi studi sono pochi e hanno utilizzato come eventi avversi l'infarto e tutte le cause di morte, ma hanno escluso l'ipertensione, che invece è un *endpoint* surrogato molto forte e molto utilizzato per predire gli eventi cardiovascolari. Inoltre l'aver limitato l'indagine a popolazioni a rischio molto elevato non può dare un quadro dello stato della popolazione generale. Infine le raccomandazioni non indicano quali siano i valori tossici di sodio: si limitano solo a dire che è meglio diminuirlo. Il rischio così è che il messaggio venga frainteso, e che la gente si senta autorizzata consumare più di 2,3 g di sodio al giorno.

Anche Appel e Whelton³ considerano questo report troppo "politico" e anch'essi danno una notevole importanza alla pressione arteriosa come *outcome* surrogato del danno cardiovascolare. Gli studi sul consumo di sodio sono poi osservazionali e si da troppa importanza ai due studi già citati (peraltro italiani, NdR) in cui si prospetta l'ipotesi che nello scompenso cardiaco sia, invece che "un vecchio nemico, un nuovo amico"⁴⁻⁵. Una *review* successiva ha già smentito queste ipotesi, senza considerare il fatto, in accordo con Farley, che pazienti affetti da scompenso non possono essere rappresentativi della popolazione generale. Inoltre gli studi osservazionali soffrono di molte limitazioni metodologiche, la più importante delle quali è che le misurazioni dell'introito di sodio nelle popolazioni a dieta libera sono molto poco attendibili: sarebbe necessaria una sodiuria (ma anche l'accuratezza del dosaggio delle 24 è mediocre: troppe variabili!). Inoltre le rilevazioni dietetiche si basano su questionari, e sappiamo quanto siano diverse le interpretazioni delle domande da parte di chi deve rispondere. Se può esser vero che si intravedono tendenze a una curva J, le prove non hanno significatività. C'è poi il rischio dell'inversione di causalità: in soggetti malati per esempio, la malattia può essere responsabile di un'apparente scarsa introduzione di sodio anche a causa delle raccomandazioni mediche o di una riduzione dell'introito di cibo in relazione alla malattia. Un determinante maggiore dell'introito di sodio è l'introito calorico totale: la correlazione del sodio con

l'introito calorico è estremamente elevata e già con l'età diminuisce l'apporto calorico. Gli studi clinici invece hanno il potenziale per superare queste difficoltà e numerosi *trial* hanno confermato la relazione diretta tra sodio e pressione arteriosa, senza una soglia. Ma disegnare un *trial* che dica quali siano gli effetti della riduzione di sodio è molto difficile: troppe variabili, troppo diverse le quantità di sodio negli alimenti confezionati. Non si tratta dunque solo di diminuire l'apporto libero di sodio ma di controllarne l'apporto nei cibi confezionati. Comunque dai dati che abbiamo a disposizione non c'è dubbio: ridurre il sodio alimentare e riduce gli eventi cardiovascolari, come riporta una metanalisi pubblicata su Lancet⁶. Per contro non c'è credibile evidenza di pericolo della riduzione di sodio.

Sia questi AA sia quelli precedentemente citati insistono molto sull'utilizzo della PA come surrogato di rischio CV. I difensori del sodio dicono che gli *outcome* surrogati non sempre sono attendibili, per cui utilizzare la PA come indice surrogato di rischio CV è riduttivo.

Ma, conclude Appel, è veramente così? In genere gli *outcome* surrogati hanno una correlazione debole, ma per la PA la relazione si è sempre dimostrata forte, come è stato riconosciuto anche recentemente da esperti internazionali nel meeting 2013 (*Annual Meeting of the American Society of Hypertension*), svolto solo due settimane dopo il report IOM⁷.

In conclusione, le prove sulla responsabilità del sodio sul rischio CV sono schiacciati, mentre quelle su una curva J sono molto deboli: una prova viziata non può compromettere una politica sana.

Ma il numero monotematico dell'*American Journal of Hypertension* riporta anche i pareri dei difensori del sodio.

Mente e Yusuf⁸ sono molto critici su quello che considerano un accanimento contro il sale. Nel loro articolo "fanatismo o *evidence based*?" infatti esordiscono asserendo: "c'è evidenza che abbassare il sodio da 3,5 g/die a 2,3 o 1,5 g/die sia utile per la salute?". Continuano: il punto cruciale è che ridurre l'introito di sodio riduce la PA, e di conseguenza le malattie cardiovascolari. Ma quest'ultima è un'evidenza o

una congettura? Lo studio INTERSALT ha riscontrato una debole relazione tra sodio e PA⁹, e così pure un successivo studio scozzese¹⁰. Anche lo studio DASH¹¹ ha dimostrato che una forte riduzione dell'introito di sodio (a 1,8 g/die) abbassava la PA di 4,9/2,6 mmHg, ma gli effetti erano più modesti (3,0/1,6 mmHg) nei soggetti che utilizzavano un altro tipo di dieta che pure abbassava la PA. Inoltre nella dieta DASH si consumava meno potassio della media attuale negli USA (1,56 g/die *vs* 2,50 g/die) e questo può avere aumentato l'influenza della riduzione del sodio. Continua Yusuf:

- nessuno di questi studi risponde alla domanda fondamentale: diminuire l'apporto del sodio diminuisce la CVD? In mancanza di *trial* controllati appositamente disegnati, molto difficili da realizzare, non possiamo non notare che alcuni *trial* dicono il contrario. Del resto negli USA le malattie cardiovascolari negli ultimi venti anni sono diminuite del 50%, ma l'introito di sodio è sostanzialmente rimasto lo stesso. Allora, qual è la responsabilità del Na?
- Qual è il grado di riduzione della CVD che plausibili riduzioni del Na possono ottenere?

Ridurre il Na di 0,5 g si può tradurre in una riduzione della PAS di 1,5 mmHg nella popolazione ipertesa e 0,8 mmHg nella popolazione generale: ciò comporta una riduzione della CVD del 5% nella popolazione ipertesa e del 2,5% nella popolazione generale: un risultato piuttosto modesto! E poi ormai sappiamo che alcuni agenti diminuiscono la PA ma non la CVD e altri hanno un modesto effetto sulla PA ma riducono effettivamente la CVD. Quindi: qual è la relazione tra sodio ed eventi clinici? Nella quasi totalità degli studi di coorte l'associazione sodio/eventi si è verificata quando l'introito del sodio ha superato i 5 g. Sotto questa soglia i dati sono molto più incerti¹²⁻¹⁴. Anche accettando il concetto di *reverse causality*, che cioè certi risultati favorevoli al sodio siano dovuti ad artefatti, "non ci sono studi che indichino che l'introito di sodio (misurato utilizzando la sodiuria), sotto i 3 g/die sia associato a più bassi tassi di DVD rispetto a chi ne consuma 3 g/die, che è la media USA. Del resto lo studio *The Trials of Hypertension Prevention*, che ha dato risultati

molto favorevoli alla riduzione del Na, in realtà non ha avuto a disposizione più del 40% dei dati.

I fattori che determinano il rischio cardiovascolare sono tantissimi (tipo di diete non necessariamente rigorosamente iposodiche) lipidi, fattori ormonali, fumo, alcol eccetera): non si può ridurre tutto a una drastica riduzione del sodio.

Ancora più critico è McCarron¹⁵, secondo il quale bisogna guardare la fisiologia, non la politica sanitaria e le linee guida correnti non si basano su basi fisiologiche. Infatti, 80 anni di ricerca in neuroscienze hanno definito le reti neurali coinvolte nella regolazione del sodio nei vertebrati: queste reti sono in stretta connessione con gli organi periferici che informano il cervello sullo stato perfusionale degli organi con attivazione immediata del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Questa è fisiologia: la politica sanitaria non c'entra. Naturalmente il sodio, che è un determinante critico della regolazione del volume intravascolare, ha un *range* di normalità, fondamentale per la sopravvivenza perché il volume intravascolare dipende dal sodio e dall'acqua. Nonostante l'angiotensina II possa supplire con la vasocostrizione a un volume inadeguato, in termini di fisiopatologia cardiovascolare si sa che la dipendenza dalla vasocostrizione in opposizione al mantenimento del volume per la perfusione d'organo è associata con eventi avversi per la salute e con la diminuzione del sodio urinario si evidenzia un logaritmico aumento della PRA, che provoca un aumento della morbidità mortalità cardiovascolare. Bassi livelli di escrezione urinaria di sodio (e quindi insufficiente apporto) provocano aumento della PRA, dell'angiotensina II e dell'aldosterone e costituiscono il più potente stimolo della fame di sodio. Dividendo il consumo di sodio in quartili si vede che meno dell'1% della popolazione generale USA ne consuma <2,6 g/die e >5g/die: la popolazione generale si attesta su quel *range* di 3,4 g/die che non è un'aberrazione, ma semplicemente la normalità per la popolazione, cosa che spiega il fallimento di tutte le politiche tese a diminuire l'introito di Na.

D'altra parte, è noto che esiste una curva J. Il nadir di mortalità della curva J si sovrappone alla gamma

normale di escrezione del sodio urinario delle 24 h (già descritto in un lavoro degli AA). In sostanza McCarron sostiene che le conclusioni dello IOM sono state travisate: infatti esse affermano che l'eccessivo consumo di sodio si può associare a un aumentato rischio cardiovascolare, ma non si è pronunciato su cosa significhi "eccessivo" e che è dubbio che una dieta <2,3 g/die sia nociva, ma ci sono evidenze che lo sia una dieta <1.5 g/die

Per gli AA è necessario quindi un intervento chiarificatore su cosa s'intenda per dose eccessiva e *range* normale di assunzione di sodio, perché la politica sanitaria non può sostituire la fisiologia.

Heaney¹⁶ ha rivisitato le strategie per determinare le linee guida nutrizionali impiegate dal IOM. Egli afferma che è caratteristica di tutti gli elementi dietetici una curva J. Analizzando la difficoltà a identificare i target di salute e i *range* di introito sodico, Heaney nota che il *range* medio di introito di Na è consistente con il "normale" *range* della PRA e introiti più bassi stimolano la PRA (come afferma McCarron), per sostenere un'adeguata perfusione tissutale. Da notare che questo pattern fisiologico è compatibile con un *range* di salute consistente con gli introiti correnti di sodio. Inoltre la morbidità e mortalità sono state osservate essere più alte sopra e sotto questo *range*.

Infine si chiude il dibattito con l'editoriale Alderman¹⁷ (che però sappiamo da sempre è da sempre un sostenitore del sodio): il report IOM ha cambiato il paradigma con cui può affrontato il problema sodio. La posizione definita non è ormai "più basso è sempre meglio" ma piuttosto "c'è evidenza che una riduzione sotto i livelli di introito corrente possano migliorare la salute"? I fatti salienti riguardanti il sodio alimentare e la salute non in discussione sono:

- più del 90% degli americani consuma sodio in un *range* 3,4 g/die e questo dato è costante da almeno 50 anni;
- lo IOM non è riuscito a identificare studi che abbiano visto un beneficio per la salute associato con un introito sodico <2,3 g/die e ha concluso semplicemente che c'è insufficiente evidenza per determinare

se l'introito di Na <2,3 g/die sia pericoloso o benefico.

Ciononostante, il CDC e il NYDH fanno ogni sforzo perché gli americani consumino <2,3 g/die di Na e intorno al 50% (<1,5 g/die). La scienza definirà qual è il *range* "sano" di introito sodico, ma fino a che non ci saranno evidenze, la raccomandazione di ridurre l'apporto sodico a metà o addirittura 1/3 dev'essere vista con grande scetticismo

Nel frattempo gli americani possono continuare a mantenere il loro apporto sodico, anche perché è difficile cambiare.

Terminiamo con una recentissima review di Kotchen, non pubblicata sul numero in oggetto dell'*AJH*, ma dal *New England Journal of Medicine*, che è meno asettica dell'introduzione che vi abbiamo riportato all'inizio¹⁸. In essa Kotchen si schiera apertamente a favore di chi chiede una diminuzione di sodio alimentare e conclude che:

- i livelli correnti di consumo di sale eccedono la necessità di sale e sono associati con *outcome* clinici avversi;
- elevati livelli di introito salino sono associati con ipertensione e aumento delle complicazioni cardiovascolari e in questo sono supportati da studi sperimentali;
- gli studi che hanno sperimentato la riduzione del sale hanno ottenuto un abbassamento della PA soprattutto negli ipertesi e una migliore risposta ai farmaci antipertensivi;
- è corretto consigliare la riduzione del sale anche se non sappiamo ancora quale sia il limite raccomandabile;
- riguardo all'obiezione che certe categorie di pazienti (diabetici, gravi scompensati) possono peggiorare il loro *outcome* con bassi apporti di sodio, è prematuro, dai dati in nostro possesso, tranne indicazioni sicure, per cui sono necessari ulteriori studi: per ora, in queste categorie, ci si può limitare a target di riduzione del sale meno rigorosi.

Bibliografia

1. Gunn JP, Barron JL, Bowman BA, et al. Sodium reduction is a public health priority: reflections on the institute of medicine's report, sodium intake in populations: assessment of evidence. *Am J Hypertens* 2013; 26(10): 1178-80.
2. Clapp JE, Curtis CJ, Kansagra SM, Farley TA. Getting the message right: reducing sodium intake saves lives. *Am J Hypertens* 2013; 26(10):1181-2.
3. Appel LJ, Whelton PK. Flawed evidence should not derail sound policy: the case remains strong for population-wide sodium reduction. *Am J Hypertens* 2013; 26(10): 1183-6.
4. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(3): 221-30.
5. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, et al. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently compensated heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103: 93-102.
6. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; 378: 380-2.
7. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med* 2012; 31: 2973-84.
8. Mente A, O'Donnell MJ, Yusuf S. Extreme sodium reductions for the entire population: zealotry or evidence based? *Am J Hypertens* 2013; 26(10):1187-90.
9. Intersalt Cooperative Research Group. INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-28.
10. Smith WC, Crombie IK, Tavendale RT, Gulland SK, Tunstall-Pedoe HD. Urinary electrolyte excretion, alcohol consumption, and blood pressure in the Scottish heart health study *BMJ* 1988; 297: 329-30.
11. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
12. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. FinnDiane Study Group. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 861-6.
13. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:703-9.
14. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, et al; European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 2011; 305:1777-85.
15. McCarron DA. Physiology, not policy, drives sodium intake. *Am J Hypertens* 2013; 26(10): 1191-3.
16. Heaney RP. Sodium: how and how not to set a nutrient intake recommendation. *Am J Hypertens* 2013; 26(10): 1194-7.
17. Alderman MH, Cohen HW. The IOM report fails to detect evidence to support dietary sodium guidelines. *Am J Hypertens* 2013; 26(10):1198-200.
18. Kotchen TA, Cowley AW, Frohlich ED. Salt in health and diseases delicate balance. *New Engl J Med* 2013; 368:1229-37.



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 - Appropriatezza in cardiologia: percorsi pratici - € 38,00
- ☐ D'Cruz - Atlante di anatomia ecocardiografica - € 123,95
- ☐ Gaita, Oreto - La sindrome di Wolff-Parkinson-White - € 23,24
- ☐ Galati, Vigorito - Riabilitazione cardiologica - € 40,00
- ☐ Garcia, Holtz - ECG. L'arte dell'interpretazione - € 24,00
- ☐ Giammaria - Dizionario degli algoritmi dei pacemaker
 Manuale per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00

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

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

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

- ☐ *Contrassegno

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

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.

