

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 23 N. 2 GIUGNO 2015

ISSN 1971-6818

EDITORS

Ettore Antoncecchi
Enrico Orsini

PAST EDITORS

Vittorio Fabbrocini
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Alfio Bianchi (Milano)
Natale Brunetti (Foggia)
Tonino Bullitta (Sassari)
Vincenzo Carbone (Napoli)
Alberico Catapano (Milano)
Salvatore Cocuzza (Caltanissetta)
Franco Cosmi (Perugia)
Antonio Curnis (Brescia)
Achille Dato (Catania)
Matteo Di Biase (Foggia)
Angiolo Gadducci (Pisa)
Giovanni Gazale (Sassari)
Annamaria Gori (Firenze)
Massimo Grimaldi (Acquaviva)
Massimo Iacoviello (Bari)

Luigi Mansi (Napoli)
Alfredo Marchese (Bari)
Mario Marzilli (Pisa)
Igor Monducci (Reggio Emilia)
Alessio Monterege (Firenze)
Stefano Nistri (Vicenza)
Ugo Oliviero (Napoli)
Andrea Passantino (Cassano Murge)
Ketty Savino (Perugia)
Bruno Trimarco (Napoli)
Michele Vacca (Cambridge, UK)
Mario Verza (Napoli)
Massimo Volpe (Roma)
Alfonso Zito (Palermo)

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 - Milano

DIREZIONE, REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE

Edi.Ermes S.r.l.

Viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano

Tel. 02.7021121 - Fax 02.70211283

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI

REGIONALI

CARDIOLOGI

AMBULATORIALI

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

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

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

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento.

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

© by Edi.Ermes S.r.l.

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

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



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo

Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata

Antonio Giovanni Cardinale

Calabria

Giuseppe Putortì

Campania

Biagio Fimiani

Emilia Romagna

Kamal Al Yassini

Lazio

Luciano Arcari

Liguria

Giacomo Susco

Lombardia

Antonio Maggi

Marche

Massimo Offidani

Molise

Franco Fraticelli

Piemonte

Damiano Casalucci

Puglia

Umberto Rizzo

Sardegna

Gianmarco Fiori

Sicilia

Luigi Stella Brienza

Toscana

Carlo Panesi

Trentino Alto Adige

Mauro Larcher

Umbria

Maria Gabriella Pinzagli

Veneto

Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 23 N. 2 GIUGNO 2015

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

RASSEGNE

- 75** COMETE ULTRASONICHE POLMONARI:
UN AUSILIO DIAGNOSTICO NELLA GESTIONE
AMBULATORIALE DELLO SCOMPENSO
*F. Bianco, V. Bucciarelli, F. Ricci, F. Iachini Bellisari,
R. De Caterina, S. Gallina*

- 83** LA CARDIOTOSSICITÀ DEI FARMACI BIOLOGICI
IN REUMATOLOGIA
C. Fiorentini, G. Laselva, S. Lopriore

- 87** IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE
NELLE DIVERSE FASI ORMONALI DELLA DONNA
L. Guiducci, C. Vassalle, S. Maffei

- 98** ANGINA MICROVASCOLARE PRIMARIA:
FISIOPATOLOGIA E DIAGNOSI
G. My

- 105** MIOCARDITI: ASPETTI GESTIONALI CRITICI
IN TEMA DI DIAGNOSI E TERAPIA
*D. Stolfo, M. Anzini, M. Merlo, G. Lardieri,
A. Perkan, R. Bussani, B. Pinamonti, G. Sinagra*

NUTRIGENOMICA

- 113** DIETA MEDITERRANEA, SINDROME METABOLICA
E RISCHIO CARDIOVASCOLARE
M. Bonaccio, G. de Gaetano, L. Iacoviello

CASISTICA CLINICA

- 119** ROTTURA POST-INFARTUALE DELLA PARETE LIBERA
DEL VENTRICOLO SINISTRO: UN CASO EMBLEMATICO
*A. Madureri, R. Rovetta, M. Magatelli, F. Quinzani,
E. Locantore, G. Levi, R. Danesi, M. Metra*

- 125** UN'ENORME RETE DI CHIARI PROLASSANTE
IN VENTRICOLO DESTRO
*G. Zanini, E. Gorga, B. Okunuga, F. Del Magro,
F. Pasini, G.F. Pasini*

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 128** PACEMAKER VENTRICOLARE A DOMANDA (VVI)
CON MARCATE ANOMALIE DELLA RIPOLARIZZAZIONE
NEI BATTITI SPONTANEI: UN'ASSOCIAZIONE "DIABOLICA"
V. Carbone

ECOCARDIOGRAFIA

- 131** EMATOMA INTRAMURALE AORTICO: DIAGNOSI "FAST"
CON ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO
F. del Giudice, S. del Giudice

CARDIOLOGIA FORENSE

- 135** L'ATTIVITÀ CERTIFICATIVA DEL MEDICO
E IL DELITTO DI FALSITÀ IDEOLOGICA
S. Cocuzza

149 APPUNTAMENTI CONGRESSUALI ARCA 2015

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.

Comete ultrasoniche polmonari: un ausilio diagnostico nella gestione ambulatoriale dello scompenso

*Ultrasound lung comets: a diagnostic tool in the management
of heart failure in outpatients*

Francesco Bianco, Valentina Bucciarelli, Fabrizio Ricci,
Francesco Iachini Bellisarii, Raffaele De Caterina, Sabina Gallina

Istituto di Cardiologia, Università "G. d'Annunzio", Chieti

Abstract

Lo scompenso cardiaco (SC) è una condizione patologica progressiva, caratterizzata da elevata morbilità e mortalità e da ricorrenti riacutizzazioni. Circa l'1-2% della popolazione adulta nei paesi industrializzati ne è affetta, con una prevalenza superiore al 10% tra i soggetti di età ≥ 70 anni. Almeno il 50% dei pazienti con SC ha una bassa frazione di eiezione, e tale quadro è secondario, nei 2/3 dei casi, ad una sottostante cardiopatia ischemica. I pazienti con SC a frazione d'eiezione conservata hanno invece caratteristiche peculiari: sono generalmente più anziani, più frequentemente di sesso femminile, in sovrappeso corporeo, e sono spesso affetti da ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale. Indipendentemente dalla causa sottostante o dall'evento precipitante, la congestione polmonare e/o sistemica, dovuta ad elevate pressioni di riempimento, è presente nella quasi totalità dei casi, mentre comorbidità, declino progressivo della capacità funzionale e fasi di instabilità, anche emodinamica, caratterizzano la storia clinica della maggior parte di questi pazienti. Quest'ultima è, inoltre, caratterizzata soprattutto da ricoveri ospedalieri ricorrenti, con lunghe degenze e conseguente elevato carico assistenziale per il Sistema Sanitario Nazionale. Inoltre, l'andamento cronico dello scompenso, alternato a fasi di riacutizzazione dei sintomi, e il peggioramento, anche repentino, delle condizioni cliniche del paziente rendono necessaria un'aderenza terapeutica certamente maggiore che in altre patologie. Per far fronte a queste esigenze, la diagnostica intra-ospedaliera è diventata sempre più accurata, anche grazie all'ausilio di nuovi biomarcatori (quali BNP o NT-Pro-BNP) e strumenti tecnologici, vecchi e nuovi (quali la radiografia del torace e la tomografia computerizzata multistrato). I cardiologi che prestano servizio sul territorio, d'altra parte, non hanno sempre a disposizione o facile accesso a queste metodiche. Il miglioramento della gestione extra-ospedaliera del paziente scompensato rappresenta, però, uno dei principali mezzi non solo per migliorare la qualità della vita e la prognosi dei pazienti, ma anche per contenere i costi. L'esecuzione dell'ecografia polmonare, metodica molto spesso trascurata, può aiutare il cardiologo nella diagnosi, nella cura e nella prevenzione delle riacutizzazioni, permettendo inoltre un adeguato monitoraggio della risposta terapeutica diuretica a livello domiciliare o ambulatoriale.

Parole chiave: scompenso cardiaco; dispnea; edema polmonare; ecografia del polmone; comete ultrasoniche polmonari.

Heart failure (HF) is, with few exceptions, a chronic and progressive pathological condition characterized by high morbidity and mortality. In industrialized countries, approximately 1-2% of the adult population is affected by HF, with a prevalence of more than 10% among those aged 70 years or older. Almost 50% of patients with HF have a low ejection fraction and nearly 60% of them have an underlying ischemic heart disease. On the contrary, patients with preserved ejection fraction have peculiar characteristics: they are generally older, more frequently female, overweight, and often suffering from high blood pressure and atrial fibrillation. Regardless of the causes or precipitating events, pulmonary and/or systemic congestion, due to high cardiac filling pressure, is present in all cases. A progressive decline of the functional capacity and an end-stage phase with frequent hemodynamic instability characterize the clinical history of most such patients. Recurrent hospital admissions and long hospital stays are common, with consequent high burden for the National Health System. For all these reasons and in order to prevent exacerbations, HF needs surveillance and monitoring of patient's therapeutic adherence by the physician, more than other disease entities. To address these needs, the in-hospital diagnostic tools have become more and more accurate, also with the aid of new biomarkers, such as BNP and NT-Pro-BNP, as well as old and new technological tools, such as the chest X-ray and the chest multi-slice computerized tomography. Outpatient cardiologists, on the other hand, have not always an easy access to these tools. Improving the extra-hospital management of HF patients is, however, a most important goal, first to ameliorate the quality of life and the prognosis of these individuals; and, second, to contain costs. The ultrasonic lung

evaluation, and in particular the evaluation of ultrasound lung comets (ULCs), may help out-of-hospital cardiologist in the diagnosis, treatment and prevention of these occurrences, also allowing an adequate monitoring of the therapeutic response to diuretics in terms of pulmonary and systemic congestion.

Key words: heart failure; dyspnea; pulmonary edema; ultrasound lung comets; lung ultrasound.

PROBLEMI APERTI NELLA DIAGNOSI E NEL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Già nel 1933 Sir Thomas Lewis, Editor della rivista "Heart", nonché tra i padri fondatori della Cardiologia moderna, identificò nella diagnosi e nel trattamento dell'insufficienza cardiaca il problema cardine della Cardiologia clinica¹. Quest'affermazione mantiene tutt'oggi la sua attualità, in quanto l'insufficienza cardiaca, o scompenso cardiaco (SC, termine quest'ultimo più utilizzato nella letteratura inglese), è via finale comune di molteplici patologie cardiovascolari, e rappresenta una condizione con alta prevalenza e alto impatto economico². In Italia i dati evidenziano un'incidenza di circa 80.000 nuovi casi per anno, con una età media dei pazienti affetti di circa 80 anni. Di questi oltre la metà appartiene al genere femminile³. Il numero sempre crescente di pazienti affetti da SC, le esigenze organizzative e la politica di contenimento dei costi, che oggi assume un peso sempre più

rilevante nelle scelte sanitarie, fanno sì che alle strutture ospedaliere siano demandati solo i casi più gravi di SC⁴⁻⁵. In tal senso, studi clinici presenti in letteratura rispecchiano fedelmente la realtà territoriale italiana e focalizzano l'attenzione sul ruolo dei cardiologi ambulatoriali quali protagonisti della gestione territoriale dei pazienti affetti da SC cronico (SCC)^{4,6}. Il miglioramento della gestione extraospedaliera del paziente scompensato rappresenta quindi uno dei principali mezzi non solo per migliorare la qualità della vita e la prognosi di questi pazienti, ma anche per contenere i costi della spesa sanitaria nazionale⁵.

Il quadro clinico e l'evoluzione dello SCC sono sostenuti da alterazioni cardiache strutturali e funzionali e da una risposta maladattativa dei sistemi regolatori neuroendocrini che sovrintendono all'omeostasi cardiovascolare⁷. Lo SC riguarda circa l'1-2% della popolazione adulta nei Paesi industrializzati, con una prevalenza superiore al 10% tra i soggetti di età uguale o superiore ai 70 anni⁸. Lo SC riconosce due quadri principali: almeno il 50% dei pazienti ha una bassa frazione di eiezione, e tale quadro è secondario nei 2/3 dei casi a una cardiopatia ischemica⁸⁻⁹. I pazienti con SC a frazione d'eiezione conservata hanno invece caratteristiche peculiari: sono generalmente più anziani, più frequentemente di sesso femminile, in sovrappeso corporeo, e spesso affetti da ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale⁸⁻¹⁰. Sebbene siano stati proposti diversi marcatori bioumorali potenzialmente utili nella gestione clinica del paziente scompensato, al momento le linee guida europee raccomandano il solo dosaggio dei peptidi natriuretici⁷ (peptide natriuretico cerebrale [BNP] e frammento N-terminale del proBNP [NT-proBNP]) nella valutazione diagnostica e nella stratificazione del rischio del paziente con SC^{8,11}.

Nonostante l'ampio ventaglio delle manifestazioni cliniche¹⁰, lo SCC e le sue riacutizzazioni vengono trattate da oltre 20 anni allo stesso modo, se si escludono,

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

BNP, *Brain Natriuretic Peptide*
(peptide natriuretico cerebrale)
BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva
EPA, edema polmonare acuto
NT-pro-BNP, frammento N-terminale
del precursore del peptide natriuretico
SC, scompenso cardiaco
SCC, scompenso cardiaco cronico
TC, tomografia computerizzata
ULCs, *Ultrasound Lung Comets*
(comete ultrasoniche polmonari)

in ordine cronologico, l'introduzione del levosimendan¹², dell'inotropo calcio-sensibilizzante riservato alle riacutizzazioni refrattarie, e dell'ultimissimo LCZ696, inibitore duale del recettore dell'angiotensina e della neprilisina, utilizzabile cronicamente¹³. Obiettivo terapeutico comune resta, comunque, la gestione dei liquidi e del sodio e la prevenzione dell'edema polmonare acuto (EPA), vera e propria emergenza medica che, se non trattata, in breve tempo può portare a shock cardiogeno e all'*exitus*⁸.

IL PROBLEMA DIAGNOSTICO DELLE RIACUTIZZAZIONI DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

Lo scompenso cardiaco acuto (insufficienza cardiaca acuta) rappresenta la più frequente causa di ricovero nei pazienti con età superiore ai 65 anni e può essere definito come un nuovo episodio, graduale o improvviso, di peggioramento di segni e sintomi di insufficienza cardiaca che richiede una terapia urgente^{3,10,14}. Tale condizione include molteplici quadri fisiopatologici, differenti tra loro, che rendono difficoltoso un suo approccio sistematico⁹. La congestione polmonare e/o sistemica, dovuta a elevate pressioni di riempimento, è presente nella maggior parte dei casi e, indipendentemente dalla causa sottostante o dall'evento precipitante, è associata o meno alla riduzione della portata cardiaca^{3,10,15}. Diverse condizioni (comorbidità, eventi intercorrenti cardiaci ed extracardiaci) possono contribuire all'instaurarsi di tale quadro: peggioramento dell'ischemia o nuovo infarto miocardico, ipertensione arteriosa non controllata, embolia polmonare acuta, aritmie, valvulopatie acute, riacutizzazione di broncopneumopatia cronica, infezioni, insufficienza renale. Anche un aumentato apporto salino, l'assunzione incontrollata di liquidi o di farmaci, quali antinfiammatori non steroidei o glitazonici, o errori nell'assunzione della terapia diuretica, possono agire negativamente sul sovraccarico di volume¹⁵. Se a queste condizioni, poi, associamo tutte quelle situazioni in cui possono in qualche modo essere mimati i segni e i sintomi di

Tabella 1 - Cause principali di stati dispnoici o edemigeni che possono mimare segni e sintomi di scompenso cardiaco acuto

Stati dispnoici	Stati edemigeni
Asma bronchiale	Trombosi venosa profonda
BPCO riacutizzata	Cirrosi
Versamento pleurico	Insufficienza epatica
Polmonite	Insufficienza renale
Pneumotorace	Ipoprotidemia
Embolia polmonare	Edemi da stasi
Obesità, malattie neuromuscolari, intossicazioni	Edemi da farmaci

SC riacutizzato, quali stati dispnoici e sindromi edemigene (tabella 1), la diagnostica differenziale dello SC acuto o riacutizzato risulta di per sé problematica⁸. Considerando il sintomo principale, la dispnea, il suo corretto inquadramento eziologico non è univoco¹⁶. Anche le forme di dispnea più specifiche per SC, quali la dispnea parossistica notturna e l'ortopnea, se messe in relazione alle comorbidità frequentemente presenti in questa tipologia di pazienti, possono mettere in difficoltà anche il clinico più esperto^{8,17}. Per ovviare a questi inconvenienti, la ricerca e la diagnostica intraospedaliera, negli anni, sono divenute via via più accurate. Biomarcatori, TC torace multistrato e la classica radiografia del torace in due proiezioni sono tutte metodiche di comune utilizzo ospedaliero, ma spesso non facilmente accessibili ai cardiologi territoriali^{8,17,18}.

IL RUOLO DELL'ECOCARDIOGRAMMA COLOR-DOPPLER

L'ecocardio-color Doppler è la metodica di *imaging* di gran lunga più utilizzata nella diagnosi, nella gestione e nel *follow-up* dei pazienti cardiopatici^{8,19}. Questa metodica permette di eseguire un esame,

Tabella 2 - Cause principali di aumento di BNP e NT-proBNP

- Scompenso cardiaco
- Fibrillazione atriale
- Valvulopatie
- Embolia polmonare
- Ipertensione arteriosa polmonare severa
- Cirrosi epatica avanzata
- Insufficienza renale
- Sepsì
- Endocrinopatie
- Anemia
- Ictus ischemico
- Trauma cranico
- Emorragia subaracnoidea

seppur in qualche modo operatore-dipendente, rapido e allo stesso tempo accurato. Facilità e semplicità di esecuzione, ma soprattutto la assoluta mancanza di rischi per il paziente, sono caratteristiche non condivise con altre tecniche diagnostiche, quali, ad esempio, la radiografia del torace. L'ecocardiografia ha permesso di migliorare, negli anni, la gestione domiciliare dei pazienti con SCC⁶, e ha dimostrato di avere una sensibilità non inferiore rispetto a quella del BNP e dell'NT-proBNP²⁰. Quest'ultimo è di gran lunga il più utilizzato in ambiente ospedaliero, ed è a tutt'oggi considerato il *gold standard* nella diagnosi delle riacutizzazioni di SC^{11,20}, sebbene un suo aumento sia correlato anche ad altre condizioni (tabella 2)¹¹.

Lo studio ecografico del polmone

Lo studio ultrasonografico del polmone viene considerato spesso un tabù dalla maggioranza degli ecografisti²¹. Il motivo principale è, con tutta probabilità, la considerazione che l'aria, nemica degli ultrasuoni, offre un'alta impedenza acustica al loro passaggio²². Inoltre, l'energia ultrasonica non riesce a penetrare il tessuto polmonare sano a causa del gradiente aria-tessuto molle. Se a tali considerazioni si associa il fatto che la pleura agisce come superficie riflettente quasi completa, risulta evidente l'impossibilità della

visualizzazione ultrasonografica del parenchima polmonare²³. Tuttavia, l'ecografia polmonare può fornire importantissimi contributi nello SC. Artefatti ecografici a "coda di cometa", descritti come una densa banda verticale, con stretta base d'impianto che via via si allarga verso la periferia, sono stati riportati in letteratura per la prima volta nel 1981 da Wendell e Athey. Questi Autori descrivevano tale fenomeno osservando il comportamento ultrasonografico dei proiettili metallici all'interno del parenchima epatico di un paziente²⁴. Successivamente, tali artefatti sono stati osservati in alcune condizioni patologiche, quali la sarcoidosi polmonare²⁵ e l'edema polmonare^{26,27}. Si tratta di un epifenomeno causato dal riverbero che gli ultrasuoni generano "a ventaglio" dalla superficie del polmone, in risposta a variazioni volumetriche tra le parti fluide e la camera d'aria del tessuto polmonare (figura 1)^{21,28}. La comprensione della natura delle comete ultrasoniche²⁹ ha permesso di stabilirne correlazioni cliniche e fisiopatologiche, nonché il potenziale ruolo nella pratica clinica ospedaliera^{30,31}. Fondamentale è stato il contributo di Lichtenstein³², "intensivista" neonatologo francese, prima nella codifica della semeiotica ecografica polmonare³³, poi nell'introduzione dell'ecografia polmonare nella pratica clinica della gestione emodinamica del paziente neonatale, proponendola come alternativa diagnostica valida e "più sicura", dal punto di vista dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti, rispetto a radiografia del torace e TC^{34,35}.

Le comete ultrasoniche polmonari

Le comete polmonari (*ultrasonic lung comets*, ULCs) o linee di tipo B³⁶, come vengono descritte nella letteratura più recente, originano dall'ispessimento dei setti interlobulari subpleurici, e dunque dall'interstizio polmonare¹⁷. Quest'ultimo consta di una componente centrale e di una componente periferica, quest'ultima a sua volta ulteriormente suddivisa da Weibel in tre compartimenti³⁷: il compartimento assiale o centrale, che segue i vasi e le vie aeree maggiori; il compartimento periferico, che copre la pleura e va a costituire

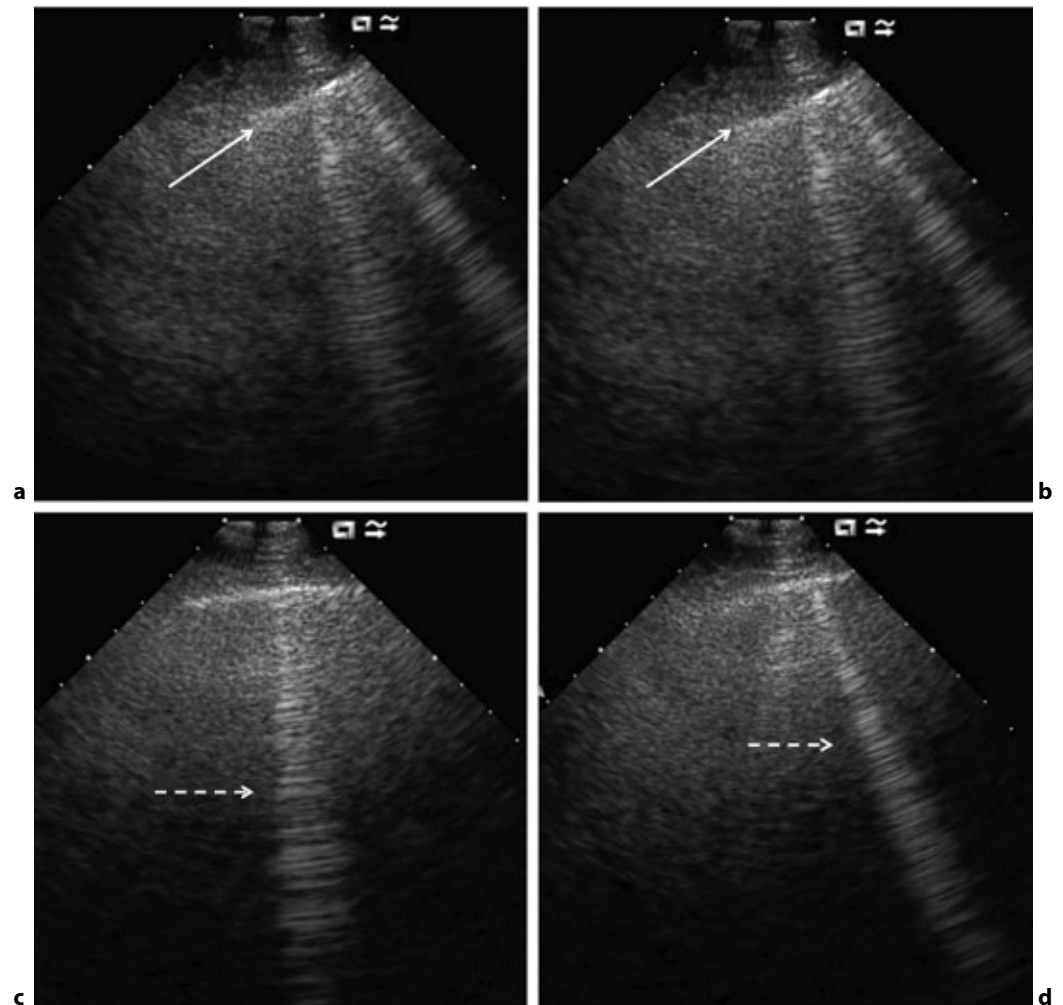


Figura 1 - Linea pleurica (freccie bianche) e relativo sliding consensuale agli atti respiratori (**a, b**); comete ultrasoniche polmonari (ULCs) o linee tipo B, indicate dalle frecce tratteggiate (**c, d**).

i setti interlobulari che separano i lobuli secondari; e il compartimento parenchimale fine, che circonda i dotti alveolari e produce una rete di connettivo, collegando estensivamente i compartimenti assiale e periferico³⁸. Le ULCs (figura 1) si generano dal compartimento interstiziale periferico, dove i setti interlobulari, che separano fra loro i lobuli secondari, sono anche più rappresentati rispetto alla parte centrale del polmone²⁶. Esse si osservano sui campi polmonari dall'insonazione degli spazi intercostali, e si evidenziano come artefatti verticali, iperecogeni, con aspetto a forma di laser (*laser-like*): hanno cioè base d'impianto sulla linea pleurica, e sono consensuali allo scivolamento (*sliding*) di quest'ultima. Essi si riducono dopo infusione di furosemide, e non vanno assolutamente confuse

con i medesimi artefatti che si osservano generarsi all'interfaccia pleuro-pericardica e/o diaframmatica (figura 2)^{30,39}. Al contrario, le linee tipo A appaiono come artefatti iperecogeni orizzontali ed equidistanti fra loro e si osservano dall'insonazione del parenchima polmonare sano e correttamente aerato (figura 2)^{26,40}. Queste ultime, quindi, originano dall'interfaccia tra l'aria contenuta nei polmoni e il fisiologico scorrimento tra pleura parietale e viscerale durante gli atti respiratori³⁵.

La visualizzazione di linee di tipo A negli spazi intercostali del torace, su più quadranti, esclude con certezza assoluta la presenza di EPA o di altre patologie interstiziali polmonari^{35,41-42}. La presenza, invece, di linee di tipo B, associate a *sliding* polmonare, su

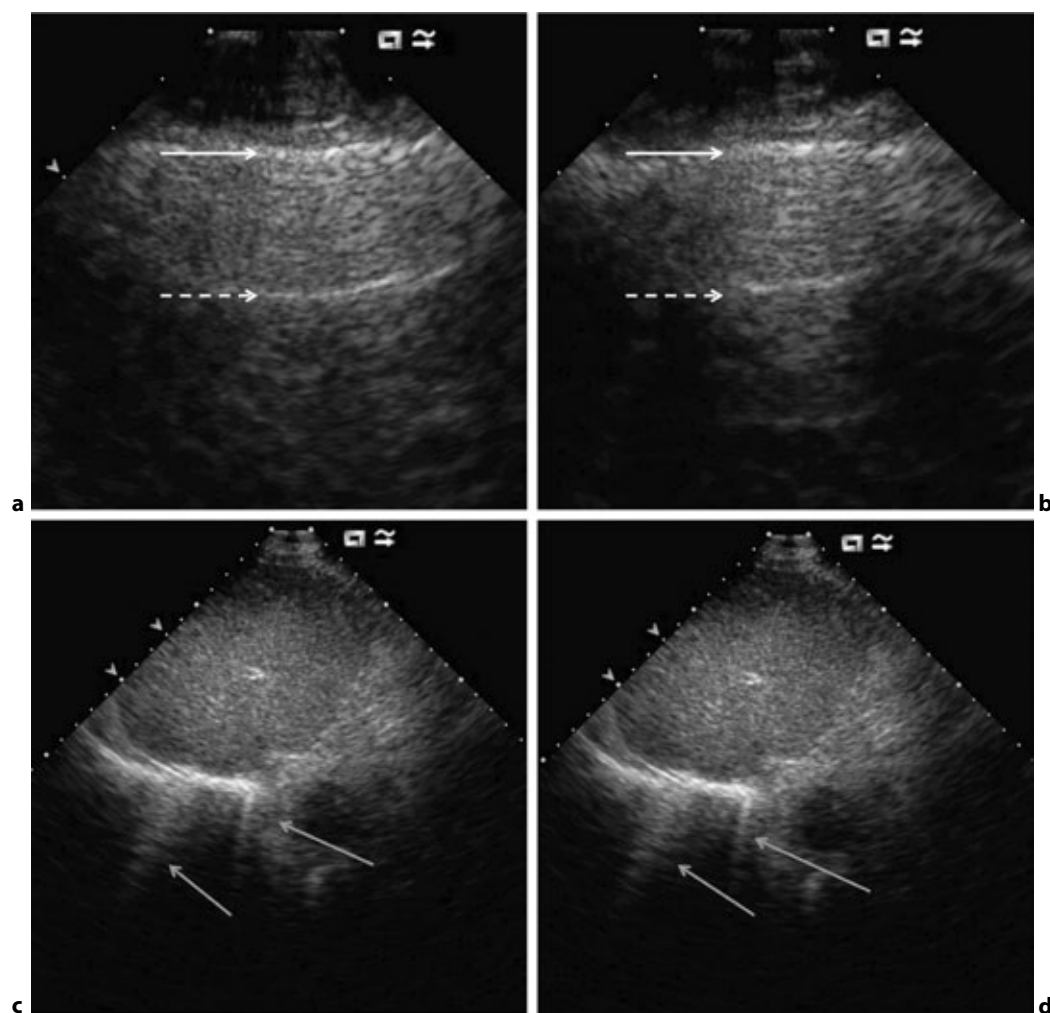


Figura 2 - Linee di tipo A (freccie tratteggiate) orizzontali, parallele ed equidistanti dalla linea pleurica (freccie bianche; **a, b**); artefatti simili a comete (freccie) che originano dall'interfaccia pleuro/epatico/diaframmatico/pericardica (**c, d**).

tutti i campi di insonazione suggerisce un quadro di edema polmonare a origine cardiaca. Infine, linee di tipo B localizzate in alcuni quadranti, in assenza di *sliding*, indicano con buona probabilità la presenza di una patologia primitiva del parenchima polmonare³⁵.

Consigli pratici: *tips and tricks*

L'ecografia polmonare non necessita di una strumentazione sofisticata o dedicata: è sufficiente una qualsiasi apparecchiatura ecografica, anche portatile^{18,29}. Per la visualizzazione delle ULCs basterà la risoluzione spaziale naturale degli ultrasuoni, senza

post-processing da parte di *software* specifici. Non deve essere adottato alcun particolare "settaggio" della macchina per poter visualizzare linee polmonari di tipo A o di tipo B (non sono per esempio necessari: doppia armonica, indice meccanico basso o alto, regolazioni del *gain*, del *power*, del *near/far field*)^{41,43}. Sebbene qualsiasi sonda ecografica permetta allo stesso modo la visualizzazione di artefatti a coda di cometa, in un documento del 2014 la Società Europea di Cardiologia consiglia di utilizzare una sonda *convex* o *micro-convex* per una maggiore *compliance* anatomica⁴⁴. Le ULCs sono comunque facilmente visualizzate con una sonda *phased-array* o lineare^{18,42}. L'apprendimento della metodica, inoltre, non necessita

di alcun allenamento dedicato: qualsiasi ecografista, e anche qualsiasi tecnico sonografista (*sonographer*) può effettuare tale valutazione. Raccomandazione imperativa resta sempre quella di correlare quanto visualizzato con il quadro clinico e anamnestico del paziente, ricordando che artefatti simili alle ULCs, ma non correlabili con alterazioni dell'interstizio polmonare, sono comunemente visualizzati insonando l'interfaccia pleuro-pericardica nelle finestre acustiche 3, 4 e 5 camere, o sottocostale^{41,44}. Se visualizzate sui campi polmonari, le ULCs possono essere contate e monitorate nel tempo secondo il quadrante del torace e lo spazio intercostale (II-III-IV), sulle linee anatomiche parasternale, emiclaveare e medio-ascellare⁴⁵⁻⁴⁶, su cui vengono registrate: questo permette di verificare un loro aumento o una loro diminuzione secondo il trattamento terapeutico adottato.

Infine, qualora visualizzate a una distanza tra loro ≥ 7 mm, sulla linea pleurica, esse devono far ipotizzare la presenza di un quadro iniziale di imbibizione interstiziale. Se, invece, le linee di tipo B vengono visualizzate a una distanza tra loro ≤ 3 mm, si deve supporre la presenza di un quadro ben più grave, con una possibile transizione dalla fase interstiziale a quella alveolare dell'EPA^{26,39,47}.

CONCLUSIONI

L'esame ecocardio-color Doppler, quando integrato con l'ecografia del polmone, e in particolar modo con lo studio delle ULCs, è una metodica di importante ausilio nell'inquadramento della dispnea di origine cardiaca. Essa può essere addirittura dirimente per una diagnosi differenziale e può evitare ospedalizzazioni ripetute per il paziente scompensato, con beneficio per il paziente e una riduzione dei costi per il servizio sanitario. Molto spesso questa metodica viene però trascurata o ritenuta poco attendibile, a causa della sua bassa specificità. In realtà, dati presenti in letteratura ne rafforzano l'utilità, sia in ambiente ospedaliero che extraospedaliero. L'impiego di dispositivi ecografici portatili, inoltre, non inficia in alcun modo la riproducibilità e l'accuratezza dell'esame. Un approccio

ecografico combinato, cardiaco e polmonare, se correttamente correlato con anamnesi, esame obiettivo ed elettrocardiogramma, è fortemente auspicabile nella gestione ambulatoriale e/o domiciliare del paziente con SC, nel suo *follow-up* e nella valutazione della risposta alla terapia diuretica.

Bibliografia

1. Lewis T. Diseases of the heart described for practitioners and students. New York: Macmillan; 1933.
2. Fuster V, Walsh R, Harrington R (eds). Hurst's The Heart. ed. XII. New York: McGraw-Hill; 2009.
3. Maggioni AP, Spandonaro F. Lo scompenso cardiaco acuto in Italia. G Ital Cardiol 2014; 15(2 suppl 2): 3S-4S.
4. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail 2013; 6(3): 606-19.
5. Zito GB, Oliviero U. La rete assistenziale per lo scompenso cardiaco cronico. G Ital Cardiol 2013; 14(3 suppl 1): 57S-9S.
6. Soreca S, Aprile S, Cardone A, et al. Management of chronic heart failure: Role of home echocardiography in monitoring care programs. World J Cardiol 2012; 4(3): 72-6.
7. Emdin M, Barison A, Passino C, Vergaro G. Update sui biomarcatori nello scompenso cardiaco. G Ital Cardiol 2013; 14(12): 809-16.
8. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33(14): 1787-847.
9. Metra M, et al. Definizione di scompenso cardiaco acuto. G Ital Cardiol 2014; 15(2 suppl 2): 5S-9S.
10. Corrao G, Maggioni AP. Inquadramento epidemiologico dello scompenso cardiaco. G Ital Cardiol 2014; 15(2 Suppl 2): 10S-15S.
11. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Eur Heart J 2012; 33(16): 2001-6.
12. Lilleberg J, Anttila S, Karlsson M, Nieminen MS, Penttinen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of simendan, a novel calcium sensitizer, in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 1994; 56(5): 554-63.
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail 2013; 15(9): 1062-73.
14. Mazzuoli F, Humar F, Di Lenarda A, et al. Continuità assistenziale nello scompenso cardiaco: Studio Pilota della Regione Toscana. G Ital Cardiol 2012; 13(9): 61S-21.
15. Savonitto S. Manuale di terapia cardiovascolare. 3a ed. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2010.
16. Corrà U, Bosimini E. Evidenza obiettiva di intolleranza allo sforzo. Diagnosi differenziale tra dispnea cardiaca e polmonare. G Ital Cardiol 2000; 1(3): 379-83.

17. Cardinale L, Priola AM, Moretti F, Volpicelli G. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World J Radiol* 2014; 6(6): 230-7.
18. Manson WC, Bonz JW, Carmody K, Osborne M, Moore CL. Identification of sonographic B-lines with linear transducer predicts elevated b-type natriuretic peptide level. *West J Emerg Med* 2011; 12(1): 102-6.
19. Ciampi Q, Villari B. Role of echocardiography in diagnosis and risk stratification in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 34.
20. Gavazzi A, De Maria R, Grosu A, et al. Lo screening della disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica in un campione di popolazione ad alto rischio cardiovascolare in Lombardia: lo studio DAVID-Berg. *G Ital Cardiol* 2014; 15(5): 313-22.
21. Soldati G, Sher S, Testa A. Lung and ultrasound: Time to 'reflect'. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 223-7.
22. Weinberger SE. Diagnostic procedures in respiratory disease. In: D. Longo, A. Fauci, D. Kasper. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 2002.
23. O'Brien WD Jr. Ultrasound-biophysics mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol* 2007; 93(1-3): 212-55.
24. Wendell BA, Athey PA. Ultrasonic appearance of metallic foreign bodies in parenchymal organs. *J Clin Ultrasound* 1981; 9(3): 133-5.
25. Thickman DI, Ziskin MC, Goldenberg NJ, Linder BE. Clinical manifestations of the comet tail artifact. *J Ultrasound Med* 1983; 2(5): p. 225-30.
26. Picano E, Frassi F, Agricola E, et al. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(3): 356-63.
27. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound* 2011; 9: 6.
28. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, Lapayowker MS, Becker JM. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med* 1982; 1(1): 1-7.
29. Bedetti G, Gargani L, Corbisiero A, et al. Evaluation of ultrasound lung comets by hand-held echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; 4: 34.
30. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, et al. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8(6): 474-9.
31. Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, et al. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(6): 586-94.
32. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest* 2008; 134(1): 117-25.
33. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Annals of Intensive Care* 2014; 4: 1.
34. Lichtenstein D. FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock. *Heart Lung Vessel* 2013; 5(3): 142-7.
35. Lichtenstein D, van Hooland S, Elbers P, Malbrain ML. Ten good reasons to practice ultrasound in critical care. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46(5): 323-35.
36. Volpicelli G. Interpreting lung ultrasound B-lines in acute respiratory failure. *Chest* 2014; 146(6):e230.
37. Weibel ER. *Morphometry of the human lung*. New York: Academic Press; 1963.
38. Weibel ER. A retrospective of lung morphometry: from 1963 to present. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305(6): L405-8.
39. Ricci F, Aquilani R, Radico F, et al. Role and importance of ultrasound lung comets in acute cardiac care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 4(2):103-12.
40. Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water. *J Ultrasound Med* 2009; 28(2): 163-74.
41. Mai TV, Ahn DT, Phillips CT, Agan DL, Kimura BJ. Feasibility of remote real-time guidance of a cardiac examination performed by novices using a pocket-sized ultrasound device. *Emerg Med Int* 2013; 2013: 627230.
42. Neskovic AN, Hagendorff A, Lancellotti P, et al. Emergency echocardiography: the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(1): 1-11.
43. Andersen GN, Viset A, Mjølstad OC, et al. Feasibility and accuracy of point-of-care pocket-size ultrasonography performed by medical students. *BMC Med Educ* 2014; 14: 156.
44. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 16(2): 119-46.
45. Soldati G, Copetti R, Sher S. Can lung comets be counted as "objects"? *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4(4): 438-9.
46. Anderson KL, Fields JM, Panebianco NL, et al. Inter-rater reliability of quantifying pleural B-lines using multiple counting methods. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 115-120.
47. Soldati G. Sonographic findings in pulmonary diseases. *Radiol Med* 2006(111): 507-15.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Francesco Iachini Bellisarii
Istituto di Cardiologia
Università "G. d'Annunzio", Chieti
c/o Ospedale SS. Annunziata
Via dei Vestini
66100 Chieti (CH)
Tel.: 087141512
Fax: 0871402817
E-mail: fiachini@hotmail.it

La cardiotoxicità dei farmaci biologici in reumatologia

Cardiotoxicity of biological agents in rheumatology

Concetta Fiorentini¹, Gaetana Laselva², Simona Lopriore²

¹Unità Operativa Complessa di Cardiologia Riabilitativa, Presidio ospedaliero Terlizzi, ASL Bari

²Unità Operativa Reumatologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale, Policlinico, Bari

Abstract

Le malattie infiammatorie croniche, quali l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante o l'artrite psoriasica, sono patologie autoimmuni che coinvolgono l'apparato osteoarticolare e hanno anche un coinvolgimento sistemico. Sono malattie altamente invalidanti che compromettono inesorabilmente la qualità di vita dei pazienti. Oltre ai farmaci sintomatici e di fondo, sono attualmente in uso alcuni nuovi farmaci denominati biologici, sintetizzati in laboratorio e strutturalmente simili alle sostanze anticitochine prodotte dall'organismo, in grado di contrastare l'attività infiammatoria di alcune citochine (IL1, IL6, TNF). Utilizzati spesso in associazione agli stessi farmaci di fondo, possono portare a remissione anche le forme cliniche più compromesse, permettendo al paziente di riacquistare una propria autonomia funzionale. Tali farmaci hanno una buona tollerabilità e un rischio cardiovascolare basso in soggetti sani; sono invece controindicati nei casi di scompenso cardiaco di grado moderato-severo.

Parole chiave: malattie reumatiche; farmaci biologici; cardiotoxicità.

Chronic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis, are autoimmune pathologies affecting the osteoarticular apparatus but with frequent systemic involvement. They are highly disabling diseases that inexorably compromise the quality of life of affected patients. In addition to symptomatic and basic drugs, new biological agents, synthesized in the laboratory and structurally similar to human anticytokines (IL1, IL6, TNF), are now currently used. Biological drugs are often used in combination with symptomatic and basic drugs, often leading to the remission of most compromised clinical forms and allowing the patients to recover their functional autonomy. These drugs have a good tolerability and a low cardiovascular risk in healthy people, but are contraindicated in moderate/severe heart failure.

Key words: rheumatic diseases; biological drugs; cardiovascular toxicity.

CHE COSA SONO LE MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE CRONICHE

Le malattie reumatiche infiammatorie croniche sono forme a patogenesi autoimmune, coinvolgenti le strutture articolari ed extrarticolari, caratterizzate dalla costante stimolazione del sistema immunitario causata da un insulto flogistico cronico, la cui eziologia non è ancora ben conosciuta. Ci sono forme infiammatorie che coinvolgono principalmente le articolazioni, con danni erosivi e degenerativi delle stesse, quali l'artrite

reumatoide e le spondiloartriti (spondilite anchilopietica, artrite psoriasica), accomunate da un potenziale interessamento della colonna vertebrale; altre forme coinvolgono soprattutto il tessuto connettivo (lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica) con interessamento multiorgano (sierositi).

Tra le numerose forme osteoarticolari, l'artrite reumatoide rappresenta la malattia più severa in termini di danno strutturale delle articolazioni, di danno osseo secondario, di complicanze extrarticolari, di comorbidità associate e di rischio di mortalità. Le articolazioni interessate sono coinvolte in modo bilaterale e sim-

metrico e riguardano essenzialmente le articolazioni delle mani e dei piedi, per poi interessare le grosse articolazioni. Le spondiloartriti (le più note sono la spondilite anchilopoietica e l'artrite psoriasica) sono invece un ampio gruppo di artropatie infiammatorie che interessano la sinoviale e le entesi sia a livello della colonna sia a livello delle articolazioni periferiche e che presentano inoltre negatività del fattore reumatoide, per lo più presente nell'artrite reumatoide.

Tutte queste malattie infiammatorie, purtroppo, se non diagnosticate e curate precocemente, possono essere altamente invalidanti per la perdita di funzionalità delle strutture interessate. Nell'artrite reumatoide, per esempio, che è la forma più frequente e più studiata di questo gruppo, dopo dieci anni di malattia oltre il 25% dei soggetti malati ha abbandonato il posto di lavoro per le marcate limitazioni e l'incapacità allo svolgimento delle funzioni richieste.

In queste malattie, la possibilità di bloccare o ritardare gli effetti distruttivi sulle articolazioni è dipendente dalla precocità della diagnosi e dalla impostazione di una corretta terapia. Numerosi farmaci permettono di ridurre lo stato di attività di gran parte di queste malattie. Questi agenti sono solitamente classificati in farmaci sintomatici (farmaci antinfiammatori non steroidei e corticosteroidi) e farmaci di fondo o *disease modifying antirheumatic drug* (DMARD), modificanti lo stato di malattia (methotrexate, salazopirina, leflunomide). Questi farmaci sono in grado di ridurre il dolore, la tumefazione articolare e la rigidità articolare e di rallentare il danno articolare dovuto alla flogosi cronica.

Negli ultimi anni, grazie ai progressi della ricerca biologica, sono state studiate nuove molecole capaci di neutralizzare in maniera selettiva e mirata i principali mediatori del processo flogistico. Questi farmaci, denominati biologici, sono stati studiati per agire soltanto su un singolo bersaglio (proteina circolante, recettore) e sono sintetizzati attraverso sofisticate procedure di ricombinazione genica. Questa classe di farmaci è ormai entrata a far parte della pratica clinica del reumatologo, che li utilizza in alcune malattie infiammatorie croniche particolarmente aggressive o in associazione ai farmaci di fondo, quando questi da soli non riescono più a controllare lo stato della malattia.

CHE COSA SONO I FARMACI BIOLOGICI

I farmaci biologici rappresentano una classe di agenti terapeutici prodotti con tecniche d'ingegneria genetica. In sintesi, i geni umani, responsabili della produzione di queste proteine, vengono inseriti in colture cellulari non umane per produrre grosse quantità di queste sostanze.

I farmaci biologici sono molecole capaci di neutralizzare in maniera selettiva e mirata i principali mediatori del processo flogistico, interferendo con le citochine, sostanze proinfiammatorie prodotte dal sistema immunitario. Nell'artrite reumatoide, così come in altre patologie infiammatorie (artrite psoriasica, artrite cronica giovanile, malattia di Crohn, rettocolite ulcerosa eccetera) esiste uno squilibrio tra le citochine ad attività antinfiammatoria e quelle ad azione infiammatoria, a favore di queste ultime. I farmaci biologici agiscono bloccando l'attività delle citochine ad azione infiammatoria, in particolare *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interleuchina 1 (IL-1), interleuchina 6 (IL-6), che vengono prodotte in eccesso nei pazienti affetti per esempio dall'artrite reumatoide.

Gli inibitori del TNF- α fanno parte di due classi differenti: gli anticorpi monoclonali (infliximab e adalimumab) e i recettori solubili (etanercept). A questi si aggiungono farmaci che agiscono riducendo il numero dei linfociti B circolanti (rituximab) o l'attivazione dei linfociti T (abatacept). Possono essere somministrati per via endovenosa (infliximab) o per via sottocutanea (etanercept, adalimumab).

I farmaci biologici sono ampiamente utilizzati anche nella terapia antineoplastica. A tale scopo sono tuttavia impiegati anticorpi monoclonali non sempre derivati da proteine umane e che vanno ad agire su fattori di crescita implicati nella genesi tumorale (*epidermal growth factor*, *vascular growth factor* eccetera).

QUALI SONO GLI EFFETTI COLLATERALI

Le reazioni secondarie più frequenti all'utilizzo dei farmaci biologici sono essenzialmente locali: irritazione

con bruciore, rossore e prurito nella sede d'inoculazione del farmaco, se somministrato sottocute; nelle infusioni endovena si può invece accusare nausea, vomito, orticaria e reazioni infusionali sistemiche.

Gli effetti collaterali più importanti, però, riguardano il maggior rischio di infezioni di tipo batterico o fungino. Alcuni agenti come gli anti TNF- α possono determinare la riattivazione di una tubercolosi misconosciuta (per questo, oltre alle indagini ematochimiche di routine, è necessario sottoporre i pazienti a test preliminari, quali il test di Mantoux e la radiografia del torace, prima di iniziare qualsiasi tipo di trattamento con farmaci biologici)¹.

Gli agenti biologici possono inoltre facilitare la comparsa di altre malattie autoimmuni o aumentare il rischio di tumori, soprattutto a carico delle cellule B (il rischio di linfomi è aumentato di 2,3-6,4 volte rispetto ai soggetti non trattati).

CHE COSA È ATTUALMENTE NOTO SUGLI EFFETTI CARDIOVASCOLARI

Molto è stato detto riguardo ad alcuni farmaci biologici utilizzati nella terapia dei tumori della mammella, del colon, del rene e del fegato. È nota, in particolare, la cardiotoxicità del trastuzumab, utilizzato nel carcinoma mammario, dotato di un effetto tossico dose-dipendente. È fondamentale il monitoraggio ematochimico seriato della troponina e del pro-BNP, associato a quello ecocardiografico, con particolare attenzione alla frazione di eiezione, indice di disfunzione ventricolare sinistra.

Gli studi sugli effetti a lungo termine dei farmaci biologici sono ancora per molti aspetti insufficienti, considerata la breve storia di questi agenti.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali dei biologici utilizzati in reumatologia, molto rimane ancora da chiarire. In generale, si può affermare che sono farmaci ben tollerati dal paziente. Le reazioni di più frequente riscontro sono quelle cutanee, se la sede di somministrazione è sottocutanea, oppure nausea o vomito nelle infusionali. In alcuni pazienti con storia

di ipertensione resistente alla terapia standard, si può rilevare un incremento dei valori pressori². Sono segnalati in letteratura casi, seppur rari, di aritmie da extrasistolia sopraventricolare³. Un altro effetto collaterale è la possibile insorgenza di dispnea, non solo da sforzo, ma anche a riposo. Non è accertato che possano interferire direttamente con la funzione ventricolare sinistra⁴ e, quindi, essere causa di scompenso cardiaco. È opportuno pertanto usare cautela nei pazienti in classe funzionale NYHA II, essendo invece assolutamente controindicato l'uso nella classe funzionale NYHA III-IV⁵.

Poiché dalla letteratura è evidente la correlazione diretta fra elevati livelli plasmatici di TNF- α e *outcome* sfavorevoli nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, nello studio ATTACH⁶ sono stati selezionati pazienti affetti da scompenso cardiaco moderato o severo (FE <35%) da sottoporre a terapia biologica con infliximab, nell'intento di ridurre i livelli plasmatici di TNF- α . Lo studio si è rivelato, purtroppo, fallimentare, in quanto ha accertato il mancato beneficio ovvero il peggioramento clinico secondario all'uso dell'anti-TNF- α . Analoghi sconcertanti risultati sono stati ottenuti con altri agenti anti-TNF- α , quali l'etanercept⁷⁻⁸. Sporadiche segnalazioni di insufficienza cardiaca conclamata si sono avute anche in pazienti in trattamento con anti-TNF- α per malattia di Crohn⁹.

LA NOSTRA ESPERIENZA SULL'UTILIZZO DEI FARMACI BIOLOGICI IN REUMATOLOGIA

Uno studio osservazionale eseguito su 2.363 pazienti trattati con farmaci biologici presso l'Unità operativa di Reumatologia universitaria del Policlinico di Bari ha accertato quanto segue:

- nel gruppo di 1.174 pazienti trattati con uno dei farmaci biologici più utilizzati anche nel passato, l'etanercept, 13 pazienti (1,1%) hanno presentato un infarto miocardico acuto, sottoposto poi a rivascolarizzazione mediante angioplastica o bypass aortocoronarico, che ha comportato la sospensione del farmaco. Altri sei pazienti (0,5%) hanno presen-

- tato una fibrillazione atriale, continuando comunque il trattamento;
- nel gruppo di 818 pazienti trattati con adalimumab, 4 (0,5%) hanno avuto un infarto;
 - dei 371 pazienti trattati invece con infliximab, tre (0,8%) hanno presentato durante il trattamento un infarto e tre (0,8%) hanno sviluppato una fibrillazione atriale.

Da questi dati, sebbene solo di tipo osservazionale, si può evidenziare la sostanziale sicurezza dei farmaci biologici comunemente usati in reumatologia¹⁰⁻¹¹.

Ovviamente, è opportuno sempre tenere in considerazione che spesso si tratta di pazienti che presentano comorbidità associate, che devono essere preventivamente valutate e poi attentamente controllate durante il trattamento, per evitare l'insorgenza di complicanze. Un soggetto già affetto da patologia cardiovascolare o portatore di fattori di rischio (diabete, ipertensione, dislipidemia) necessita, pertanto, di maggiori attenzioni a causa dell'aumentato rischio cardiovascolare preesistente, indipendentemente dalla patologia reumatica.

CONCLUSIONI

La terapia reumatologica con farmaci biologici è generalmente ben tollerata. Gli effetti collaterali, generali e cardiovascolari, sono poco frequenti e di entità tale da permettere quasi sempre la prosecuzione della terapia. È comunque essenziale un'attenta selezione dei pazienti da avviare a tale terapia, che dovrà essere proseguita a lungo termine. Pochi pazienti, in particolare quelli affetti da scompenso cardiaco e da disfunzione ventricolare sinistra di grado moderato-severo, devono essere esclusi da questi trattamenti. Il rapporto rischio-beneficio, proiettato nel tempo, della terapia biologica è senz'altro favorevole e consente

spesso ai soggetti trattati di riacquistare un'autonomia funzionale e una qualità di vita non più possibili con i farmaci tradizionali usati singolarmente.

Bibliografia

1. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J* 2012; 59(7).
2. Ambrosi P, Lafforgue P. The cardiologist and immunosuppressive therapy. *Presse Med* 2012; 41(6 Pt): 655-61.
3. Singh M, Diwan MM, Patel KC. A rare case of supraventricular tachycardia induced by infliximab: a case report. *Cases J* 2009; 2: 147.
4. Atzeni F, Turiel M, Caporali R, et al. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 9(12): 835-9.
5. Obemair F, Pieringer H. Biological therapies: effects of proinflammatory pathways and their inhibition on the myocardium of RA patients. *Cur Med Chem* 2015 Feb 9. [Epub ahead of print].
6. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF therapy against congestive heart failure investigators. Randomized, double blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe chronic heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
7. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept World Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109: 1594-602.
8. Anker SD, Coats AJ. How to recover from renaissance? The significance of the results of recover renaissance, renewal and attach. *Int J Cardiol* 2002; 86: 123-30.
9. Kwon HJ, Côté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-11.
10. Tomas L, Lazurova L, Pundova L, et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2013; 32(1): 61-6.
11. Hug J, Van Voorthees AS, Nijhawan RI, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(1): 168-77.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Concetta Fiorentini
Corso A. De Gasperi 292
70125 Bari
E-mail: cinzia.fiorentini@fastwebnet.it

Il rischio cardiovascolare nelle diverse fasi ormonali della donna

Cardiovascular risk at different hormonal stages of women life

Letizia Guiducci¹, Cristina Vassalle^{1,2}, Silvia Maffei^{1,2}

¹Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

²Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Pisa

Abstract

La malattia cardiovascolare rappresenta in Europa la principale patologia e la prima causa di morte nella donna in menopausa ed è caratterizzata, nei due generi, da diversa eziopatogenesi, sintomatologia, risposta alle terapie e prognosi, con diverso peso dei fattori classici di rischio cardiovascolare. L'identificazione e la valutazione del rischio cardiovascolare nella donna, dunque, oltre alla considerazione di tali fattori di malattia, deve prendere in considerazione aspetti specifici del genere femminile, con lo scopo di allestire strategie preventive e/o terapeutiche personalizzate. È stato dimostrato che alcune condizioni, nella fase ancora fertile della vita della donna, come le patologie in gravidanza e alcune disendocrinopatie, come la sindrome dell'ovaio policistico, possono rappresentare segnali estremamente precoci, in assenza di altri indicatori fisiologici, per predire il rischio di patologia cardiovascolare futura e permettere l'identificazione tempestiva di donne a rischio. La sindrome dell'ovaio policistico, essendo caratterizzata da un quadro clinico di iperandrogenismo, iperinsulinemia e insulino-resistenza, rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di diabete, dislipidemia, obesità, ipertensione arteriosa e sindrome metabolica, tutti fattori di rischio che predispongono allo sviluppo successivo di MCV. La gravidanza rappresenta uno stress-test metabolico il cui fallimento, cioè lo sviluppo di patologie, come diabete gestazionale, pre-eclampsia e gestosi, poliabortività, ritardi di crescita intrauterina e i piccoli per l'epoca gestazionale, predice lo sviluppo di eventi cardiovascolari futuri nella madre. Dunque, queste condizioni patologiche dell'età fertile rappresentano marcatori precoci di malattia cardiovascolare futura; pertanto, dovrebbero essere considerate come un'opportunità unica per identificare precocemente le donne a rischio.

Parole chiave: rischio cardiovascolare; gravidanza complicata; sindrome dell'ovaio policistico; menopausa.

Cardiovascular disease represents the main disease in Europe and the leading cause of death in menopausal women. Women show different etiology, symptoms, response to treatment and prognosis compared with men. In addition, the weight of cardiovascular risk factors differs in both sexes.

Therefore, the assessment of cardiovascular risk in women should examine specific aspects of the female gender beyond the classic risk factors, in order to set up preventive and/or therapeutic strategies in patients.

Clinical studies have demonstrated that some pathological conditions of female fertile period, such as some diseases in pregnancy or endocrine diseases as polycystic ovary syndrome, may represent a very early signal to predict the future development of cardiovascular disease allowing an early identification of at risk women. The polycystic ovary syndrome is characterized by hyperandrogenism, hyperinsulinemia and insulin resistance and represent an independent risk factor for the development of diabetes, dyslipidemia, obesity, high blood pressure and metabolic syndrome, predisposing to the subsequent development of cardiovascular disease. Pregnancy is considered a metabolic stress-test. As many evidences confirm, the failure of this stress-test, corresponding to development of common pregnancy related complications as the gestational diabetes, pre-eclampsia, intra-uterine-growth retardation, multiple miscarriage and preterm delivery, predicts the development of future cardiovascular events in the mother.

Therefore, these pathological conditions during fertile age have to be considered as early markers of future cardiovascular disease and as a unique opportunity for early identification of cardiovascular disease at risk women.

Key words: cardiovascular risk; pregnancy complications; polycystic ovary syndrome; menopause.

INTRODUZIONE

Sebbene in passato la malattia cardiovascolare (MCV) sia stata considerata una patologia essenzialmente maschile, sono ormai note le differenze di genere nella presentazione, nei sintomi, nella prevalenza, nella severità, nella risposta alle terapie e negli esiti di questa condizione¹ (figura 1).

In realtà, la MCV rappresenta la prima causa di morte nella popolazione femminile in Europa e la sua incidenza è largamente superiore a ogni altra causa di morte, incluso il cancro della mammella². In particolare, la MCV, insieme all'osteoporosi, rappresenta la principale patologia nella donna in post-menopausa, periodo in cui viene meno la produzione ormonale ovarica, che durante la vita riproduttiva protegge le donne dai fattori di rischio cardiovascolare, con l'eccezione dei soggetti affetti da diabete mellito, in cui il rischio è aumentato a ogni età³.

La prevalenza della MCV nelle donne dopo i 75 anni supera quella riportata per gli uomini. In aggiunta, la mortalità a breve-medio termine dopo infarto miocardico acuto risulta superiore nelle donne rispetto agli uomini⁴. Di fatto, anche il peso dei fattori classici di rischio cardiovascolare è diverso nei due sessi⁵ (figura 2).

Il rischio CV nelle donne aumenta ulteriormente se paragonato a quello nell'uomo, a causa della presenza concomitante di fattori di rischio per nulla considerati nel genere maschile, come per esempio il *trigger* emozionale specifico delle donne⁶.

Gli studi più recenti hanno messo in evidenza la necessità di una nuova consapevolezza che valuti e riconsideri le differenze dei meccanismi fisiopatologici nei due sessi e, dunque, le relative strategie preventive e/o terapeutiche anche nel genere femminile.

Conseguentemente, dato il progressivo invecchiamento della popolazione, si può prevedere che la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e la prognosi della MCV richiederanno una visione dal punto di vista del genere e un inquadramento diagnostico, terapeutico e prognostico specifico per la donna⁷.

La caratterizzazione in ambito CV, nel sesso femminile, risulta ancor più complessa poiché la fisiopatologia, i percorsi diagnostici e gli approcci terapeutici alla MCV sono stati studiati in *trial* basati su popolazioni prevalentemente maschili e, quindi, risultano spesso inappropriati quando applicati a pazienti di sesso femminile⁸.

La percezione del rischio di sviluppo della MCV tra le donne è diffusamente bassa e si concretizza in una marcata sottostima del rischio in questo sesso⁹. Fino a

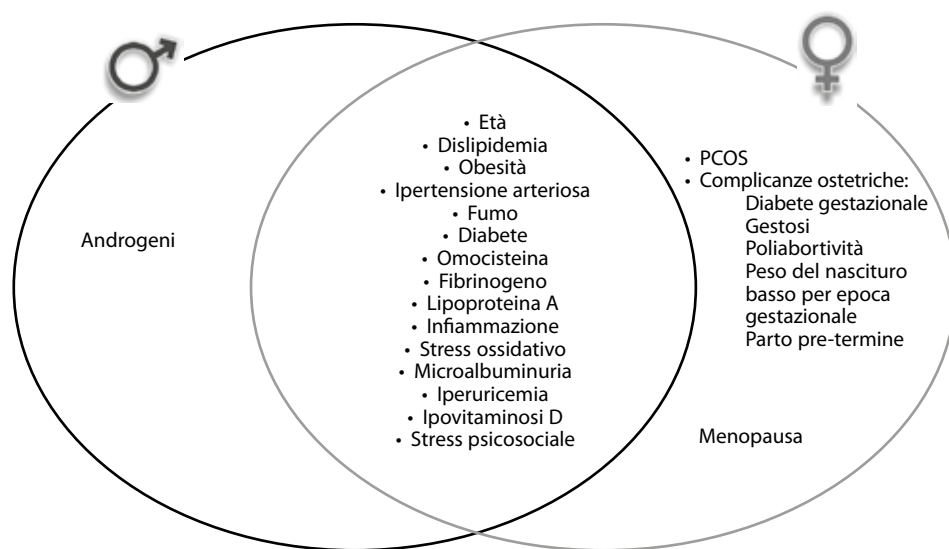


Figura 1 - Fattori di rischio cardiovascolare nei due generi (PCOS, sindrome dell'ovaio policistico).

Fattore di rischio CV	♂	♀
Colesterolo totale	↑↑↑	↑↑↑
Colesterolo-LDL	↑↑↑	↑↑↑
Colesterolo-HDL	↑↑	↑↑↑
Trigliceridi	↑	↑↑
Apo A-I	↑↑↑	↑↑↑
Apo B	↑↑↑	↑↑↑
Apo (a)	↑↑	↑ (↑)
Fumo	↑↑	↑↑ (↑)
Diabete	↑↑	↑↑↑
Indice di massa corporea	↑↑	↑↑
Rapporto vita/fianchi	↑↑	↑↑
Ipertensione	↑↑	↑↑
Familiarità	↑↑	↑↑ (↑)
Omocisteina	↑	↑
Fibrinogeno	↑↑	↑↑
Infiammazione	↑	↑↑
Stress ossidativo	↑↑	↑↑ (↑)
Fattori psicosociali	↑	↑ (↑)
Menopausa	-	↑↑↑
Patologie in gravidanza	-	↑↑↑
PCOS	-	↑↑↑

Figura 2 - Peso relativo dei fattori di rischio cardiovascolare nei due generi (PCOS: sindrome dell'ovaio policistico).

poco tempo fa, il ruolo della patologia cardiovascolare nella donna è stato sottovalutato anche dagli operatori del settore, che hanno da sempre considerato tale patologia come tipica del sesso maschile¹⁰. Questa sottostima del problema ha rilevanza non soltanto clinica, ma anche sociale ed economica. Dunque, l'errata conoscenza, percezione e consapevolezza delle MCV e dei loro fattori di rischio potrebbe rappresentare il peggior nemico della donna stessa.

La riduzione degli estrogeni dopo la menopausa costituisce chiaramente un fattore peculiare e critico per l'aumento di rischio CV nella donna. Tuttavia, esistono alcune condizioni, come la gravidanza e alcune disendocrinopatie, che rappresentano un'opportunità unica di stima precoce del rischio CV nella fase ancora fertile della vita della donna. In partico-

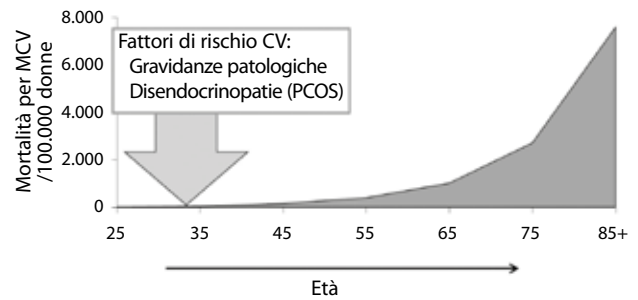


Figura 3 - Influenza dei fattori di rischio in età riproduttiva sulla morbilità e mortalità cardiovascolare femminile con l'età.

lare, la sindrome dell'ovaio policistico (*polycystic ovary syndrome*, PCOS) e alcune patologie della gravidanza (gestosi, diabete gestazionale, poliabortività, ritardo di crescita intrauterina, parto pre-termine) possono rappresentare segnali estremamente precoci, in assenza di altri indicatori fisiologici, per predire il rischio di patologia cardiovascolare dopo la menopausa e permettere l'identificazione tempestiva di donne a rischio. Ciò rappresenta un'occasione unica di prevenzione della MCV. Infatti, una volta selezionate, le donne a rischio saranno monitorate e potranno essere messi in atto interventi preventivi, precoci e mirati (figura 3).

RISCHI SPECIFICI NELLA DONNA IN ETÀ RIPRODUTTIVA

Molte donne, durante la loro vita riproduttiva, sviluppano condizioni che aumentano il rischio di patologia cardiovascolare dopo la menopausa, quali la PCOS e le patologie in gravidanza.

Sindrome dell'ovaio policistico

La PCOS, uno dei disturbi più comuni nelle donne in età fertile, è una sindrome dismetabolica complessa, caratterizzata da un quadro anatomo-patologico costituito da ovaie ingrandite e micropolicistiche e da un quadro clinico che presenta alterazioni sia endocrinologiche sia metaboliche (figura 4), che

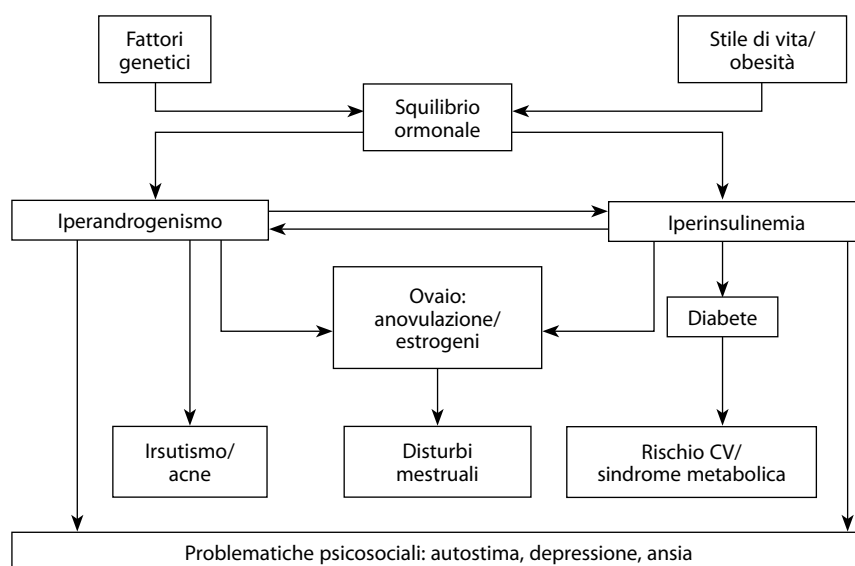


Figura 4 - Sindrome dell'ovaio policistico: eziologia, caratteristiche cliniche (metaboliche, riproduttive e psicosociali).

coinvolgono l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio-surrene e il tessuto adiposo, con implicazioni sulla salute della donna, dal punto di vista psicosociale, riproduttivo e metabolico¹¹. Il quadro clinico comprende irregolarità mestruali (oligomenorrea, amenorrea, metrorragie, infertilità), iperandrogenismo (60%) con irsutismo, acne e alopecia, cui spesso si associa l'obesità (50%).

Sono stati identificati alcuni fenotipi di PCOS caratterizzati dalla presenza di iperandrogenismo e insulino-resistenza, con quadri clinici di iperinsulinemia compensatoria. Gli aumentati livelli circolanti di insulina contribuiscono all'ulteriore sviluppo dell'iperandrogenismo, creando un circolo vizioso che alimenta il progredire della malattia¹². Nelle donne affette da PCOS, l'invecchiamento aumenta il peso patologico dell'insulino-resistenza, che assume, unitamente agli aumentati livelli circolanti di androgeni, un ruolo predominante dal punto di vista metabolico, con relativa intolleranza glucidica e diabete mellito di tipo 2. Legro e coll. hanno riportato che il rischio di diabete di tipo 2 in queste pazienti è aumentato di cinque volte rispetto ai controlli di pari età e peso¹³.

Non infrequenti, nel quadro clinico della PCOS, sono il rilievo di dislipidemia proaterogenica (aumentati livelli di colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità

e trigliceridi con bassi livelli di lipoproteine ad alta densità), difetti nella fibrinolisi con iperfibrinogenemia e ipertensione arteriosa. Più del 70% delle donne affette da PCOS ha dislipidemia e la sindrome metabolica è presente nel 40% dei casi, mentre le alterazioni metaboliche sono meno frequenti nelle donne con PCOS non obese¹⁴. La presenza di obesità viscerale condiziona anche la produzione di citochine infiammatorie, che contribuiscono a propria volta a creare una flogosi generale subclinica e un aumento del clima radicalico¹⁵.

Nel loro insieme, tutti questi sono fattori di rischio CV che contribuiscono in maniera sinergica all'attivazione dell'endotelio e al conseguente progressivo danno vascolare, che si esprime in un aumento dello spessore medio intinale della carotide¹⁶ e nello sviluppo di aterosclerosi preclinica nelle giovani affette¹⁷.

La PCOS è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di diabete, di dislipidemia, di obesità, di ipertensione arteriosa e di sindrome metabolica, e un determinante di rischio CV troppo spesso sottovalutato o addirittura ignorato¹⁸.

Inoltre, sebbene la presenza di un elevato indice di massa corporea (IMC) nelle donne con storia clinica di PCOS raddoppi ulteriormente il rischio, la PCOS rappresenta un determinante indipendente di rischio

di malattia coronarica e ictus, suggerendo che può di per sé esercitare un effetto autonomo e probabilmente causale¹⁸.

In aggiunta, la PCOS è una comune causa di infertilità e di poliabortività, aspetti considerati spia di una futura patologia cardiovascolare. In particolare, la percentuale delle donne affette da PCOS che ha un aborto spontaneo varia tra il 30 e 50% contro il 10-15% delle donne sane¹⁹.

Gravidanze complicate da patologia

La gravidanza rappresenta uno stress-test metabolico il cui fallimento, cioè lo sviluppo di patologie durante questo periodo, predice lo sviluppo di eventi cardiovascolari futuri nella madre. Perciò la gravidanza può essere considerata come un'opportunità per identificare precocemente donne "a rischio" per le quali sarà possibile allestire percorsi clinico-diagnostico-terapeutici volti a prevenire l'insorgenza dei fattori di rischio (figura 5)²⁰.

Studi recenti hanno messo in evidenza che alcune patologie gravidiche, come il diabete mellito gestazionale, la gestosi, la poliabortività o condizioni fetali come il basso peso del nascituro per l'età gestazionale e l'età gestazionale stessa al momento del parto, rappresentano veri e propri fattori di rischio per lo sviluppo di malattia CV futura della madre²¹.

Diabete gestazionale

La prevalenza del diabete gestazionale (*gestational diabetes mellitus*, GDM) nella popolazione femminile italiana è di circa il 5%. In uno studio²² condotto su più coorti di donne (81.262 donne senza e 8.191 con GDM, con una età media di 31 anni e seguite in *follow-up* per 11,5 anni), il rischio di sviluppare MCV era di 1,71. Dopo aggiustamento delle variabili per il diabete mellito di tipo 2, questo rapporto diminuiva a 1,13, dimostrando che le giovani donne affette da GDM hanno realmente un aumentato rischio di sviluppare MCV e che questo aumento è da attribuire soprattutto allo sviluppo successivo di diabete mellito di tipo

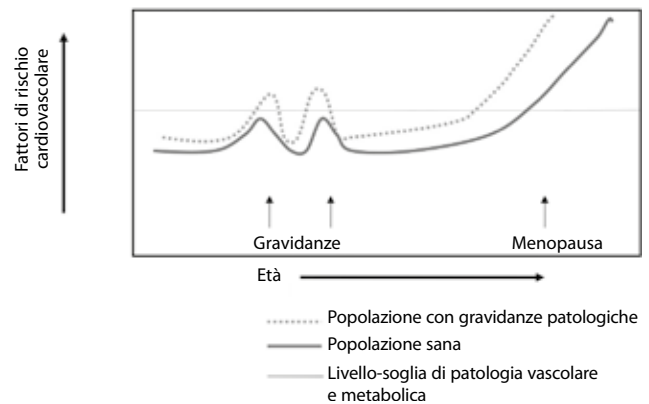


Figura 5 - Gravidanza: stress-test metabolico per lo sviluppo di patologia cardiovascolare futura (da Sattar N, Greer IA. *Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening?* BMJ 2000).

2. Infatti, più del 70% delle donne affette da GDM sviluppa diabete di tipo 2 entro cinque anni dalla gravidanza²³. Fondamentale, quindi, il monitoraggio precoce delle donne che hanno sviluppato diabete gestazionale, in relazione all'aumentato rischio di sviluppare diabete mellito.

È stato ipotizzato che il rischio cardiovascolare della donna aumenti linearmente con il grado di iperglicemia, così come avviene per la pressione arteriosa, e che tale rischio coinvolga anche il figlio dopo la nascita. Uno studio condotto su 169 donne ha mostrato che il diabete gestazionale è correlato positivamente e in modo indipendente a un aumentato spessore medio intimale della carotide (IMT), così come avviene per le donne affette da sindrome metabolica, rispetto ai soggetti di controllo²⁴.

Il danno si estrinseca con la disfunzione endoteliale dell'unità feto-placentare, cui si associa un più esteso danno vascolare sistemico, indotto dal ridotto metabolismo dell'adenosina e dall'iperinsulinemia²⁵. Inoltre, le donne affette da GDM sembrano avere alterati livelli di catalasi, radicali liberi, citochine infiammatorie e maggior espressione di molecole adesive sulla superficie cellulare dell'endotelio. Queste condizioni, nel loro insieme, correlano positivamente con l'intolleranza al glucosio e configurano un clima di infiammazione subclinica e di stress ossidativo che contribuisce a determinare la disfunzione vascolare²⁶⁻²⁸.

Inoltre, dati molto recenti hanno evidenziato la presenza di danni a livello del microcircolo aumentati di 3,3 volte nelle donne affette da pregresso GDM, rispetto ai controlli sani²⁹.

Pre-eclampsia e gestosi

L'incidenza dei disordini ipertensivi in gravidanza, nel loro complesso, non è trascurabile: si stima si attestino intorno al 6% (6-8%) delle gravidanze³⁰. Questi comprendono ipertensione cronica preesistente alla gravidanza, pre-eclampsia (PE), PE sovrapposta all'ipertensione cronica oppure ipertensione gestazionale. Secondo statistiche più restrittive, che riguardano solo le forme più gravi, l'incidenza si aggira intorno al 3-5% delle gravidanze.

È ormai noto che le donne che presentano ipertensione gestazionale/PE hanno un rischio maggiore di sviluppare ipertensione arteriosa dopo la gravidanza. Lo studio di Marin e coll. riporta che, in un *follow-up* di 14 anni, il rischio aumenta di cinque volte, specie nel caso di ipertensione gestazionale rispetto a chi ha sviluppato PE, se l'ipertensione si è presentata precocemente, prima della 30^a settimana, e se è stata ricorrente in gravidanze successive³¹.

Tra le patologie della gravidanza, il diabete gestazionale e i disturbi della pressione arteriosa sono fattori che si associano in maniera indipendente con il rischio CV. Di questi, la PE sembra essere il miglior predittore, poiché correla con un maggior numero di fattori di rischio³². Nella metanalisi³³ di McDonald e coll., che ha analizzato vari studi di coorte, il rischio medio di sviluppo di malattia cardiaca in presenza di PE rispetto ai controlli è risultato pari a 2,2. Inoltre, il rischio aumentava con la severità della PE: da 2,2 con PE lieve-non complicata, a 3 se moderata (complicata da eclampsia o da una ridotta crescita fetale), a 5 in presenza di PE severa, comportando complicazioni al parto e/o morte fetale. La PE rappresenta un fattore di rischio anche per lo sviluppo di diabete mellito. Magnussen e coll. affermano che la probabilità di sviluppare diabete negli anni successivi alla gravidanza è di 3,8 volte maggiore rispetto alle donne che non

hanno avuto gestosi e quella di sviluppare ipertensione arteriosa è superiore di 11,6 volte³⁴.

L'associazione tra PE e patologia cardiovascolare futura sembra essere dovuta alla disfunzione vascolare causata dalla PE³⁵. Il danno vascolare insorto in gravidanza permane dopo il parto, costituendo l'innescio eziopatologico del danno CV futuro. Uno studio condotto su donne che hanno avuto una gravidanza fisiologica, donne affette da PE tardiva e precoce e donne che hanno avuto un ritardo di crescita intrauterina (*intrauterine growth restriction*, IUGR), ha evidenziato che quelle affette da PE precoce e IUGR mostravano, rispetto agli altri due gruppi, una ridotta dilatazione endotelio-mediata a livello brachiale, a conferma del danno endoteliale che sottende a tali condizioni di patologia ostetrica³⁶. Il danno coinvolge il circolo placentare, con uno sbilanciamento verso la produzione di sostanze vasocostrittive e procoagulanti rispetto alle sostanze ad azione anticoagulante, antiaggregante e vasodilatatoria, naturalmente prodotte a livello placentare. Il coinvolgimento del circolo utero-placentare, a sua volta, implementa e peggiora il quadro clinico, contribuendo all'incremento delle resistenze vascolari periferiche, all'aumento della pressione arteriosa sistemica, alla diminuzione del flusso utero-placentare e all'aumento dell'aggregazione piastrinica³⁷. Questa condizione è associata anche alla liberazione di citochine infiammatorie, come IL-6 e TNF α , e di molecole di adesione, elementi aumentati nel gruppo di donne affette da PE³⁸. Il clima infiammatorio che sottende a queste condizioni favorisce l'aumento dei radicali liberi e perpetra il danno endoteliale, predisponendo la donna allo sviluppo di MCV dopo la gravidanza³⁹.

Nella stessa paziente possono presentarsi più complicazioni della gravidanza. Queste sono caratterizzate da analoghe alterazioni vascolari placentari, aumentando in modo sinergico il rischio di sviluppo successivo di MCV. Per esempio, quasi un terzo dei casi di GDM è complicato dall'ipertensione gestazionale⁴⁰.

Lo studio prospettico ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*), condotto su 3.416 donne valutate 18 anni dopo la gravidanza (48 anni di età media), conclude che il rischio CV aumenta del 30% nelle donne che hanno avuto una patologia della

gestazione, quale ipertensione gestazionale o anche PE, GDM e IUGR³².

Poliabortività, ritardi di crescita intrauterina e piccoli per l'epoca gestazionale

Le donne con parto pre-termine hanno una probabilità più elevata di eventi CV e di relativi ricoveri⁴¹. In particolare, Robbins e coll.⁴² riportano un aumento significativo per infarto miocardico acuto, per *stroke* e per aterosclerosi coronarica. In questo stesso studio è riportato che le donne con parto pre-termine hanno una mortalità per MCV doppia rispetto a quelle con parto a termine.

Oltre al parto pre-termine, anche il basso peso per l'epoca gestazionale del nascituro rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di MCV per la madre⁴³: uno studio retrospettivo condotto in Svezia su quasi 1 milione di donne alla loro prima gravidanza (tra il 1983 e il 2005) ha mostrato che il rischio di MCV aumenta con il decrescere dell'epoca gestazionale, da 1,39 a 2,57. Lo studio mette in luce, inoltre, l'esistenza di una sinergia tra il parto pre-termine e la ridotta crescita fetale come fattori di rischio per la madre: tra le madri con i bambini a basso peso per l'età gestazionale il rischio passava da 1,38 a 3,40, in relazione rispettivamente alla nascita a termine o pre-termine.

Il peso alla nascita risulta essere inversamente correlato con la mortalità CV futura della madre: quest'osservazione è supportata dall'evidenza di un ridotto numero di cellule progenitrici endoteliali e di una loro ridotta funzione migratoria, nelle madri di bambini piccoli per età gestazionale, a conferma del coinvolgimento nel danno del sistema vascolare-endoteliale⁴⁴.

Similmente alla PE, anche nel caso della ridotta crescita intrauterina del feto il meccanismo fisiopatologico s'innescia dal danno vascolare placentare e si ripercuote poi a livello sistemico, permanendo dopo il parto: donne con riduzione della crescita intrauterina del feto mostrano una ridotta capacità di adattamento vascolare (dilatazione endotelio-mediata

inferiore a 4,5%), statisticamente significativa rispetto ai controlli³⁶.

Inoltre, la valutazione *post partum* (12 settimane), all'ecoDoppler cardiaco, in donne con feti a basso peso per epoca gestazionale rispetto ai controlli ha mostrato un aumento delle resistenze vascolari totali, unitamente a un incremento significativo della prevalenza di disfunzione diastolica ventricolare sinistra asintomatica, con diffusa alterazione della capacità di rilassamento del miocardio⁴⁵. Pertanto, le gravidanze con riduzione della crescita del feto sono caratterizzate da bassa gittata, aumento della resistenza vascolare periferica, elevata prevalenza di disfunzione globale diastolica asintomatica e ridotta riserva cardiaca. Questi dati possono contribuire a spiegare l'aumento del rischio di MCV nelle madri di bambini con ritardo di crescita intrauterina.

Gli aborti spontanei precoci e ripetuti sono un fattore di rischio di patologia cardiovascolare futura⁴⁶. Infatti, le donne con storia di poliabortività hanno un aumentato rischio di eventi CV e di ricoveri ospedalieri per patologia CV e sono sottoposte più frequentemente a procedure CV diagnostiche, invasive e non invasive, rispetto ai controlli⁴⁷.

Lo studio retrospettivo di Parker e coll., condotto su 77.701 donne, ha confermato l'aumentato rischio di malattia coronarica e poliabortività. Quest'associazione è risultata essere indipendente dai fattori di rischio come l'ipertensione, l'indice di massa corporea, il rapporto vita/fianchi e il quadro leucocitario⁴⁸. La relazione tra poliabortività e malattia coronarica è confermata anche dallo studio di metanalisi⁴⁹ di Oliver-Williams e coll. In un ulteriore ampio studio di popolazione di coorte, che ha esaminato più di un milione di donne con storia di poliabortività e/o morte fetale, è stata dimostrata un'aumentata incidenza di infarto del miocardio, di infarto cerebrale e di ipertensione renovascolare, rispetto ai soggetti del gruppo di controllo⁵⁰. Si ipotizza che alla base di questa patologia ci sia una disfunzione endoteliale e un'alterazione della funzionalità piastrinica⁵¹, che possono derivare da una condizione sistemica di infiammazione. Questa condizione darebbe luogo a un'alterazione della placentazione durante la gravidanza, inducendo l'aborto e, più tardivamente, la MCV.

La gravidanza, dunque, viene a rappresentare uno stress-test cardiovascolare, il cui esito dovrebbe essere inserito nella stima del rischio cardiovascolare della donna⁵²⁻⁵³.

Rischi specifici nella donna in menopausa

La menopausa rappresenta di per sé un fattore di rischio cardiovascolare. L'esaurimento della funzione ovarica comporta la diminuzione, fino alla definitiva interruzione, della produzione degli ormoni sessuali, causando il venir meno dell'effetto protettivo degli estrogeni endogeni. Le donne sviluppano la patologia cardiovascolare più tardivamente rispetto agli uomini, principalmente dopo la menopausa. Questo ritardo nella manifestazione della MCV nel sesso femminile sembra essere dovuto alla protezione degli steroidi sessuali femminili. L'epoca della menopausa, infatti, a qualsiasi età avvenga, condiziona l'insorgenza per la donna di fattori di rischio CV e/o di MCV, rispetto alle donne di pari età non in menopausa. La stessa menopausa precoce comporta una maggiore incidenza di malattie cardiovascolari, rispetto a chi ha una menopausa più tardiva⁵⁴⁻⁵⁶.

L'ubiquità dei recettori degli estrogeni nell'organismo e il loro coinvolgimento nell'omeostasi di diversi tessuti e organi (sistema nervoso centrale, endotelio, osso, fegato eccetera) fa sì che la carenza ormonale indotta dalla menopausa comporti un riassetto a livello cellulare e d'organo, con conseguenti ripercussioni a livello sistemico. Perciò, nella donna in menopausa, parallelamente alla carenza ormonale, soprattutto di estradiolo, si assiste a un vero e proprio cambiamento della risposta funzionale. Relativamente al profilo lipidico, si verifica un aumento dei livelli circolanti di colesterolo totale, del colesterolo-LDL e dei trigliceridi, a fronte di una stabilizzazione/diminuzione del colesterolo-HDL⁵⁷⁻⁵⁸, configurando un profilo lipidico proaterogenico. Si realizza, inoltre, un progressivo aumento del peso, con redistribuzione del grasso corporeo di tipo androide e un aumento del grasso viscerale⁵⁹⁻⁶⁰.

La carenza estrogenica determina anche una ridotta sensibilità all'insulina, con un rischio maggiore di sviluppare diabete mellito⁶¹.

In generale, la post-menopausa si associa a un aumento dei radicali liberi circolanti, a cui consegue uno stato pro-infiammatorio con tendenza all'ipercoagulabilità ematica⁶². L'aumento delle resistenze periferiche, dovuto agli effetti vascolari della privazione ormonale, comporta anche il cambiamento dei valori pressori⁶³ e, nelle donne predisposte, l'insorgenza di ipertensione arteriosa⁶⁴. Il ruolo dell'estradiolo nella regolazione della pressione arteriosa è confermato dal fatto che la sua somministrazione a dosi fisiologiche, in post-menopausa, migliora il profilo pressorio⁶⁵. Il contributo degli estrogeni nel controllo della pressione arteriosa, durante la vita fertile, si esplica a vario livello e attraverso molteplici meccanismi. A livello vascolare, l'estradiolo favorisce la *compliance* vascolare, inducendo la sintesi di ossido nitrico (o monossido d'azoto, NO) attraverso la NO-sintasi e la sua liberazione a livello endoteliale⁶⁶. Nella cellula muscolare vascolare modifica la risposta allo ione calcio, favorendo la vasodilatazione⁶⁷. Con la privazione estrogenica, il tono vascolare cambia e si riduce, nel tempo, la *compliance* vascolare⁶⁸. Alcuni studi dimostrano, infatti, la diminuzione della dilatazione endotelio-mediata già dalla peri-menopausa⁶⁹. L'estradiolo è anche coinvolto nella regolazione ormonale della pressione arteriosa, modulando i livelli di renina e dei peptidi natriuretici cardiaci⁷⁰. Il coinvolgimento dell'estradiolo nella regolazione del tono vascolare e della pressione arteriosa è tale per cui la sua carenza determina un aumento dei valori pressori.

Altre componenti legate alla menopausa si sommano agli effetti diretti e mediati della carenza estrogenica. Per esempio, la sintomatologia vasomotoria, la cui severità si associa a più elevati valori pressori, alla diminuzione della risposta vascolare, alla dilatazione endotelio mediata e a un aumentato rischio di sviluppare eventi coronarici^{65,71}. Perciò le vampate di calore rappresentano un vero e proprio fattore di rischio nelle pazienti ipertese e, in generale, un fattore di rischio per coronaropatia⁷², rendendo pertanto necessario il loro trattamento.

Oltre al calo degli estrogeni, che comunque rappresenta il maggior fattore di rischio metabolico, altri fattori di rischio sono la diminuzione della globulina legante gli ormoni sessuali (*sex hormone binding globulin*, SHBG) e l'aumento dei livelli di androgeni, in particolare testosterone libero⁷³⁻⁷⁵.

A questi fattori di rischio metabolico-ormonali sistemici si aggiunge, in alcune donne, la componente ambientale (per esempio, stress lavoro correlato)⁶ e psichica (ansia e depressione), che talvolta si accompagna alla menopausa (soprattutto nel periodo peri-menopausale, durante il quale le donne sono più a rischio) e che risulta essere un fattore di rischio cardiovascolare in entrambi i sessi⁷⁶⁻⁷⁷.

CONCLUSIONE

La valutazione e la caratterizzazione del rischio CV nella donna, oltre alla considerazione dei fattori di rischio classici di malattia, non dovrebbe prescindere dal considerare aspetti specifici del genere femminile. Disendocrinopatie, come la PCOS, e alcune patologie che si sviluppano in gravidanza possono quindi rappresentare marcatori precoci di MCV futura, consentendo l'identificazione delle donne a rischio e l'allestimento tempestivo di strategie preventive e/o terapeutiche, con un evidente vantaggio in termini di prevenzione e ottimizzazione dei costi socio-sanitari.

Bibliografia

1. Bucholz EM, Butala NM, Rathore SS, et al. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2014; 130: 757-67.
2. Wenger NK. Coronary heart disease in women: evolving knowledge is dramatically changing clinical care. In: Julian DJ, Wenger NK (eds). *Women and heart disease*. London: Martin Dunitz, 1997; 21-38.
3. Rossouw JE. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 550-7.
4. Hasdai D, Porter A, Rosangren A, et al. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1466-9.
5. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, et al. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 538-49.
6. Maffei S, Vassalle C, ARS Toscana. La salute di genere in Toscana. Documenti dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana 2013; 74: 201-4.

7. www.iss.it/site/mortalita
8. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Comparison of the sex-specific associations between systolic blood pressure and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of 124 cohort studies, including 1.2 million individuals. *Stroke* 2013; 44: 2394-401.
9. Mosca L, Mochari H, Christian A, et al. A National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health. *Circulation* 2006; 113: 525-34.
10. van der Weijden T, van Steenkiste B, Stoffers HE, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in general practice: mismatch between cardiovascular risk and patients' risk perceptions. *Med Decis Making* 2007; 27: 754-61.
11. Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 136-43.
12. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33: 981-1030.
13. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
14. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2038-49.
15. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 30-41.
16. Talbot EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2414-21.
17. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, et al. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 495-500.
18. Alexander CJ, Tangchitnong EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2: 232-9.
19. Usadi RS, Legro RS. Reproductive impact of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 505-11.
20. Wenger NK. Recognizing pregnancy-associated cardiovascular risk factors. *Am Cardiol* 2014; 113: 406-9.
21. Clifton VL, Stark MJ, Osei-Kumah A, et al. Review: The feto-placental unit, pregnancy pathology and impact on long term maternal health. *Placenta* 2012; 33: S37-41.
22. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 1668-9.
23. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ* 2009; 181: 371-6.
24. Freire CM, Barbosa FB, de Almeida MC, et al. Previous gestational diabetes is independently associated with increased carotid intima media thickness, similarly to metabolic syndrome a case control study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 31: 11-59.
25. Guzmán-Gutiérrez E, Abarzúa F, Belmar C, et al. Functional link between adenosine and insulin: a hypothesis for fetoplacental vascular endothelial dysfunction in gestational diabetes. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 750-62.
26. Roca-Rodríguez MM, López-Tinoco C, Murri M, et al. Postpartum development of endothelial dysfunction and oxidative stress markers

- in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 503-9.
27. Rao R, Sen S, Han B, et al. Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. *Adv Exp Med Biol* 2014; 814: 69-75.
28. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, et al. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3983-8.
29. Zajdenverg L, Rodacki M, Polo Faria J, et al. Precocious markers of cardiovascular risk and vascular damage in apparently healthy women with previous gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 63.
30. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One* 2014; 9: 1-20.
31. Marín R, Gorostidi M, Portal CG, et al. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 199-209.
32. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation* 2012; 125: 1367-80.
33. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 918-30.
34. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 961-70.
35. Rao R, Sen S, Han B, et al. Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. *Adv Exp Med Biol* 2014; 814: 69-75.
36. Yinon Y, Kingdom JC, Odutayo A, et al. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. *Circulation* 2010; 122: 1846-53.
37. Stevens DU, Al-Nasiry S, Fajta MM, et al. Cardiovascular and thrombotic risk of decidual vasculopathy in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 545.e1-e6.
38. Staff AC, Johnsen GM, Dechend R, et al. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors. *J Reprod Immunol* 2014; 101-102: 120-26.
39. Charlton F, Tooher J, Rye KA. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2014; 23: 203-12.
40. Banerjee M, Cruickshank JK. Pregnancy as the prodrome to vascular dysfunction and cardiovascular risk. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 596-603.
41. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G. An association between preterm delivery and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 368.e1-8.
42. Robbins CL, Hutchings Y, Dietz PM, et al. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 285-97.
43. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, et al. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and foetal growth. *Circulation* 2011; 124: 2839-46.
44. King TF, Bergin DA, Kent EM, et al. Endothelial progenitor cells in mothers of low-birthweight infants: a link between defective placental vascularization and increased cardiovascular risk? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E33-9.
45. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, et al. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Hypertension* 2012; 60: 437-43.
46. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Spontaneous loss of early pregnancy and risk of ischaemic heart disease in later life: retrospective cohort study. *BMJ* 2003; 326: 423-4.
47. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, et al. Recurrent pregnancy loss: a risk factor for long-term maternal atherosclerotic morbidity? *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 414.e1-11.
48. Parker DR, Lu B, Sands-Lincoln M. Risk of cardiovascular disease among postmenopausal women with prior pregnancy loss: the women's health initiative. *Ann Fam Med* 2014; 12: 302-9.
49. Oliver-Williams CT, Heydon EE, Smith GC, et al. Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2013; 99: 1636-44.
50. Ranthe MF, Andersen EA, Wohlfahrt J, et al. Pregnancy loss and later risk of atherosclerotic disease. *Circulation* 2013; 127: 1775-82.
51. Dempsey MA, Flood K, Burke N, et al. Platelet function in patients with a history of unexplained recurrent miscarriage who subsequently miscarry again. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 188: 61-5.
52. Palmsten K, Buka SL, Michels KB. Maternal pregnancy-related hypertension and risk for hypertension in offspring later in life. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 858-64.
53. Bukowski R, Davis KE, Wilson PW. Delivery of a small for gestational age infant and greater maternal risk of ischemic heart disease. *PLoS One* 2012; 7: e33047.
54. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.
55. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65: 161-6.
56. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2012; 19: 1081-7.
57. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2366-73.
58. Bittner V. Lipoprotein abnormalities related to women's health. *Am J Cardiol* 2002; 90: 77-84.
59. Kolovou GD, Kolovou V, Kostakou PM, et al. Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart disease. *Curr Med Chem* 2014; 21: 3455-65.
60. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 426-34.
61. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F, et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 9: 12-61.
62. Vassalle C, Mercuri A, Maffei S. Oxidative status and cardiovascular risk in women: Keeping pink at heart. *World J Cardiol* 2009; 1: 26-30.
63. Staessen JA, Celis H, Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 587-92.
64. Mercurio G, Longu G, Zoncu S, et al. Impaired forearm blood flow and vasodilator reserve in healthy postmenopausal women. *Am Heart J* 1999; 137: 692-7.
65. Gerber LM, Sievert LL, Warren K, et al. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007; 14: 308-15.
66. Khalil RA. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 1627-42.
67. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials* 2012; 7: 47-70.

68. Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL, et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4692-700.
69. Mercuro G, Longu G, Zoncu S, et al. Impaired forearm blood flow and vasodilator reserve in healthy postmenopausal women. *Am Heart J* 1999; 137: 692-7.
70. Maffei S, Del Ry S, Prontera C, et al. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 447-53.
71. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011; 18: 146-51.
72. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1199-206.
73. Goto A, Chen BH, Song Y, et al. Age, body mass, usage of exogenous estrogen, and lifestyle factors in relation to circulating sex hormone-binding globulin concentrations in postmenopausal women. *Clin Chem* 2014; 60: 174-85.
74. Maturana MA, Breda V, Francisco Lhullier F, et al. Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women. *Metabolism* 2008; 57: 961-5.
75. Karim R, Stanczyk FZ, Brinton RD, et al. Association of endogenous sex hormones with adipokines and ghrelin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 508-15.
76. Green SM, Key BL, McCabe RE. Cognitive-behavioral, behavioral, and mindfulness-based therapies for menopausal depression: a review. *Maturitas* 2015; 80: 37-47.
77. Möller-Leimkühler AM. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9: 71-83.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Silvia Maffei
 Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio"
 Area della Ricerca
 Consiglio Nazionale delle Ricerche
 Via Moruzzi 1
 56124 Pisa
 Tel.: 0503152216
 E-mail: silvia.maffei@ftgm.it

Angina microvascolare primaria: fisiopatologia e diagnosi

Primary microvascular angina: pathophysiology and diagnosis

Giulia My

*Unità Operativa di Malattie Cardiovascolari 1 Universitaria
Dipartimento Cardiotoracico e Vascolare, Pisa*

Abstract

Gli studi condotti da Gould e Lipscomb nel 1974 hanno descritto gli effetti provocati da una stenosi epicardica sul flusso coronarico. Da allora, il concetto di stenosi è stato assimilato a quello di ischemia e la diffusione dell'angioplastica coronarica è diventata capillare. Tuttavia, il mondo della cardiologia si è trovato a fare i conti con i casi di angina "a coronarie indenni" e con quelli di "angina persistente", cioè di angina che persiste nonostante la procedura di angioplastica coronarica sia stata condotta "con successo". Alcuni di questi casi sottendono una disfunzione primitiva del microcircolo coronarico, le cui cause sembrano essere molteplici. La diagnosi di questo quadro è uno dei problemi che maggiormente impegna il cardiologo, che si trova a fare i conti con il paziente con angina da sforzo: esistono, infatti, numerose metodiche diagnostiche a disposizione, per lo più poco conosciute e diffuse. Peraltro, bisogna sempre ricordare che l'angina da sforzo può essere la manifestazione clinica di diversi meccanismi patogenetici che sottendono l'ischemia e che talvolta possono anche coesistere.

Parole chiave: angina microvascolare; disfunzione microvascolare; spasmo; riserva di flusso coronarica; disfunzione diastolica; acetilcolina.

In 1974, Gould and Lipscomb described the effects of progressive coronary artery narrowing on coronary blood flow. The concept of "critical coronary stenosis" was transmuted into "ischemia-causing stenosis" and percutaneous coronary angioplasty became a widespread therapeutic tool. However, many patients with angina pectoris do not have visible coronary atherosclerosis at angiography and in some patients treated by percutaneous coronary revascularization, myocardial ischemia persists despite stenosis removal. Some of these cases can be explained by a primary microvascular dysfunction, that appears to have multiple causes. The diagnosis of microvascular dysfunction is a critical problem due to the wide availability of diagnostic tools, that are poorly known. However, we must always remember that the effort angina may be the clinical manifestation of different pathogenetic mechanisms underlying ischemia and that sometimes can also coexist.

Key words: microvascular angina; microvascular dysfunction; spasm; coronary flow reserve; diastolic impairment; acetylcholine.

Nel 1974, Gould e Lipscomb descrissero gli effetti provocati da una stenosi epicardica sul flusso coronarico. Essi trovarono che una riduzione del 50% del diametro vasale avrebbe ridotto il flusso in condizioni di massima vasodilatazione e che una stenosi dell'85% avrebbe compromesso anche il flusso a riposo¹. Questa evidenza, ottenuta in laboratorio sul cane, fu trapiantata nella realtà clinica, definendo "significative" le stenosi maggiori del 50% e "critiche" quelle maggiori dell'85%. Ben presto si fece strada il concetto che legava in maniera indissolubile una stenosi critica all'ischemia, portando

alla diffusione dell'angioplastica e all'illusione di poter rimuovere in una sola mossa placca, angina e ischemia. Tuttavia, gli entusiasmi iniziali hanno conosciuto un notevole cambio di rotta quando nella realtà clinica ci si è trovati di fronte ai casi di angina "a coronarie indenni" e a quelli di "angina persistente" dopo rivascolarizzazione coronarica. Peraltro, numerosi studi clinici hanno dimostrato che tra stenosi, angina e ischemia non vi era un rapporto né sufficiente né necessario.

Uno degli studi più emblematici in questo senso è stato quello pubblicato nel 2010 nel *New England*

Journal of Medicine da Patel², in cui sono state valutate le coronarografie di circa 400.000 pazienti consecutivi con angina da sforzo, precedentemente sottoposti a test provocativo. In questo studio, Patel ha dimostrato la totale assenza di correlazione tra sintomi, ischemia e severità della coronaropatia.

La Società Europea di Cardiologia (ESC) ha pubblicato nel 2013 le nuove linee guida sulla cardiopatia ischemica cronica. Le grandi novità sembravano legate all'introduzione, in termini di entità clinica e di meccanismo patogenetico alla base dell'angina cronica, della disfunzione microvascolare. In realtà, l'iter diagnostico proposto dalle linee guida è ancora tradizionalmente basato sulla probabilità pretest di coronaropatia (non di ischemia), basandosi sulla quale il paziente può essere indirizzato verso un test provocativo (test ergometrico, ecocardiogramma o scintigrafia da stress o da sforzo o risonanza magnetica nucleare da stress) o verso un test non invasivo di *imaging*, come la tomografia assiale computerizzata (TAC) coronarica³. Però, la sensibilità dei test di ischemia è correlata, di fatto, all'effettiva presenza di stenosi significative epicardiche all'angiografia, e non alla loro capacità di intercettare l'ischemia miocardica.

Eventuali valutazioni diagnostiche per la ricerca della disfunzione microvascolare, infatti, vengono consigliate come esami di classe IIa o IIb, con livello di evidenza C, solo in caso di assenza di coronaropatia ostruttiva.

DEFINIZIONE E STORIA

Per disfunzione microvascolare s'intende, genericamente, l'incapacità del microcircolo coronarico di adeguare le resistenze ai fabbisogni metabolici, nel senso sia di un aumento paradossale delle resistenze in risposta a una ridotta pressione di perfusione, sia di un'inadeguata vasodilatazione del microcircolo coronarico a determinati stimoli.

Di disfunzione microvascolare si iniziò a parlare nel 1967: precedentemente agli studi condotti da Gould, quando Likoff descrisse 15 casi di donne, di età compresa tra 30 e 53 anni, che lamentavano angina da

sforzo e presentavano alterazioni elettrocardiografiche (ECG) basali, che si accentuavano con lo sforzo, ma avevano coronarie angiograficamente indenni e angina persistente, nonostante la terapia medica⁴.

Nel 1973 Kemp introdusse il concetto di "sindrome X" per indicare quei pazienti con angina da sforzo, che presentavano sottoslivellamento del tratto ST all'ECG da sforzo e che avevano coronarie indenni all'indagine coronarografica⁵.

Il termine "sindrome X" è stato in seguito abbandonato, sia perché escludeva pazienti con concomitanti patologie cardiache (cardiomiopatia ipertrofica, coronaropatia ostruttiva eccetera), sia perché nella definizione venivano inclusi anche quadri clinici che sottendevano diversi meccanismi eziopatologici, tra cui lo spasmo epicardico e la presenza di ponti muscolari. Inoltre, nei vari studi condotti, il termine "sindrome X" aveva conosciuto diverse definizioni, causando numerosi *bias* di selezione dei pazienti, che la rendevano di fatto un'entità clinica molto disomogenea.

Soltanto nel 1988 si è iniziato a parlare di angina microvascolare⁶.

EZIOPATOGENESI E CLINICA

Esistono due forme eziopatogenetiche di angina microvascolare, una definita "primaria o primitiva", in cui l'angina microvascolare appare legata alla disfunzione del microcircolo coronarico, l'altra "secondaria", in cui l'angina è legata alla presenza di malattie specifiche, come la cardiomiopatia ipertrofica⁶.

Un'altra classificazione, che si basa sulle manifestazioni cliniche, consente di identificare una forma stabile o cronica e una forma instabile o acuta⁷. A tal proposito vale la pena ricordare che il termine "stabile" è fuorviante, visto che un paziente può rientrare in una delle due categorie in tempi diversi della sua storia clinica.

La cardiopatia ischemica è una sindrome clinica molto complessa e multifattoriale, che però è sempre caratterizzata dall'ischemia miocardica, ovvero lo squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno (O₂), che può dipendere da:

- una ridotta disponibilità dell'O₂ (anemia);
- una riduzione del flusso coronarico, legata alla presenza di una stenosi ostruttiva;
- uno spasmo coronarico epicardico;
- la presenza di un ponte miocardico;
- un aumento delle resistenze microvascolari⁸.

In condizioni normali, a un'aumentata richiesta metabolica da parte del miocardio, la circolazione coronarica risponde facendo ricorso alla riserva vasodilatatoria, che consente un incremento di flusso pari a circa 4-6 volte rispetto a quello basale⁹. La riserva coronarica può essere ridotta, anche in assenza di stenosi dei vasi epicardici, a causa della disfunzione del microcircolo.

Le resistenze coronariche dipendono dalle forze di pressione e decompressione extracoronarica legate ai movimenti di sistole e diastole del cuore, dalla regolazione metabolica, dal tono vascolare, a sua volta dipendente dai fattori endoteliali e neuroumorali.

Il microcircolo costituisce il 95% dell'intero circolo coronarico, rappresentato da arteriole e prearteriole, cioè da tutti quei vasi che non possiamo apprezzare all'angiografia coronarica¹⁰.

Il circolo arterioso coronarico, infatti, è diviso in tre compartimenti organizzati in serie:

- i vasi epicardici, di dimensioni comprese fra 500 micrometri (µm) e 5 millimetri (mm), che possiedono funzione elastica di capacitanza, caratterizzati da bassa resistenza al flusso ematico. Durante la sistole, le arterie epicardiche accumulano energia elastica, che viene poi trasformata in energia cinetica all'inizio della diastole, contribuendo alla riapertura dei vasi che erano stati spremuti durante la sistole¹¹;
- le prearteriole, di dimensioni di circa 100-500 µm, responsabili del 30% della resistenza coronarica totale. Esse sono in grado di mantenere la pressione di perfusione in un *range* di normalità, anche a fronte di cambi di flusso e pressione negli altri distretti del circolo coronarico; nel loro tratto più prossimale risultano essere più sensibili alle variazioni di flusso, in maniera direttamente proporzionale, mentre distalmente appaiono più sensibili ai cambi di pressione, in maniera inversamente proporzionale¹²;

- le arteriole, infine, con un diametro inferiore ai 100 µm, sono responsabili da sole del 40% della resistenza coronarica totale e sono la sede della regolazione metabolica: il loro tono dipende, cioè, dalle sostanze prodotte dal metabolismo miocardico¹³.

La disfunzione microvascolare si manifesta solitamente attraverso un aumento delle resistenze del microcircolo coronarico in risposta a determinati stimoli. Questo meccanismo può sottendere un'insufficiente vasodilatazione oppure un'esagerata vasocostrizione dei vasi di resistenza, compromettendo, di fatto, la capacità del circolo coronarico di adeguare l'offerta alla domanda del miocardio.

In questi pazienti la malattia può coinvolgere, quindi, diversi sistemi:

- il sistema della vasodilatazione endotelio-indipendente, ossia la risposta a stimoli che agiscono rilasciando direttamente le cellule muscolari lisce della media delle arterie di resistenza, come l'adenosina¹⁴;
- il sistema della vasodilatazione endotelio-dipendente, ossia la risposta a stimoli che agiscono determinando il rilascio di sostanze vasodilatanti, in primo luogo l'ossido nitrico (o monossido d'azoto, NO), da parte dell'endotelio, come l'acetilcolina (ACh)¹⁴;
- un'accentuata risposta vasocostrittrice del microcircolo coronarico, non mediata dall'adenosina né dall'ACh, indicata dalla significativa riduzione di calibro dei vasi di resistenza in risposta a determinati stimoli¹⁵.

L'effetto dell'ACh, in condizioni normali, è mediato dai recettori muscarinici delle cellule endoteliali, che – mediante il sistema calcio-calmodulina – attivano l'NO-sintasi, aumentando i livelli intracellulari di NO. In presenza di disfunzione endoteliale, invece, l'ACh si lega direttamente ai recettori muscarinici M3 sulla superficie delle cellule muscolari lisce, stimolando l'ingresso di calcio e determinando vasocostrizione.

L'adenosina lega i recettori A2a delle cellule muscolari lisce dei vasi, attivando l'adenilatociclastasi, che aumenta i livelli di adenosina monofosfato ciclico (cAMP), impiegati nell'attivazione di un enzima chinasi, che inibisce l'ingresso intracellulare dello ione

calcio e attiva l'NO-sintasi, aumentando i livelli di NO e promuovendo la vasodilatazione.

L'NO così prodotto promuove la vasodilatazione, sia in maniera diretta sia attivando il sistema delle chinasi¹⁶.

La dimostrazione (elettrica, meccanica, perfusiva) dell'ischemia miocardica nella disfunzione microvascolare è resa difficoltosa anche dalla diversa distribuzione dell'ischemia in questi pazienti.

Infatti, mentre nei pazienti con stenosi epicardica significativa, solitamente, la regione miocardica perfusa dal vaso malato è colpita in maniera omogenea dall'ischemia ed è sufficientemente ampia da causare un'alterazione della perfusione e cinetica regionale, la disfunzione del microcircolo ha una distribuzione parcellare, per cui le aree ischemiche sono inframmezzate ad aree di tessuto normale o ipercontrattile, rendendo difficoltoso il riscontro di aree francamente ipoperfuse o discinetiche alle indagini di *imaging*¹⁷.

Le cause, quindi, sono molteplici e la loro interazione è poco chiara nello scatenare ischemia e angina. Bisogna tenere presenti numerosi elementi patogenetici: i comuni fattori di rischio (fumo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia), in grado di causare disfunzione endoteliale e microcircolatoria¹⁸; l'esistenza di una disfunzione autonoma¹⁹ (che si manifesta con un'aumentata risposta cronotropa e inotropica allo sforzo); un'alterata percezione del dolore a stimoli cardiaci abitualmente innocui, che appare anche legato a un deficit di estrogeni (che giustificerebbe anche la maggiore prevalenza nel sesso femminile post-menopausale); un aumentato stato di infiammazione subclinica (come dimostrato da un aumento della proteina C reattiva circolante²⁰ e da una aumentata prevalenza di insulino-resistenza²¹).

DIAGNOSI

La diagnosi dell'angina microvascolare resta ancora un problema da risolvere: si è, infatti, fermi a una diagnosi di esclusione, mentre sarebbe opportuno poter conseguire una diagnosi "attiva", cioè diretta.

Il paziente affetto da angina da sforzo microvascolare è difficilmente distinguibile, sulla base della

sola anamnesi, dal paziente con angina da sforzo di altra natura, tuttavia l'angina microvascolare presenta talvolta caratteri di atipicità, in particolare una durata prolungata del dolore dopo l'interruzione dello sforzo o la lenta e/o incompleta risposta ai nitrati sublinguali. L'esame obiettivo, l'ECG e l'ecocardiogramma a riposo possono non mostrare alterazioni e, solitamente, nella pratica clinica, si ricorre ai test provocativi.

Sulla scorta di quanto detto fino a ora, dunque, elementi a favore della diagnosi potrebbero essere il riscontro di angina e criteri ECG durante un test ergometrico, associati però a una persistenza dei sintomi e a un mancato miglioramento delle alterazioni ST dopo lo sforzo; un'altra circostanza che può farci pensare a un'origine microvascolare dell'angina è la positività per dolore e alterazioni ST durante un test di *imaging*, in assenza di alterazioni regionali della cinesi. In realtà, queste ultime possono anche manifestarsi, qualora la disfunzione microvascolare coesista con una coronaropatia significativa, quindi un risultato positivo può essere fuorviante.

Per le stesse ragioni, la coronarografia, a cui il paziente viene routinariamente sottoposto per sintomi e/o test di ischemia positivi, può mostrare un albero coronarografico indenne da lesioni angiograficamente significative, oppure può mostrare coronaropatia, anche significativa, non necessariamente responsabile della sintomatologia riferita.

Sono stati proposti numerosi metodi di indagine dello stato funzionale del microcircolo, ma la sua valutazione resta ad oggi prettamente indiretta. La diagnosi è resa difficoltosa anche dalla distribuzione segmentaria della malattia e dalla stretta dipendenza fisiologica del circolo coronarico da numerosi fattori. I metodi per la valutazione del microcircolo, tuttavia, sono complessi, indaginosi, spesso invasivi o semplicemente poco conosciuti.

Il metodo non invasivo oggi più utilizzato per lo studio del microcircolo è la misurazione della riserva di flusso coronarica (CFR) mediante ecocolorDoppler transtoracico. Mediante questo esame è possibile misurare la velocità intracoronarica del flusso diastolico, in condizioni basali e dopo somministrazione di una sostanza vasodilatante (adenosina o dipiridamolo),

così da ottenere una misura indiretta delle variazioni di flusso. Un rapporto tra le velocità dopo stimolo e a riposo minore di 2,5 è considerato diagnostico di disfunzione coronarica microvascolare²²⁻²³.

I vantaggi di questa metodica sono da ricercare nella sua disponibilità, ripetibilità e non invasività.

I limiti della metodica sono considerati la finestra acustica del paziente e la possibilità di indagare, nella maggior parte dei casi, la CFR di un unico vaso coronarico, cioè l'arteria interventricolare anteriore (IVA); inoltre richiede una buona esperienza dell'operatore.

L'ecocardiografia con mezzo di contrasto si avvale dell'uso di microbolle, che permettono di osservare la distribuzione del flusso miocardico. Pertanto, le regioni miocardiche con un microcircolo disfunzionante o danneggiato appariranno completamente o parzialmente non opacizzate. I dati ottenuti nel calcolo della riserva di flusso coronarica con questa metodica correlano bene con i dati ottenuti con l'ecocardiogramma transtoracico²⁴. Si tratta di una metodica *user-friendly* e a basso costo. Il suo uso è stato limitato da alcuni rari, ma gravi casi di eventi maggiori insorti dopo la somministrazione delle microbolle, che avevano portato addirittura alla sospensione dell'uso del contrasto fino al 2008²⁵.

Storicamente, il metodo più affidabile per la valutazione della riserva coronarica è considerata la flussimetria Doppler intracoronarica²⁶, che consente di misurare la velocità del sangue prima e dopo stimolo iperemico e, quindi, di fornire una stima indiretta del flusso coronarico.

Con qualsiasi metodo sia misurata, una diminuzione della CFR può essere causata da una stenosi delle arterie epicardiche o da una disfunzione del microcircolo, in maniera indistinguibile, per cui è una valutazione che manca di specificità²⁷.

Per la valutazione del microcircolo coronarico state proposte tecniche alternative, come la misurazione contemporanea delle resistenze coronariche o il *myocardial blush grade*²⁸, che è una quantizzazione dell'opacizzazione del tessuto miocardico eseguibile durante angiografia coronarica, oppure tecniche che, pur non essendo in grado di fornire dati quantitativi di flusso coronarico, possono essere utili a scopo com-

parativo, come il *thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) frame count*²⁹.

La tomografia a emissione di positroni (PET), grazie all'utilizzo di metaboliti marcati, è capace di quantizzare il flusso miocardico regionale, in condizioni basali e dopo vasodilatazione, e di valutare la perfusione miocardica e la contrattilità regionale e globale³⁰. Tuttavia, non permette di distinguere la coronaropatia dalla disfunzione coronarica microvascolare e presenta i limiti legati all'esposizione alle radiazioni, agli alti costi e alla bassa reperibilità.

Anche la risonanza magnetica con gadolinio fornisce numerose informazioni anatomiche e funzionali: è, infatti, in grado di valutare il flusso coronarico basale e dopo induzione di iperemia, la funzione miocardica globale e regionale, la morfologia del cuore, i difetti di perfusione e l'eventuale coronaropatia esistente³¹.

In definitiva, le metodiche che meglio consentono di studiare il microcircolo sono quelle invasive, con tutti i limiti che ne conseguono. Una grande speranza è riposta nelle potenzialità della risonanza magnetica, unica tecnica in grado di indagare contemporaneamente il microcircolo e il macrocircolo, ma gli entusiasmi sono controbalanciati dalla bassa disponibilità e dagli alti costi della metodica. Un buon compromesso potrebbe essere rappresentato dall'espansione dell'uso del contrasto in ecocardiografia, largamente disponibile, a basso costo e di semplice esecuzione. Tuttavia, sono ancora necessari studi per validare la sicurezza del contrasto e l'affidabilità dei dati ottenuti. La misurazione della CFR all'ecocardiogramma transtoracico sarebbe un'eccellente soluzione, se non presentasse i numerosi limiti di cui abbiamo parlato.

Speranze

Le varie metodiche diagnostiche fino a ora descritte prevedono generalmente l'utilizzo dell'adenosina o del dipiridamolo per testare la riserva di vasodilatazione endotelio-indipendente del microcircolo. Le linee guida³, però, non parlano solo di adenosina, ma anche di acetilcolina, sostanza mediante la quale è possibile indagare la componente endotelio-dipendente della vasomotricità.

Come abbiamo visto, infatti, l'Ach è una sostanza vasodilatante in condizioni normali, ma in grado di causare vasocostrizione in condizioni di disfunzione endoteliale¹⁶.

Una speranza per il futuro risiede probabilmente nell'utilizzo diagnostico routinario dell'Ach.

Un esempio importante è rappresentato dallo studio di Arrebola-Moreno, nel quale sono state analizzate 548 coronarografie consecutive di pazienti con angina da sforzo: dei 138 pazienti che avevano un albero coronarico indenne da lesioni angiograficamente significative, 50 sono stati arruolati per lo studio in esame. Di questi, 32 avevano un test di ischemia positivo. Nel corso della coronarografia diagnostica, ai pazienti in studio venivano somministrate per via intracoronarica dosi crescenti di Ach (2, 20, 100 e 200 µg) in arteria discendente anteriore, eventualmente seguite dall'iniezione di 80 µg in 3 minuti in coronaria destra. Nello studio, l'eventuale ischemia è stata ricercata in termini di sintomi, alterazioni ECG, modificazioni ecocardiografiche e alterazione dei *marker* di necrosi (troponina ad alta sensibilità). In tutto, 31 pazienti hanno presentato vasospasmo, di cui 21 spasmo epicardico (4 pazienti senza dolore) e 14 pazienti spasmo microvascolare³².

Questo studio ha dimostrato per la prima volta, in maniera sistematica, come lo spasmo, non limitato ai vasi epicardici, ma associato o interessante esclusivamente il microcircolo, si associ all'evidenza ecocardiografica di ischemia. La novità è legata non tanto all'utilizzo del monitoraggio ecocardiografico, quanto alla valutazione della funzione diastolica, che si compromette più precocemente e per ischemia di minore estensione rispetto a quella sistolica, e che correla lo spasmo microvascolare con i sintomi e le alterazioni elettrocardiografiche. Inoltre, da questo studio si evince l'importanza del sintomo anginoso, che più spesso si associa a modificazioni della funzione diastolica e a rialzo della troponina ad alta sensibilità, anche in assenza di alterazioni ECG.

PROGNOSI

La prognosi delle sindromi caratterizzate da ischemia miocardica e coronarie angiograficamente indenni

è stata considerata in passato migliore rispetto ai portatori di stenosi epicardiche. Tuttavia, in letteratura sono state riportate esperienze, come quella di Jespersen³³, che attribuiscono alla disfunzione microcircolatoria un peso prognostico negativo indipendente. In particolare, la persistenza dei sintomi anginosi, anche in assenza di aterosclerosi coronarica, è in grado di influire negativamente sulla prognosi, essendo essa *marker* di futuri eventi cardiovascolari maggiori e di riospedalizzazioni. La prognosi peggiora, inoltre, all'aumentare dell'estensione dei difetti di perfusione e in presenza di evidenti difetti regionali della funzione ventricolare sinistra.

CONCLUSIONI

La valutazione del paziente con angina da sforzo, fino a oggi, è stata fondata sulla ricerca e il trattamento delle stenosi epicardiche. Inoltre, la stragrande maggioranza degli studi clinici finalizzati allo studio della disfunzione del microcircolo coronarico è stata condotta su pazienti con coronarie angiograficamente indenni.

Nuove evidenze devono, invece, stimolare a valutare la cardiopatia ischemica nella sua complessità, tenendo sempre presente che le due realtà, coronaropatia epicardica e disfunzione microvascolare, possono coesistere e che la stenosi, anche se anatomicamente "critica", può non essere la causa unica o funzionalmente predominante della sindrome ischemica.

La cardiopatia ischemica è una sindrome clinica a patogenesi multifattoriale, non solo in pazienti diversi, ma anche nello stesso paziente in momenti diversi della sua storia naturale. Il compito più difficile del cardiologo è identificare di volta in volta la patogenesi prevalente dell'ischemia, per poter istituire il trattamento più idoneo.

Bibliografia

1. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974; 34(1): 48-55.
2. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362(10): 886-95.

3. Task Force Members; Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003.
4. Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967; 276(19): 1063-6.
5. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32(3): 375-6.
6. Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61(15): 1338-43.
7. Lamendola P, Di Franco A, Tarzia P, et al. In tema di disfunzione del microcircolo coronarico. *Recenti Prog Med* 2011; 102: 329-37.
8. Crea F, Camici PG, De Caterina R, et al. Chronic ischaemic heart disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys W (eds). *The ESC Textbook of cardiovascular Medicine* (2 ed.). Oxford (UK): Oxford University Press, 2009.
9. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008; 88(3): 1009-86.
10. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830-40.
11. Crea F, Lanza GA, Camici PG. *Coronary microvascular dysfunction*. Springer Verlag, 2014.
12. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(1): 48-62.
13. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 1990; 66: 860-6.
14. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, et al. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997; 18(1): 60-8.
15. Clarke JG, Davies GJ, Kerwin R, et al. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet* 1987; 1: 1057-9.
16. Cicchitti FRV, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *J Am Coll Cardiol Int* 2014; 7(5): 453-63.
17. Lanza GA, Crea F. Myocardial ischemia by a significant coronary stenosis (A) or by CMVD (B). *Circulation* 2010; 121: 2317-25.
18. Sestito A, Lanza GA, Di Monaco A, et al. Relation between cardiovascular risk factors and coronary microvascular dysfunction in cardiac syndrome X. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011; 12: 322-7.
19. Lanza GA, Giordano AG, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [¹²³I] metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997; 96: 821-6.
20. Lanza GA, Sestito A, Cammarota G, et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2004; 94: 40-4.
21. Dean JD, Jones CJ, Hutchison SJ, et al. Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X"). *Lancet* 1991; 337: 456-7.
22. Meimoun P, Sayah S, Tcheuffa JC, et al. Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1220-8.
23. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1251-9.
24. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: a 25-year retrospective. *Circulation* 2008; 118: 291-308.
25. Exuzides A, Main ML, Colby C, et al. A retrospective comparison of mortality in critically ill hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2010; 3: 578-85.
26. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992; 85: 1899-911.
27. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2825-32.
28. Yamamoto K, Ito H, Iwakura K, et al. Two different coronary blood flow velocity patterns in thrombolysis in myocardial infarction flow grade 2 in acute myocardial infarction: insight into mechanisms of microvascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1755-60.
29. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
30. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1639-53.
31. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8): 1630-8.
32. Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, et al. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2014; 236(1): 207-14.
33. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Europ Heart J* 2012; 33: 734-44.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giulia My
 UO Malattie Cardiovascolari 1 Universitaria
 Dipartimento Cardiotoracico e Vascolare
 Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
 Via Paradisa, 2
 Pisa
 Tel.: 3204964136
 E-mail: giulia_my@yahoo.it

Miocarditi: aspetti gestionali critici in tema di diagnosi e terapia

Myocarditis: critical issues in diagnosis and therapy

Davide Stolfo¹, Marco Anzini¹, Marco Merlo¹, Gerardina Lardieri¹,
Andrea Perkan¹, Rossana Bussani², Bruno Pinamonti¹, Gianfranco Sinagra¹

¹Dipartimento Cardiovascolare e Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare,
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste.

²UCO di Anatomia e Istologia Patologica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste

Abstract

La miocardite è una malattia polimorfa caratterizzata da ampia variabilità di presentazione clinica e di evoluzione. I pazienti affetti da severa disfunzione ventricolare sinistra e aritmie ventricolari *life-threatening* all'esordio rappresentano una sfida importante per il cardiologo clinico.

Negli anni recenti, le moderne tecniche di *imaging* cardiovascolare e la possibilità di ottenere una completa valutazione molecolare del miocardio dopo biopsia endomiocardica hanno permesso di progredire notevolmente nella comprensione della fisiopatologia sottostante la malattia. Allo stesso tempo, numerosi registri monocentrici hanno fornito importanti informazioni sull'evoluzione a lungo termine e sulla prognosi delle miocarditi. Tuttavia, grande incertezza persiste, in particolare riguardo al *management* e alla gestione terapeutica dei pazienti affetti da miocardite.

Questa rassegna si pone l'obiettivo di fornire una revisione critica delle attuali evidenze disponibili in relazione al *management* di questa malattia polimorfa, con particolare riguardo a un approccio pratico e razionale al paziente.

Parole chiave: cardiomiopatia; miocardite; diagnosi; terapia.

Myocarditis is a polymorphic disease characterized by a wide heterogeneity in clinical presentation and evolution. Patients presenting with severe left ventricular dysfunction and life-threatening arrhythmias are a demanding challenge for the clinical cardiologist.

In recent years, modern techniques of cardiovascular imaging and the possibility to achieve an exhaustive molecular evaluation of the pathological myocardium through the endomyocardial biopsy have provided very valuable insights into the pathophysiology of this disease. At the same time, several clinical registries have examined its long-term evolution and prognosis. However, there is still large uncertainty mostly on practical issues in the management of patients with this polymorphic disease.

The present paper critically reviews current information for evidence-based management of myocarditis, proposing a rational and practical approach to this challenging topic.

Key words: cardiomyopathy; myocarditis; diagnosis; therapy.

La miocardite è una malattia infiammatoria del miocardio, la cui diagnosi si fonda su criteri istologici¹, immunologici e immunoistochimici². Se la definizione teorica di questa malattia è molto chiara e semplice, dal punto di vista pratico la miocardite è tuttavia estremamente polimorfa, caratterizzata da grande eterogeneità di presentazione clinica e variabilità di storia naturale. Per questo motivo, è ragionevole che

la sua gestione venga adeguata alle caratteristiche del singolo paziente, modulando l'impegno di risorse e l'aggressività delle scelte diagnostico-terapeutiche alla severità degli scenari clinici rappresentati.

Questa breve rassegna ripercorre le attuali certezze e controversie relative alla gestione della miocardite, tentando di offrire spunti e riflessioni utili per un approccio razionale a tale patologia.

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

Le potenziali cause di miocardite sono molteplici: infezioni (virali, batteriche, protozoarie), malattie autoimmuni, processi di ipersensibilità, stati ipercatecolaminergici, esposizione a sostanze esogene o ad agenti fisici³⁻⁵. Un'infezione virale costituisce la causa più frequente delle cosiddette "miocarditi idiopatiche", le quali tipicamente giungono all'osservazione clinica quando, tre o quattro settimane dopo l'infezione, il sistema immunitario ha ormai eliminato ogni traccia rilevabile del virus patogeno⁶.

La quantificazione del reale peso epidemiologico della miocardite è resa difficile dalla variabilità di presentazione clinica da un lato e dalla significativa disomogeneità degli studi disponibili dall'altro. Per esempio, dati epidemiologici stimano che la miocardite sia responsabile dello 0,5% delle ospedalizzazioni per causa cardiovascolare⁷, mentre dati autoptici ne hanno riscontrato l'evidenza istopatologica nel 5% dei soggetti, sebbene solo in un quarto di questi casi il decesso fosse attribuibile a questa patologia⁸. Quindi, sebbene appaia chiaro come la miocardite sia una malattia sottodiagnosticata, è evidente che il riscontro di flogosi miocardica necessita di opportuna contestualizzazione.

PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

L'espressività clinica manifesta della malattia può essere ricondotta a tre quadri principali:

- scompenso cardiaco di recente insorgenza (meno di 6 mesi) e di varia severità;
- aritmie, sia ipocinetiche sia ipercinetiche, sia sopraventricolari sia ventricolari;
- dolore toracico, simil-anginoso o pericarditico⁹.

Una quota rilevante può, tuttavia, decorrere in maniera del tutto asintomatica.

A questo proposito, il recente documento promosso dal Gruppo di Studio sulle Malattie del Miocardio e del Pericardio della Società Europea di Cardiologia

suggerisce come il sospetto clinico di miocardite debba essere posto una volta escluse altre potenziali cause della sindrome clinica (per esempio, cardiopatia ischemica, ipertensiva, valvolare, congenita eccetera)¹⁰.

In base alla modalità di presentazione, un possibile iniziale inquadramento del paziente affetto da sospetta o accertata miocardite può giovare, in particolare in termini di stratificazione prognostica precoce e conseguente approccio terapeutico o di supporto, della suddivisione in:

- sindromi cliniche maggiori ad alto rischio, quando la prognosi dipende ampiamente dalla risposta precoce alla terapia e dall'evoluzione dei parametri clinici e strumentali (per esempio, scompenso cardiaco severo di recente insorgenza o aritmie ventricolari maggiori);
- forme a basso rischio, tipicamente caratterizzate da una prognosi favorevole a lungo termine (per esempio, presentazione con dolore toracico, funzione ventricolare sinistra conservata e rapida risoluzione delle alterazioni strumentali)⁹.

Tuttavia, non sono rare modalità di esordio a rischio intermedio, che condividono aspetti di entrambe le sopracitate categorie, e per le quali risulta più complessa un'adeguata e certa caratterizzazione prognostica.

Esami di laboratorio

Segni di danno miocardico o di flogosi sistemica agli esami di laboratorio si osservano tipicamente nel contesto di sindromi miocarditiche che insorgono con dolore toracico e interessamento sierositico, generalmente accompagnate da un'evidente attivazione infiammatoria sistemica (febbre, rialzo degli indici di flogosi) e da un modesto rilascio troponinico¹¹⁻¹², mentre risultano spesso negativi in quadri di miocardite biotticamente accertata a esordio con scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare.

Le indagini sierologiche rivolte alla ricerca della risposta anticorpale antivirale possiedono una scarsa accuratezza diagnostica e, pertanto, su di esse non dovrebbero essere basate decisioni critiche nel corso

degli accertamenti per una sospetta miocardite¹³, a eccezione di casi in cui la sospetta miocardite s'inserisca in contesti circostanziati di autoimmunità sistemica (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide eccetera) o infezioni batteriche (borreliosi, rickettsiosi).

Elettrocardiografia

L'elettrocardiogramma può costituire un'importante fonte di informazioni nel sospetto clinico di miocardite. Sebbene spesso caratterizzato da alterazioni di per sé aspecifiche, raramente il tracciato appare normale. Il sopraslivellamento diffuso del tratto ST è tipico delle miocarditi che si presentano con dolore toracico pericarditico, mentre il riscontro di aritmie ipocinetiche può supportare il sospetto di infezioni da borrelia o rickettsia. Nell'ambito dello scompenso cardiaco di recente insorgenza, è frequente la discrepanza tra la severità del quadro clinico e la povertà delle alterazioni elettrocardiografiche (assenza di dilatazione atriale, assenza di alterazioni della conduzione intra-ventricolare), mentre il riscontro di bassi voltaggi può essere riferito all'edema interstiziale del miocardio infiammato. Infine, quadri specifici, come la miocardite a cellule giganti, possono presentare alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche, quali turbe avanzate della conduzione atrioventricolare e intraventricolare, associate ad aritmie ventricolari sostenute e iterative, spesso nell'ambito di una severa compromissione emodinamica rapidamente evolutiva¹⁴.

Ecocardiografia

L'ecocardiografia è una metodica altamente informativa per la definizione diagnostica e la gestione clinica del malato con miocardite sospetta o accertata. Nello scenario dello scompenso cardiaco di recente insorgenza, il quadro è tipicamente caratterizzato dal riscontro di ventricoli disfunzionanti, scarsamente rimodellati e dilatati, in presenza di alterazioni della cinetica segmentaria diffuse, prive di distrettualità coronarica e disomogenee rispetto a eventuali alte-

razioni elettrocardiografiche. Ulteriori elementi di frequente riscontro sono l'evidenza di versamento pericardico, il reperto di trombosi endoventricolare, la pseudo-ipertrofia transitoria delle pareti, alterazioni dell'ecoriflettenza del tessuto miocardico e il riscontro di disfunzione diastolica^{9,15-16}. Al contrario, i quadri che hanno avuto esordio con aritmie o dolore toracico sono solitamente caratterizzati dal riscontro di dimensioni, cinetica e funzione ventricolari conservate o solo lievemente e transitoriamente alterate^{9,11-12}.

Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca (cardio-RMN) è una metodica non invasiva fondamentale nell'iter diagnostico della sospetta miocardite¹⁷. L'informatività e l'impatto clinico della RMN cardiaca variano sensibilmente secondo lo scenario clinico considerato (dolore toracico *vs* scompenso) e delle tempistiche entro cui l'esame viene effettuato rispetto all'esordio dei sintomi (<14 giorni *vs* >14 giorni)¹⁸. Nel contesto del dolore toracico acuto, per esempio, il riconoscimento di specifici *pattern* di lesione miocardica (edema e *late gadolinium enhancement* – LGE – subepicardico) consente di discriminare con buona accuratezza l'eziologia miocarditica rispetto quella ischemica, in base al *pattern* di LGE a localizzazione subendocardica o transmurale, così come alla sua regionalità di distribuzione, che generalmente segue l'anatomia coronarica nelle forme ischemiche, mentre risulta più eterogenea in quelle infiammatorie¹⁹⁻²⁰. Nell'ambito dello scompenso cardiaco e della disfunzione ventricolare, d'altra parte, le evidenze attualmente disponibili soffrono dei limiti relativi a esperienze monocentriche, condotte su popolazioni spesso disomogenee per criteri di selezione, caratteristiche cliniche e standard diagnostici di riferimento (clinico *vs* istopatologico)²¹⁻²². Per questo motivo, oltre che per l'ovvia incapacità di caratterizzare il miocardio a livello immunologico e molecolare, la cardio-RMN non è necessariamente un esame conclusivo nel *work-up* diagnostico-decisionale di sindromi cliniche maggiori, come lo scompenso cardiaco acuto e le aritmie ventricolari "minacciose per la vita", nelle

quali si rivela fondamentale il ricorso ragionato alla biopsia endomiocardica (BEM).

Biopsia endomiocardica

L'analisi di campioni di tessuto miocardico con metodiche di istopatologia tradizionale costituisce a oggi l'unico modo per porre diagnosi certa di miocardite, in accordo con i cosiddetti criteri di Dallas¹. Nel contesto della sospetta miocardite, tuttavia, il reale valore della BEM si esplica nella possibilità di descrivere in maniera approfondita ed esaustiva lo stato immunologico e virologico del miocardio malato, per mezzo di tecniche di immunoistochimica e biologia molecolare (*polymerase chain reaction*, PCR)²³, ottenendo informazioni critiche per la gestione clinica del paziente in termini di impostazione di una terapia specifica²⁴⁻²⁵. Data l'invasività della metodica e l'annesso rischio di complicanze maggiori (circa 1%), la BEM trova generalmente indicazione nel contesto di sindromi cliniche maggiori di recente insorgenza (disfunzione ventricolare severa con scompenso cardiaco, aritmie ventricolari "minacciose per la vita"), con refrattarietà alla terapia convenzionale nel breve termine (1-3 settimane), nella prospettiva di orientare il successivo percorso terapeutico²⁶. Ovviamente, risulta di fondamentale importanza l'esecuzione della procedura da parte di personale qualificato ed esperto, che garantisca un numero adeguato di prelievi (convenzionalmente almeno quattro) e la loro conservazione, elaborazione e analisi secondo gli standard condivisi, al fine di ottenere dal loro studio il maggior numero di informazioni possibile per mezzo del ricorso sistematico a tecniche di istopatologia tradizionale, immunoistochimica e virologia molecolare²⁷.

STORIA NATURALE E STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA

Le possibilità di evoluzione della storia naturale della miocardite sono molteplici, potendo variare

dalla risoluzione in corso di terapia, alla recidiva, alla progressione in cardiomiopatia infiammatoria cronica. Per questo motivo, l'individuazione precoce di indicatori prognostici che predicano accuratamente la storia naturale della malattia del singolo paziente è fondamentale per l'efficace pianificazione di un programma terapeutico appropriato.

Diverse esperienze, in letteratura, hanno dimostrato come le miocarditi esordite con dolore toracico, che nel breve termine dimostrano una conservata funzione e cinetica ventricolare, stabilità aritmica e completa risoluzione del quadro elettrocardiografico, sono considerabili malattie benigne con eccellente prognosi^{9,11-12}. D'altra parte, è noto che le forme di malattia esordite con scompenso cardiaco sono complessivamente caratterizzate da una prognosi più severa⁹: in questo senso, diversi studi hanno infatti evidenziato come segni clinici di impegno emodinamico²⁸⁻²⁹, turbe avanzate della conduzione intraventricolare³⁰, l'evidenza di disfunzione sistolica⁹ e indicatori di sovrvertimento strutturale del miocardio ventricolare (LGE alla cardio-RMN)³¹ possano predire in maniera indipendente una prognosi avversa nel medio-lungo termine, già all'esordio dei sintomi. Resta necessario però rimarcare l'estrema variabilità di evoluzione, dal ripristino quasi completo della funzione ventricolare, descritto in circa il 50% dei casi^{9,32}, alla graduale progressione verso la cardiomiopatia dilatativa e lo scompenso cardiaco cronico. In particolare, dati recentemente pubblicati dal nostro Centro dimostrano come il miglioramento della funzione ventricolare entro il breve termine dall'esordio della malattia costituisca un importante predittore di prognosi favorevole nel lungo termine, indipendentemente dalla funzione ventricolare alla presentazione⁹. Inoltre, una rivalutazione precoce integrata dei dati clinico-strumentali a sei mesi dall'esordio clinico ha fornito un modello predittivo prognostico estremamente accurato, che ha significativamente migliorato la stratificazione dei pazienti affetti da miocardite biotpicamente accertata, rispetto alla sola valutazione al momento della diagnosi⁹.

Sebbene la prognosi delle forme di miocardite a presentazione con aritmie ventricolari (frequenti o

sostenute), con dolore toracico in presenza di estese dissinergie, con alterazione non severa della funzione sistolica o con anomalie elettrocardiografiche persistenti appaia generalmente favorevole, le evidenze attualmente disponibili sono carenti⁹. In questi casi è pertanto raccomandabile un attento e prolungato *follow-up*, poiché le alterazioni sopra descritte possono in alcuni casi sottendere a un esteso sovvertimento del substrato miocardico, potenzialmente evolutivo nel lungo periodo.

Una tematica attualmente molto controversa nell'ambito della stratificazione prognostica delle miocarditi è costituita dal ruolo della presenza/persistenza di genoma virale nel miocardio, in particolare per il riscontro del Parvovirus B19 a livello miocardico: se, infatti, alcuni studi correlano il riscontro di genoma virale a un maggiore rischio di persistenza di disfunzione ventricolare e prognosi infausta³³, altre esperienze non dimostrano per questa variabile alcun valore prognostico in termini di funzione ventricolare e sopravvivenza^{29,34-36}. Attualmente, quindi, l'unica ma fondamentale implicazione pratica del riscontro di genoma virale alla BEM si esercita nella controindicazione alla terapia immunosoppressiva nei soggetti candidati a tale trattamento; in questo senso risulterà critico il valore di studi che chiariscano il reale ruolo fisiopatologico della persistenza di genoma virale.

TERAPIA

L'impostazione di un piano terapeutico per la miocardite virale deve tenere conto della modalità e della severità di presentazione clinica, della risposta ai trattamenti convenzionali e della potenziale reversibilità del quadro clinico nel breve termine. Per questo motivo, decisioni di rilievo come l'impianto di un defibrillatore automatico (*implantable cardioverter defibrillator*, ICD), la scelta di un supporto meccanico al circolo in fase acuta o l'inserimento in lista per trapianto cardiaco dovrebbero essere cautamente valutate alla luce del grado di instabilità del paziente e di uno stretto *follow-up* a breve termine.

In considerazione della verosimile concorrenza

patogenetica di un danno primariamente virus-indotto e di una componente attribuibile a un'abnorme disreattività immunologica, negli anni sono state proposte diverse forme di terapia specifica per la miocardite virale, quali l'immunosoppressione, farmaci antivirali e l'immunoregolazione con immunoglobuline (*intravenous immunoglobulin*, IVIG), senza tuttavia che *trial* multicentrici-randomizzati sull'efficacia di questi trattamenti siano riusciti a dimostrare un significativo impatto in termini di sopravvivenza³⁷⁻³⁹. D'altra parte, per ciascuno di questi approcci terapeutici sussistono anche evidenze di efficacia, per la maggior parte limitate a piccoli studi monocentrici, condotti su popolazioni di pazienti difficilmente sovrapponibili, per lo più circoscritti a indicatori funzionali valutati nel medio-breve termine (tabella 1).

Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva, attualmente appare razionale riservare questo trattamento a pazienti selezionati affetti da sindromi cliniche maggiori (disfunzione ventricolare severa con scompenso cardiaco e/o aritmie ventricolari "minacciose per la vita"), refrattarie nel breve termine alla terapia convenzionale, e con miocardite biotticamente accertata. È, infatti, fondamentale restringere l'indicazione all'immunosoppressione ai casi nei quali l'analisi di campioni di tessuto miocardico prelevato con BEM dimostri un fenotipo di immunoattivazione all'immunoistochimica²⁴ in assenza di genoma virale, alla ricerca mediante PCR²⁵.

Nonostante dati discordanti, recenti riscontri positivi hanno riacceso l'attenzione sul potenziale ruolo dell'interferone nel trattamento delle miocarditi da enterovirus⁴⁰. Similmente, nonostante segnalazioni riguardo la potenzialità delle IVIG di ridurre il numero di ricadute in pazienti affetti da pericardite recidivante⁴¹, attualmente questo trattamento non trova spazio per una sistematica applicazione nella gestione clinica delle malattie infiammatorie miopericardiche. In questo senso, sono auspicabili futuri studi per valutare l'efficacia di specifici farmaci antivirali in presenza di specifici patogeni, o per stabilire se caratteristici profili di immunoderegolazione siano candidabili a trattamenti immunomodulatori.

Tabella 1 - Studi clinici randomizzati sul trattamento specifico delle miocarditi

Studio	Disegno	Contesto	Risultati sintetici
Mason NEJM 1995; 333: 269-75	RCT immunosoppressione vs trattamento std	SCC ultimi due anni	Non differenza di sopravvivenza. Stesso miglioramento della funzione ventricolare nei due gruppi
Wojnicz Circulation 2001; 104: 39-45	RCT immunosoppressione vs trattamento std	CMP infiammatoria cronica	Significativo miglioramento della funzione ventricolare nel gruppo trattato con immunosoppressione
Frustaci Eur Heart J 2009; 30: 1995-2002	RCT immunosoppressione vs trattamento std	CMP infiammatoria cronica Negatività genoma virale PCR su tessuto miocardico	Significativo miglioramento della funzione ventricolare nel gruppo trattato con immunosoppressione
Schultheiss Circulation 2008; 118: 2312	RCT Interferone vs trattamento std	CMP infiammatoria cronica	Miglioramento funzionale soggettivo nel gruppo trattato con immunosoppressione
McNamara Circulation 2001; 103: 2254-9	RCT IVIg vs trattamento std	CMPD recente insorgenza (<6 mesi)	Non differenza di sopravvivenza. Miglioramento della funzione ventricolare nei due gruppi. IVIg non favoriscono il miglioramento della funzione ventricolare a un anno

IVIg, immunoglobuline umane ev; PCR, *polymerase chain reaction*; RCT, *trial* randomizzato controllato; SCC, scompenso cardiaco congestizio; CMP, cardiomiopatia; CMPD, cardiomiopatia dilatativa; std, standard.

DOCUMENTO DI CONSENSO SULLA GESTIONE CLINICA DELLE MIOCARDITI

Le indicazioni fondamentali fornite dal Documento di Consenso sulla gestione clinica delle miocarditi, a cura del Gruppo di Studio sulle Malattie del Miocardio e del Pericardio della Società Europea di Cardiologia, riguardano l'elevato livello di sospetto clinico necessario per giungere a una diagnosi di miocardite e la necessità di determinare un processo diagnostico strutturato per la conferma della malattia¹⁰.

L'ipotesi miocarditica deve emergere nel corso dell'iter diagnostico delle più frequenti sindromi cardiologiche (scompenso cardiaco, aritmie, dolore toracico), in assenza di cause specifiche in grado di giustificarne il quadro. Di conseguenza, sarà necessario il ricorso critico a tutte le indagini attualmente disponibili (sierologia, *imaging* avanzato, biopsia endomiocardica) per

confermare una diagnosi dalla quale possono derivare importanti ricadute gestionali e prognostiche.

Appare evidente come il livello di investimento in termini di risorse e di invasività diagnostica debba essere commisurato allo stato clinico del singolo paziente e alle potenziali ripercussioni di una diagnosi circostanziata, riservando, a nostro avviso, a casi opportunamente selezionati le indagini più impegnative, da svolgere – in accordo con il Documento – presso Centri con maturata esperienza nella gestione delle malattie del miocardio.

CONCLUSIONI

La miocardite è una malattia del miocardio caratterizzata da grande polimorfismo di presentazione clinica e storia naturale. In particolare, le forme esordite con sindromi cliniche maggiori ed esteso interessamento

del miocardio ventricolare costituiscono attualmente una sfida gestionale per il cardiologo clinico. La rivalutazione seriata dell'evoluzione del quadro clinico e strumentale rappresenta un riferimento imprescindibile per la gestione di questa malattia. Le moderne metodiche di *imaging* cardiovascolare avanzato (cardio-RMN) e lo studio molecolare del substrato miocardico con BEM hanno permesso di comprendere molti aspetti della fisiopatologia di questa malattia, individuando selezionati sottogruppi di pazienti che potrebbero giovare di trattamenti specifici (immunosoppressione). Permane la necessità di studi multicentrici, condotti su pazienti rigorosamente selezionati, basati sull'utilizzo congiunto della cardio-RMN e della BEM, mirati alla valutazione dei mezzi terapeutici a disposizione e focalizzati al raggiungimento di *end-point* clinicamente significativi.

Bibliografia

1. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3-14.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 41-2.
3. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet* 2012; 379: 738-47.
4. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 779-92.
5. Anzini M, Moretti M, Merlo M, et al. Controversial issues and working practice in myocarditis: from scientific data to clinical grounds. *G Ital Cardiol* 2013; 14: 504-16.
6. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2073-82.
7. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart* 2013; 99(22): 1681-4.
8. Carmiel E, Sinagra G, Bussani R, et al. Fatal myocarditis: morphologic and clinical features. *Ital Heart J* 2004; 5: 702-6.
9. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation* 2013; 128(22): 2384-94.
10. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636-48.
11. Buiatti A, Merlo M, Pinamonti B, et al. Clinical presentation and long-term follow-up of perimyocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14: 235-41.
12. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter prospective cohort study. *Circulation* 2013; 128: 42-9.
13. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011; 32: 897-903.
14. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 15-22.
15. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988; 62: 285-91.
16. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 227-32.
17. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1475-87.
18. Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic Performance of CMR Imaging Compared With EMB in Patients With Suspected Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 513-24.
19. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30: 2869-79.
20. Gallagher S, Jones D, Anand V, Mohiddin S. Diagnosis and management of patients with acute cardiac symptoms, troponin elevation and culprit-free angiograms. *Heart* 2012; 98: 974-81.
21. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1649-54.
22. Voigt A, Elgeti T, Durmus T, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults: towards identification of myocardial inflammation. *Eur Radiol* 2011; 21: 925-35.
23. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113: 593-5.
24. Wojnicz R, Nowalany-kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39-45.
25. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1995-2002.
26. Leone O, Rapezzi C, Sinagra G, et al. Documento di consenso sulla biopsia endomiocardica promosso dall'Associazione per la Patologia Cardiovascolare Italiana. *G Ital Cardiol* 2009; 10(suppl 1-9): 2-4.
27. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245-74.
28. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-5.
29. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 39-48.
30. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 398-405.
31. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1604-15.
32. Quigley PJ, Richardson PJ, Meany BT, et al. Long-term follow-up of acute myocarditis. Correlation of ventricular function and outcome. *Eur Heart J* 1987; 8(suppl.): 39-42.

33. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 1965-70.
34. Kühl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 945-50.
35. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887-93.
36. Moimas S, Zacchigna S, Merlo M, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy and persistent viral infection: Lack of association in a controlled study using a quantitative assay. *Heart Lung Circ* 2012; 21: 787-93.
37. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-75.
38. Schultheiss H-P, Piper C, Sowade O, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118: 2312.
39. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254-9.
40. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss H-P. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1295-6.
41. Moretti M, Buiatti A, Merlo M, et al. Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2013, 112(9): 1493-8.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Gianfranco Sinagra
Dipartimento Cardiovascolare
Azienda Ospedaliero-Universitaria
"Ospedali Riuniti"
Via Valdoni 1
34149 Trieste
Tel.: 0403994477
Fax: 0403994878
E-mail: gianfranco.sinagra@aots.sanita.fvg.it

Obesità, sindrome metabolica, aterosclerosi e tumori sono patologie multifattoriali, il cui sviluppo è il risultato dell'interazione tra la predisposizione genetica e i diversi fattori ambientali e comportamentali. Gli studi di epidemiologia genetica hanno infatti dimostrato che la predisposizione genetica contribuisce solo in parte a determinare il fenotipo dell'individuo; di contro, la fisiopatologia del rischio cardiometabolico dipende dall'interazione dei fattori genetici con gli stili di vita e l'ambiente.

Fin dai tempi di Ippocrate, la nutrizione ha rivestito un ruolo predominante nella gestione e nella promozione della salute. I nutrienti possono, infatti, modulare la fisiologia dell'organismo, apportando benefici alla salute o predisporre l'individuo a sviluppare specifiche patologie. I nutrienti sono, difatti, in grado di "accendere" o "spegnere" specifici e coerenti programmi genetici indispensabili per la fisiologia cellulare. La nutrizione e la nutrigenomica (la scienza che studia l'influenza dei nutrienti sulle risposte adattative dell'organismo) hanno, quindi, come obiettivo lo sviluppo di strategie profilattiche e terapeutiche atte a prevenire e curare le malattie metaboliche e cardiovascolari. Nell'ultimo secolo, l'attenzione della comunità scientifica si è giustamente concentrata prevalentemente sui successi della terapia farmacologica, trascinando però nel dimenticatoio quanto acquisito in termini di conoscenze sull'efficacia dei rimedi naturali e della nutrizione. Tutto ciò è avvenuto a dispetto di ogni evidenza scientifica: gli studi epidemiologici ci dimostrano che una corretta alimentazione ha un impatto significativo sulla mortalità per tutte le cause e, specialmente, sul rischio cardiometabolico; inoltre, l'associazione di una corretta revisione nutrizionale alla terapia farmacologica ne aumenta l'efficacia.

Da due anni, ARCA si è posta come obiettivo quello di promuovere la consapevolezza nutrizionale dei propri iscritti. "Nutrizione" e "Nutrigenomica" sono ormai appuntamenti fissi ARCA, sia in forma di sessioni dedicate in numerosi eventi nazionali e regionali, sia in forma di "Rubrica" sulla nostra rivista, che festeggia il primo anno dalla sua inaugurazione. Grazie a uno sforzo congiunto tra la Società e la nostra Redazione, i relatori delle sessioni di nutrizione e nutrigenomica invitati agli eventi ARCA ci delizieranno con specifici editoriali atti ad approfondire, a nostro beneficio, gli argomenti che saranno invitati a trattare. A inaugurare il nuovo corso della Rubrica sarà la professoressa Licia Iacoviello con il suo team del "Neuromed" di Pozzilli, che fornisce le evidenze epidemiologiche a supporto dell'effetto benefico della nostra preziosa dieta mediterranea sul rischio cardiometabolico. Nel corso dei successivi numeri, si entrerà nel dettaglio dei meccanismi di azione dei nutrienti biologicamente attivi, che possono avere potenziali ripercussioni benefiche sulla salute umana.

La Rubrica di "Nutrizione e Nutrigenomica" si pone quindi come obiettivo quello di espandere le nostre conoscenze riguardo al ruolo di promotore della salute svolto da una corretta alimentazione e conseguentemente di prepararci all'ingresso nell'era della "nutrizione personalizzata", quando sarà possibile delineare percorsi nutrizionali specifici sulla base delle condizioni cliniche, dei profili genetici e delle abitudini di vita del singolo individuo, con finalità preventive e terapeutiche. In questo scenario, Nutrizione e Nutrigenomica potranno affiancarsi alle terapie farmacologiche convenzionali, con specifici programmi nutrizionali atti a ottimizzarne l'efficacia.

Michele Vacca, Ettore Antoncacci, Enrico Orsini, Giovanni Zito

Dieta mediterranea, sindrome metabolica e rischio cardiovascolare

Mediterranean diet, metabolic syndrome and cardiovascular risk

Marialaura Bonaccio, Giovanni de Gaetano, Licia Iacoviello

Laboratorio di Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale

Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione

IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED, Pozzilli (IS)

Abstract

La dieta mediterranea è un'alimentazione tipica delle popolazioni del bacino Mediterraneo, in grado di assicurare notevoli vantaggi per la salute, non solo nella popolazione generale, ma anche in soggetti ad alto rischio di malattie cardiovascolari. La sindrome metabolica è una condizione che interessa circa il 24% degli uomini e il 25% delle donne. Per via delle dimensioni pandemiche del fenomeno, i riflettori della ricerca si sono spostati sul ruolo degli stili di vita nel prevenire questa condizione, alimentazione su tutti. In questo senso, la dieta mediterranea ha offerto risposte importanti in termini di riduzione del rischio.

Una recente metanalisi che ha passato in rassegna oltre 500mila soggetti indica che un'alimentazione di tipo mediterraneo è fortemente protettiva nei confronti di questa condizione, ma anche verso ogni singolo fattore di rischio che la compone. Nella stessa direzione vanno i dati dello studio PREDIMED, che hanno evidenziato che una più alta adesione al modello mediterraneo è associata a una riduzione del 56% nella prevalenza di sindrome metabolica, in soggetti ad alto rischio cardiovascolare. Dati interessanti arrivano anche dall'Italia, dove lo studio Moli-sani ha evidenziato un ruolo importante dell'alimentazione di ispirazione mediterranea nella riduzione di alcuni parametri di rischio che compongono la sindrome metabolica. Tuttavia, dati recenti indicano che sono sempre meno le persone che seguono la dieta mediterranea e che il declino è particolarmente evidente negli ultimi anni, probabilmente anche a causa della crisi economica.

Parole chiave: sindrome metabolica; dieta mediterranea; stili di vita; crisi economica.

The Mediterranean diet is a typical dietary pattern of the Mediterranean basin, which provides significant health benefits, not only in the general population but also in subjects at high risk of cardiovascular disease. Metabolic syndrome is a condition affecting approximately 24% of men and 25% of women. Because of its pandemic size, an effort has been made to address a likely role of lifestyle and diet in preventing this condition. The Mediterranean diet has offered important answers in terms of risk reduction. A recent meta-analysis reviewing over 500,000 subjects indicates that a Mediterranean-type diet is strongly protective against this condition, but also to every single risk factor included in the definition of the syndrome. In the same direction are the data from the PREDIMED study, which showed that higher adherence to the Mediterranean model was associated with a 56% reduction in the prevalence of metabolic syndrome in subjects at high cardiovascular risk. Interesting data come also from Italy, where the study Moli-sani has highlighted an important role of a Mediterranean-inspired dietary pattern in the reduction of some risk factors included in the metabolic syndrome. However, recent data showed that adherence to the Mediterranean diet is rapidly declining with a dramatic drop recorded in the very last year, likely due to the economic crisis.

Key words: metabolic syndrome; Mediterranean diet; lifestyle; economic crisis.

DIETA MEDITERRANEA E SALUTE: UNA STORIA MILLENARIA

La dieta mediterranea è un'alimentazione tipica delle popolazioni del bacino del Mediterraneo. Le sue origini si perdono nella notte dei tempi, ma la sua teorizzazione risale a metà del XX secolo, a opera del fisiologo americano Ancel Keys, che per primo ne descrisse i benefici per la salute¹. Recentemente inserita dall'UNESCO nel patrimonio culturale immateriale dell'umanità, questo tipo di alimentazione è caratterizzato da un diffuso consumo di cibi di origine vegetale, come frutta, verdura e legumi, l'utilizzo di farine non raffinate, pesce fresco, olio extravergine d'oliva come principale fonte di grasso e un consumo moderato di vino ai pasti principali². Carne, latticini e uova vengono invece consumati con moderazione. Tuttavia, nel corso delle numerose indagini scientifiche che si sono susseguite dal secondo dopoguerra a oggi, è apparso sempre più chiaro che con il termine dieta (dal greco *δίαιτα*, *diaita*, "modo di vivere") mediterranea si indicasse in realtà uno stile di vita ben preciso, piuttosto che un semplice modo di alimentarsi e combinare i cibi a tavola. La vita

rurale dei contadini del sud d'Italia era infatti caratterizzata non solo da un'alimentazione parca e bilanciata, ma anche da un'attività fisica considerevole, che aveva luogo principalmente nei campi, fonte di sostentamento per la gran parte della popolazione di quel tempo. Che senso ha quindi parlare di dieta mediterranea nel XXI secolo? È la domanda che si è posta anche Jeremiah Stamler, medico statunitense e stretto collaboratore di Keys, tra i fondatori della dieta mediterranea³. Per quanto le evidenze scientifiche abbiano dimostrato un ruolo fondamentale di questo tipo di alimentazione contro il rischio di sviluppare le principali patologie croniche del nostro tempo, il paradigma mediterraneo contemporaneo è profondamente diverso da quello che assicurava lunga vita ai nostri nonni. A cominciare dai prodotti più diffusi, come per esempio la farina, presente in molti cibi mediterranei come pasta e pane. Ora la si ottiene con procedimenti più raffinati, che di fatto compromettono il contenuto di fibre che un tempo invece era molto diffuso. Ma, in generale, è il processo di lavorazione industriale e di conservazione dei cibi ad aver cambiato la sostanza della dieta mediterranea. Nonostante ciò, questo modello alimentare riesce ancora a confermare il suo ruolo di scudo salvavita, come

dimostrano tutta una serie di lavori condotti recentemente in diversi contesti epidemiologici⁴⁻⁵. Uno di questi è lo studio di coorte Moli-sani, che ha reclutato 25mila residenti della regione Molise, con l'obiettivo di indagare i rapporti tra fattori genetici e ambientali nell'insorgenza delle principali patologie croniche, come quelle cardiovascolari, tumorali e neurodegenerative⁶. Lo studio ha dimostrato che l'adesione a un modello alimentare di tipo mediterraneo è ancora in grado di fornire notevoli vantaggi per la salute, non solo nella popolazione generale, ma anche in soggetti ad alto rischio di malattie cardiovascolari⁷⁻⁸.

BENEFICI PER LA SINDROME METABOLICA

Per via della sua diffusione "pandemica", la sindrome metabolica è uno degli argomenti che maggiormente ha catturato l'attenzione di chi studia il rapporto tra cibo e salute. In Europa questa condizione riguarda circa il 24% degli uomini e il 25% delle donne, secondo una recente indagine condotta dal consorzio MARE (*metabolic syndrome and arteries research*) che si basa su informazioni relative a oltre 30mila soggetti provenienti da 12 coorti di popolazione europee⁹.

Nel corso del tempo sono stati forniti diversi criteri per definire la sindrome metabolica, con l'unico obiettivo di catturare al meglio una condizione che si ritiene predisponga a un più elevato rischio cardiovascolare. Uno dei più popolari definisce la sindrome metabolica come la compresenza di almeno tre fattori di rischio, su cinque identificati: valori elevati di circonferenza vita-fianchi, elevati livelli di trigliceridi, glicemia, pressione sistolica arteriosa e bassi livelli di colesterolo HDL¹⁰. I *cut-off* sono stabiliti in base al sesso. La sindrome metabolica aiuta a identificare soggetti ad alto rischio non solo per malattie cardiovascolari, ma anche per tumori, dal momento che queste patologie condividono numerosi fattori di rischio. La sua validità teorica sta nel fatto che questa condizione dovrebbe identificare un rischio maggiore della semplice somma dei rischi attribuibili a ogni singolo fattore di cui è composta. Ed era inevitabile che i riflettori si spostas-

sero sul ruolo degli stili di vita nel prevenire questa condizione, alimentazione su tutti.

Finora la ricerca ha prodotto risultati importanti in questo senso, arrivando a dimostrare l'effetto benefico di alcuni tipi di dieta nella riduzione del rischio di sviluppare questa condizione. Uno dei più recenti è la metanalisi pubblicata nel 2011 da *Journal of the American College of Cardiology*, che ha passato in rassegna circa 50 studi scientifici, sia osservazionali sia di intervento, per un totale di oltre 500mila soggetti, con l'obiettivo di capire quanto l'adesione al modello mediterraneo fosse in grado di ridurre il rischio di sviluppare la sindrome metabolica¹¹. I risultati indicano che un'alimentazione di tipo mediterraneo è fortemente protettiva nei confronti di questa condizione, ma anche verso ogni singolo fattore di rischio che la compone. Di particolare interesse è il ruolo dell'alimentazione mediterranea nella riduzione dell'obesità addominale, in un certo senso "progenitrice" degli altri fattori di rischio, dal momento che il tessuto adiposo è coinvolto nel metabolismo dei lipidi e della glicemia ed è, inoltre, responsabile della produzione di citochine ampiamente implicate nello sviluppo della sindrome metabolica.

Nella stessa direzione vanno i dati di uno studio spagnolo condotto su oltre 800 dei partecipanti al più ampio studio di intervento PREDIMED¹² (figura 1). In questo caso, i ricercatori hanno evidenziato che una

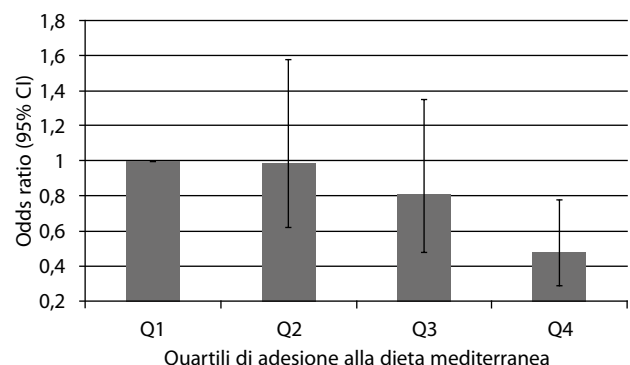


Figura 1 - Adesione alla dieta mediterranea e sindrome metabolica in soggetti ad alto rischio cardiovascolare, reclutati nell'ambito dello studio PREDIMED (elaborazione grafica di dati riportati da Babio et al., 2009¹²).

più alta adesione al modello mediterraneo è associata a una riduzione del 56% nella prevalenza di sindrome metabolica in soggetti ad alto rischio cardiovascolare. L'attenzione degli studiosi si è poi focalizzata sul contributo di alcuni alimenti chiave della dieta mediterranea, come olio d'oliva, legumi e vino rosso, ciascuno dei quali è risultato essere associato a una riduzione importante della sindrome metabolica. Per quanto il dibattito sul modo più appropriato di studiare l'alimentazione in relazione alla salute sia ancora aperto, non sono pochi gli studi che invece di considerare l'alimentazione come un unico *pattern* si concentrano sul ruolo di specifici componenti. Evidenze in questo senso arrivano ancora dallo studio PREDIMED, un grande *trial* che ha voluto testare l'effetto di un'alimentazione mediterranea arricchita con olio di oliva o frutta secca a guscio su una serie di patologie di tipo cardiovascolare. Tra queste, anche la sindrome metabolica. In quest'ultimo caso, i ricercatori hanno utilizzato i dati relativi a 5.801 soggetti ad alto rischio cardiovascolare¹³ (figura 2).

I partecipanti sono stati assegnati a uno dei seguenti interventi dietetici:

- dieta mediterranea integrata con olio extravergine d'oliva;
- dieta mediterranea integrata con noci;
- dieta povera di grassi (gruppo di controllo).

Al termine di 4,8 anni di *follow-up*, la metà dei partecipanti ha sviluppato la sindrome metabolica,

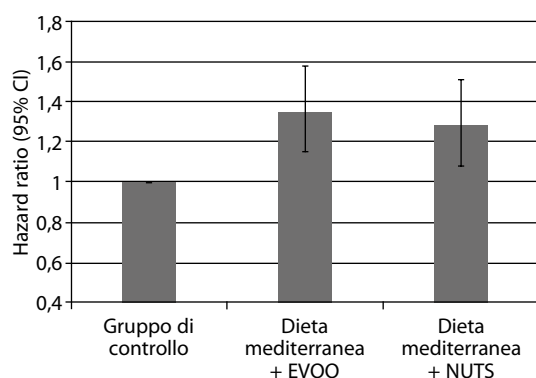


Figura 2 - Adesione alla dieta mediterranea arricchita con olio extravergine di oliva (EVOO) o frutta secca a guscio (NUTS) e reversione di sindrome metabolica nello studio PREDIMED (elaborazione grafica di dati riportati da Babio et al., 2014¹³).

indipendentemente dal tipo di intervento. Tra i soggetti che presentavano questa condizione al momento del reclutamento, il 28% ha avuto una reversione della sindrome, con percentuali differenti in base al gruppo di intervento: i partecipanti assegnati alla dieta mediterranea arricchita con olio di oliva hanno avuto il 35% di probabilità in più di regredire dalla sindrome rispetto al gruppo di controllo, mentre quelli che seguivano una dieta potenziata con noci il 28%. Il gruppo in trattamento con olio di oliva ha riportato riduzioni significative sia dell'obesità centrale sia dei livelli di glicemia, mentre quello con le noci solo dell'obesità centrale. In generale, quindi, la dieta mediterranea integrata con olio extravergine di oliva o con noci è risultata in grado di migliorare il profilo metabolico, favorendo la regressione della sindrome metabolica. Oltre ai grassi salutari di olio d'oliva e frutta a guscio, i meccanismi capaci di spiegare i benefici offerti dalla dieta mediterranea nei confronti della sindrome metabolica risiedono anche nell'alto contenuto antiossidante dei cibi mediterranei e nella loro conseguente azione antinfiammatoria¹¹. Già qualche anno prima, un gruppo di ricerca italiano aveva dimostrato i benefici di uno stile alimentare di tipo mediterraneo su alcuni parametri infiammatori e di rischio, in una popolazione con sindrome metabolica¹⁴. I soggetti che per due anni avevano seguito una dieta mediterranea riportavano infatti più bassi livelli non solo di proteina C reattiva, ma anche di interleukina-6, 7 e 18, oltre a una ridotta resistenza insulinica.

Risultati simili a sostegno della dieta mediterranea arrivano anche dagli Stati Uniti, dove l'effetto protettivo di quest'alimentazione nella riduzione del rischio di sindrome metabolica è stato registrato nei discendenti del celebre studio Framingham¹⁵.

Nello studio Moli-sani è stato evidenziato un ruolo importante dell'alimentazione di ispirazione mediterranea nella riduzione di alcuni parametri di rischio che compongono la sindrome metabolica¹⁶. In questo lavoro è stato utilizzato un approccio a posteriori (diverso dal più popolare metodo a priori) che di fatto valuta l'alimentazione in base a come le persone combinano realmente i cibi, senza stabilire a priori ciò che è salutare mangiare. Anche in questo caso, una dieta di tipo mediterraneo, caratterizzata da

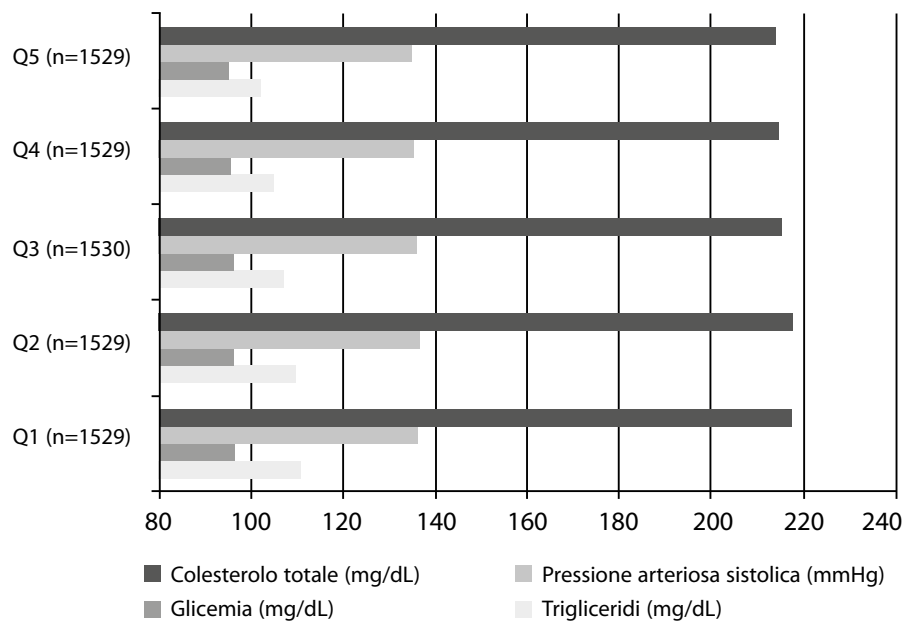


Figura 3 - Fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione Moli-sani secondo quintili di adesione al modello alimentare "Olio di oliva e verdure" (Q5 = massima adesione) (elaborazione grafica di dati riportati da Centritto, 2009¹⁶).

un più ampio consumo di frutta e verdura, ma anche di pesce e frutta secca a guscio, è risultata associata a una riduzione dei livelli di colesterolo LDL, trigliceridi, pressione arteriosa sistolica e glicemia, oltre che a più bassi valori di proteina C reattiva (figura 3). Al contrario, un'alimentazione di tipo occidentale, basata su un elevato consumo di carne rossa, salumi e grassi animali è risultata associata a livelli più alti dei fattori che compongono la sindrome metabolica.

LA DIETA MEDITERRANEA AI TEMPI DELLA CRISI

Appare chiaro quindi che un'alimentazione mediterranea è in grado di contrastare l'insorgenza della sindrome metabolica, ma anche di favorirne la regressione, come dimostrato di recente. Tuttavia, negli ultimi anni questo modello alimentare perde colpi, e paradossalmente ciò accade soprattutto nei Paesi dell'area mediterranea¹⁷. I radicali cambiamenti sociali che hanno scandito la storia degli ultimi decenni hanno di certo contribuito alla perdita di sane abitudini alimentari. Ma forse il problema non ha solo connotazioni di stampo culturale. Da tempo, infatti, è noto che la qualità della dieta presenta un gradiente non solo

culturale, ma anche più strettamente socioeconomico. Mangiare cibi di qualità costa di più¹⁸: questa relazione si ripropone anche in contesti sociali che non presentano grandi disparità socioeconomiche. Basti pensare che un gradiente materiale è stato riscontrato di recente anche nel sud d'Italia, dove appunto il *gap* socioeconomico è certo meno marcato rispetto a zone del Nord Europa. Eppure, anche in Molise, per esempio, un più alto reddito familiare è risultato legato a una migliore adesione alla dieta mediterranea¹⁹. La cosa appare tanto più interessante se si pensa che mangiare mediterraneo, in Italia e specie nel sud del Paese, non dovrebbe essere una questione di scelta, bensì quasi una sorta di predisposizione naturale nel rapportarsi all'alimentazione. Evidentemente le cose stanno diversamente e anche in Italia mangiare mediterraneo non è più una questione così scontata, tanto più che negli ultimi anni l'adesione a questo modello alimentare sta precipitando in maniera allarmante. Che non si mangiasse come un tempo non è certo una novità; gli uomini reclutati nell'ambito di Moli-sani che risultano più aderenti alla dieta mediterranea raggiungono un punteggio medio molto simile a quello raggiunto negli anni Sessanta dagli uomini di Nicotera meno aderenti o da quelli di Pollica mediamente aderenti alla dieta²⁰. I dati riflettono il declino di questo modello alimen-

tare nella cultura italiana degli ultimi cinquant'anni, perlomeno per quanto riguarda le regioni dell'Italia centro-meridionale. Ma è nel 2007 che si verifica un vero e proprio crollo. Se nel biennio 2005-2006 circa il 30% della popolazione aderiva a questo modello mediterraneo, dal 2007 l'adesione precipita al 18% circa²¹. Esattamente in questo periodo le risorse materiali iniziano ad avere un peso notevole nelle scelte alimentari, cosa che invece non accadeva negli anni immediatamente precedenti, in cui invece un ruolo determinante era giocato dal grado di istruzione o dall'età. In pratica, dal 2007 in poi la dieta mediterranea viene seguita dai più benestanti²¹. Questo fa pensare che il progressivo impoverimento della popolazione possa avere conseguenze importanti anche sullo stato di salute dei cittadini. Rinunciando alla dieta mediterranea, o anche solo riducendo l'adesione a essa, le fasce più deboli della società rischiano non solo di veder aumentare i loro fattori di rischio, come l'obesità, ma anche e soprattutto di perdere un importante fattore di protezione che da secoli garantisce lunga vita alle popolazioni del Mediterraneo.

Bibliografia

1. Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of death, coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
2. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(6 Suppl): 1402S-6S.
3. Stamler J. Toward a modern Mediterranean diet for the 21st century. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 1159-62.
4. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.
5. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189-96.
6. Iacoviello L, Bonanni A, Costanzo S, et al; MOLI-SANI project investigators. The MOLI-SANI Project, a randomized, prospective cohort study in the Molise region in Italy; design, rationale and objectives. *Italian J Public Health* 2007; 4: 110-8.
7. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, De Curtis A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *Blood* 2014; 123: 3037-44.
8. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al; on behalf of the MOLI-SANI study Investigators. Adherence to the traditional Mediterranean diet and mortality in subjects with diabetes. Prospective results from the MOLI-SANI study. *Eur J Prev Cardiol* 2015; pii: 2047487315569409.
9. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, et al. Metabolic syndrome across Europe: Different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 486-91.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
11. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1299-313.
12. Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, et al. Nureta-PREDIMED Investigators. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 563-70.
13. Babio N, Toledo E, Estruch R, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014; 186: E649-57.
14. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-6.
15. Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, McKeown NM, Jacques PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1608-14.
16. Centritto F, Iacoviello L, di Giuseppe R, et al. Moli-sani Investigators. Dietary patterns, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in a healthy Italian population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 697-706.
17. da Silva R, Bach-Faig A, Raidó Quintana B, et al. Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961-1965 and 2000-2003. *Public Health Nutr* 2009; 12: 1676-84.
18. Monsivais P, Aggarwal A, Drewnowski A. Are socio-economic disparities in diet quality explained by diet cost? *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: 530-5.
19. Bonaccio M, Bonanni AE, Di Castelnuovo A, et al. On behalf of the Moli-sani Project Investigators. Low income is associated with poor adherence to a Mediterranean diet and a higher prevalence of obesity: cross-sectional results from the Moli-sani study. *BMJ Open* 2012; 2: e001685.
20. Bonaccio M, Iacoviello L, de Gaetano G. On behalf of the Moli-Sani investigators. The Mediterranean diet: The reasons for a success. *Thromb Res* 2012; 129: 401-4.
21. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, et al. On behalf of the Moli-sani project investigators. Decline of the Mediterranean diet at a time of economic crisis. Results from the Moli-sani study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 853-60.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Licia Iacoviello
 Laboratorio di Epidemiologia Molecolare
 e Nutrizionale
 Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione
 IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed
 Via dell'Elettronica
 86077 Pozzilli (IS)
 Tel.: 0865929664
 Fax: 0865927575
 E-mail: licia.iacoviello@moli-sani.org

Rottura post-infartuale della parete libera del ventricolo sinistro: un caso emblematico

*Postinfarction rupture of the free wall of the left ventricle:
an emblematic case*

Alberto Madureri, Riccardo Rovetta, Marco Magatelli,
Filippo Quinzani, Elisa Locantore, Guido Levi,
Rossella Danesi, Marco Metra

*Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
Università degli Studi e Spedali Civili, Brescia*

Abstract

La rottura post-infartuale della parete libera del ventricolo sinistro è un'evenienza rara, che si associa a un elevato tasso di mortalità, e spesso risulta essere solamente un riscontro autoptico. Di seguito riportiamo un caso emblematico di rottura di cuore.

Parole chiave: infarto miocardico; rottura di cuore; chirurgia cardiaca; risonanza magnetica cardiaca.

Postinfarction rupture of the free wall of the left ventricle is a rare occurrence that is associated with a high mortality rate; often it has been only diagnosed during autopsy. We report an emblematic case of heart's rupture.

Key words: myocardial infarction; heart rupture; cardiac surgery; cardiac RMI.

INTRODUZIONE

L'infarto miocardico acuto resta una condizione clinica ancora molto frequente, nonostante il forte impegno nella prevenzione primaria dei più comuni fattori di rischio modificabili.

La mortalità per infarto acuto, sia intraospedaliera (5-6%) sia a un anno (7-18%), si è considerevolmente ridotta, in relazione a un progressivo adeguamento delle terapie a quanto previsto dalle linee guida internazionali. Sulla mortalità incidono anche le complicanze e, tra queste, le complicanze meccaniche. Quelle a insorgenza acuta dall'evento vengono rapidamente riconosciute, anche grazie al monitoraggio continuo nelle terapie intensive coronariche; spesso, invece, quelle a insorgenza tardiva possono essere misconosciute e difficilmente diagnosticate. L'*imaging* cardiovascolare può essere utile nel percorso diagnostico.

CASO CLINICO

Un uomo di 71 anni, affetto da ipertensione arteriosa, dislipidemia e da un recente infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST, sottoposto ad angioplastica e impianto di due *stent* medicati sul ramo circonflesso circa un mese prima (per malattia coronarica monovasale), giungeva alla nostra osservazione per la comparsa di dolore toracico esacerbato dall'inspirazione profonda, associato a febbre con brivido (T 38,5 °C). A domicilio il paziente assumeva terapia coronaroattiva con doppia antiaggregazione piastrinica (aspirina + ticagrelor), statina, ACE inibitore, β -bloccante e nitrato transdermico.

All'ingresso, l'esame obiettivo era normale, a eccezione di un soffio olosistolico dolce apicale da insufficienza mitralica e di fini rantoli crepitanti alla base di sinistra, associati a riduzione del murmure

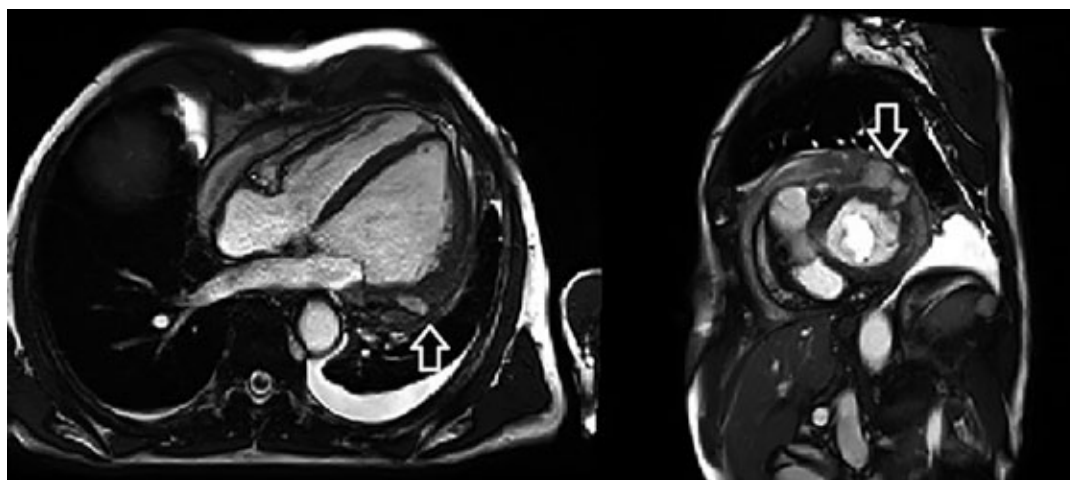


Figura 1 - RMN: le due immagini mostrano la rottura della parete libera del ventricolo sinistro (indicata dalle frecce).

vescicolare. L'elettrocardiogramma mostrava un lieve sopraslivellamento del tratto ST diffuso con concavità verso l'alto. I *marker* di citonecrosi miocardica erano elevati (Tn I 3,12 ng/mL e CK MB 6,8 ng/mL; VN Tn I <0,045 ng/mL e CK MB <4 ng/mL), in associazione a leucocitosi e innalzamento degli indici di flogosi. L'ecocardiogramma transtoracico (ETT) evidenziava una lieve dilatazione della cavità ventricolare sinistra, con ipoacinesia posteriore medio basale e laterale medio basale con normale frazione d'eiezione, in assenza di versamento pericardico e altre anomalie. Sospettando una sindrome di Dressler, veniva iniziata terapia con acido acetilsalicilico 500 mg/4 volte die.

Il paziente, nei giorni successivi, si manteneva costantemente piretico e il quadro radiografico mostrava addensamenti polmonari bilaterali, con versamento pleurico associato. È stata, quindi, impostata terapia antibiotica con teicoplanina, visto l'incremento degli indici di flogosi e l'isolamento alle emocolture di *Staphylococcus aureus*, terapia proseguita fino a normalizzazione delle emocolture di controllo.

In considerazione dell'ulteriore incremento degli indici di citonecrosi miocardica (Tn I 10,5 ng/mL, CK MB 20 ng/mL) e degli enzimi epatici, il paziente è stato sottoposto a coronarografia di controllo che ha mostrato un quadro di restenosi intrastent. Veniva effettuato, senza successo, un tentativo di riapertura del vaso.

Nei giorni successivi la procedura, il paziente rife-

riva lieve aggravamento della sintomatologia dolorosa toracica in presenza di febbre e, durante ponzzatura, due episodi sincopali, con perdita di coscienza di pochi minuti. All'ETT di controllo si evidenziava la comparsa di versamento pericardico di entità moderata prevalentemente anteriore e destro non tamponante e un lieve peggioramento della frazione d'eiezione (FE 38%), calcolata con metodica Simpson biplano, per acinesia postero-laterale medio basale. Il paziente è stato quindi sottoposto a ecocardiogramma transesofageo, che ha escluso, nonostante la recente sepsi da *Staphylococcus aureus*, la presenza di formazioni endocarditiche; l'esame non è stato tuttavia dirimente nell'evidenziare una possibile rottura di cuore, ipotizzata sulla base del quadro clinico (sincope con comparsa di versamento pericardico dopo ponzzatura).

Il paziente è stato, quindi, sottoposto a risonanza magnetica cardiaca, per meglio valutare la cinetica ventricolare e per escludere eventuali soluzioni di continuo della parete ventricolare. Tale esame ha permesso di evidenziare un diffuso assottigliamento della parete laterale del ventricolo sinistro, che appariva aneurismatica. Il miocardio appariva edematoso e necrotico, con evidente rottura della parete (breccia di 5-10 mm) e con formazione di ematoma tamponato parzialmente perfuso, in associazione ad abbondante versamento pericardico circonferenziale, parzialmente organizzato, per la presenza di coaguli (figura 1). Veniva quindi posta diagnosi di rottura di cuore post-infartuale.

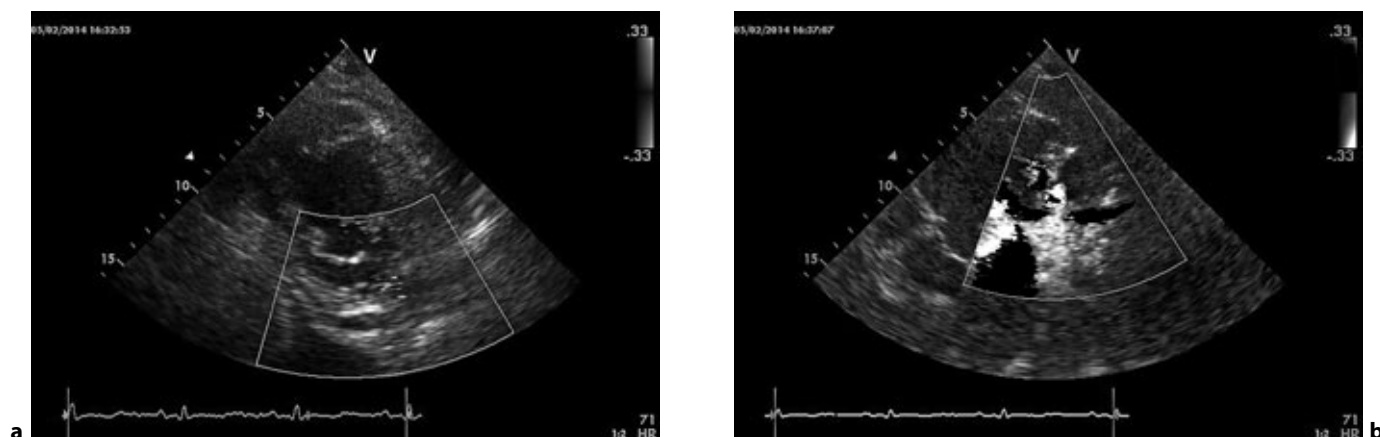


Figura 2 - Immagini ecocardiografiche nella proiezione asse corto (a) e apicale 5 camere (b), che evidenziano la breccia nella parete libera.

Il caso è stato, quindi, discusso insieme ai colleghi cardiocirurghi e si è deciso, vista la stabilità emodinamica, di procrastinare l'intervento chirurgico. Tale decisione è stata supportata anche dal fatto che il paziente aveva assunto doppia terapia antiaggregante per la recente sindrome coronarica acuta, con conseguente alto rischio di sanguinamento, e dalla presenza di tessuto miocardico lasso ed edematoso che limitava la possibilità di suturare la breccia.

Nei giorni successivi, il paziente si manteneva sempre asintomatico e stabile emodinamicamente. A tre giorni dalla diagnosi, l'ETT di controllo permetteva – per la prima volta – di visualizzare la breccia, mostrando un aumento di dimensione della rottura miocardica, con formazione di un colletto di circa 15 mm e l'aumento delle dimensioni dello pseudoaneurisma e dell'emopericardio (figura 2). Pertanto, alla luce del quadro ecocardiografico, è stato necessario anticipare l'intervento cardiocirurgico, nonostante l'elevato rischio di mortalità operatoria. Il paziente è stato, perciò, sottoposto a riparazione della rottura cardiaca, con sutura a punti staccati a U della breccia, che appariva di circa 6 centimetri, rinforzati con strisce di teflon e successiva sutura continua e patch di pericardio bovino. Nel post-operatorio, il paziente si è mantenuto costantemente ipoteso, con necessità di supporto inotropo (dopamina e adrenalina) e di contropulsazione aortica. Il paziente è stato progressivamente svezzato dal supporto inotropo e, in quinta

giornata post-operatoria, è stato rimosso il contropulsatore aortico.

Nei giorni successivi, il paziente si manteneva asintomatico e stabile emodinamicamente, pertanto veniva trasferito presso un centro riabilitativo per un ciclo di riabilitazione post-operatoria.

A distanza di un anno dall'intervento, il paziente si mantiene in buon compenso emodinamico e asintomatico, e conduce una vita moderatamente attiva. L'ETT conferma la buona riuscita della correzione della lesione di continuo, senza *shunt* residui e con minima distorsione della geometria della cavità ventricolare sinistra. La funzione sistolica ventricolare sinistra si è mantenuta moderatamente depressa (FE 38%) per acinesia postero-laterale medio basale.

DISCUSSIONE

La rottura post-infartuale della parete libera del ventricolo sinistro è un'evenienza rara (2-4% degli infartuati), con un tasso di mortalità che varia dal 16 al 21%¹. Uno studio autoptico rivela come l'incidenza di morte per rottura della parte libera del ventricolo sinistro nel post-infarto sia del 7-24%². Tale condizione avviene circa dieci volte più frequentemente della rottura di un muscolo papillare.

La rottura del setto interventricolare invece è riscontrata in circa l'11% dei rilievi autoptici e nel

2% dei casi di infarto; alcuni studi sulla fibrinolisi stimano che questa complicanza si verifichi nello 0,2% dei casi³. Nella maggior parte di questi casi, le rotture acute sono fatali, ma pazienti con brecce miocardiche di piccole dimensioni possono sopravvivere all'evento acuto, per la formazione di coaguli di fibrina che tamponano il sanguinamento, con la progressione verso una forma subacuta. Il trattamento chirurgico è il *gold standard*, anche se è gravato da un'elevata mortalità intraoperatoria che sfiora il 40% circa⁴⁻⁵. La presentazione clinica, la tempistica dell'intervento, l'estensione della lesione infartuale e il tipo di rottura determinano i risultati del trattamento chirurgico⁶⁻¹⁰.

Le linee guida per il trattamento dell'infarto miocardico acuto non specificano quale sia il corretto *timing* chirurgico, che resta a tutt'oggi legato alla presentazione clinica del paziente e alla stabilità emodinamica. L'intervento chirurgico è mandatorio e spesso salvavita in pazienti in shock o con tamponamento da rottura; in altri casi, con stabilità emodinamica, il chirurgo spesso preferisce procrastinare l'intervento di qualche giorno dopo la diagnosi, per avere maggior tessuto cicatriziale su cui suturare.

Da un punto di vista morfologico si possono distinguere quattro forme di rottura di cuore¹¹:

- tipo I, lacerazione rettilinea e diretta con minima dissezione e minimo infarcimento ematico nel miocardio;
- tipo II, lacerazioni multiple di tipo canicolare con una vasta dissezione miocardica e infarcimento ematico del muscolo;
- tipo III, l'orifizio della lacerazione è ricoperto da formazioni trombotiche sul lato endocardico o da una sinfisi pericardica sul lato epicardico;
- tipo IV, la parete miocardica è dilatata ed aneurismatica con una lacerazione che non si estende per tutti gli strati della parete muscolare.

Dal punto di vista chirurgico, si possono classificare in due tipi¹²:

- *blow-out type*, dove è possibile riconoscere una macroscopica soluzione di continuo a livello epicardico;

- *oozing type*, dove non è riconoscibile una macroscopica soluzione di continuo a livello epicardico.

Clinicamente si possono avere forme catastrofiche con *shock* e arresto cardiaco e forme con sola instabilità emodinamica per tamponamento cardiaco.

L'ecocardiogramma transtoracico e transesofageo rimane il *gold standard* per la diagnosi di rottura di cuore e il reperto ecocardiografico più comune è la presenza di versamento pericardico localizzato. È, inoltre, possibile vedere la soluzione di continuo della parete dello pseudoaneurisma con lo *shunt* attraverso quest'ultima¹³⁻¹⁴.

Nuove metodiche, quali la risonanza magnetica cardiaca e la TC cardiaca, possono essere utili nella diagnosi e, soprattutto, possono permettere di riconoscere forme precoci di rotture *oozing type*, evitando una catastrofica evoluzione in *blow-out type*¹⁵. Questa dinamica è supportata da dati della letteratura, che riportano come le rotture *blow-out type* originino sempre come *oozing type*, con piccoli tramiti attraverso il miocardio verso l'epicardio¹⁶. Takada e coll., in uno studio autoptico su 50 pazienti deceduti per rottura di cuore post-infartuale, riportano che l'ematoma, a livello endocardico, era più organizzato di quello epicardico, evidenziando come la rottura fosse iniziata come fessurazione endocardica e quindi progredita fino alla completa lacerazione¹⁷.

L'approccio chirurgico standard delle rotture di cuore consiste nello sbrigliamento del tessuto necrotico, nella sutura della breccia e nella chiusura del difetto con *patch*. Questa tecnica è mandatoria per le rotture *blow-out type*, anche se determina un maggiore danno miocardico, per la necessità di affondare i punti di sutura nel miocardio sano, e spesso comporta una distorsione della geometria del ventricolo sinistro. Inoltre, è riportato in letteratura come essa si associ spesso a maggiori sanguinamenti post-operatori e alla formazione di pseudoaneurismi¹⁸.

Sono state, quindi, introdotte tecniche meno invasive, come la chiusura della soluzione di continuo con un *patch* ricoperto di colla biologica, suturato quindi con una sutura continua all'epicardio sano. Tale tecnica ha permesso di garantire una maggiore emostasi

post-operatoria, con una minima distorsione della camera cardiaca¹⁹⁻²⁰. Con questa tecnica, il rischio di embolizzazione deve essere considerato, in quanto il *patch* comunica direttamente con la camera cardiaca; pertanto, è preferibile applicare tale tecnica alle forme *oozing type*²¹.

Più recentemente, è stata introdotta la cosiddetta *sutureless technique*, in cui il *patch* viene direttamente adeso alla breccia, senza necessità di punti di sutura. Non essendo necessari punti di sutura attraverso il miocardio malacico post-ischemico, il vantaggio di questa tecnica è quindi la possibilità di eseguirla senza circolazione extracorporea, con riduzione del rischio di sanguinamento correlato all'eparinizzazione sistemica²². Dati della letteratura confermano come si tratti di tecniche eccellenti per le forme *oozing type*^{8-12,23}. Sono però descritti casi di recidiva di rottura della parete libera e di formazione di aneurismi di parete *post-sutureless technique*²², nonostante l'area infartuata fosse ricoperta dal *patch* pericardico.

Alcuni Autori hanno quindi proposto una nuova tecnica, in cui il *patch* viene rafforzato con un altro adeso al miocardio sano²⁴⁻²⁵.

Recentemente, i buoni risultati di questa tecnica hanno permesso di estenderla anche a rotture *blow-out type*. Fujimatsu et al. hanno descritto due casi di rottura *blow-out type* corrette mediante *sutureless technique* senza complicanze²⁶. La tecnica *sutureless* resta comunque scarsamente applicabile a tali tipi di rotture ed è controindicata nei pazienti con associate rotture di muscolo papillare o difetti interventricolari post-infartuali.

Per quanto riguarda la prognosi post-operatoria, in letteratura sono riportati alcuni lavori in cui la mortalità post-operatoria rimane elevata (circa 20-30%), per complicanze acute come i sanguinamenti e la deiscenza della sutura²⁷.

CONCLUSIONI

La rottura della parete libera del ventricolo sinistro è un evento raro ma spesso fatale. È quindi necessaria una diagnosi precoce e corretta per poter garantire un

trattamento tempestivo e aumentare le possibilità di sopravvivenza. Il *gold standard* per la diagnosi resta l'esame ecocardiografico, sia per la rapidità di esecuzione sia per la possibilità di evidenziare rapidamente uno *shunt*. Tuttavia anche nuove metodiche radiologiche, come la risonanza magnetica cardiaca, possono essere d'aiuto per svelare le rotture precoci che, non interessando la parete a tutto spessore, risultano difficilmente diagnosticabili con la sola valutazione ecocardiografica.

Bibliografia

- Reddy SG, Roberts WC. Frequency of rupture of the left ventricular free wall or ventricular septum among necropsy cases of fatal acute myocardial infarction since introduction of coronary care units. *Am J Cardiol* 1989; 63: 906-11.
- Pollak H, Nobis H, Mlczoch J. Frequency of left ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction since the advent of thrombolysis. *Am J Cardiol* 1994; 74: 184-6.
- Birnbaum Y, Fishbein MC, Blanche C, et al. Ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. *NEJM* 2002; 347: 1426.
- Stryer D, Friedensohn A, Hendler A. Myocardial rupture in acute myocardial infarction: Urgent management. *Br Heart J* 1988; 59: 73-4.
- McMullan MH, Kilgore TL Jr, Dear HD Jr, et al. Sudden blowout rupture of the myocardium after infarction: Urgent management. Report of four cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 259-63.
- Iemura J, Oku H, Otaki M, et al. Surgical strategy for left ventricular free wall rupture after acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 201-24.
- Mantovani V, Vanoli D, Chelazzi P, et al. Post-infarction cardiac rupture: Surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 777-80.
- Canovas SJ, Lim E, Dalmau MJ, et al. Medterm clinical and echocardiographic results with patch glue repair of left ventricular free wall rupture. *Circulation* 2003; 108(Suppl 1): II237-40.
- Mishra PK, Pathi V, Murday A. Post myocardial infarction left ventricular free wall rupture. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 39-42.
- Okada K, Yamashita T, Matsumori M, et al. Surgical treatment for rupture of left ventricular free wall after acute myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4: 203-6.
- Perdigao C, Andrade A, Ribeiro C. Cardiac rupture in acute myocardial infarction. Various clinico-anatomical types in 42 recent cases observed over a period of 30 months. *Arch Mal Coeur* 1987; 80: 336-40.
- Sakai K, Sakai S, Hirata N, et al. Treatment for cardiac rupture following acute myocardial infarction. *Kyobu Geka* 1993; 46: 1039-43.
- Wehrens XH, Doevendans PA. Cardiac rupture complicating myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004; 95: 285-92.
- Waggoner AD, Williams GA, Gaffron D, Schwarze M. Potential utility of left heart contrast agents in diagnosis of myocardial rupture by 2-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 272-4.
- Zoni A, Arisi A, Corradi D, et al. Images in cardiovascular medicine. Magnetic resonance imaging of impending left ventricular rupture after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 498-9.
- Batts KP, Ackermann DM, Edwards WD. Postinfarction rupture of the

- left ventricular free wall: Clinicopathologic correlates in 100 consecutive autopsy cases. *Hum Pathol* 1990; 21: 530-5.
17. Takada A, Saito K, Murai T, et al. Endocardial tears and rupture tracts of left ventricular ruptures during acute myocardial infarction: An autopsy of 50 out-of-hospital sudden death cases. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 857-62.
 18. Sutherland FW, Guell FJ, Pathi VL, et al. Postinfarction ventricular free wall rupture: Strategies for diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1281-5.
 19. Lachapelle K, deVarenes B, Ergina PL, et al. Sutureless patch technique for postinfarction left ventricular rupture. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 96-101.
 20. Muto A, Nishibe T, Kondo Y, et al. Sutureless repair with Tacho Comb sheets for oozing type postinfarction cardiac rupture. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2143-5.
 21. Sulieman H, Milano A, Faggian G, et al. Surgical treatment of postinfarction left ventricular free wall rupture. *J Card Surg* 2009; 24: 624-31.
 22. Sakaguchi G, Komiya T, Tamura N, et al. Surgical treatment for postinfarction left ventricle free wall rupture. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1344-7.
 23. Leva C, Bruno PG, Gallorini C, et al. Complete myocardial revascularization and sutureless technique for left ventricular free wall rupture: Clinical and echocardiographic results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 408-12.
 24. Raffa GM, Giuseppe T, Patrini G, et al. Sutureless repair for postinfarction cardiac rupture: a simple approach with a tissue-adhering patch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 598-9.
 25. Pocar M, Passolunghi D, Bregasi A, et al. Tacho Sil for postinfarction ventricular free wall rupture. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 866-87.
 26. Fujimatsu T, Oosawa H, Takai F, et al. Patch and glue sutureless repair for blowout rupture after myocardial infarction: report of two cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14: 48-51.
 27. Mc Mullan MH, Maples MD, Kilgore TL, et al. Surgical experience with left ventricular free wall rupture. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1894-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alberto Madureri
Piazzale Spedali civili 1
25100 Brescia
Tel.: 0303996225
Fax: 0303995018
E-mail: a.madureri@virgilio.it

Un'enorme rete di Chiari prolassante in ventricolo destro

A huge Chiari network prolapsing into right ventricle

Gregoriana Zanini¹, Elio Gorga², Bola Okunuga¹,
Francesca Del Magro¹, Federica Pasini², Gian Franco Pasini¹

¹UOC Cardiologia/UTIC, Ospedale "La Memoria", Gavardo (Brescia)

²Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica,
Sezione Malattie Cardiovascolari, Università degli Studi e Spedali Civili, Brescia

Abstract

L'ecocardiografia è una tecnica di *imaging* ora estremamente diffusa, ma il suo potenziale diagnostico è quello di identificare fra varianti anatomiche normali ed evitare una loro erronea interpretazione come stati patologici. Nel caso clinico qui riportato vogliamo descrivere il peculiare aspetto ecocardiografico di un residuo embrionale: la rete di Chiari.

Parole chiave: ecocardiografia; rete di Chiari.

Echocardiography is a very spread image technique but its potential is for identifying normal anatomic variants and avoid their possible erroneous interpretation as pathologic states. In this report we describe a peculiar two-dimensional echocardiographic features of a congenital remnant known as the Chiari network.

Key words: echocardiography; Chiari network.

INTRODUZIONE

La rete di Chiari è un residuo embrionale della valvola del seno venoso: è una formazione laminare, dal movimento caotico e irregolare, che si proietta verso il setto interatriale attraversando l'atrio destro; è più spessa e fenestrata della valvola di Eustachio e ha un'inserzione più distale e mediale.

La sua prevalenza nella popolazione generale è di circa il 2%¹. L'identificazione di una rete di Chiari è importante, perché l'aspetto ampiamente mobile all'interno dell'atrio destro può essere confuso con altre strutture patologiche mobili, come vegetazioni del cuore destro, *flail* della valvola tricuspide, rottura di corde tendinee, trombi cardiaci destri o un tumore cardiaco destro². La rete di Chiari raramente causa problemi clinici³.

CASO CLINICO

Si descrive il caso di una donna di 82 anni, giunta all'osservazione del nostro ambulatorio di ecocardiografia per ipertensione. La paziente era completamente asintomatica.

L'ecocardiogramma transtoracico evidenziava una struttura mobile, ispessita, ridondante, iperecogena e a forma di ferro di cavallo, che si muoveva liberamente nell'atrio destro, impegnandosi nell'orifizio tricuspide, senza causare ostruzioni all'*inflow* o all'*outflow* del ventricolo destro e senza determinare significativa insufficienza valvolare (figura 1). La struttura originava vicino al bordo della vena cava inferiore ed era connessa alla parete atriale in una sede prossima all'ostio del seno coronarico (figura 2): tali relazioni spaziali suggerirono l'evidenza di un'inusuale e prominente rete di Chiari.

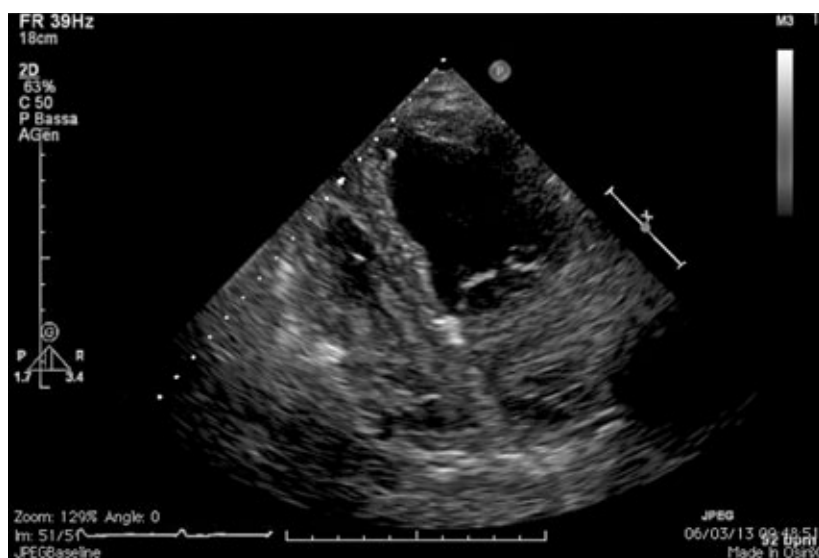


Figura 1 - Ecocardiogramma transtoracico: finestra ecocardiografica quattro camere apicale.



Figura 2 - Ecocardiogramma transtoracico con zoom a livello atriale destro.

Data l'età della paziente e la sua completa asintomaticità, si decideva di non indagare con ulteriori esami: a un anno di *follow-up* la paziente è rimasta asintomatica.

DISCUSSIONE

La rete di Chiari venne descritta per la prima volta nel 1897 in serie autoptiche da Hans Chiari⁴.

In accordo con la definizione, la rete di Chiari viene

individuata se fibre spesse o sottili, provenienti da una valvola di Eustachio o di Tebesio, raggiungono l'orifizio della vena cava inferiore o del seno coronarico, rapportandosi con la parete superiore dell'atrio destro o del setto interatriale.

La rete di Chiari viene spesso considerata clinicamente insignificante, anche se è stata descritta in associazione con il forame ovale pervio (PFO), l'aneurisma del setto interatriale, eventi tromboembolici, endocarditi infettive e tachiaritmie atriali.

Schneider et al.⁵ hanno riscontrato la presenza del

PFO nell'83% dei pazienti con persistenza di rete di Chiari, rispetto al 28% dei controlli. Inoltre, nei pazienti che presentano rete di Chiari e concomitante presenza di PFO era molto più frequente l'associazione con eventi tromboembolici arteriosi.

Payne et al.⁶, invece, descrissero la presenza di endocardite infettiva associata alla presenza di rete di Chiari.

È stata inoltre segnalata la possibile insorgenza di tachiaritmie in pazienti con persistenza di rete di Chiari, in particolare aritmie sopraventricolari dovute ad aumentato tempo di conduzione atriale. La terapia definitiva di tali aritmie è la rimozione chirurgica della rete stessa⁶⁻⁸.

Esistono, infine, alcuni casi segnalati di difficile posizionamento di cateteri a livello delle sezioni destre del cuore, dovuti alla barriera meccanica creata dalla presenza della rete di Chiari stessa^{5,9}.

Obiettivamente la rete di Chiari può produrre un soffio continuo o sistolico, che può essere confuso con un difetto valvolare. In alcuni casi, protrudendo in ventricolo destro, può determinare un significativo grado di insufficienza tricuspidalica.

La rete di Chiari viene spesso diagnostica in modo accidentale durante un esame ecocardiografico transtoracico.

L'ecocardiografia, sia la transtoracica sia quella transesofagea¹⁰, è la metodica di elezione, facilmente eseguibile, riproducibile e non invasiva per la diagnosi di rete di Chiari².

La presenza di tale residuo embrionale però pone spesso difficoltà diagnostiche, dato che può essere confuso con trombi, tumori o vegetazioni atriali destre.

La TAC e la RMN cardiache sono due metodiche che consentono di distinguere in modo dirimente la rete di Chiari da altre masse³; ovviamente la clinica e gli esami di laboratorio indirizzano la diagnosi.

Nel caso qui presentato, la rete di Chiari è un riscontro occasionale, ma le dimensioni "gigantesche" e l'aspetto flottante possono farla confondere con altre neoformazioni atriali destre di natura patologica. Il caso clinico e le immagini relative possono essere pertanto utili per focalizzare l'attenzione su un'innocua variante anatomica "fuori misura".

CONCLUSIONI

La rete di Chiari è una diagnosi non comune, che deve essere appropriatamente riconosciuta, in modo da evitare un'erronea diagnosi.

I cardiologi che eseguono l'esame ecocardiografico non devono dimenticare questa possibile variante anatomica, per evitare qualsiasi dilemma diagnostico e giungere alla diagnosi appropriata senza la necessità di eseguire, se non in rari casi, ulteriori esami inutili e costosi.

Bibliografia

1. Akcaboy MI, Ekici F, Tutar E. Unusually redundant Chiari network. *Pediatr cardiol* 2006; 27: 525-6.
2. Poanta L, Albu A, Fodor D. Chiari network: case report and brief literature review. *Med Ultrason* 2010; 12(1): 71-2.
3. Loukas M, Sullivan A, Tubbs RS, et al. Chiari's network: review of the literature. *Surg Radiol Anat* 2010; 32(10): 895-901.
4. Chiari H. Ueber Netzbildungen im rechten Vorhofes des Herzens. *Beitr Pathol Anat* 1897; 22: 1-10.
5. Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(1): 203-10.
6. Payne DM, Baskett RJ, Hirsch GM. Infectious endocarditis of a Chiari network. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1303-5.
7. Clements J, Sobotka-Plojhar M, Exalto N, van Geijn HP. A connective tissue membrane in the right atrium (Chiari's network) as a cause of fetal cardiac arrhythmia. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(6 Pt 1): 709-12.
8. Goedde TA, Conetta D, Rumisek JD. Chiari network entrapment of thromboemboli: congenital inferior vena cava filter. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 317-8.
9. Hightower JS, Taylor AG, Ursell PC, LaBerge JM. The Chiari Network: a rare cause of intracardiac guide wire entrapment. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26(4): 604-6.
10. Llagunes J, Assis K, Canovas S, Mínguez C. Chiari's network. Transesophageal echocardiography. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2014; 61(6): 357.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Gregoriana Zanini
UOC Cardiologia/UTIC
Ospedale "La Memoria"
Via Gosa 74
25085 Gavardo (Brescia)
Tel.: 0365378325
Fax: 0365378325
E-mail: gregoriana.zanini@gmail.com

Pacemaker ventricolare a domanda (VVI) con marcate anomalie della ripolarizzazione nei battiti spontanei: un'associazione “diabolica”

Vincenzo Carbone

ARCA Campania, Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

L'elettrocardiogramma (ECG) mostrato nella figura 1 (formato 6 x 2, con derivazioni periferiche e precor-

diali non simultanee) è stato registrato a un paziente portatore di *pacemaker* ventricolare a domanda, di tipo

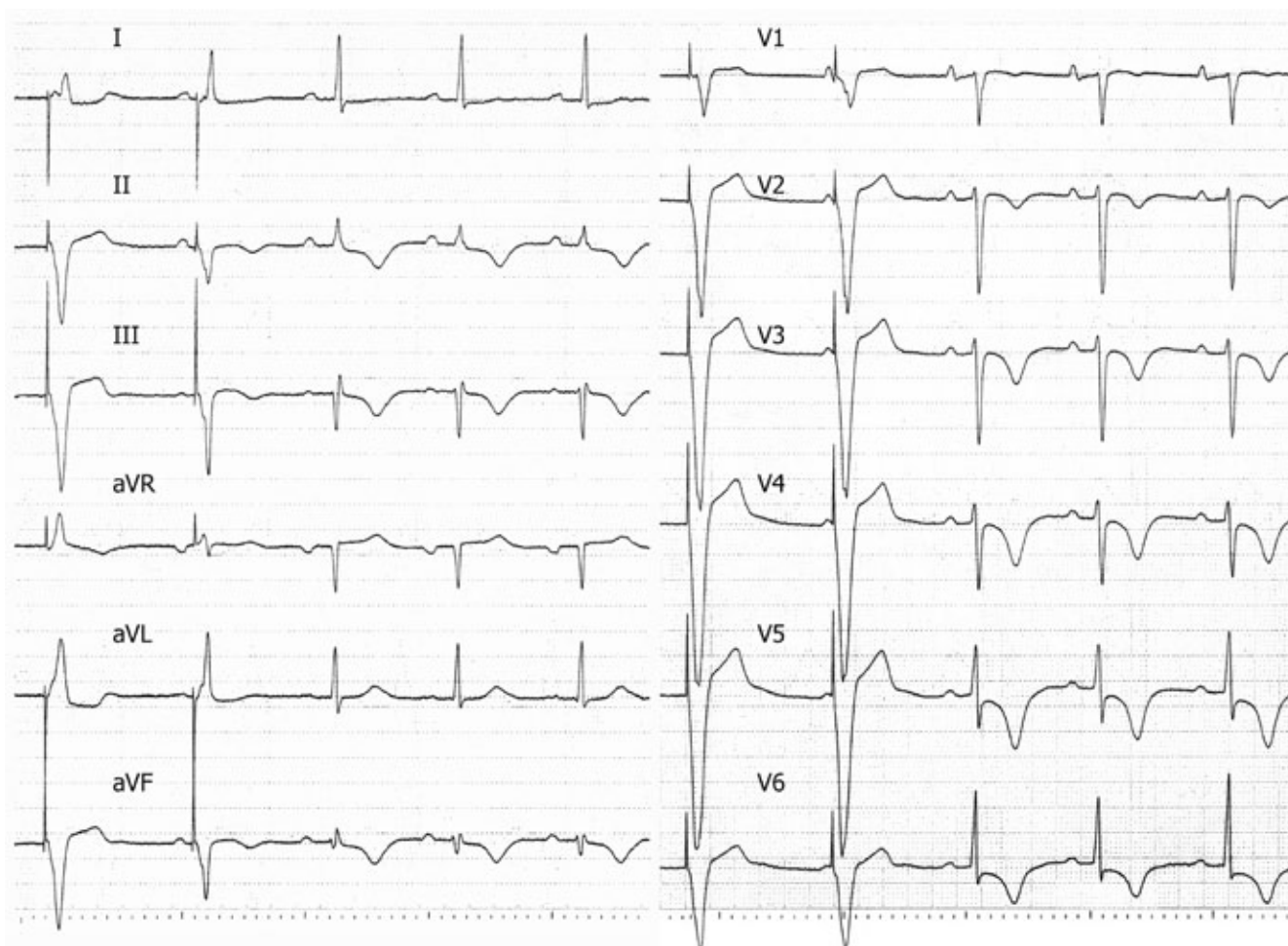


Figura 1 - Elettrocardiogramma a 12 derivazioni, 6 derivazioni simultanee (formato 6 x 2). Le derivazioni periferiche e quelle precordiali non sono simultanee.

VVI. La frequenza di stimolazione programmata (*lower rate limit*, LRL) è pari a 50 impulsi/minuto (durata dell'intervallo automatico = 1200 ms). È presente un ritmo sinusale con frequenza di circa 60 cicli/minuto, che talora subentra a quello stimolato, assumendo per brevi periodi il controllo dell'attività cardiaca. Si osserva, in altri termini, una dissociazione atrio-ventricolare, con continua competizione tra il *pacemaker* naturale (il nodo seno-atriale) e quello artificiale per la gestione dell'attivazione elettrica del cuore. Nelle derivazioni periferiche, la transizione dal ritmo elettroindotto a quello spontaneo è contrassegnata dalla comparsa di un battito di fusione (il secondo complesso, che esprime una morfologia intermedia tra quella dei battiti totalmente elettroindotti e quella dei complessi stretti di origine sinusale).

Clamorosamente, il ritmo spontaneo che fa seguito ai periodi di ritmo stimolato presenta grossolane alterazioni della fase di ripolarizzazione ventricolare. Queste si esprimono con profonde e ampie onde T negative a branche simmetriche, morfologicamente "ischemiche", che in alcune derivazioni si associano a un sensibile sottoslivellamento del punto J e del tratto ST.

Qual è la natura di queste marcate anomalie del recupero elettrico ventricolare?

Le specifiche caratteristiche morfologiche delle onde T negative ne suggeriscono fortemente la genesi ischemica (ischemia subepicardica). A un'iniziale valutazione del tracciato, pertanto, è agevole ipotizzare l'esistenza di una patologia ischemica del miocardio, espressa da tipiche alterazioni della ripolarizzazione che, tuttavia, vengono totalmente occultate dal *pacing*, per emergere solo quando prende il sopravvento il ritmo spontaneo, il cui *sensing* provoca l'inibizione dell'erogazione degli elettrostimoli da parte del generatore.

Nonostante la forte suggestione morfologica, tuttavia, queste onde T non hanno alcun significato ischemico, ma la loro elettrogenesi è espressione del fenomeno della cosiddetta "memoria elettrica" o "effetto memoria" (alterazioni post-*pacing* della ripolarizzazione ventricolare). Quando a una fase di *pacing* ventricolare subentra un ritmo spontaneo di origine sopraventricolare, le onde T dei ventricologrammi

condotti "ricordano" la polarità dei complessi QRS durante il periodo di stimolazione. Pertanto, nel caso in oggetto le T del ritmo sinusale sono negative nelle derivazioni inferiori e in tutte le precordiali (derivazioni nelle quali i complessi stimolati erano negativi), mentre mostrano polarità positiva nelle derivazioni con QRS stimolati positivi (I, aVR e aVL). È proprio la concordanza di polarità tra i complessi ventricolari durante *pacing* e le onde T durante ritmo spontaneo a confermare la diagnosi di "memoria elettrica" ed escludere quella di ischemia miocardica subepicardica.

Le onde T "da memoria" sono espressione di una transitoria alterazione della ripolarizzazione, che consegue a una temporanea anomalia del processo di depolarizzazione ventricolare e si esprime nel momento in cui l'attivazione elettrica dei ventricoli ritorna normale. Al ripristino della fisiologica sequenza di depolarizzazione ventricolare, le onde T si alterano perché il vettore di T assume la medesima direzione che il vettore di QRS mostrava durante la fase di abnorme attivazione. Oltre ad avere polarità negativa nelle derivazioni che durante depolarizzazione anomala presentavano complessi QRS negativi, le onde T "da memoria" si presentano a branche simmetriche e mostrano un distacco brusco e angolato rispetto al segmento ST, ricordando molto da vicino le alterazioni post-ischemiche, del tipo ischemia subepicardica, della ripolarizzazione ventricolare (onde T "pseudo-ischemiche").

Il fenomeno della "memoria elettrica" cardiaca si realizza nelle seguenti condizioni clinico-elettrocardiografiche:

- stimolazione ventricolare destra alternata a fasi di ritmo spontaneo condotto;
- blocco di branca sinistra intermittente;
- tachicardia ventricolare;
- tachicardia sopraventricolare condotta con aberranza a tipo blocco di branca sinistra;
- pre-eccitazione ventricolare intermittente.

Le derivazioni che esprimono onde T negative simmetriche "pseudo-ischemiche" sono diverse in relazione alla topografia elettrocardiografica dei ventricologrammi larghi durante i periodi di anomala

depolarizzazione. Così, in caso di *pacing* dall'apice del ventricolo destro, i complessi spontanei mostrano onde T negative "da memoria" nelle derivazioni inferiori e in tutte (o quasi) le precordiali (la polarità dei QRS stimolati è in questo caso negativa nelle derivazioni inferiori e in quelle precordiali). Per contro, al cessare del *pacing* realizzato dal tratto d'efflusso prossimale del ventricolo destro, le onde T dei complessi stretti condotti risultano negative in aVR e nelle precordiali (da V1 a V4 o oltre), poiché questo sito di stimolazione genera complessi elettroindotti con ÂQRS nel quadrante inferiore sinistro del piano frontale (polarità positiva in tutte le derivazioni periferiche ad eccezione di aVR) e negativi nelle precordiali. In caso di blocco di branca sinistra intermittente, le onde T negative "pseudo-ischemiche" si manifestano, al ripristino della normale conduzione intraventricolare, soprattutto nelle derivazioni precordiali da V1 a V3/V4. La sede elettrocardiografica delle onde T "da memoria elettrica" dopo un episodio di tachicardia ventricolare dipende, ovviamente, dalla morfologia dei ventricologrammi durante tachicardia. Nella pre-eccitazione intermittente, infine, la topografia delle onde T negative a branche simmetriche è subordinata alla localizzazione della via accessoria e, quindi, alla morfologia dei complessi pre-eccitati.

L'espressione elettrocardiografica dell'"effetto memoria" post-*pacing* è tanto più probabile, vistosa

e duratura quanto più prolungato è il periodo di stimolazione ventricolare che lo precede e lo determina.

Pur trattandosi di un fenomeno ancora poco chiaro sotto il profilo elettrogenetico, la conoscenza e il riconoscimento della "memoria elettrica" del cuore rappresentano processi indispensabili al fine di evitare di incorrere nel facile e fin troppo ricorrente errore diagnostico che chiama in causa l'ischemia miocardica subepicardica.

Bibliografia essenziale

- Barold SS, Stroobandt RX, Sinnaeve AF. Cardiac pacemakers and resynchronization step by step: an illustrated guide. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010.
- Oreto G, Luzzo F, Donato A, et al. Le manifestazioni elettrocardiografiche dell'ischemia miocardica. In: Oreto G et al. (eds). L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere. Milano: Edi.Ermes, 2009; 111-28.
- Oreto G, Luzzo F, Donato A, et al. L'ECG nel portatore di pacemaker. In: Oreto G et al. (eds). L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere. Milano: Edi.Ermes, 2009; 301-82.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone

Via Ceschelli traversa Torino 8/3

80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)

E-mail: vcarbone@cardionet.it

Ematoma intramurale aortico: diagnosi “fast” con ecocardiografia transtoracica; presentazione di un caso clinico

*Aortic intramural hematoma: “fast” diagnosis
with transthoracic echocardiogram; 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

L'ematoma intramurale aortico è una patologia facente parte della sindrome aortica acuta (SAA). Si tratta di patologie a carico dell'aorta toracica potenzialmente pericolose per la vita, rappresentando emergenze cardiologiche e cardiocirurgiche che richiedono una diagnosi rapida e accurata e un trattamento tempestivo. Il sospetto clinico di sindrome aortica acuta deve pertanto essere sempre tenuto in considerazione in caso di dolore toracico senza altri chiari indizi eziopatogenici e, tra le altre metodiche praticabili in questo contesto, l'ecocardiografia transtoracica e quella transesofagea costituiscono le metodiche più velocemente applicabili per formulare una diagnosi.

Parole chiave: ematoma intramurale aortico; sindrome aortica acuta; aorta toracica; ecocardiografia transtoracica; ecocardiografia transesofagea.

Aortic intramural hematoma is a life-threatening aortic pathology. Because of the life threatening of these conditions, prompt and accurate diagnosis is paramount. Transthoracic echocardiogram and transesophageal echocardiography play a fundamental role in the diagnosis and management of the patients with acute aortic syndrome.

Key words: aortic intramural hematoma; acute aortic syndrome; thoracic aorta; transthoracic echocardiography; transesophageal echocardiography.

INTRODUZIONE

Con il termine di sindromi aortiche acute (SAA) s'intende un gruppo di patologie a carico dell'aorta con manifestazioni cliniche e con prognosi simili, che includono la dissezione aortica, l'ematoma intramurale (*aortic intramural hematoma*, IMH) e l'ulcera aterosclerotica penetrante, nonché i traumi aortici, condizioni che minacciano l'improvvisa rottura del vaso. La caratteristica delle SAA è la lacerazione, con o senza breccia intima, della tonaca media all'interno della quale il sangue s'infiltra, contribuendo alla progressione della

dissezione o rimanendo localizzato (IMH) oppure estrinsecandosi all'esterno della parete, come nel caso della rottura dell'ulcera penetrante o nel caso dei traumi aortici. Si tratta di emergenze cardiologiche e cardiocirurgiche che impongono una diagnosi rapida e accurata e un trattamento tempestivo. L'incidenza è relativamente bassa, approssimativamente 2,9 casi ogni 100.000 abitanti per anno, ma tali affezioni possono presentare conseguenze cliniche catastrofiche. La mortalità della SAA in fase acuta è difatti stimata intorno all'1% per ogni ora quando non trattata, ma con percentuali di sopravvivenza significativamente

migliorate dalla precoce somministrazione di un adeguato trattamento medico e/o chirurgico. Ne consegue che avere ben presente tale sospetto clinico, nonché riuscire a effettuare rapidamente la diagnosi corretta, rappresenta un elemento fondamentale nella gestione clinica dei pazienti affetti da sindrome aortica acuta.

Si descrive un caso di ematoma intramurale aortico giunto alla nostra osservazione, in cui l'accuratezza e la tempestività diagnostiche sono state ottenute grazie a un semplice esame di ecocardiografia transtoracica.

CASO CLINICO

È giunta alla nostra attenzione una donna di 76 anni, che si era presentata presso il Pronto Soccorso del nostro Ospedale in seguito a due episodi di intenso dolore retrosternale alto con irradiazione alla nuca, di lunga durata (superiore a 60 minuti) e non sensibile all'assunzione di FANS.

In anamnesi la paziente presentava una nota cardiopatia ipertensiva con fibrillazione atriale permanente (in terapia anticoagulante orale), pregressa nefrectomia destra per eteroplasia, insufficienza renale cronica avanzata (stadio IV NKF) e un precedente ricovero per scompenso cardiaco congestizio in corso di fibrillazione atriale a elevata risposta ventricolare. Al *triage*, la paziente lamentava ancora sintomatologia dolorosa, ma in fase di attenuazione; la pressione arteriosa era di 160/80 mmHg; i toni cardiaci erano irregolarmente aritmici, normofrequenti; ed era possibile ascoltare un soffio olosistolico apicale da possibile rigurgito mitralico. Non erano presenti segni clinici di scompenso cardiaco e i polsi arteriosi periferici erano presenti e simmetrici.

L'elettrocardiogramma, eseguito in urgenza, documentava la nota fibrillazione atriale con segni di ipertrofia ventricolare sinistra, senza evidenza di alterazioni indicative di ischemia miocardica acuta. Agli esami di laboratorio: azotemia 148 mg/dl, creatinina 4,34 mg/dl (GFR 10), lieve anemia normocromica normocitica con valori di emoglobina pari a 10,1 g/dl, INR 3,25 e debole positività della troponina I ai due controlli (0,107 ng/ml, 0,09 ng/ml, valori normali <0,05 ng/ml).

Il quadro clinico poneva inevitabilmente problemi

di diagnosi differenziale fra una possibile sindrome coronarica acuta e un'altrettanto possibile sindrome aortica acuta.

Si decideva pertanto di sottoporre la paziente, come primo approccio in urgenza, a ecocardiografia transtoracica, tenendo conto non solo dell'immediata disponibilità della metodica diagnostica, ma anche del rischio connesso all'uso del mezzo di contrasto necessario all'esecuzione di un'angio-TAC in una paziente con insufficienza renale severa.

L'esame, condotto secondo le proiezioni standard con la paziente in posizione di decubito laterale sinistro, permetteva di documentare una severa dilatazione aneurismatica della porzione aortica ascendente (tubulare) (54 mm) dopo la giunzione seno-tubulare, senza immagini diagnostiche suggestive di danno parietale, con associata lieve insufficienza valvolare aortica in valvola tricuspidale. Era presente un'insufficienza mitralica di grado moderato-severo a *jet* centrale con marcata dilatazione atriale sinistra. Il ventricolo sinistro appariva ipertrofico, con funzione sistolica globale ai limiti inferiori (frazione di eiezione 50%), ma senza alterazioni segmentarie della cinesi parietale. Al fine di poter ottenere una miglior visualizzazione del tratto aortico ascendente, si poneva la paziente in posizione di decubito laterale destro e dall'approccio parasternale era possibile evidenziare un'immagine semilunare di doppio contorno in sede anteriore, con separazione intima avventizia pari a 8 mm, suggestiva per ematoma intraparietale (figura 1).

Alla luce del quadro clinico ed ecografico, si decideva di sottoporre il caso ai colleghi della Cardiocirurgia, i quali, dopo conferma diagnostica con angio-TAC, decidevano di sottoporre la paziente a intervento chirurgico di sostituzione dell'aorta ascendente, con protesi retta 30 e chiusura dell'auricola sinistra, in emergenza, determinante nel salvare la vita della paziente.

DISCUSSIONE

Con il termine di sindromi aortiche acute (SAA) s'intende uno spettro di patologie dell'aorta con mani-

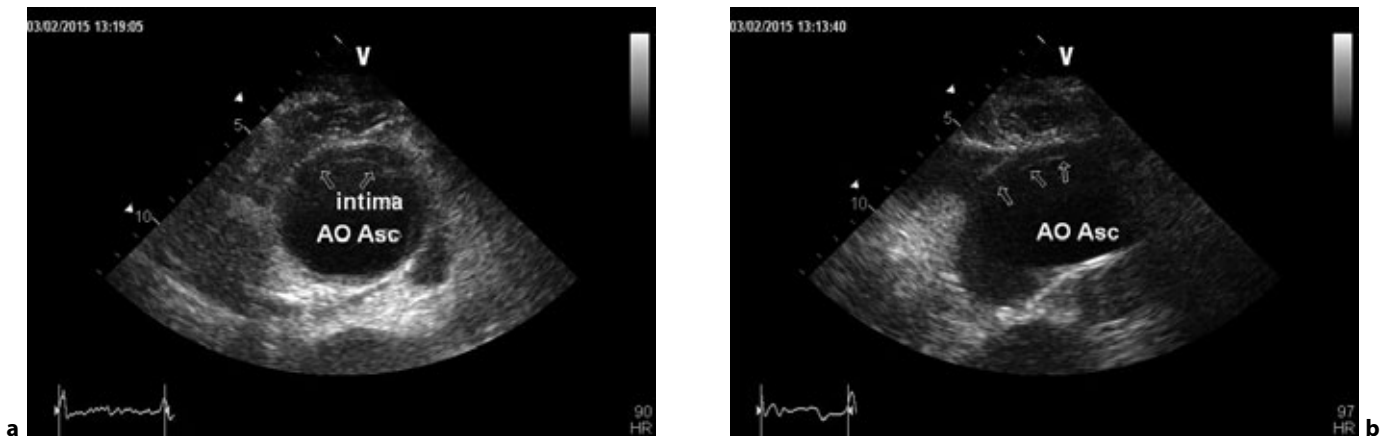


Figura 1 - Proiezione parasternale destra asse corto (a). Immagine semilunare di doppio contorno in sede anteriore, con separazione intima avventizia pari a 8 mm, suggestiva per ematoma intraparietale. Proiezione parasternale destra asse lungo (b). Immagine a doppio contorno in sede anteriore, suggestiva per ematoma intraparietale. V, vertice; AO Asc, aorta ascendente.

festazioni cliniche e prognosi simili, che includono la dissezione aortica, l'ematoma intramurale e l'ulcera aterosclerotica penetrante, nonché i traumi aortici¹; tutte condizioni che minacciano l'improvvisa rottura del vaso e che, pertanto, necessitano di una pronta e accurata diagnosi²⁻³.

Queste forme possono degenerare l'una nell'altra e condividono lo stesso sistema di classificazione di Stanford, introdotto un tempo solo per la dissezione aortica: tipo A se coinvolge l'aorta ascendente, tipo B se è coinvolta soltanto l'aorta discendente⁴.

La caratteristica delle SAA è la lacerazione, con o senza breccia intimale, della tonaca media, all'interno della quale il sangue si infiltra e dove può contribuire alla progressione della dissezione o rimanere localizzato (ematoma intramurale), oppure estrinsecarsi all'esterno della parete, come nel caso di rottura di ulcera aterosclerotica penetrante o di traumi. La dissezione aortica è la forma più comune, rappresentando circa l'80% delle sindromi aortiche acute, con un'incidenza di circa 2-3,5 casi per 100.000 persone/anno. L'ematoma intramurale aortico invece è più raro (15% di tutti i casi di SAA) e si differenzia dalla vera e propria dissezione per l'assenza di un lembo intimale; consiste in un'emorragia all'interno della parete aortica, che può essere causata dalla rottura spontanea dei *vasa vasorum* della tonaca media o dall'ulcerazione emorragica di

una placca aterosclerotica. Più frequentemente (60-70% dei casi), esso coinvolge l'aorta discendente (tipo B) e ha una prognosi migliore rispetto all'ematoma intramurale aortico di tipo A⁵⁻⁶.

L'ematoma intramurale aortico può avere diverse evoluzioni: può risolversi, può rimanere stabile oppure andare incontro a complicanze, quali la formazione di un aneurisma o la fissurazione del vaso fino alla classica dissezione. Rispetto a quest'ultima, presenta una maggiore probabilità di rompersi.

Clinicamente, il sintomo tipico delle SAA è rappresentato dal cosiddetto dolore aortico, ovvero un dolore retrosternale molto intenso, descritto come lancinante, irradiato al dorso, migrante e spesso associato ad asimmetria dei polsi e ischemia di organi. Non sempre però la sintomatologia di presentazione è così tipica. Manifestazioni meno specifiche o comunque complessivamente meno frequenti sono l'ictus, la sincope, l'ipotensione arteriosa complicata da shock cardiogeno o lo scompenso cardiaco.

Come già affermato in precedenza, si tratta di emergenze cardiologiche e cardiochirurgiche che richiedono una diagnosi rapida e accurata e un trattamento tempestivo. Un indice di sospetto clinico elevato e una diagnosi tempestiva rappresentano elementi fondamentali nella gestione clinica dei pazienti affetti da sindrome aortica acuta. Difatti, il modo migliore per

ottenere la riduzione della mortalità complessiva è la riduzione del tempo sintomo-trattamento.

Le tecniche di *imaging* non invasive che giocano un ruolo fondamentale nella diagnosi e nelle decisioni di trattamento di pazienti con SAA sono l'ecocardiografia transtoracica, l'ecocardiografia transesofagea, l'angio-TAC e la risonanza magnetica nucleare (RMN). Alcuni pazienti richiedono l'esecuzione di più di una metodica di *imaging* e, in alcuni casi, può essere necessaria un'aortografia invasiva.

Le tecniche di *imaging* sono fondamentali per confermare o escludere la diagnosi, ma anche per definire la porzione di aorta interessata e l'estensione della lesione e per valutare eventuali complicazioni, in modo tale da poter definire il più appropriato approccio terapeutico⁷.

L'ecocardiografia transtoracica è la metodica più velocemente applicabile per formulare una diagnosi in caso di SAA. Nello specifico, l'ematoma intramurale aortico, ecograficamente, appare come un ispessimento ecogeno della parete aortica, generalmente superiore a 7 mm. Nel nostro caso, l'ecocardiografia transtoracica è stata prontamente utilizzata permettendo di formulare la diagnosi corretta e, nello specifico, la proiezione parasternale destra ha permesso una migliore visualizzazione della porzione aortica ascendente, dando forza al sospetto clinico e permettendo un tempestivo trattamento.

Sebbene l'ecocardiografia transtoracica fornisca informazioni essenziali (insufficienza aortica *ex novo*, versamento pericardico o visualizzazione del *flap* intinale in aorta ascendente), l'angio-TC e l'ecocardiografia transesofagea costituiscono uno *step* fondamentale nella diagnosi di SAA⁸. L'angio-TC ha un favorevole rapporto costi/benefici, presenta alta specificità (85%) e sensibilità (90%), anche se ha alcuni svantaggi non trascurabili, legati alla necessità di trasporto del paziente, spesso instabile emodinamicamente, e alla somministrazione di un mezzo di contrasto, specialmente in pazienti con insufficienza renale⁹.

La risonanza magnetica ha un'elevatissima sensibilità e specificità, pari a circa il 100%, ma le modalità e i tempi di esecuzione la rendono di fatto di seconda scelta.

In conclusione, ciò che si vorrebbe sottolineare è che, in un caso come quello illustrato, l'ecocardiografia transtoracica è stata di fondamentale aiuto; essa è indispensabile nelle situazioni di emergenza/urgenza, specie se il paziente è instabile emodinamicamente e difficilmente trasportabile. Nel caso specifico, l'approccio parasternale destro ha permesso di ottenere una miglior visualizzazione della porzione ascendente dell'aorta, fornendo gli elementi per porre il sospetto di ematoma intramurale aortico, permettendo così di iniziare molto rapidamente il corretto iter diagnostico-terapeutico, determinante nel salvare la vita della paziente.

Bibliografia

1. Vilacosta I, Roman JA. Acute aortic syndrome. *Heart* 2001; 85: 365-8.
2. Evangelista Masip A. Natural history and therapeutic management of acute aortic syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 667-79.
3. Vilacosta I, Aragoncillo P, Canadas V, et al. Acute aortic syndrome: a new look at an old conundrum. *Heart* 2009; 95: 1130-9.
4. Ahmad F, Cheshire N, Hamady M. Acute aortic syndrome: pathology and therapeutic strategies. *Postgrad Med J* 2006; 82: 305-12.
5. Nakamura K, Onitsuka T, Yano M, Matsuyama M, Kojima K. Clinical analysis of acute type A intramural hematoma: comparison between two different pathophysiological types. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1587-92.
6. Evangelista A, Mukherjee D, Mehta RH, et al, for the international registry of Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Acute intramural hematoma: natural history and predictive factors for complications. *Heart* 2004; 90: 372-4.
7. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 119-82.
8. Shiga T, Waiima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1350-6.
9. Eggebrecht H, Plicht B, Kahlert P, Erbel R. Intramural hematoma and penetrating ulcers: indications to endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 659-65.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice

Via Stradella 35/a

29121 Piacenza

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

“Tra le funzioni fondamentali del medico va ricompresa quella certificativa. Attraverso il certificato, il medico formula un’attestazione di fatti biologici tecnicamente obiettivati. Il certificato in taluni casi deve, peraltro, riportare anche una valutazione del dato obiettivo constatato...” (FNOMCeO, Commentario al Codice di deontologia medica, 2014).

In questo lavoro, Salvatore Cocuzza affronta uno degli aspetti più critici della professione medica, l’attività certificativa, filtrandolo attraverso l’esperienza del medico legale. Da questo osservatorio particolare, l’attività del medico, in quanto gestore “personalissimo” della salute individuale, diritto garantito dalla Costituzione, non può che apparire “antigiuridica”. L’attività medica soggiace tuttavia a regole, limitazioni e obblighi, che la legislazione individua e sottopone a preciso controllo. Uno degli obblighi del medico, da questo punto di vista, è appunto l’attività certificativa, talmente frequente nella professione medica, e cardiologica in particolare, da sfuggire spesso alla consapevolezza medica, sia nella sua valenza sia per le conseguenze sociali, economiche e giudiziarie che tale attività implica. L’attività certificativa, vera dichiarazione di scienza della professione medica, se falsamente e dolosamente utilizzata, configura il delitto di falsità ideologica, che la legge punisce secondo responsabilità disciplinari, civili e penali. Nell’ambito della sua professione, il medico non solo è gestore della salute individuale, ma assume secondo la legge ulteriore responsabilità, rivestendo di volta in volta il ruolo di pubblico ufficiale (vera emanazione della volontà dello Stato e garante dell’interesse della collettività), di incaricato di pubblico servizio o di esercente un servizio di pubblica necessità.

Salvatore Cocuzza passa in rassegna, mostrando grande esperienza nella materia ed esemplare chiarezza espositiva, gli aspetti tematici anche più complessi: la definizione e descrizione del certificato medico, il reato di falsità ideologica, il ruolo delle diverse figure professionali, le conseguenze civili e penali della falsità ideologica, il percorso metodologico da seguire nella redazione del certificato. Cardiologia Ambulatoriale, con questo lavoro, offre ai lettori non solo un aggiornamento culturale su tematiche inusuali in cardiologia, ma soprattutto uno strumento operativo utile nella pratica professionale quotidiana.

Ettore Antoncetti, Enrico Orsini

L’attività certificativa del medico e il delitto di falsità ideologica

Salvatore Cocuzza

Responsabile dell’Unità Operativa Complessa Medico-Legale, INPS, Caltanissetta

PREMESSA

L’attività del medico, professione autorizzata dallo Stato a seguito del conseguimento del diploma di laurea, dell’abilitazione professionale e dell’iscrizione all’albo professionale, è fondamentalmente un’attività antigiuridica, perché insiste sulla gestione personalissima della salute del singolo, garantita costituzionalmente dall’art. 32 della Costituzione¹, ma consentita dalle Leggi, visto il “vantaggio” che qualunque cittadino può trarre da detta gestione, diritto parimenti tutelato dallo stesso art. 32 della Costituzione. Tale attività, però, è limitata giacché, a fronte dell’utilizzo

che egli può fare del sapere scientifico, circostanza utile al singolo cittadino, e dell’osservanza delle norme deontologiche, al medico vengono imposte da una parte delle “regole” e dall’altra delle “limitazioni”, nel rispetto della gestione personalissima del bene “salute”, che rimane sempre e comunque nella disponibilità del singolo paziente.

Le “regole” imposte al medico riguardano specificamente questa categoria professionale, non essendo, ovviamente, applicabili ad altri professionisti. È così, per esempio, per l’obbligo di prestare assistenza medica e di cura, per l’obbligo di denuncia sanitaria (assistenza al parto, infortunio lavorativo, malattie infettive), per

l'obbligo di segnalazione e collaborazione con l'autorità amministrativa (denuncia di nascita o morte) o con l'autorità giudiziaria (referto, rapporto), per l'obbligo di espletare consulenze tecniche e perizie per conto dell'autorità giudiziaria e per il cittadino privato, nel caso in cui quest'ultimo abbia l'obbligo di esibizione alle competenti autorità per la tutela di un diritto o per un legittimo interesse (idoneità alla guida, ricetta medica, idoneità al porto d'armi, certificazioni per riconoscimento di invalidità, ricovero ospedaliero, certificazione di malattia, idoneità sportiva).

Infine, in alcuni casi potrebbe non rilevarsi l'obbligatorietà da parte del medico a prestare la propria opera, come nel caso del rilascio di una certificazione perché interesse solo del privato cittadino (ammissione al voto degli impediti, interruzione di gravidanza, proposta di ricovero in regime di trattamento sanitario obbligatorio, assicurazioni private), ma tale circostanza viene meno qualora il certificato sia relato a una prestazione sanitaria da lui compiuta, per esempio visita medica².

Le "limitazioni" imposte riguardano, invece, il divieto di rivelazione di fatti appresi durante la precipua attività professionale, di praticare concorrenza sleale nei confronti di altri colleghi, di praticare il comparaggio o di eseguire la sterilizzazione.

In pratica, l'attività del medico, che è fondamentalmente e quotidianamente versata a diagnosticare e curare il paziente, trova il suo limite in alcune regole comportamentali molto chiare e non derogabili, se non in casi particolari.

Unitamente a queste citate regole e limitazioni, il medico soggiace a due imposizioni importanti, che derivano dal diritto di autodeterminazione del singolo, tutelato costituzionalmente, e che prevedono in primo luogo il preventivo consenso dell'avente diritto (paziente), prima che il medico possa gestirne la salute. Nessun atto medico, infatti, è consentito senza l'assenso del paziente, tacito o scritto, se non nei casi che rivestano carattere di urgenza e senza che il paziente stesso possa concederlo per incapacità di intendere e volere temporanea o permanente.

Il secondo obbligo per il medico, argomento di questo lavoro, consiste nell'attestare (certificare) una situazione medica personalmente osservata e per-

cepita. Infatti, con estrema frequenza, nella pratica medica quotidiana al medico è demandato il compito non solo di accertare fatti e situazioni connesse alla sua professione, ma anche di attestarli. Tale compito, obbligatorio per il medico, nella maggior parte dei casi ha enormi risvolti pratici e sociali e implica interessi da parte dello Stato e da parte dei cittadini.

Da una parte, infatti, le dichiarazioni di scienza del medico possono essere fonte di effetti "pubblici" che lo Stato riconosce in forza del mutamento dello stato di salute del singolo cittadino e, dall'altra, di effetti "privatistici", che possono essere fonte di acquisizione o consolidazione di diritti per il cittadino stesso. Tali "dichiarazioni di scienza" realizzano l'attività certificativa, talmente diffusa che a volte neppure il medico si accorge delle ricadute in ambito sociale che tale attività riveste.

Ed è ancora più paradossale che, a fronte degli innumerevoli risvolti sociali, l'attività certificativa sia una pratica diffusa, di cui spesso non si conoscono la valenza e soprattutto le conseguenze che è in grado di produrre.

Queste ultime, oltre a determinare effetti civili o penali, in ambito pubblico o privato, molto spesso si ripercuotono sul sanitario che ha redatto la certificazione, quando si realizza il delitto di falsità ideologica, che si configura qualora egli non si attenga strettamente alla descrizione della realtà medica, realizzando una distorsione della realtà stessa in grado di modificare il fine cui il certificato era destinato e cioè l'attestazione di una verità (medica) produttiva di un fatto giuridicamente rilevante.

Il presente lavoro, lungi dall'essere esaustivo nei suoi contenuti, vuole rappresentare un documento di generico indirizzo su un argomento quanto mai vasto e complesso.

Le note riportate (riferimenti giurisprudenziali e sentenze) sono ridotte all'essenziale, privilegiando la citazione di articoli dei Codici civile e penale e di diverse sentenze, con le relative massime e le circostanze che hanno determinato la loro emissione, onde fornire un esempio pratico di come la giurisprudenza italiana inquadri il problema trattato. Si consiglia una loro attenta lettura.

ATTIVITÀ CERTIFICATIVA E FIGURE PROFESSIONALI ABILITATE

Il termine “certificato” non deve intendersi come una mera redazione di un documento (medico in questo caso) a cui, nell’immaginario collettivo, si dà un significato particolare e universalmente distorto, che è quello di attestare uno stato di malattia finalizzato a legittimare l’assenza dal lavoro. Il certificato è un “documento scritto di un fatto di natura tecnica che attesti la verità” e il termine “certificare” ha significato di “affermare con certezza”. Con il termine “attività certificativa” viene individuata “un’attività volta all’attestazione (certificazione) di una verità tecnica avente rilevanza giuridica o amministrativa, tramite un atto scritto (certificato). In pratica, tutto ciò che il medico attesta come avvenuto in sua presenza e nell’espletamento delle sue funzioni rientra nell’attività certificativa, attività solo a lui demandata dalle leggi e dalla quale è possibile scaturiscano, molto spesso, diritti del singolo paziente e doveri da parte dello Stato.

L’attività certificativa, falsamente utilizzata, e il conseguenziale delitto di falsità ideologica sono stati previsti dal legislatore in differenti fattispecie contemplate dall’art. 479 c.p., che configura la falsità ideologica commessa da pubblico ufficiale in atti pubblici, dall’art. 480 c.p., che configura la falsità ideologica commessa da pubblico ufficiale in certificati o autorizzazioni amministrative, e dall’art. 481 c.p., che configura la falsità ideologica commessa da un esercente un servizio di pubblica utilità³.

Tutti i suddetti casi rientrano nell’aggravante, di cui all’art. 61 c.p.⁴, per il quale circostanza aggravante comune (artt. 479 e 480 c.p.) è rappresentata dall’aver commesso il fatto “con abuso di potere o con violazione dei doveri inerenti una pubblica funzione o un pubblico servizio” e di cui all’art. 640 c.p. (artt. 479, 480 e 481 c.p.) (reato di truffa)⁵.

In considerazione che le fattispecie delittuose di cui sopra appaiono di notevolissima rilevanza, relativamente alle specifiche mansioni del medico che esercita le sue funzioni in svariati ambiti, nel presente lavoro si è inteso esaminare compiutamente e adeguatamente

gli aspetti di rilevanza medico-legale, giuridica e disciplinare, non trascurando alcuni recenti orientamenti di rilevanza giurisprudenziale relativi al delitto di falsità ideologica, che si realizza laddove l’atto contenga affermazioni non corrispondenti al vero.

Dall’attenta analisi degli artt. 479, 480 e 481 c.p. emergono alcuni elementi importanti, che caratterizzano la valenza degli stessi.

È fondamentale sapere cosa si intenda per “pubblico ufficiale”, “esercente un servizio di pubblica necessità”, “atto pubblico” e “certificato”.

A mente dell’art. 357 c.p.⁶ acquistano la qualifica di pubblico ufficiale “gli impiegati dello Stato o di altro Istituto pubblico od ogni altra persona sebbene non dipendente dallo Stato che esercitino, sia pure temporaneamente, una funzione pubblica o un pubblico ufficio”.

Tale articolo di legge è stato modificato dall’art. 17 della legge n. 86 del 26 aprile 1990 e dall’art. 4 della legge 181 del 7 febbraio 1992⁷, che puntualizzano come la natura di pubblico ufficiale vada riconosciuta anche nei casi in cui si esercitino “la funzione amministrativa disciplinata da norme di diritto pubblico e da atti autoritativi e caratterizzata dalla formazione e dalla manifestazione della volontà della pubblica amministrazione dal suo svolgersi per mezzo di poteri autoritativi e certificativi”.

Nella dizione di “funzione pubblica” il legislatore ha fatto un esplicito riferimento alle attività legislative, amministrative o giudiziarie, alle quali sono collegati i poteri di autorità e di rappresentanza dello Stato. Conseguenzialmente, la connotazione di “pubblico ufficiale” si realizza tutte le volte in cui il soggetto, sia esso pubblico dipendente o meno, formi o concorra alla formazione o alla manifestazione della volontà della pubblica amministrazione o la rappresenti nei confronti dei terzi.

Al fine di individuare se l’attività svolta da un soggetto possa essere qualificata come “pubblica”, è necessario verificare se essa sia o meno disciplinata da norme di diritto pubblico o atti autoritativi, non rilevando, invece, la forma giuridica dell’Ente né, tanto meno, il rapporto di lavoro subordinato con l’organismo datore di lavoro.

La qualifica di “pubblico ufficiale”, quindi, deve essere riconosciuta a quei soggetti che – pubblici dipendenti o semplici privati, qualunque sia la loro posizione soggettiva o lavorativa – possono e debbono, nell’ambito di una potestà regolata dal diritto pubblico, formare e manifestare la volontà della pubblica amministrazione, oppure esercitare, indipendentemente da formale investitura, poteri autoritativi, deliberativi o certificativi disgiuntamente e non cumulativamente considerati.

Le modifiche apportate dall’art. 17 della legge 26 aprile 1990 n. 86, più sopra citato, al di là dell’espressione letterale, vanno interpretate nel senso che si ha svolgimento della funzione pubblica anche solo mediante il potere autoritativo oppure quello certificativo.

Per confermare la figura del pubblico ufficiale è sufficiente la titolarità di una potestà autoritativa ovvero certificativa, non dovendosi la pubblica funzione esprimere in potestà autoritativa e certificativa necessariamente congiunte.

Pertanto, non vi è distinzione nel considerare pubblico ufficiale il soggetto che svolge funzioni legislative giudiziarie o amministrative e, quindi, si sostituisce allo Stato nell’effettuazione di un potere autoritativo, o il pubblico ufficiale, che pur non svolgendo dette funzioni, effettua attività “certificativa”.

Nel primo caso (atto pubblico), il pubblico ufficiale, cui la legge attribuisce pubbliche funzioni, redige un atto nell’esercizio di tali attribuzioni, che è destinato sin dall’origine a far prova nei rapporti giuridici. In pratica l’atto pubblico proveniente da un pubblico ufficiale non è altro che frutto dell’autorità giudiziaria legislativa o amministrativa da parte dello Stato. È il pubblico ufficiale, in questo caso, che si sostituisce allo Stato e forma le sue leggi. È, parimenti, pubblico ufficiale la figura giuridica di colui che stila un certificato.

I certificati sono atti che, pur provenendo da pubblici funzionari e pur essendo destinati anch’essi alla prova, hanno natura di documenti “secondari” o “derivati” perché contengono dichiarazioni di scienza, cioè l’attestazione di fatti e dati che sono noti al pubblico ufficiale in quanto provengono da altri documenti ufficiali o dalle sue conoscenze tecniche, ovvero implicano

giudizi e valutazioni che come tali non possono essere oggetto di documentazione fidefacente⁸.

Il certificato, pertanto, riveste qualità di atto pubblico per quelle parti concernenti la provenienza del documento dal pubblico ufficiale che lo ha formato e le attestazioni relative all’attività svolta (visita medica), nonché i fatti avvenuti in sua presenza (presentazione del paziente) o da lui rilevati (eventuali sintomi), ma non per la parte relativa al giudizio diagnostico e prognostico che non ha natura di certificato, sia perché basato sulle conoscenze del pubblico ufficiale, sia perché costituisce una valutazione dei fatti accertati insuscettibile di documentazione fidefacente.

Pertanto, il pubblico ufficiale, negli artt. 357 e 358 c.p., si ritrova da una parte a formare la volontà dello Stato e dall’altra a rilasciare certificazioni che, al di là del rappresentare carattere “autoritativo” essendo destinati a provare ugualmente la verità, secondo scienza, fa sì che la sua figura giuridica, in ambedue i casi, rappresenti pubblico ufficio.

Nel caso dell’art. 358 c.p.⁹, “sono incaricati di un pubblico servizio coloro i quali, a qualunque titolo, prestano pubblico servizio”.

Il pubblico servizio ha dunque attività di carattere intellettuale, caratterizzato, quanto al contenuto, dalla mancanza dei poteri autoritativi e certificativi propri della pubblica funzione, con la quale è solo in rapporto di accessorialità e complementarietà.

Le attività degli incaricati di un pubblico servizio non sempre sono separate e diversamente finalizzate dall’attività dei pubblici ufficiali, visto che sia le mansioni più elevate (pubblico ufficiale), sia quelle di mera esecuzione (incaricato di un pubblico servizio) concorrono a soddisfare, su piani diversi, gli interessi e i bisogni della collettività.

Ne consegue che la nozione di pubblico servizio abbraccia quelle attività che, pur essendo prive di potestà di imperio e di certificazione documentale, hanno tuttavia connotazioni di sussidiarietà e di complementarietà rispetto a quelle del pubblico ufficiale, nell’ambito di una determinata organizzazione amministrativa, per cui appare certa in esse la finalità di espletare un servizio, che ancorché non essenziale

all'ente pubblico, risulta assunto nell'interesse della collettività.

Tali compiti richiedono un bagaglio di nozioni tecniche e di esperienza superiore a quello richiesto per lo svolgimento di mansioni esclusivamente materiali o di ordine.

In pratica, agli effetti della legge penale è pubblico ufficiale chi, in forza di legge o di regolamento o di fatto, esercita una pubblica funzione legislativa, amministrativa o giudiziaria, formando o concorrendo a formare, con la sua volontà, la volontà sovrana dello Stato o di altro ente pubblico presso il quale è chiamato a esplicare mansioni autoritarie (deliberanti, consultive, esecutive) e anche aventi carattere accessorio attinente all'attuazione dei fini istituzionali dei predetti enti.

Si ha invece esercizio di un pubblico servizio in caso di attività esecutiva del tutto sussidiaria, sfornita di potere d'imperio.

Infine, l'art. 359 c.p.¹⁰ prevede la figura delle "persone esercenti un servizio di pubblica necessità".

A conclusione di questa disamina sulle figure giuridiche di pubblico ufficiale, incaricato di pubblico servizio ed esercente un servizio di pubblica necessità, è fondamentale focalizzare alcuni punti:

- la nozione di pubblico ufficiale va riferita non alla dipendenza da parte di un ente pubblico (medico ospedaliero, medico di enti previdenziali, medico universitario eccetera), quanto, piuttosto, al potere o all'attività esercitata per conto dello Stato; la figura è tale solo se assolve ai poteri autoritativi dello Stato, si sostituisce allo Stato o nel momento in cui, tramite le proprie competenze (tecniche), è impegnato nell'attività certificativa che è solo a lui demandata ed essenziale ad attestare una situazione di fatto voluta dallo Stato;
- nel caso di un pubblico servizio, le persone che sono incaricate dello stesso rivestono un ruolo "collaterale" al pubblico ufficiale, non esprimendo, con i loro atti, il potere autoritativo e/o certificativo dello Stato, ma concorrendo a formare con essi la volontà dello Stato;
- infine, l'esercente di un servizio di pubblica necessità è un soggetto (nel nostro caso un medico) che effettua la propria attività perché la legge ne impone

una speciale abilitazione e l'iscrizione presso albi professionali, esclusivamente nell'interesse del privato. Il suo è un servizio di pubblica necessità, vista la particolare esigenza di autorizzazioni nell'espletamento di tale attività e viste le finalità sociali di tale professione.

DELITTO DI FALSITÀ IDEOLOGICA E VOLONTARIETÀ (ELEMENTO PSICOLOGICO) DEL REATO

Analizzando gli artt. 479, 480 e 481 c.p.³, caratteristici della falsità ideologica (delitti contro la fede pubblica), emerge la diversa considerazione della responsabilità che il legislatore individua nei confronti del pubblico ufficiale, dell'incaricato di un pubblico servizio e dell'esercente un servizio di pubblica necessità (tabella 1).

Malgrado la distinzione, oltremodo formale, tra atto pubblico compiuto dal pubblico ufficiale e atto certificativo compiuto, anch'esso, dal pubblico ufficiale e atti certificativi compiuti da un esercente un servizio di pubblica necessità, emerge come il legislatore abbia voluto nettamente distinguere i reati inerenti l'atto pubblico da quelli inerenti l'atto privato e le relative pene da comminare.

Questa non è una distinzione peregrina, in quanto l'atto pubblico, come si è lungamente spiegato più sopra, manifesta i connotati della volontà dello Stato e, contemporaneamente, gli interessi della collettività.

L'atto privato, invece, rappresenta solo l'interesse del singolo cittadino, non rappresentando in alcun modo la volontà pubblica dello Stato. Ne deriva, da una parte, una maggiore tutela da parte dello Stato nei confronti del pubblico ufficiale rispetto all'esercente un servizio di pubblica necessità, che svolge meramente gli interessi del singolo, e maggiore tutela civile e penale nei confronti della pubblica amministrazione e dei privati dagli abusi del pubblico ufficiale.

Dall'altra parte, le pene previste nel caso di inadempienza o di delitto sono ben diverse nell'una o nell'altra fattispecie e ciò è fondamentalmente secondario all'interesse tutelato.

Tabella 1 - Procedure, pene, provvedimenti e reati collegati previsti in caso di falsità ideologica

Ruolo	Arresto in flagranza	Misure cautelari	Procedura di ufficio	Pena	Reati collegati
Redazione atti pubblici (art. 479 c.p.)	Sì	Sì	Sì	3-10 anni	art. 61 c.p. (abuso di potere) art. 640 c.p. (truffa aggravata)
Redazione certificati o autorizzazioni amministrative (art. 480 c.p.)	No	No	Sì	3 mm-2 anni	art. 61 c.p. (abuso di potere) art. 640 c.p. (truffa aggravata)
Atti pubblica necessità (art. 481 c.p.)	No	No	Sì	0-1 anni	art. 640 c.p. (truffa aggravata)

L'elemento soggettivo del delitto di falsità ideologica consiste nel dolo generico, vale a dire nella volontarietà e consapevolezza della falsa attestazione. Appare chiaro che il legislatore ha escluso che possa configurarsi la falsità ideologica in caso di delitto colposo.

La colpa si configura quando l'evento, anche se previsto, non è comunque voluto e si verifica per negligenza, imperizia e imprudenza (cosiddetta colpa generica), o inosservanza di leggi, regolamenti, ordini e discipline (cosiddetta colpa specifica)¹¹.

In pratica, nel reato di falso emerge il dolo del certificante, cioè l'elemento soggettivo finalizzato a volere certificare il falso, fattispecie ben diversa dalla colpa.

Può desumersi il dolo anche nei casi in cui un esame clinico sommario e frettoloso porta a tacere (omissione) condizioni cliniche di tutta evidenza o lascia intuire condizioni la cui inesistenza è invece palese.

La falsità è riferita più spesso all'obiettività clinica, riportata nella certificazione (obiettività che non trova riscontro nella realtà) piuttosto che al giudizio o alla valutazione personale che il medico abbia espressamente espresso.

La falsità può riguardare non solo i casi clinici obiettivi o la valutazione conclusiva, ma anche gli atti compiuti dal sanitario, le prestazioni e l'epoca in cui esse sono state erogate.

Vi è un'importante eccezione a questo assunto e che si ravvisa nei casi di certificazione erronea. La falsa certificazione, infatti, si basa su premesse obiettive non

corrispondenti al vero, mentre essa è da considerarsi erronea (e quindi senza dolo) se risulta inattendibile l'interpretazione data per motivare il giudizio clinico.

Per esempio, è falsa una certificazione compiacente attestante una malattia non esistente per ottenere un giudizio di invalidità, mentre, se si certifica in buona fede una sindrome non obiettivabile sulla base delle dichiarazioni mendaci od omissive del paziente, non sussiste il reato di falso ideologico.

In pratica, affinché si parli di certificazione erronea, e quindi della mancanza di dolo da parte del pubblico ufficiale, è necessario che la falsa attestazione del dichiarante abbia rilievo nella parte a contenuto narrativo dell'atto, come documentazione di fatti o di situazioni influenti sulla decisione.

Se ne deduce come il medico, spesso, possa essere tratto in inganno dal paziente stesso nella compilazione di una certificazione amministrativa, il quale non fornisce, volontariamente o non volontariamente, i dati sufficienti per pervenire a una ragionata diagnosi di certezza o, quantomeno, di probabilità.

Tale fattispecie ricorre spesso nei casi in cui al medico è demandato l'accertamento delle condizioni di salute di un determinato individuo ai fini della idoneità in vari ambiti (idoneità alla guida, porto d'armi, idoneità sportiva, idoneità lavorativa eccetera).

Come vedremo più avanti, tale fattispecie è più comune di quanto si possa pensare e rappresenta, in pratica, una "trappola" per il medico certificante.

FALSITÀ IDEOLOGICA NELLE VARIE FATTISPECIE PROFESSIONALI

Quello su cui si è discusso fino a ora riguarda la dottrina e l'inquadramento del concetto di pubblico ufficiale, di incaricato di pubblico servizio o di esercente un servizio di pubblica necessità.

Le prime due figure vengono assunte dalla legge dello Stato come caratteristiche della funzione pubblica, mentre il fatto di essere esercente di un servizio di pubblica necessità non investe il sanitario di funzione pubblica, ma lo caratterizza per un'attività prettamente privatistica.

Il medico, molto spesso, si ritrova a essere pubblico ufficiale sia perché dipendente dalla pubblica amministrazione sia perché svolge dei compiti precipui che, in ultima analisi, sono finalizzati a esprimere la volontà dello Stato e l'interesse della collettività.

Tra le figure maggiormente rappresentative in campo medico è da ricordare il ruolo occupato dal medico ospedaliero o dal medico dipendente da Enti pubblici, dai medici convenzionati o accreditati con il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e dai medici che svolgono attività prettamente privata.

Le attività svolte dai predetti sanitari che, in diverse situazioni, fanno sì che essi possano essere considerati pubblici ufficiali sono molte.

I medici ospedalieri, universitari o dipendenti da pubbliche amministrazioni sono pubblici ufficiali in quanto intrattengono con l'azienda ospedaliera, con l'Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) o con l'ente pubblico un rapporto di dipendenza e sono pubblici ufficiali in quanto partecipano alle pubbliche funzioni che il SSN o l'ente demandano loro per manifestare la volontà dello Stato in materia di pubblica assistenza. È, invece, esercente un servizio di pubblica necessità il medico che svolge attività in *intramoenia* di significato prettamente privatistico¹².

La cartella clinica è un documento pubblico, presentando l'intero episodio di ricovero del paziente nell'istituto di cura, e rappresenta un'esplicitazione del ragionamento clinico durante il ricovero. Essa costituisce un atto pubblico di fede privilegiata, il cui

contenuto è confutabile solo con la prova contraria. Come tale, essa deve essere redatta da un pubblico ufficiale autorizzato ad attribuirle pubblica fede. Ciò dota la cartella clinica di un'efficacia probatoria, motivo per cui il giudice deve ritenere vere, in ambito processuale, le circostanze attestate nell'atto pubblico (cartella clinica) dal pubblico ufficiale (medico) e non può basare la propria decisione su una versione dei fatti in contrasto con quella documentata nell'atto predetto.

In sede giudiziaria, perché tale forma possa essere contrastata occorre che la parte privata intenda "la querela di falso", ossia un particolare procedimento il cui fine è di accertare la falsità del documento. In pratica, la cartella clinica è inquadrata fra gli atti pubblici in quanto "è un documento nel quale si esprime e si manifesta la volontà dell'ente e che ha indubbia rilevanza giuridica, perché non ha solo finalità pratiche statistiche di ordine interno, ma consacra una determinata realtà che può essere fonte di diritti ed obblighi per lo Stato e per lo stesso paziente ed ha indubbia funzione probatoria di quella realtà"¹³.

Anche la cartella clinica redatta dal medico dipendente di una casa di cura convenzionata con il SSN ha natura di atto pubblico, perfettamente equiparata a quella redatta in ambiente ospedaliero¹⁴.

Tale documentazione, in epoca di *malpractice*, ha un'enorme importanza in caso di contestazione a tutto vantaggio del medico, specialmente ora che la giurisprudenza addossa al medico l'onere di esibizione delle prove a discolora in caso di pretestazione da parte del paziente per supposta *malpractice*.

Se ne deduce che il redigere una cartella clinica in maniera falsa o in maniera negligente comporta più danni per il medico, che dovrà discolorarsi se indagato per falso. Ne discende che la cartella clinica va compilata con dovizia di particolari, per evitare il delitto di falso e rappresentare un elemento giustificativo per il medico stesso.

Il medico convenzionato o accreditato con il SSN, in quanto svolge una tipica attività amministrativa, disciplinata dalle norme di diritto pubblico in relazione alle prestazioni cui il cittadino ha diritto nell'ambito del pubblico servizio sanitario, va ritenuto pubblico ufficiale, esplicitando poteri pubblicistici di accertamento

e di ammissioni di eventuali e ulteriori prestazioni mediante l'esercizio di poteri di certificazione¹⁵⁻¹⁷.

È importante conoscere questa impostazione giuridica, in quanto il medico convenzionato, pur intrattenendo un rapporto di tipo privatistico con il SSN, è investito di autorità e, quindi, esplica la volontà dello Stato, nel momento in cui è incaricato dallo Stato stesso, tramite la convenzione, di espletare attività di tipo amministrativo, caratteristiche e necessarie per lo Stato.

In ultima analisi, il medico convenzionato, in virtù di un rapporto di natura privatistica, è pubblico ufficiale in quanto partecipa alle pubbliche funzioni che il SSN svolge per il tramite della struttura privata mediante la convenzione¹⁸. Egli, quindi, concorre a formare e a manifestare la volontà della pubblica amministrazione in materia di pubblica assistenza sanitaria esercitando poteri autoritativi, in sua vece, nonché poteri certificativi. Tale tipologia di sanitari può svolgere questa attività all'interno delle strutture sanitarie del SSN (convenzionati interni) o nei propri studi privati (medici e pediatri di base, specialisti convenzionati esterni-accreditati).

ATTI SPECIFICI DELL'ATTIVITÀ MEDICA CHE HANNO I CONNOTATI DEL PUBBLICO UFFICIO O DELL'ATTO PUBBLICO

Quotidianamente la maggior parte dell'attività è improntata su una tipologia pubblicistica, ora nella composizione di atti pubblici, ora nella composizione di certificati.

Brevemente, di seguito, vengono presi in considerazione alcuni atti specifici dell'attività medica che hanno i connotati del pubblico ufficio o dell'atto pubblico che il medico quotidianamente forma.

Una tipica attività che è classicamente definita "atto pubblico" è rappresentata dall'attività peritale o di consulenza che il medico può svolgere a seguito di incarico da parte del giudice. Il consulente tecnico di ufficio, in ambito civile, e il perito, in ambito penale, sono pubblici ufficiali e la relazione da essi formata su

incarico del giudice riveste, a tutti gli effetti, i connotati di atto pubblico.

Altro atto pubblico di frequente riscontro nella pratica medica è la certificazione di morte, che può essere rilasciata da qualunque medico e presuppone, necessariamente anche se implicitamente, che il medico stesso abbia proceduto all'accertamento della morte mediante visita della salma. A prescindere dall'accertamento *sic et simpliciter*, il certificato di morte è un atto pubblico a tutti gli effetti, poiché implica variazioni dello stato civile e dei risvolti pubblici ed economici che derivano dalla morte di un individuo.

Le ricette con cui un medico convenzionato con il SSN prescrive un farmaco o esami specialistici all'assistito non sono atti pubblici, ma hanno natura di certificato, per la parte ricognitiva del diritto dell'assistito all'erogazione dei medicinali, e natura di autorizzazione amministrativa, in quanto consentono all'assistito stesso di fruire del servizio farmaceutico.

La ricetta del medico convenzionato (sia con ricettario regionale sia senza) con un'ASP ha, quindi, la duplice natura di certificato e di autorizzazione amministrativa. Più precisamente, il diritto alla corresponsione delle medicine o all'effettuazione di ulteriori accertamenti trova la sua fonte non nella ricetta, ma nella legge istitutiva del SSN¹⁹⁻²².

Costituisce atto pubblico il certificato di malattia rilasciato agli assistiti dal medico convenzionato con il SSN, che attesta la malattia dell'assistito, poiché l'attestazione dello stato di malattia è titolo di forza per godere dei vantaggi previsti dalla legge²³⁻²⁵. Siffatta attestazione si riferisce a un'attività compiuta dal pubblico ufficiale e, pertanto, rientra nella fattispecie dell'art. 479 c.p.²⁶.

Molto spesso, al medico convenzionato viene richiesta una certificazione finalizzata all'idoneità alla conduzione di veicoli a motore o l'idoneità al porto d'armi.

Le certificazioni di idoneità all'attività sportiva agonistica e non agonistica, rientranti nelle mansioni del medico convenzionato con il SSN, rappresentano atti pubblici e, in quanto tali, sono attestazioni che rientrano nella competenza dell'ASP.

Anche il rilascio di certificazione per uso previdenziale rientra sia tra i compiti del medico convenzionato sia nell'attività pubblicistica, in quanto certificazione

obbligatoria. Ci si riferisce, particolarmente, ai certificati che vengono inoltrati all'INPS finalizzati a ottenere una prestazione previdenziale, ma soprattutto per quanto riguarda l'ambito dell'invalidità civile.

A tal proposito è da rilevare come al medico specialista convenzionato con il SSN (sia interno sia esterno) viene spesso richiesta l'effettuazione di controlli cardiologici con classificazione NYHA, ai fini della valutazione del grado di invalidità presente in un determinato soggetto, da parte delle Commissioni di invalidità civile di ogni ordine e grado. Tale richiesta, anche se postulata in maniera non idonea (rilevazione della classificazione NYHA), ha i suoi effetti nel comporre la decisione definitiva delle varie Commissioni. Infatti, le stesse Commissioni di invalidità civile, non legittimate o non preparate in campo cardiologico, confidano esclusivamente sul giudizio clinico espresso dal cardiologo.

Da tale giudizio clinico deriverà, probabilmente, il giudizio medico-legale e gli effetti civili ed economici a esso connessi.

Anche i prospetti riepilogativi che vengono stilati, routinariamente, dal medico convenzionato hanno carattere di atto pubblico. Essi sono destinati, infatti, ad attestare il regolare espletamento di accertamenti sanitari e costituiscono titolo di forza dal quale sorge in favore del titolare della convenzione il diritto al pagamento delle prestazioni documentate²⁷⁻²⁹, non essendo così per i cartellini marcatempo dei dipendenti pubblici non medici³⁰.

Anche le prestazioni aggiuntive e l'assistenza domiciliare integrata, se prevista dai contratti nazionali collettivi e se è prevista una loro presentazione sotto forma di prospetti, rappresentano degli atti pubblici.

Ugualmente, l'attestazione della presenza in servizio, sia per i medici convenzionati interni (cartellino magnetico), sia per i medici convenzionati esterni (comunicazione all'ASP di appartenenza dell'orario di lavoro prestato), riveste un'importanza fondamentale e rientra fra i reati in cui può incorrere un pubblico ufficiale³¹. È interessante notare che, con riferimento alle firme sui fogli e cartellini di presenza cui sono tenuti i medici convenzionati con le ASL, i quali hanno con queste ultime un rapporto di natura privatistica, è stato deciso dalla Suprema Corte che essi hanno

non solo lo scopo privato di stabilire il numero delle ore lavorate in relazione al calcolo della retribuzione spettante al medico, ma anche quello pubblico che emerge dalla normativa in materia, e cioè di consentire il controllo dell'attività di assistenza sanitaria fornita dall'ASL e di evitare disservizi su quella che è una funzione dello Stato e della Regione³². È stato, infatti, affermato che l'attestazione di un funzionario circa la durata dell'attività di lavoro svolta da lui stesso o da altri dipendenti rileva non solo ai fini della retribuzione (finalità privatistica), ma anche ai fini del corretto svolgimento del servizio (finalità pubblicistica).

Ma l'attività certificativa dei medici, e in particolare dei medici ambulatoriali, non si concretizza al solo fine di accertare un'eventuale patologia o comunque l'obiettività di una determinata patologia, quanto e soprattutto nell'accertare una patologia che molto spesso il paziente ha intenzione di celare. Ci si riferisce, soprattutto, alle certificazioni che vengono stilate ai fini di autorizzare un'attività sportiva agonistica e non agonistica, ai fini dell'idoneità per il servizio di leva, ai fini dell'idoneità lavorativa, ai fini dell'idoneità alla guida dei veicoli a motore (patente di guida). Tutte queste sono certificazioni che lo specialista ambulatoriale, per quanto attiene alla propria branca, può fornire alle varie Commissioni che, in base al risultato delle stesse, concederanno l'idoneità nel compiere una determinata attività lavorativa, o che saranno fonte di effetti civili e, soprattutto, economici.

Un particolare aspetto nella certificazione dello specialista ambulatoriale riguarda il certificato che lo stesso stila su richiesta degli specialisti in medicina del lavoro, ai fini della legge 626/1994. È noto che tale legge tutela la salute dei lavoratori nei posti di lavoro e demanda agli specialisti in medicina del lavoro l'incarico di controllo sull'idoneità specifica degli stessi. Molto spesso, più di quanto si possa pensare, il medico del lavoro, sia *ope legis*, sia per dubbi diagnostici, ricorre all'ausilio dello specialista cardiologo per formulare il suo giudizio definitivo. In questi casi si osserva frequentemente come il lavoratore cerchi di celare le sue condizioni cliniche, omettendo parte dell'anamnesi cardiologica e spesso fuorviando le risultanze certificative del cardiologo.

La giustificazione "morale" è fin troppo ovvia, in quanto il lavoratore ha tutto l'interesse a ottenere l'idoneità lavorativa, per evitare di perdere l'impiego. Com'è noto, l'anamnesi è parte integrante dell'iter procedurale durante una visita medica, anzi, è molto spesso fondamentale nella diagnosi conclusiva. La mancanza di tale elemento potrebbe rendere la certificazione erronea e quindi il sanitario che l'ha redatta non passibile dei reati di cui all'art. 479 e 480 c.p. Ma in ambito giudicante l'onere della prova, nel dimostrare l'erroneità della certificazione, incombe sul medico, che arriva a determinate conclusioni nella propria certificazione. Ed è proprio la certificazione scritta, che è inerente a fatti e condizioni di indole tecnica di cui il certificato è destinato a provare la verità, attinente alla persona alla quale si riferisce la certificazione, che ha rilevanza giuridica e amministrativa. In pratica il certificato medico è frutto di ciò che è direttamente rilevabile sotto il profilo strettamente biologico, motivo per cui il certificato scritto fa fede fino a prova contraria. Nel caso di certificazione erronea, sarà compito del medico giustificare l'erroneità della certificazione stessa o la mancata collaborazione da parte del paziente.

È buon uso, in questi casi, approntare un questionario anamnestico, che dovrà essere debitamente firmato dal paziente stesso, da cui si possano rilevare i trascorsi clinici del soggetto, che assume in proprio la responsabilità di collaborazione con il medico, specie per patologie scarsamente rilevabili durante la visita, ma importanti ai fini della concessione, per esempio, di un'idoneità.

In questo caso, il professionista potrà dimostrare, in caso di contestazione, la sua buona fede e l'erroneità della certificazione stessa.

CONSEGUENZE CIVILI E PENALI NEI CASI DI FALSITÀ IDEOLOGICA

Una falsa attestazione formulata da un medico pubblico ufficiale può fare scaturire responsabilità non solo penali e civili, ma anche disciplinari. Le misure punitive sono comminate a opera dell'Ente o dell'Istituto da cui è dipendente il medico o con il quale

intrattiene un rapporto convenzionale, e dell'Ordine professionale cui è demandata la funzione di garante della professione medica a tutela del cittadino.

Le conseguenze penali di un siffatto comportamento sono disciplinate dagli artt. 479, 480 e 481 c.p. già citati e prevedono pene piuttosto severe, che, oltre ad avere risvolti di tipo restrittivo della libertà personale, hanno ricadute anche per le conseguenze in ambito civile e deontologico.

Dal punto di vista civilistico, l'eventuale commissione del reato di falsità ideologica impone alcune sanzioni, facendo riferimento, in sede giurisprudenziale, allo stato giuridico del personale delle ASP:

- censura;
- riduzione dello stipendio;
- sospensione della qualifica;
- destituzione dal servizio.

Dal punto di vista civilistico, inoltre, lo Stato con proprio decreto legge del 3 marzo 2003, n. 32, decaduto, poi, per mancata conversione in legge³³, ha inteso contrastare gli illeciti nel settore sanitario e, con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 28 novembre 2003³⁴, sono stati definiti i livelli essenziali di assistenza in materia di certificazione.

La prima disposizione legislativa prevede di minacciare al medico, salvo che il fatto costituisca reato, una sanzione amministrativa pecuniaria non inferiore nel minimo a cinquantamila euro e non superiore nel massimo a un ammontare pari a venti volte il prodotto, il profitto o il prezzo della violazione commessa, per i professionisti sanitari dipendenti dal SSN o con esso convenzionati, ovvero per i responsabili di strutture sanitarie accreditate per l'erogazione di prestazioni cliniche diagnostiche, i quali, nell'effettuazione delle funzioni e del servizio, "effettuano prescrizioni, farmaceutiche o diagnostiche, non pertinenti per tipologia o quantità per la patologia di riferimento ovvero violazione di norma di legge o di regolamento, richiedono rimborsi inappropriati, determinano ingiustificati ricoveri ospedalieri o assumono impegni contrattuali, e obbligazioni cagionando danno alle AUSL ospedaliere.

L'eventuale provvedimento che conclude il procedimento deve essere comunicato al competente organo

o collegio professionale di appartenenza che, valutati gli atti, può disporre la sospensione dall'esercizio della professione o la radiazione dall'albo".

La seconda disposizione legislativa, definendo i livelli essenziali di assistenza in materia di certificazione, valutata l'opportunità di considerare il rilascio di una certificazione come l'esito finale di una prestazione complessa, che include l'esecuzione degli accertamenti diagnostici e clinici necessari alla formazione del giudizio, medico o medico-legale, include nelle stesse anche le certificazioni richieste dalle istituzioni scolastiche, ai fini della pratica sportiva non agonistica nell'ambito scolastico, le certificazioni di minori e disabili alla pratica sportiva agonistica e, nelle società dilettantistiche, le certificazioni di idoneità all'affidamento e all'adozione di minori, e le certificazioni di idoneità al servizio civile.

Da questo punto di vista, il medico che si rende colpevole di abusi o mancanze o comunque di fatti disdicevoli al decoro della professione è sottoposto a procedimento disciplinare da parte del Consiglio dell'Ordine professionale della provincia nel cui albo è iscritto, esponendosi, dopo il previsto procedimento di rito, a una serie di sanzioni adeguate alla gravità degli atti compiuti³⁵⁻³⁶. Esse sono:

- l'avvertimento, che è la diffida a non ricadere nella mancanza già commessa;
- la censura, che è una dichiarazione di biasimo per la mancanza commessa;
- la sospensione dell'esercizio professionale da 1 a 6 mesi;
- la radiazione dall'albo professionale.

È chiaro che la gravità della pena è proporzionata alla gravità del danno compiuto in ambito pubblico, alla reiterazione e alla presenza di precedenti condanne per lo stesso reato.

PERCORSO METODOLOGICO

Quanto sopra impone agli operatori sanitari di relazionarsi alle differenti fattispecie cliniche e medico-legali in maniera rigorosa, nel pieno rispetto e con la precipua conoscenza degli elementi fondamentali

del diritto relativamente agli atti medici che si vanno compiendo.

Da tale punto di vista, il codice deontologico vigente³⁷, con la sua precipua qualificazione, appare estremamente illuminante, in quanto consente di delineare con esattezza e precisione le metodiche operative che devono essere sottese a qualsiasi atto medico in tutti gli ambiti e in particolare negli atti pubblici.

Esso, infatti, nel raccomandare al medico di agire sempre con prudenza, sottolinea la fondamentale rilevanza di due requisiti fondamentali per il medico, ma che a nostro avviso devono sempre uniformare l'attività di tutti gli esercenti la professione sanitaria operanti a qualsiasi titolo e in qualsiasi mansione. Tali requisiti sono rappresentati da:

- **rigorismo obiettivo**³⁷: la certificazione deve essere lo specchio fedele della realtà biologica, della verità oggettiva. Il certificato dovrà dunque contenere dati obiettivi, fatti certi tecnicamente apprezzabili e valutabili allo stesso modo anche da terzi. Sono proprio questi i dati clinici obiettivi di univoca rilevazione che conferiscono ai certificati il loro valore giuridico. Né la sintomatologia accusata dal paziente, né il solo giudizio diagnostico e prognostico possono avere significato e valore di prova, se non sono basati su una corretta semeiotica e quindi su dati obiettivi che confermino o giustifichino i giudizi di diagnosi e prognosi formulati. Se non è possibile formulare un preciso giudizio diagnostico e prognostico, né trovare un riscontro obiettivo alla sintomatologia accusata dal paziente, conviene astenersi dal formulare una diagnosi piuttosto che rischiare di certificare il falso. Delle tre parti che costituiscono un certificato – sintomatologia accusata dal paziente, obiettività clinica e giudizio diagnostico e prognostico – l'obiettività clinica costituisce, come si è detto, la parte di maggiore rilevanza giuridica, sulla quale non è possibile astenersi o tacere. Dovrà rispondere egualmente al principio del rigorismo obiettivo del metodo il successivo passaggio dalla raccolta analitica dei dati clinici alla sintesi degli stessi nella diagnosi e nella prognosi. Non va dimenticato che l'apprezzabilità e la dinamicità (o evolutività) del disordine funzionale sono i presupposti

fondamentali perché sussista la malattia, e dunque perché possa essere formulata una certificazione di malattia. Nei casi di sospetta reticenza da parte del paziente, è un buon consiglio di pratica medica, come più sopra accennato, far firmare allo stesso una dichiarazione attestante le sue condizioni di salute o i suoi precedenti dal punto di vista clinico;

- precipua conoscenza del rapporto giuridico cui l'atto medico che si sta compiendo va a riferirsi³⁸; una volta compiuto l'esame obiettivo e formulata la diagnosi e la prognosi, occorrerà proiettare il giudizio clinico nell'ambito del particolare rapporto giuridico entro il quale sarà fatta valere la certificazione: diritto assicurativo, rapporto d'impiego di lavoro, diritto civile-penale, infortunistico, militare, previdenziale eccetera.

CONCLUSIONI

Operativamente, per concludere, è bene che tutta l'attività certificativa del medico sia inquadrata nelle finalità che essa si prefigge, riflettendo soprattutto sul ruolo che in quel momento il sanitario certificante riveste nei confronti dello Stato e della collettività, e se esso certifichi in qualità di pubblico ufficiale, di incaricato di pubblico servizio o di esercente un servizio di pubblica necessità. Alcuni suggerimenti possono tornare utili onde espletare serenamente tale attività, apparentemente secondaria a quella di diagnosi e cura:

- il medico deve informarsi sul perché quel certificato gli viene richiesto e segnalarlo per iscritto;
- il paziente deve essere preliminarmente visitato, il che significa che occorre espletare l'indagine anamnestica ed effettuare l'esame obiettivo;
- il certificato deve riportare i dati salienti dell'esame clinico, della diagnosi ove sia possibile formularla, e della prognosi. La parte più importante della certificazione è l'obiettività rilevata dal medico pubblico ufficiale, ed è quella che attribuisce attestazione al certificato stesso, giustifica la diagnosi e motiva la prognosi;
- ciò che si scrive deve essere assolutamente conforme a quanto obiettivo;

- il certificato compiacente è un certificato falso che espone il medico all'imputazione di falso ideologico a mente degli artt. 479, 480 e 481 c.p.;
- il certificato costituisce un'affermazione di verità, che può essere fatta valere nei confronti di chiunque.

L'attività certificativa del medico è fondamentale, in quanto quest'ultimo opera molto spesso per conto e nell'interesse della pubblica amministrazione, nel realizzare le finalità proprie dell'ente pubblico in materia di pubblica assistenza sanitaria. Pertanto il medico, e in particolare il medico pubblico dipendente e/o convenzionato o accreditato con il SSN, è sempre, nell'esercizio delle sue funzioni, un incaricato di pubblico servizio e diviene pubblico ufficiale quando compie atti autoritativi e certificativi, come nel caso in cui certifichi uno stato di malattia del cittadino che comporti effetti civili e penali.

La qualità di pubblico ufficiale rende il medico soggetto attivo dei delitti dei pubblici ufficiali contro la pubblica amministrazione, tra cui quello di falsità ideologica e in certificati. Solo attraverso un iter metodologico appropriato è possibile che il medico possa – con piena coscienza e tranquillità – svolgere la propria attività di pubblico ufficiale o incaricato di pubblico servizio, potendo, in ogni caso, dimostrare la sua assoluta buona fede e le finalità altamente pubbliche del suo operato.

Riferimenti giurisprudenziali e sentenze

1. Art. 32 Costituzione: "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività... Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge...".
2. Art. 24 Codice di deontologia medica 2014: "Il medico è tenuto a rilasciare alla persona assistita certificazioni relative allo stato di salute che attestino in modo puntuale e diligente i dati anamnestici raccolti e/o i rilievi clinici direttamente constatati od oggettivamente documentati".
3. Art. 479 c.p.: "Il pubblico ufficiale che, ricevendo o formando un atto nell'esercizio delle sue funzioni, attesta falsamente che un atto è stato da lui compiuto o è avvenuto alla sua presenza, o attesta come da lui ricevute dichiarazioni a lui non rese ovvero omette o altera dichiarazioni da lui ricevute, o comunque attesta falsamente fatti dei quali l'atto è destinato a provare la verità soggiace alle pene...". Art. 480 c.p.: "Il pubblico ufficiale, che, nell'esercizio delle sue funzioni, attesta falsamente, in certificati o

- autorizzazioni amministrative, fatti dei quali l'atto è destinato a provare la verità, è punito...". Art. 481 c.p.: "Chiunque, nell'esercizio di una professione sanitaria o forense, o di un altro servizio di pubblica necessità, attesta falsamente, in un certificato, fatti dei quali l'atto è destinato a provare la verità, è punito...".
4. Art. 61 c.p.: Circostanze aggravanti comuni comma 9: "Aggravano il reato le circostanze seguenti: ...l'aver commesso il fatto con abuso dei poteri, o con violazione dei doveri inerenti a una pubblica funzione o a un pubblico servizio...".
 5. Art. 640 c.p.: "Chiunque, con artifici o raggiri, inducendo taluno in errore, procura a sé o ad altri un ingiusto profitto con altrui danno, è punito...".
 6. Art. 357 c.p.: "Agli effetti della legge penale, sono pubblici ufficiali coloro i quali esercitano una pubblica funzione legislativa, giudiziaria o amministrativa. Agli stessi effetti è pubblica la funzione amministrativa disciplinata da norme di diritto pubblico e da atti autoritativi e caratterizzati dalla formazione e dalla manifestazione della volontà della pubblica amministrazione o dal suo svolgersi per mezzo di poteri autoritativi o certificativi".
 7. Art. 17, legge n. 86 del 26.4.1990: "L'articolo 357 del codice penale è sostituito dal seguente: (Nozione del pubblico ufficiale). Agli effetti della legge penale, sono pubblici ufficiali coloro i quali esercitano una pubblica funzione legislativa, giurisdizionale o amministrativa. Agli stessi effetti è pubblica la funzione amministrativa disciplinata da norme di diritto pubblico e da atti autoritativi, e caratterizzata dalla formazione e dalla manifestazione della volontà della pubblica amministrazione e dal suo svolgersi per mezzo di poteri autoritativi e certificativi". Art. 4, legge n. 181 del 7.2.1992: "All'articolo 357 del codice penale, come sostituito dall'articolo 17 della legge 26 aprile 1990, n. 86, sono apportate le seguenti modificazioni: il secondo comma è sostituito dal seguente: [Agli stessi effetti è pubblica la funzione amministrativa disciplinata da norme di diritto pubblico e da atti autoritativi e caratterizzata dalla formazione e dalla manifestazione della volontà della pubblica amministrazione o dal suo svolgersi per mezzo di poteri autoritativi o certificativi]".
 8. Cassazione penale, Sez. V, 24 gennaio 2007, n. 15773: "...è il caso di ricordare che la recente giurisprudenza di questa Corte ha ritenuto che ...le valutazioni formulate da soggetti cui la legge riconosce una determinata perizia possono, non solo configurarsi come errate, ma possono rientrare altresì nella categoria della falsità; e ciò in quanto, laddove il giudizio faccia riferimento a criteri predeterminati, esso è certamente un modo di rappresentare la realtà analogo alla descrizione o alla constatazione... Non ha infatti rilievo il fatto che si tratti di diagnosi implicanti valutazioni, dal momento che anche la valutazione, quando rappresenti falsamente la realtà, può esser falsa. D'altronde, se la valutazione è un giudizio sull'esistente, essa è necessariamente preceduta (ma anche costantemente accompagnata) da una ricognizione dell'esistente, non potendo, ovviamente, valutarsi se non quello che si è conosciuto...".
 9. Il caso si riferisce alla condanna dei medici di una Commissione medica incaricata di valutare la idoneità fisica e visiva, in particolare, di alcuni soggetti aspiranti vigili urbani che avevano presentato alla Commissione certificazioni oculistiche false in modo da trarre in inganno i membri della Commissione stessa.
 10. Art. 358 c.p.: "Agli effetti della legge penale, sono incaricati di un pubblico servizio coloro i quali, a qualunque titolo, prestano un pubblico servizio. Per pubblico servizio deve intendersi un'attività disciplinata nelle stesse forme della pubblica funzione, ma caratterizzata dalla mancanza dei poteri tipici di quest'ultima, e con esclusione dello svolgimento di semplici mansioni di ordine e della prestazione di opera meramente materiale".
 11. Art. 359, comma 1 c.p.: "Agli effetti della legge penale, sono persone che esercitano un servizio di pubblica necessità: i privati che esercitano professioni forensi o sanitarie, o altre professioni il cui esercizio sia per legge vietato senza una speciale abilitazione dello Stato, quando dell'opera di essi il pubblico sia per legge obbligato a valersi, i privati che non esercitando una pubblica funzione o prestando un pubblico servizio adempiano a un servizio dichiarato di pubblica necessità mediante un atto della pubblica amministrazione.
 12. Art. 43 c.p.: "Il delitto è doloso, o secondo l'intenzione, quando l'evento dannoso o pericoloso, che è il risultato dell'azione od omissione e da cui la legge fa dipendere l'esistenza del delitto, è dall'agente preveduto e voluto come conseguenza della propria azione od omissione; è preterintenzionale, o oltre l'intenzione, quando dall'azione od omissione deriva un evento dannoso o pericoloso più grave di quello voluto dall'agente; è colposo, o contro l'intenzione, quando l'evento, anche se preveduto, non è voluto dall'agente e si verifica a causa di negligenza o imprudenza o imperizia, ovvero per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline. La distinzione tra reato doloso e reato colposo, stabilita da questo articolo per i delitti, si applica altresì alle contravvenzioni, ogni qualvolta per queste la legge penale faccia dipendere da tale distinzione un qualsiasi effetto giuridico".
 13. Cass. pen., Sez. V, n. 1128/97: "...il primario ospedaliero che svolge nell'ambito della struttura ospedaliera attività libero-professionale (c.d. attività intramoenia) non riveste la qualifica né di pubblico ufficiale né di incaricato di pubblico servizio...".
 14. Cass. pen., Sez. V, 35167/2005: "...integra il reato di falsità materiale commessa da pubblico ufficiale la condotta del medico che altera mediante cancellazione con correttore e riscrittura la cartella clinica ...considerato che detta cartella acquista carattere definitivo in relazione ad ogni annotazione ed esce dalla sfera di disponibilità del suo autore nel momento stesso che la singola annotazione viene registrata...salvo che le correzioni si risolvano in mere correzioni di errori materiali...".
 15. Cass. pen., Sez. V, 23324/2004: "...la cartella clinica redatta dal medico dipendente di una clinica convenzionata con il SSN ha natura di atto pubblico...".
 16. ARIS notizie, Studio legale Costantino, Vol. XXIV, pag. 5, 2013.
 17. Cass. pen., Sez. VI, 35836/2007: "...Non c'è dubbio, inverso, che il medico convenzionato, che in tale veste prescrive esami, svolge la sua attività, indipendentemente dal rapporto fiduciario esistente con il paziente, per mezzo di poteri pubblicistici di certificazione, che si estrinsecano nella diagnosi e nella correlativa prescrizione dell'esame...".
 18. Cass. pen., Sez. V, 35100/2014: "...Integra il reato di falsità ideologica commesso dal pubblico ufficiale in atti pubblici la condotta del medico del SSN, che attesti falsamente di aver sottoposto a visita per fini assicurativi determinati soggetti". Lo stesso, rilasciando certificazioni su carta intestata di medico convenzionato, ha creato un documento comunque proveniente da un sanitario esercente funzioni pubbliche, "il cui falso contenuto integra gli estremi del delitto di falso ideologico commesso dal pubblico ufficiale in atto pubblico fidefacente, in quanto il medico convenzionato con il SSN non rilascia una semplice certificazione o una ricetta, ma attesta come da lui compiuti, nella sua sfera di attività, fatti produttivi di effetti giuridici...".
 19. Cass. pen., Sez. II, 769/2005: "...Il SSN si ispira a due principi cardine: la tutela della salute come "interesse della collettività" e i livelli essenziali e uniformi di assistenza. Anche se talune di queste funzioni si svolgono con strumenti privatistici si rinviene comunque la rilevanza pubblica e in tal caso a nulla influendo che tali funzioni siano svolte da un dipendente pubblico o convenzionato...".
 20. Cass. pen., Sez. V, 34814/2001: "...integra il delitto di falsità ideologica in certificati e in autorizzazioni amministrative la prescrizione di un farmaco da parte del medico convenzionato con il SSN ...solo se detto documento presupponga l'effettuazione di preventiva visita dell'assistito (art. 480 cp) ...occorrendo solo la consapevolezza della necessità prescrittiva..." (Prescrizione senza visita o telefonica).
 21. Cass. pen., Sez. VI, 13315/2011: "...integra il delitto di falsità ideologica in certificazioni amministrative ed abusivo esercizio

- della professione l'avere il medico consegnato ricettari di prescrizioni mediche a lui intestati e dallo stesso firmati e timbrati in bianco a due titolari di farmacia che provvedevano di volta in volta a riempire le ricette con l'indicazione dei farmaci dispensati dal SSN. La falsità contestata risiede nella falsa attestazione del compimento da parte del medico convenzionato della ricognizione del diritto dell'assistito all'assistenza farmacologica... posto che il legislatore impone al medico, dopo la diagnosi iniziale e la prima prescrizione, di attuare controlli intermedi predefiniti, prima di emettere le prescrizioni ripetute..."
22. Corte di Appello di Roma, 19.11.1990: "...al medico convenzionato con l'INAM va attribuita la qualifica di pubblico ufficiale (art. 479 c.p.) se attesti nelle c.d. "notule" di avere eseguito visite... che impegnano l'Ente all'erogazione dei farmaci e terapie, che acclarino lo stato di malattia e di conseguenza il diritto di assentarsi dal lavoro, al ricovero ospedaliero, a visita specialistica, etc., nonché attestando un diritto patrimoniale del medico..."
 23. Bisacci MC. Prescrizione di farmaci e falso ideologico del medico convenzionato. *Giurisprudenza italiana* 2003; 761.
 24. Cass. pen., Sez. V, 10113/97: "...il certificato con il quale il medico convenzionato con la USL attesta la malattia all'assistito ha natura di atto pubblico poichè siffatta attestazione si riferisce ad una attività compiuta direttamente dal pubblico ufficiale (art. 479 c.p.)..."
 25. Cass. pen., Sez. II, 44116/2004: "...integra il delitto di falsità ideologica e truffa il rilievo che a fronte di una patologia di indubbia serietà diagnosticata a seguito di visita personale, non fossero prescritte cure e/o accertamenti nonché il trasferimento in pieno inverno in località di montagna lontane del tutto controindicato e ancor più della prenotazione dei soggiorni presso gli alberghi prima ancora delle visite mediche e che tale comportamento fosse reiterato negli anni. Tali circostanze rappresentano indizi gravi, precisi e concordanti del disegno truffaldino..." (caso di tre professoresse di Sorrento che per ben sette anni ogni anno prenotavano l'albergo per le vacanze sulla neve contattando successivamente medici compiacenti che attestavano malattie inesistenti).
 26. Cass. pen., Sez. V, 18687/2012: "...la falsa attestazione in un certificato, con il quale il medico convenzionato con la ASL attesta la proroga della prognosi di malattia senza avere preventivamente visitato la persona, realizza il reato di falso ideologico (art. 480) non per la insussistenza della malattia, quanto perché il pubblico ufficiale attesta fatti che sono stati compiuti o accaduti in sua presenza..." (rinnovazione prognostica richiesta telefonicamente e basata sui sintomi riferiti dal paziente).
 27. Circolare n. 7 del 17 luglio 2008 del Dipartimento della Funzione Pubblica: "...il medico di medicina generale in quanto convenzionato col SSN è equiparato al medico della struttura pubblica..."
 28. Cass. pen., Sez. V, 39065/2003: "...integra il delitto di falsità ideologica in atto pubblico (art. 479 c.p.) la falsa attestazione della presenza del sanitario... in quanto determina effetti rilevanti per la PA, sia per quel che concerne la prova della presenza del sanitario, sia in ordine al controllo dell'assistenza sanitaria... quale espressione di una funzione considerata essenziale dallo Stato e dalla Regione..." (medico ospedaliero che faceva timbrare la sua scheda marcatempo in orari in cui svolgeva la propria attività presso una Casa di Cura non convenzionata).
 29. Cass. pen., Sez. V, 28856/2004: "...le firme nei fogli e nei cartellini di presenza ai quali sono tenuti i medici convenzionati con l'ASL hanno non soltanto lo scopo "privato" di stabilire il numero di ore lavorate in relazione al calcolo degli onorari spettanti al medico, ma anche e soprattutto quello "pubblico" che emerge dalla normativa in materia, e cioè di consentire il controllo dell'attività sanitaria fornita dall'ASL... funzione essenziale dello stato e della Regione... Tale reato (art. 479 c.p.) si configura per qualunque personale "pubblico" ...e quindi anche ai soggetti legati all'ente pubblico da un rapporto convenzionale..." (specialista convenzionato interno per aver egli indicato, nei fogli di presenza, un orario di inizio del proprio servizio anticipato di circa venti minuti rispetto a quello effettivo).
 30. Cass. pen., Sez. V, 12827/2005: "...integra il delitto di falsità ideologica in atto pubblico (art. 479 c.p.) la falsa attestazione effettuata dal responsabile di un laboratorio convenzionato con il SSN sui prospetti riepilogativi delle analisi eseguite trasmesse mensilmente alla ASL..."
 31. Cass. pen., Sez. Unite, 15983/2006: "...i cartellini marcatempo ed i fogli di presenza dei pubblici dipendenti (non medici) non sono atti pubblici, essendo destinati ad attestare da parte del pubblico dipendente solo una circostanza materiale che afferisce al rapporto di lavoro tra lui e la PA... non involgendo manifestazioni dichiarative, attestative o di volontà riferibili alla PA..." (ipotesi delittuosa di falso per induzione - art. 48 c.p. - o di truffa - art. 640 c.p. Impiegato che svolgeva l'attività di pizzaiolo in orario di servizio).
 32. Cass. pen., Sez. V, 34011/2006: "...È da escludere che l'omessa registrazione della propria assenza dall'ufficio pubblico configuri il delitto di falso ideologico (art. 479 c.p.)..."
 33. Cass. pen., Sez. V, 39065/2003: "...Integra il delitto di falsità ideologica in atto pubblico (art. 479 c.p.) la falsa attestazione della presenza del sanitario... in quanto determina effetti rilevanti per la PA, sia per quel che concerne la prova della presenza del sanitario, sia in ordine al controllo dell'assistenza sanitaria... quale espressione di una funzione considerata essenziale dallo Stato e dalla Regione..." (medico ospedaliero che faceva timbrare la sua scheda marcatempo in orari in cui svolgeva la sua attività presso una Casa di Cura non convenzionata).
 34. Decreto legge del 3 marzo 2003, n. 32.
 35. Decreto Presidente del Consiglio dei Ministri del 28 novembre 2003.
 36. Art. 6 Legge n. 409 del 24 luglio 1985: "...In seno ai Consigli direttivi degli ordini provinciali ed al Comitato Centrale della Federazione nazionale sono istituite commissioni costituite da componenti medici e da componenti odontoiatri iscritti ai rispettivi Albi professionali. Le commissioni esercitano le attribuzioni di cui alle lettere f) e g) dell'articolo 3 del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233, ed al relativo regolamento di esecuzione approvato con decreto del Presidente della Repubblica 5 aprile 1950, numero 221, e successive modificazioni ed integrazioni, nonché alla lettera c) del medesimo articolo, quando le designazioni riguardino competenze della specifica professione. La commissione per gli iscritti all'Albo dei medici-chirurghi si compone dei membri del Consiglio dell'Ordine iscritti al medesimo Albo..."
 37. FNOMCeO, Vademecum sui procedimenti disciplinari 2014.
 38. FNOMCeO, Nuovo codice deontologico 2014.
 39. FNOMCeO, Commentario al codice di deontologia medica 2014: "...Tra le funzioni fondamentali del medico va ricompresa quella certificativa. Attraverso il certificato il medico formula un'attestazione di fatti biologici tecnicamente obiettivati. Il certificato in taluni casi deve, peraltro, riportare anche una valutazione del dato obiettivo constatato, valutazione che andrà svolta, a seconda della necessità, in riferimento alla idoneità al lavoro, alla frequenza scolastica, allo svolgimento delle attività sportive ed altri adempimenti..."

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Salvatore Cocuzza
Via Garibaldi 241
95121 Catania
E-mail: titcocuzza@virgilio.it

Appuntamenti ARCA 2015

GENNAIO-FEBBRAIO

16-17 gennaio	Venezia	L'ipertensione arteriosa e la gestione della fase preclinica dello scompenso cardiaco
30 gennaio - 1 febbraio	Catania	Appunti teorico-pratici di ecocardiografia clinica
27-28 febbraio	Venezia	V Corso di Genetica cardiovascolare

MARZO

21 marzo	Torino	Congresso Regionale ARCA Piemonte: "Cardio-rounds: incontri con gli esperti"
21 marzo	Ferrara	La prevenzione cardiovascolare
27 marzo	Vietri sul Mare	XIV Congresso Regionale ARCA Campania: "Cuore e..."
28 marzo	Messina	Corso per il re-training e validazione della certificazione ad esecutore nella rianimazione cardiopolmonare e alla defibrillazione precoce con l'uso del defibrillatore semiautomatico esterno (AED)

APRILE

18 aprile	Trento	Congresso Regionale Trentino Alto Adige - "Invenzioni a due voci in cardiologia"
9-10 aprile	Roma	Corso ECG di 2° livello

MAGGIO

6-9 maggio	Sorrento	16° Congresso Nazionale ARCA
28 maggio	Roma	Corso di EcoDoppler vascolare
29-30 maggio	Campobasso	IV Congresso Regionale ARCA Molise

GIUGNO

19-20 giugno	Reggio Calabria	Corso di Ecocardiografia ARCA: "Giornate di ecocardiografia clinica"
19-20 giugno	Spoletto	Convegno di Cardiologia pratica

SETTEMBRE

18-19 settembre	Trieste	VII ARCA Imaging
25-26 settembre	Oristano	Nel cuore la passione cardiologica
25-26 settembre	Roma	15° Congresso ARCA Lazio

(segue)

Appuntamenti ARCA 2015

OTTOBRE

2-4 ottobre	Matera	Giornate Cardiologiche dell'ARCA
9-10 ottobre	Alghero	Il cuore in Sardegna - Prevenzione e protezione cardiovascolare
10 ottobre	Sansevero	CardioTavoliere 2015
17 ottobre	Milano	Congresso ARCA Milano - 8ª edizione: "Temi di medicina cardiovascolare nella pratica clinica"
23-24 ottobre	Genova	Aggiornamenti di Cardiologia clinica dell'ARCA

NOVEMBRE

13-14 novembre	Viareggio	Congresso ARCA Toscana
13-14 novembre	Martina Franca	31° Congresso Regionale ARCA Puglia
27-28 novembre	Cagliari	Il paziente complesso nell'Ambulatorio di Cardiologia

DICEMBRE

4-5 dicembre	Napoli	Seminari di Cardiologia Pratica dell'ARCA: "Dai sintomi alla diagnosi"
---------------------	--------	---

Per informazioni rivolgersi a:
segreteria@arcacardio.eu o consultare il sito **www.arcacardio.eu**