

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 23 N. 4 DICEMBRE 2015

ISSN 1971-6818

EDITORS

Ettore Antoncicchi
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 Monterecci (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 Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Luciano Arcari

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 23 N. 4 DICEMBRE 2015

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

LE INTERVISTE IMPOSSIBILI

- 227** QUANDO GESÙ DI NAZARETH SI PRESENTÒ
AL PROGETTO "MOLI-SANI"
G. de Gaetano

COLLABORAZIONE ARCA - GICR-IACPR

- 232** FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI
E RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI:
EVIDENZE DALLA LETTERATURA
E IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA
*P.L. Temporelli, F. Iachini Belisarii, R. Pedretti,
G. Putorti, P. Faggiano, G.B. Zito*
*a nome di Associazioni Regionali Cardiologi
Ambulatoriali (ARCA) e del Gruppo Italiano di
Cardiologia Preventiva e Riabilitativa (GICR-IACPR)*

RASSEGNE

- 239** L'IMAGING DELL'INSUFFICIENZA
DELLA VALVOLA POLMONARE
G. Faganello
- 245** SPECKLE TRACKING IMAGING:
PRINCIPI FISICI E APPLICAZIONI CLINICHE.
UNA REVIEW PER IL CARDIOLOGO CLINICO
*I. Fabiani, N.R. Pugliese, V. Santini,
L. Conte, I. Nicastro, V. Di Bello*
- 265** MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE
E APPARATO CARDIOVASCOLARE
F. Rondoni, F. Rossetti

- 277** DA BIONDE ACCATTIVANTI A STREGHE VENEFICHE:
IL LATO OSCURO (E SINCERO) DELLE SIGARETTE
L. Casalino, S. Agosti, R. Griffò, G. Susco, P. Clavario

NUTRIGENOMICA

- 287** OLIO D'OLIVA, INFIAMMAZIONE
E SINDROME METABOLICA
R. Salvia, S. D'Amore

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 294** BLOCCO DI BRANCA SINISTRA CON NORMALIZZAZIONE
DEI COMPLESSI QRS IN BATTITI ALTERNATI:
QUAL È IL MECCANISMO?
V. Carbone

ECOCARDIOGRAFIA

- 299** DIAGNOSI ECOCARDIOGRAFICA DI ANOMALIA
DI EBSTEIN: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO
S. Del Giudice, F. Del Giudice

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.

Quando Gesù di Nazareth si presentò al progetto “Moli-sani”

When Jesus Christ showed up at the Moli-sani project

Giovanni de Gaetano

*Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione
IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED, Pozzilli*

Abstract

In occasione del primo decennio dall'inizio dello studio epidemiologico “Moli-sani”, viene qui riportata una “intervista impossibile” per sottolineare l'importanza storica di questa stimolante ricerca. L'immaginaria conversazione tra una giovane ricercatrice e Gesù di Nazareth – di anni 33 – si svolge presso l'Istituto di ricerca Neuromed, situato a mezza strada tra Roma e Napoli. Tramite il ben collaudato *Food Frequency Questionnaire* dello studio EPIC, vengono poste a questo inusuale partecipante una serie di domande sui suoi stili di vita, con particolare attenzione alle sue abitudini alimentari. Domanda dopo domanda, appare sempre più evidente come quest'uomo relativamente giovane, aderisca in modo esemplare alla dieta mediterranea. Oltre a svolgere un'attività fisica regolare e intensa, egli consuma quotidianamente pane e cereali integrali, frutta e verdura e gli piace bere una modesta quantità di vino rosso. I suoi migliori amici sono pescatori per i quali cuoce spesso sulla brace pesce di lago appena pescato. Dopo aver dato il consenso per un prelievo di sangue, il personaggio misteriosamente scompare. Al *follow-up* si viene a sapere che egli è morto pochi giorni dopo l'intervista. Di morte violenta. Resta la domanda se la dieta mediterranea protegga dalle malattie cardiovascolari e dai tumori, ma non dalla violenza del potere. Neanche i giovani.

Parole chiave: studio “Moli-sani”; Gesù di Nazareth; dieta mediterranea; stili di vita; prevenzione

At the occasion of the first decade since the start of the epidemiological study “Moli-sani”, an “impossible interview” is presented to underline the historical importance of this creative investigation. The imaginary conversation between a young researcher and Jesus Christ – aged 33 years – takes place at Neuromed, a well-known research institute located between Rome and Naples. A questionnaire, derived from the validated EPIC FFQ, is submitted to this unusual participant, mainly investigating his lifestyle habits, with a particular focus on his dietary choices. Question after question, it becomes evident that the relatively young man fully adheres to the Mediterranean diet. Besides performing a regular and quite intense physical activity, he daily consumes bread and unrefined cereals, fruits and vegetables and enjoys moderate amounts of red wine. His dearest friends are fishermen and he is accustomed to grill for them fresh lake-fish. While agreeing to give his blood for laboratory examinations, he suddenly disappears. At the follow-up, researchers learn that the young man died few days after the interview, in a violent way. One can wonder whether Mediterranean diet protects against cardiovascular disease and tumors, but not against power-linked violence. Not even young people.

Key words: “Moli-sani” study; Jesus Christ; Mediterranean diet; life style; prevention

L'articolo/intervista di Giovanni de Gaetano, pur essendo pienamente in linea con gli scopi e gli interessi scientifici di questo Giornale e dei Cardiologi Ambulatoriali che lo sostengono, si presenta sotto la forma di una “intervista impossibile”, un genere letterario inusuale per una rivista scientifica. Lo stesso Autore si era già cimentato in un analogo esperimento, pubblicando un'intervista impossibile a Giulio Bizzozero, il famoso patologo che nel 1882 aveva annunciato la scoperta delle piastrine del sangue¹.

“Le Interviste impossibili” era il titolo di un programma della seconda rete radiofonica Rai, in onda dal 1973 al 1975, in cui uomini di cultura dell'epoca (tra cui Umberto Eco, Alberto Arbasino e Italo Calvino) fingevano di trovarsi a intervistare fantasmi redivivi di persone appartenenti a un'altra epoca, impossibili da incontrare nella realtà, da cui il titolo dell'iniziativa. Bompiani ne pubblicò una scelta in due volumi nel 1975², un caso letterario straordinario degli anni Settanta. I fantasmi intervistati erano quelli dei personaggi storici che avevano vissuto lungo un arco di tempo considerevole, dall'epoca dell'uomo di Neanderthal fino al XX secolo.

In anni più recenti, la formula è stata ripresa in diversi programmi radiofonici e televisivi, spettacoli teatrali e incontri letterari. Sin dalle prime interviste degli anni Settanta, quasi spontaneamente, gli Autori, in quasi tutti i casi, prestarono la propria identità all'intervistatore. Secondo Andrea Camilleri, il gioco dell'incontro immaginario finì quasi sempre per prendere la mano agli intervistatori, i quali in effetti, suggerendo alcune risposte al personaggio storico, consciamente o inconsciamente, finivano per rovesciare le parti: era l'intervistatore che a un certo momento cominciava a intervistare se stesso. O meglio erano i personaggi storici paradossalmente a intervistare gli scrittori.

Questa "intervista impossibile" di de Gaetano a Gesù di Nazareth, così come quella precedente a Giulio Bizzozero, segue invece un registro diverso. In entrambi i casi, l'intervistatore non inventa le domande né immagina le risposte dell'intervistato, ma utilizza, sia per le domande sia per le risposte, testi ricavati quasi alla lettera dalle opere dell'intervistato (Bizzozero) o da testi che all'intervistato si riferiscono (Vangelo).

Anche in questa circostanza di Gaetano si conferma ricercatore capace di fondere in modo originale cultura classica e scientifica, fantasia e rigore metodologico.

Il messaggio dell'articolo emerge progressivamente nella sua semplicità essenziale: la dieta mediterranea era uno stile di vita largamente diffuso nella Palestina di 2000 anni fa e ha avuto in Cristo un seguace fedele e preciso. Ma questa sua piena adesione a un modello salvavita non lo ha protetto dalla violenza del potere. Cristo stesso diceva: "... non di solo pane vive l'uomo". Neanche se integrale.

Licia Iacoviello

1. de Gaetano G. A new blood corpuscle: an impossible interview with Giulio Bizzozero. *Thromb Haemost* 2001; 86: 973-9.

2. AAVV. *Le interviste impossibili*. Milano: Bompiani, 1975.

Il Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione dell'IRCCS Neuromed realizza progetti di epidemiologia descrittiva e di intervento. In particolare indaga i fattori di rischio e di prevenzione, genetici e acquisiti, delle malattie cardio-cerebro-vascolari, delle malattie neurodegenerative e dei tumori in un'ampia popolazione adulta reclutata nella regione Molise (progetto "Moli-sani")¹. Un'attenzione speciale è rivolta alla dieta mediterranea, ai suoi determinanti socioeconomici e culturali e al suo impatto sulla salute e sulle malattie summenzionate². Il Dipartimento ha accesso a una biobanca di popolazione costituita da oltre 700.000 campioni biologici (plasma, siero, urine, *buffy-coat* per estrazione di DNA), collegata al progetto stesso.

È un concetto ormai acquisito che la dieta mediterranea, nel senso greco più ampio di "stile di vita", rappresenti un elemento assai favorevole alla nostra salute³⁻⁴. La dieta mediterranea è un'alimentazione tipica delle popolazioni del bacino Mediterraneo, caratterizzata da un diffuso consumo di frutta e verdura, cereali non raffinati, pesce fresco, olio extra vergine d'oliva, vino moderato ai pasti principali, poca carne e pochi formaggi. Aderire a uno stile di alimentazione mediterranea riduce la morbidità e la mortalità da malattie cardiovascolari, cerebrovascolari, tumorali e

neurodegenerative, come l'Alzheimer, e migliora, più in generale, lo stato di salute e la qualità della vita⁵⁻⁷.

Il progetto "Moli-sani" è un ampio studio epidemiologico, condotto in Molise, su 25.000 persone adulte, uomini e donne, di età uguale o superiore a 35 anni, senza limiti superiori, che ha permesso di approfondire le tematiche summenzionate¹.

Nonostante i suoi comprovati benefici per la salute, tuttavia, l'adesione alla dieta mediterranea sta rapidamente diminuendo⁸. Il progetto "Moli-sani" ha messo in evidenza che sono sempre meno le persone che mangiano in modo mediterraneo: se nel biennio 2005-2006 oltre il 30% delle persone arruolate vantava una buona adesione a questo modello alimentare, nel 2007 invece solo il 18% delle persone riportava un'alimentazione di tipo mediterraneo⁹. Attualmente i partecipanti più giovani (di età compresa tra 35 e 50 anni) e con un livello di istruzione più basso hanno un'alimentazione meno mediterranea rispetto alle persone più anziane o più scolariate; inoltre, maggiore è la disponibilità economica, più alta è l'adesione alla dieta mediterranea, indipendentemente dal livello di istruzione¹⁰.

È necessario, quindi, aumentare, soprattutto tra le fasce più giovani della popolazione, la consapevolezza dei vantaggi per la salute di una larga adesione a que-

sto regime alimentare. Non mancano certo a questo riguardo le pubblicazioni – scientifiche e divulgative – sulla dieta mediterranea^{2,11}, ma pochi pensano che il Vangelo costituisca una fonte tanto antica quanto autorevole a sostegno di questo regime alimentare e di vita. Tempo fa, lavorando al progetto, mi sono chiesto quasi per gioco: "Se Cristo domani bussasse alla porta del progetto Moli-sani, che domande potremmo fargli e quali sarebbero le sue risposte?". Le domande sono tratte dal questionario EPIC (*European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition*) che è stato usato per i 25.000 "moli-sani"¹. Le risposte sono ricavate dal Vangelo.

Qui di seguito, il dialogo immaginario tra una ricercatrice di "Moli-sani" e un uomo ancora giovane, che chiede a sorpresa di poter far parte del progetto, superando gli stringenti criteri di arruolamento, di randomizzazione del campione e di età che hanno caratterizzato la sua realizzazione:

Domanda: Possono partecipare solo i molisani. Lei è residente in Molise?

Risposta: Sì, in verità risiedo anche in molti altri posti, ma in Molise certamente sì.

Quanti anni ha?

Trentatré.

Mi spiace, possono partecipare allo studio "Moli-sani" solo le persone che abbiano compiuto 35 anni. Capisco, ma in verità i miei anni sono molti di più.

Il suo nome?

Mi chiamano in molti modi: Messia, Figlio dell'Uomo, Cristo, Maestro...

Nessuno di questi nomi risulta tra quelli delle persone che i nostri computer hanno scelto casualmente. In verità, sono io che ho scelto voi.

Il nostro comitato etico si opporrà certamente al suo inserimento non programmato nello studio.

In verità, ho sempre avuto problemi con tribunali e comitati etici.

E va bene, allora faremo un'eccezione. È pronto a rispondere al nostro questionario sugli stili di vita? Certamente, è da quando avevo 12 anni che rispondo alle domande di persone colte, ma anche di gente umile.

Allora, cominciamo dalle condizioni socioeconomiche. La casa dove è nato era di proprietà della sua famiglia?

No, non sono nato in una casa vera e propria; mi raccontavano i miei genitori che era una specie di grotta, se non una vera e propria stalla.

Aveva l'acqua calda in casa?

Quanto all'acqua calda, faceva un freddo tremendo quando nacqui.

Qual è il reddito di suo padre?

Mio padre, quando è venuto a mancare, aveva un reddito modesto, quello di un falegname di provincia.

E attualmente dove abita?

Le volpi hanno le loro tane, ma io non ho un posto dove poggiare il capo.

Con chi vive? È sposato?

Sono figlio unico, vivo in genere con mia madre. No, non sono sposato, ma ho una particolare predilezione per le donne sole e indifese.

Ha vita di relazione?

Mi piace incontrare donne e uomini di tutti i ceti sociali, soprattutto quelli più bassi, e condividere molte ore con loro. Amo profondamente tutti, ma in particolare ho una dozzina di amici con cui mi vedo tutti i giorni e con i quali parlo a lungo. Mi piace raccontare loro delle piccole storie, che chiamiamo parabole.

Livello di istruzione?

Non ho frequentato scuole, se non la sinagoga del mio paese, ma mi son fatto una buona cultura, soprattutto sulle scritture sacre.

È stressato ogni tanto?

Direi di no, sono in genere molto paziente e tollerante, ma una volta sono andato fuori dai gangheri,

di fronte a dei mercanti che avevano invaso il tempio della capitale.

Lei mi dà sempre risposte non previste nel questionario... Andiamo avanti.

Svolge attività fisica? Cammina almeno mezz'ora al giorno a passo sostenuto?

Sì, cammino quasi tutto il giorno, non so quante volte ho percorso la Palestina in lungo e in largo. Il passo è sostenuto, ma spesso mi devo fermare per discutere con qualcuno, guarire un malato, aiutare chi è in difficoltà materiale o morale.

Usa mezzi di trasporto?

Molto poco; in verità, uso ogni tanto la barca, mi piace anche camminare sulle acque, qualche volta. Sono stato solo due volte su un asino: da piccolo con i miei genitori che dovettero emigrare in un Paese straniero, l'altra più recentemente, per entrare nella capitale.

Passiamo alle sue abitudini alimentari. È vegetariano?

Ho molto amore per gli animali, ma direi di no, mi piace molto tra l'altro l'agnello alla brace.

Mangia cereali, legumi?

Sì, sì. A volte con i miei amici ci divertiamo a cogliere le spighe di grano nei campi e a mangiarne subito i chicchi integrali sfregandole tra le mani. Il pane poi... è un cibo quotidiano.

Mangia molto?

Beh, non rifiuto mai un invito a pranzo. Mi piace stare a tavola, soprattutto se chi mi invita ha deciso di cambiare vita... Però in generale non mangio molto, anzi ogni tanto faccio anche qualche giorno di digiuno... Una volta, quand'ero più giovane, ne ho fatti addirittura quaranta di seguito!

Per questo, come vedo, lei non è in sovrappeso...

No, anzi è stato detto di me che le mie mani e i miei piedi sono scavati e che si possono contare tutte le mie ossa.

Ma lei beve?

Certo, regolarmente, ma in dosi moderate e, come ho detto, durante i pasti: il vino mi attrae perché ha quei riflessi rosso... sangue che sono molto intensi. Ai miei amici consiglio sempre di consumare un po' di pane e un po' di vino, possibilmente ogni giorno. Una volta, però, tre anni fa, a un pranzo di nozze dove c'era pure mia madre, abbiamo tutti un po' esagerato con il vino... Quando lo seppe Giovanni il Battista, che faceva penitenza nel deserto, mi rimproverò severamente.

Diceva del pane...

Anche con il pane ho commesso qualche esagerazione: pensi che una volta ci siamo trovati senza pane, eravamo in tanti, fuori città, c'era un ragazzo che aveva cinque pani d'orzo e siamo riusciti ad arrangiare che tutti ne avessero un po'... È sembrato un miracolo...

Mi ha detto dell'agnello, ma il pesce lo mangia?

Eccome! I miei migliori amici sono pescatori, mi piace uscire a pesca la notte con loro... anche quando il lago è in tempesta...

E pescate sempre a sufficienza?

Non sempre. Una notte i miei amici non avevano tirato su neanche un pesce, erano molto scoraggiati, ma io li convinsi a persistere, loro gettarono ancora le reti e...

E...?

E a momenti si rompevano le reti per quanti pesci avevano preso. Sembra un miracolo, dicevano... Io nel frattempo avevo preparato la brace sulla spiaggia. Quel giorno fu una grande grigliata di pesce per tutti. Alla fine dissi loro: "Sarebbe bello tirar su così, verso il bene, anche gli uomini...".

Pescatori di uomini? Non capisco... Comunque, proseguiamo. Ha mai visto un albero di ulivo?

Come no, c'è un giardino nella mia città, dove mi piace molto ritirarmi a riflettere. Si chiama proprio Orto degli Ulivi. Qualcuno lo chiama anche Getsemani, che nel nostro dialetto vuol dire frantoio.

Usa l'olio d'oliva come condimento?

Certamente, ma anche per disinfettare e curare ferite, insieme a un po' di vino. È un uso che mi ha insegnato un amico straniero, che chiamo affettuosamente "il buon samaritano".

Come stiamo con frutta e verdura?

Verdure, erbe amare e salsa di frutti vari sono la base della nostra cena pasquale. A me piace in particolare l'uva, la vigna... faccio spesso paragoni con la vite e i tralci. Anche i fichi mi piacciono molto; ricordo una volta che mi è dispiaciuto non trovarne su un albero lungo la strada.

Bene, ora passiamo al prelievo. È pronto a darci un po' del suo sangue?

Io? Certo, sono abituato a darlo, ogni volta che serve a salvare qualcuno... Sono duemila anni che faccio il donatore...

EPILOGO

Mentre la dottoressa si girava per preparare ago e siringa, il misterioso "moli-sano" è scomparso. Abbiamo poi saputo, nel corso del *follow-up* dello studio, che era deceduto poco dopo la nostra intervista. Di morte violenta.

Ci siamo chiesti come si potesse morire così giovani, pur seguendo così da vicino le sane regole salva-vita della gente e della dieta mediterranea. La dieta mediterranea protegge dunque dall'infarto cardiaco, dalla morte vascolare e dai tumori, ma non dalla violenza del potere?

È una domanda aperta.

Qualcuno nel frattempo dice che il suo corpo sia scomparso e risorga ogni giorno, non solo in Molise, ma dovunque ci sia un gesto d'amore.

Bibliografia

1. 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.
2. Bonaccio M, de Gaetano G. La dieta mediterranea ai tempi della crisi. Roma: Il Pensiero Scientifico editore, 2012.
3. Trichopoulou 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.
4. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-90.
5. Ciccarone E, Di Castelnuovo A, Salcuni M, et al. Gendiabe Investigators. A high-score Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of peripheral arterial disease in Italian patients with Type 2 diabetes. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1744-52.
6. 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.
7. 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 Feb 3. pii: 2047487315569409. [Epub ahead of print].
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Bonaccio M, de Gaetano G. Dieta mediterranea e salute. 10 domande sul modello alimentare patrimonio dell'UNESCO. In: I Quaderni di Neuromed. Pozzilli: IRCCS Neuromed, 2015.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giovanni de Gaetano

Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione

IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo

NEUROMED

Via dell'Elettronica

86077 Pozzilli (IS)

Tel.: 0865 929659

Fax: 0865 927575

E-mail: giovanni.degaetano@moli-sani.org

Farmaci antinfiammatori non steroidei e rischio di eventi cardiovascolari: evidenze dalla letteratura e implicazioni per la pratica clinica

*Nonsteroid anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular events.
Literature review and clinical implications*

Pier Luigi Temporelli¹, Francesco Iachini Belisarii², Roberto Pedretti³,
Giuseppe Putorti⁴, Pompilio Faggiano⁵, Giovanni Battista Zito⁶
a nome di Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA)
e del Gruppo Italiano di Cardiologia Preventiva e Riabilitativa (GICR-IACPR)

¹Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Veruno

²Ambulatorio di Cardiologia AUSL, Pescara

³UO di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Tradate

⁴Ambulatorio di Cardiologia ASP, Reggio Calabria

⁵UO Cardiologia, Spedali Civili di Brescia

⁶Ambulatorio di Cardiologia ASL Napoli 3 Sud, Pompei

Abstract

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono comunemente utilizzati per il trattamento del dolore acuto e cronico, anche a lungo termine. Mentre è nota la loro lesività gastrointestinale ed in particolare la predisposizione a sanguinamenti maggiori da ulcera peptica, il rischio di eventi cardiovascolari associato ai FANS ha ricevuto un'attenzione più limitata. Al contrario, un'ampia evidenza scientifica ha accertato che l'uso dei FANS (sia non selettivi, come il diclofenac e l'indobufene, sia gli inibitori COX-2 selettivi) è associato a un significativo incremento del rischio di eventi cardiovascolari, fatali e non fatali. Di conseguenza, sono state proposte numerose strategie alternative per il trattamento del dolore, comprensive di farmaci con differenti meccanismi di azione come gli oppiacei. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato alcuni anni fa una nota di allarme (Nota 66) sulla prescrizione dei FANS nei pazienti con malattia cardiovascolare, come la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco.

Scopo di questa rassegna è presentare lo stato attuale delle conoscenze sull'uso appropriato dei FANS e degli altri analgesici nel trattamento del dolore acuto e cronico.

Parole chiave: farmaci antinfiammatori non steroidei; oppiacei; dolore acuto; dolore cronico.

Non steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are largely used for treatment of acute and chronic pain, even for long periods of time (months or years). While it is known that their use is frequently associated with gastrointestinal damage, including major bleedings from peptic ulcer, the risk of cardiovascular events related to NSAID has received much less attention. However, there is a large body of evidence showing that NSAIDs (both "traditional", such as diclofenac or indobufene, and selective cyclooxygenase inhibitors, COX-2) are associated with a significant increase of risk of cardiovascular events, both fatal and nonfatal. Consequently, several options have been proposed for the treatment of pain, including the use of analgesic drugs with different mechanisms of action, such as the opiates. Of interest, the Italian Drug Agency (AIFA) published a few years ago a warning (Nota 66) on the careful prescription of NSAIDs in patients with overt heart disease, such as coronary artery disease and heart failure.

Aim of this paper is to present the current status of knowledge on the proper use of NSAIDs and other analgesic drugs in the management of acute and chronic pain.

Key words: non steroid anti-inflammatory drugs; opiates; acute pain; chronic pain.

INTRODUZIONE

Paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, comprensivi degli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2 o COXIB) sono gli analgesici maggiormente utilizzati per il trattamento del dolore acuto e cronico a livello internazionale, soprattutto in Italia. Nonostante questi farmaci siano efficaci nell'alleviare la sintomatologia dolorosa nelle malattie reumatiche e nelle affezioni dell'apparato muscolo-scheletrico, il loro impiego si associa a importanti effetti collaterali tra i quali gastrolesività, aumento del rischio cardiovascolare, danno epatico e nefrotossicità.

Secondo il rapporto OSMED, nel 2011 il 6% dei soggetti ad alto rischio gastroenterico (ossia con due o più dei seguenti fattori di rischio gastrointestinale: età > 75 anni, storia di ulcera peptica gastroduodenale, uso concomitante di anticoagulanti, uso concomitante di corticosteroidi sistemici) è risultato esposto a FANS per più di 90 giorni, con ampia variabilità da Regione a Regione¹. Per quanto riguarda i pazienti con malattie cardiovascolari (in particolare aterosclerosi coronarica o cerebrale), il 3,7% ha assunto FANS per più di 90 giorni¹. Uno studio italiano che ha coinvolto 546 pazienti con artrite reumatoide e 508 con osteoartrite ha evidenziato l'impiego concomitante di più FANS (sia da banco sia soggetti a prescrizione) nel 39,5% e nel 47% dei casi, rispettivamente². In circa il 20% dei pazienti di entrambi i gruppi, la ragione che ha portato a utilizzare un FANS aggiuntivo era il controllo inadeguato del dolore.

Nel corso dell'ultimo decennio, la potenziale tossicità cardiovascolare (CV) di questi farmaci, soprattutto dopo l'introduzione dei COXIB, ha dato il via a una notevole attività di ridefinizione del profilo di beneficio/rischio dell'utilizzo di FANS e altri analgesici, come il paracetamolo³⁻⁴.

EFFETTI INDOTTI DALL'INIBIZIONE DELLA COX

I FANS esercitano la loro azione antinfiammatoria e analgesica attraverso l'inibizione della ciclo-ossigenasi

(COX), un enzima responsabile della sintesi di prostaglandine pro-infiammatorie coinvolte nella mediazione del dolore. Sono state caratterizzate due isoforme dell'enzima, la COX-1, un enzima costitutivo, ubiquitario, con un ruolo rilevante nella sintesi di prostanoidei coinvolti nella modulazione di funzioni omeostatiche a livello gastrointestinale, piastrinico, renale e del sistema nervoso centrale e periferico, e la COX-2, un enzima prevalentemente inducibile⁵. Le tipiche manifestazioni del processo infiammatorio – vasodilatazione, edema e iperalgesia – sono provocate principalmente dall'induzione da parte di stimoli pro-infiammatori dell'espressione della COX-2 in monociti/macrofagi, fibroblasti e cellule endoteliali. Quindi, sia gli effetti terapeutici sia molti degli effetti collaterali dei FANS sono causati da un comune meccanismo d'azione: l'inibizione della sintesi di prostanoidei catalizzata rispettivamente dalla COX-2 e dalla COX-1⁵.

Se per i FANS tradizionali e COXIB è nota l'attività competitiva con l'acido arachidonico a livello della ciclo-ossigenasi, il meccanismo d'azione del paracetamolo a livello tissutale e del sistema nervoso nell'inibizione della sintesi dei vari prostanoidei è ancora controverso (possibile sua azione di riduzione delle perossidasi e di sequestro del radicale responsabile della propagazione delle reazioni delle ultime ciclo-ossigenasi)⁶. Le caratteristiche delle due isoforme della COX hanno portato allo sviluppo di inibitori selettivi della COX-2, i COXIB, introdotti a fine secolo scorso allo scopo di limitare la tossicità gastroenterica dei FANS tradizionali. La promessa di una migliore tollerabilità gastroenterica è stata in parte mantenuta, ma l'impiego di COXIB si è associato ad eventi cardiovascolari seri che hanno portato al ritiro dal commercio di rofecoxib e valdecoxib e ad una importante attività di revisione della sicurezza di altri COXIB nonché degli stessi FANS tradizionali⁷.

FANS E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Gli effetti dei FANS sul sistema CV sono stati ampiamente studiati. Una metanalisi del 2006 su 138

studi randomizzati che hanno confrontato un COXIB a placebo o a un FANS tradizionale, su un totale di 145.373 pazienti, ha evidenziato un incremento del 42% nell'incidenza di eventi vascolari maggiori nei pazienti trattati con un COXIB rispetto ai pazienti trattati con placebo⁸. L'incremento del rischio di infarto miocardico nei pazienti trattati con un COXIB è risultato quasi doppio rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente, 0,6%/anno *versus* 0,3%/anno, $p = 0,0003$). Non sono emerse differenze significative nell'incidenza di eventi vascolari severi tra COXIB e FANS tradizionali, con l'eccezione di naprossene che ha mostrato da questo punto di vista un profilo meno sfavorevole⁸.

Il fatto che anche i FANS tradizionali possano associarsi a un aumento del rischio CV è emerso anche da una analisi condotta utilizzando i dati dei registri amministrativi del Sistema Sanitario danese⁹⁻¹⁰. Lo studio ha incluso oltre 58.000 pazienti ospedalizzati per un primo infarto miocardico tra il 1995 ed il 2002, ha valutato il loro rischio di morte o reospedalizzazione e ha analizzato i dati relativi all'eventuale prescrizione di FANS. Dall'analisi è emerso un incremento del rischio di mortalità associato all'impiego di celeCOXIB o rofeCOXIB più che raddoppiato. Anche i FANS non selettivi sono risultati associati a un rischio aumentato di mortalità (aumento del rischio da 1,5 a 2,4 volte), con una chiara relazione dose-risposta. Tuttavia, il risultato forse più sorprendente e preoccupante di questo studio è stata la durata relativamente corta dei trattamenti analizzati, in genere inferiore a un mese. Quindi, secondo questi risultati anche l'impiego di FANS per periodi relativamente brevi si associa a un rischio sostanziale di mortalità o reinfarto miocardico in pazienti con un precedente infarto.

Gli stessi autori hanno in seguito analizzato l'effetto della durata del trattamento con FANS sul rischio CV in oltre 80.000 pazienti con infarto miocardico pregresso¹¹, il 42,3% dei quali era stato trattato con FANS durante *follow-up*. Il trattamento con FANS ha comportato un aumento del rischio di morte o di reinfarto (HR 1,45; IC 95%: 1,29-1,62) all'inizio del trattamento che si è mantenuto nel corso del trattamento. L'analisi ha dimostrato che diclofenac era associato al rischio più

elevato (HR 3,26, IC 95%: 2,57-3,86) di morte/infarto miocardico già nei primi sette giorni di trattamento. Per tutti i FANS testati, il rischio è risultato indipendente dalla durata del trattamento, ed è stato riscontrato immediatamente (diclofenac) o poco dopo l'avvio del trattamento (ibuprofen, rofeCOXIB), mettendo in dubbio il concetto molto diffuso secondo il quale i FANS sarebbero sicuri nel trattamento di breve durata (una settimana). Infine, sempre dall'analisi dei registri amministrativi danesi è risultato che l'impiego di rofeCOXIB e diclofenac aumenta il rischio di malattie cardiovascolari e di morte per eventi cardiovascolari anche nei pazienti sani senza patologie cardiovascolari pregresse¹².

Un aumento del rischio CV associato all'impiego di FANS è emerso anche dall'analisi sistematica di studi osservazionali controllati in un contesto di pratica clinica (23 studi per un totale di 86.193 casi con eventi cardiovascolari e almeno 528.000 controlli)¹³. È stato dimostrato che il trattamento con inibitori delle ciclo-ossigenasi espone i pazienti a basso rischio CV allo stesso aumento di probabilità di un evento avverso dei pazienti con un importante livello di rischio pre-esistente. L'analisi ha anche confermato che il rischio aumenta già durante il primo mese di trattamento.

Una più recente metanalisi ha incluso 280 *trial* di FANS *versus* placebo (124.513 pazienti) e 474 *trial* di confronto tra FANS (229.296 pazienti)¹⁴. Con i COXIB o con diclofenac gli eventi vascolari maggiori (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, o morte vascolare) sono aumentati di circa un terzo rispetto al placebo (*rate ratio* rispettivamente $p = 0,0009$ e $p = 0,0036$), un incremento dovuto principalmente all'aumento degli eventi coronarici maggiori. Anche l'ibuprofene si è associato a un aumento significativo degli eventi coronarici maggiori ($p = 0,0253$). Il naprossene, invece, non è stato associato a un aumento significativo degli eventi vascolari maggiori. Il rischio di scompenso cardiaco è risultato raddoppiato con tutti i FANS, naprossene incluso. Infine, tutti i FANS e COXIB sono stati associati a un aumento delle complicazioni gastroenteriche (COXIB, $p = 0,0070$; diclofenac, $p = 0,0106$; ibuprofene, $p < 0,0001$; naprossene, $p < 0,0001$). Quindi, i rischi vascolari di diclofenac ad alti dosaggi,

e probabilmente di ibuprofene, sono paragonabili a quelli dei COXIB, mentre il naprossene si associa a un minore rischio vascolare.

Se per i FANS gli eventi avversi a livello gastrico, cardiaco e renale si configurano come possibile tossicità di classe, recenti studi clinici hanno fatto emergere anche per paracetamolo un profilo di efficacia e sicurezza non confortante³⁻⁴. In particolare, uno studio clinico randomizzato ha confrontato efficacia e sicurezza di ibuprofene e paracetamolo (singolarmente o in associazione a due diversi dosaggi) in pazienti con dolore cronico osteoarticolare³. A fronte di un modesto beneficio a breve termine sul dolore, il dosaggio di 3 g/die di paracetamolo ha causato anemia (≥1 g/dl) da verosimile sanguinamento gastrointestinale occulto e di entità simile a quella riscontrata nei pazienti in terapia con 1200 mg/die di ibuprofene, e l'associazione dei due farmaci ha determinato effetti additivi. È necessario quindi riconsiderare con maggiore cautela sia l'associazione di paracetamolo e ibuprofene sia l'utilizzo del solo paracetamolo, poiché oltre a non essere sufficientemente efficace, può provocare eventi avversi, soprattutto a livello epatico, anche fatali. Per tale motivo la *Food and Drug Administration* nel gennaio 2014 ha limitato il dosaggio di paracetamolo a 325 mg per unità posologica associativa e ha emanato un *warning* sul rischio di danno epatico grave e di reazioni allergiche correlati al farmaco¹⁵. D'altro canto, anche per il paracetamolo è stato documentato l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori¹⁶.

MECCANISMI ALLA BASE DEGLI EFFETTI DELETERI DEI FANS

Le ragioni che possono spiegare gli effetti negativi dei FANS sul sistema CV sono molteplici¹⁷. In primo luogo è stato dimostrato un effetto di sbilanciamento sull'equilibrio protrombotico/antitrombotico a favore della trombosi. Inoltre, con i COXIB in particolare, viene perso l'effetto protettivo della COX-2 *upregulation* nel contesto dell'ischemia e soprattutto dell'infarto

miocardico, con conseguente tendenza a maggior estensione infartuale e maggior assottigliamento di parete nella zona infartuata.

I FANS riducono fortemente l'azione antiaggregante piastrinica di acido acetilsalilico (ASA)¹⁸ e aumentano la non-aderenza alla terapia antitrombotica con conseguente aumento del rischio di infarto¹⁹.

Ancora, i FANS determinano incremento della ritenzione di sodio e di acqua, che possono condurre a ipertensione o aggravarla, edema e sviluppo di scompenso cardiaco congestizio, specie negli anziani. In questo *setting* è stato da tempo sottolineato come il rischio di sviluppo di scompenso cardiaco da FANS superi il rischio di danno a livello gastrointestinale²⁰. Infine, il rischio di sviluppare insufficienza renale aumenta sensibilmente in pazienti che assumono diuretici e ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina, anche in questo caso in modo particolare se anziani²¹⁻²².

LA NOTA 66 DELL'AIFA

Le evidenze che dimostrano come l'utilizzo di FANS si associa a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari hanno reso necessaria una riconsiderazione sostanziale dell'approccio alla terapia analgesica, soprattutto nei soggetti a rischio come il paziente cardiopatico. A questo scopo, ma anche con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza terapeutica e garantire a tutti i pazienti cure adeguate in linea con quanto stabilito dalla Legge 38/2010 sulla terapia del dolore²³, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha aggiornato nel 2012 la Nota 66²⁴. Secondo la Nota 66, **i FANS devono essere utilizzati alla dose minima efficace per il periodo più breve possibile**. Sempre secondo la Nota 66, tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale grave ed il rischio maggiore è per gli anziani. La Nota 66 ribadisce inoltre la raccomandazione di **non utilizzare più di un FANS alla volta** e sottolinea il fatto che tutti i FANS, COXIB compresi, sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica. **Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. I COXIB sono controin-**

dicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Infine, i COXIB devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e in presenza di fattori di rischio cardiovascolare. Dal 2013, la Scheda Tecnica di etoricoxib riporta la controindicazione all'uso del farmaco in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia NYHA II-IV, o con ipertensione arteriosa non controllata adeguatamente, o con cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale. In aggiunta, la Circolare AIFA del 16 luglio 2013 controindica l'uso di diclofenac in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia accertata, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e malattie cerebrovascolari²⁵. Questa Circolare raccomanda, inoltre, che il trattamento con diclofenac venga iniziato dopo l'attenta valutazione dei fattori di rischio di eventi cardiovascolari come ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e fumo.

LINEE GUIDA E SCALA WHO: VERSO UN APPROCCIO AL DOLORE "TWO STEPS"

La scala analgesica della *World Health Organization* prevede uno schema di trattamento sequenziale e progressivo secondo cui i farmaci sono suddivisi in base alla potenza analgica in tre gradini: per il dolore di lieve intensità sono indicati i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, COXIB) e/o il paracetamolo (primo gradino); il dolore di intensità da lieve a moderata può essere trattato con oppioidi deboli (farmaci del secondo gradino, rappresentati in Italia da tramadolo e codeina) associati o meno a FANS e/o a paracetamolo, mentre per il dolore di intensità da moderata a severa sono raccomandati oppioidi forti (farmaci del terzo gradino, quali morfina, ossicodone, idromorfone, tapentadolo, fentanyl, buprenorfina), associati o meno a FANS e/o a paracetamolo. Per ogni grado di intensità del dolore, è possibile l'im-

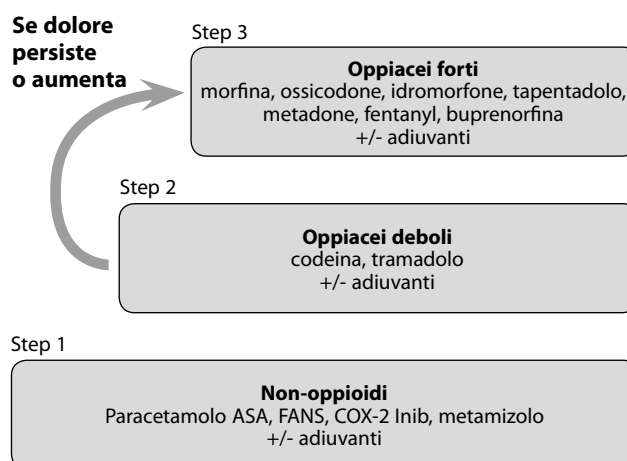


Figura 1 - Gestione dolore: scala a 3 step.

piego di farmaci adiuvanti che possono contribuire a ridurre il dolore, quali gli steroidi, gli antidepressivi e anticonvulsivanti e i bifosfonati²⁶.

Messa a punto nel 1986 e rivista nel 1996, per quasi trent'anni la scala WHO ha costituito il punto di riferimento nella gestione del dolore non soltanto oncologico, ma anche benigno, nonostante il crescente numero di evidenze che ne contestavano la validità e i vari tentativi da parte della comunità scientifica di modificare l'approccio sequenziale al dolore cronico²⁷. Molti Autori hanno addirittura proposto l'abolizione del secondo gradino, a favore di una strategia "innovativa" che escluda gli oppiacei deboli dal trattamento del dolore, in ragione dell'ottenimento di una maggiore efficacia analgica con bassi dosaggi di oppiacei forti, a fronte di una minor incidenza di effetti collaterali²⁸⁻²⁹. Tentativi che soltanto nel 2012 hanno avuto una risposta concreta da parte delle Società scientifiche con la pubblicazione della Linee Guida EAPC, AIOM ed ESMO che hanno aperto lo scenario al passaggio da una strategia *three steps* a un approccio *two steps* al dolore cronico. Le linee guida infatti, accanto all'ormai consolidata raccomandazione di riservare i farmaci del primo gradino solo a trattamenti di breve durata, suggeriscono di utilizzare gli analgesici del terzo gradino a basse dosi in alternativa ai farmaci del secondo gradino, estendendo di fatto l'impiego degli oppiacei forti anche al dolore moderato (tabella 1).

Tabella 1 - Principali oppiacei orali attualmente in commercio in Italia per il trattamento del dolore*

Oppiaceo	Caratteristiche e commenti
CODEINA	Analgesico del II gradino WHO. Non sono raccomandate dosi giornaliere ≥ 360 mg. In Italia in commercio solo in combinazione con paracetamolo, per il dolore moderato e severo; non deve essere assunto per più di tre giorni
TRAMADOLO	Analgesico del II gradino WHO, indicato per il trattamento del dolore acuto e cronico medio-severo. Da solo o in combinazione con paracetamolo. Non sono raccomandate dosi giornaliere ≥ 400 mg
MORFINA	Per il trattamento del dolore severo (intenso), secondo le nuove Linee Guida ESMO e EAPC 2012 è utilizzabile a basse dosi (≤ 30 mg al giorno) anche per il dolore moderato
OSSICODONE	Indicato per il trattamento del dolore severo, secondo le nuove Linee Guida ESMO e EAPC 2012 è utilizzabile a basse dosi (≤ 20 mg al giorno) anche nel dolore moderato; da solo o in combinazione con paracetamolo o naloxone
IDROMORFONE	Come sopra: utilizzabile anche nel dolore moderato a basse dosi (≤ 4 mg al giorno)
TAPENTADOLO	Indicato per il trattamento del dolore cronico grave

*<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/> (accessed April 6, 2015)

Il razionale di tale cambiamento risiede nella mancanza di dati certi in merito all'efficacia degli oppiacei deboli nel dolore cronico e all'assenza di significative differenze di efficacia tra oppiacei deboli e farmaci del I gradino²⁶⁻²⁷. Inoltre, l'efficacia del secondo gradino per la maggior parte dei pazienti ha una durata limitata a 30-40 giorni e dopo tale periodo si rende comunque necessario il passaggio agli oppiacei forti²⁷.

Oltre alla perdita di efficacia, gli oppiacei deboli presentano un caratteristico "effetto tetto" (nessun aumento di efficacia oltre un certo dosaggio, oltre il quale aumentano invece solo gli effetti collaterali). Al contrario, alcuni studi hanno dimostrato che in pazienti *naïve* agli oppioidi, un migliore controllo del dolore può essere raggiunto con basse dosi di oppiacei forti²⁹⁻³¹.

Il suggerimento delle nuove Linee Guida di "saltare il secondo gradino WHO" vale a maggior ragione nel paziente anziano, notoriamente fragile per la presenza di comorbidità e in politerapia. In questi pazienti l'utilizzo tempestivo di basse dosi di oppiacei forti rappresenta un'alternativa vantaggiosa all'utilizzo prolungato dei farmaci del primo e secondo gradino (raccomandazione forte)²⁶. È infine importante rammentare soprattutto nel paziente anziano politrattato il rischio di sindrome serotoninergica derivante dall'utilizzo di alcuni oppiacei fenilpiperidinici, in particolare il tramadolo³².

CONCLUSIONI

L'utilizzo di FANS è associato ad eventi avversi a carico del tratto gastroenterico e del sistema CV, talvolta severi. Le evidenze scientifiche dimostrano che non solo i COXIB, ma anche FANS "tradizionali" come diclofenac e ibuprofene si associano ad aumentato rischio CV. L'aumento del rischio non dipende dalla durata del trattamento e può manifestarsi già nel corso del primo mese di trattamento. Combinazioni tra FANS e analgesici come aspirina e paracetamolo, molto comuni nella terapia di routine del dolore, possono risultare sfavorevoli in termini di sicurezza CV e gastroenterica. Le recenti evidenze si sono tradotte in una serie di misure adottate dalle Agenzie Regolatorie EMA e nazionali, come per esempio la Nota 66 dell'AIFA e la circolare AIFA del 16 luglio 2013 su diclofenac, volte a favorire un uso appropriato dei FANS e a migliorare la terapia del dolore cronico. In generale, **accanto alla raccomandazione di valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio caso per caso, prevale la raccomandazione di prescrivere i FANS alla dose minima richiesta e per il periodo più breve possibile. Nei soggetti a rischio, come il paziente cardiopatico o l'anziano, gli analgesici oppiacei possono essere una valida alternativa ai FANS.**

Bibliografia

1. http://www.federfarmaservizi.it/files/bignews/Rapporto_osmed_2011.pdf
2. Cavagna L, Caporali R, Trifirù G, et al. Overuse of prescription and OTC non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 279-81.
3. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomized controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1534-41.
4. Brune K, Hinz B. Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain: an excellent new randomized clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. *BMJ* 2011; 70: 1521-2.
5. Patrono C, Patrignani P. La cascata dell'acido arachidonico. In: Clementi F, Fumagalli G (ed). *Farmacologia generale e molecolare*. Torino: UTET, 2012; 543-56.
6. Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 20-5.
7. Borer SJ, Simon LS. Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: S14-S22.
8. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
9. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906-13.
10. Hochman JS, Shah NR. What price pain relief? *Circulation* 2006; 113: 2868-70.
11. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011; 123: 2226-35.
12. Fosbol EL, Folke F, Jacobsen S, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Circulation* 2010; 3: 395-405.
13. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systemic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633-44.
14. COXIB and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013; 382: 769-79.
15. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm381644.htm>
16. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2015 Mar 2. pii: annrheumdis-2014-206914 [Epub ahead of print].
17. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634-42.
18. Hohlfield T, Saxena A, Schrör K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs: pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost* 2013; 109: 825-33.
19. Hennekens CH, Schneider WR, Hebert PR, et al. Hypothesis formulation from subgroup analyses: nonadherence or nonsteroidal anti-inflammatory drug use explains the lack of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction attributed to "aspirin resistance". *Am Heart J* 2010; 159: 744-8.
20. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 777-84.
21. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013; 346: e8525.
22. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1159-72.
23. Legge 38/2010, <http://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2010;38>.
24. Nota AIFA 66, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-66>.
25. Nota informativa AIFA-diclofenac, http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Diclofenac_DHPC_it_rev_AIFA.pdf
26. AIOM. Linee guida: Terapia del dolore in oncologia 2014.
27. Ripamonti C, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 57: 139-54.
28. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al. British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* 2013; 42 Suppl 1: i1-57.
29. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 888-9.
30. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409-16.
31. Mercadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 161-6.
32. Temporelli PL, Boccanelli A, Desideri G, et al. The serotonin syndrome: why should cardiologists be aware and scared of it. *G Ital Cardiol* 2015; 16: 34-43.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Pier Luigi Temporelli
IRCCS Fondazione S. Maugeri
Divisione di Cardiologia riabilitativa
Via per Revislate 13
28010 Veruno (NO)
Tel.: 0322 884711
E-mail: pierluigi.temporelli@fsm.it

L'imaging dell'insufficienza della valvola polmonare

The pulmonary valve regurgitation: is the assessment still challenging?

Giorgio Faganello

*Ambulatorio delle Cardiopatie congenite dell'adulto,
Centro Cardiovascolare, AAS 1, Trieste*

Abstract

Durante gli ultimi decenni, nel campo delle tecniche diagnostiche e dei trattamenti percutanei o chirurgici sono stati compiuti enormi sforzi. La diretta conseguenza di tali progressi è rappresentata dal miglioramento nella sopravvivenza e dal conseguente aumento della prevalenza dei pazienti adulti affetti da cardiopatie congenite. Nei laboratori di ecocardiografia oggi è sempre meno raro l'accesso di questi pazienti. Sebbene l'ecocardiografia rappresenti la tecnica d'*imaging* più utilizzata per la valvola polmonare, lo studio di eventuali vizi, quale l'insufficienza polmonare severa, è spesso difficile e gravato dalla mancanza di solidi parametri di tipo quantitativo per la valutazione della stessa. In questo articolo sono state riportate le tecniche ecocardiografiche più utilizzate nell'analisi dell'insufficienza polmonare severa ed è sottolineato come un eventuale ricorso all'*imaging* di secondo livello, rappresentato dalla risonanza magnetica cardiaca, sia talvolta dirimente nel raggiungimento di un corretto inquadramento diagnostico.

Parole chiave: *imaging* cardiaco integrato; ecocardiografia; insufficienza valvolare polmonare.

Over the last few decades, progress in the fields of diagnostic technique, interventional and surgical treatment have been tremendous inducing a change in mortality and an increased prevalence of adult congenital heart disease patients. Imaging of the pulmonary valve primarily depends on echocardiography, however the assessment of severe pulmonary regurgitation lacks of quantitative echocardiographic parameters. In this paper, the most used echocardiographic techniques for the severe pulmonary regurgitation assessment have been summarized and the need for a multimodality imaging approach has been stressed.

Key words: cardiac imaging; echocardiography; pulmonary valve regurgitation.

Negli ultimi decenni, è stato registrato un aumento della prevalenza dei pazienti affetti da cardiopatia congenita¹: tale fenomeno si spiega grazie ai progressi delle tecniche diagnostiche e dei trattamenti sia chirurgici sia percutanei². L'età media della mortalità si è innalzata e si è assistito a un invecchiamento generale della stessa popolazione di soggetti affetti da cardiopatia congenita³⁻⁴. Fino alla fine degli anni Novanta, la gestione di questi pazienti era prevalentemente a carico delle cardiologie pediatriche, mentre dall'anno 2000 il rapporto si è invertito a favore delle cardiologie dell'adulto⁵. In questo contesto si spiega la necessità di un ulteriore approfondimento delle tecniche diagnostiche, applicate nei pazienti adulti affetti da

cardiopatia congenita. Molti di questi pazienti, in età pediatrica, sono stati operati alla valvola polmonare (VP) e, nel corso della loro vita, possono necessitare di ulteriori interventi alla stessa². I re-interventi sono spesso causati da una progressiva ripresa della stenosi o dell'insufficienza valvolare polmonare, o, talvolta, dalla coesistenza di entrambi i vizi.

L'IMAGING DELLA VALVOLA POLMONARE

Nella routine ecocardiografica di tutti i giorni, la VP è – tra le valvole cardiache – quella meno studiata in

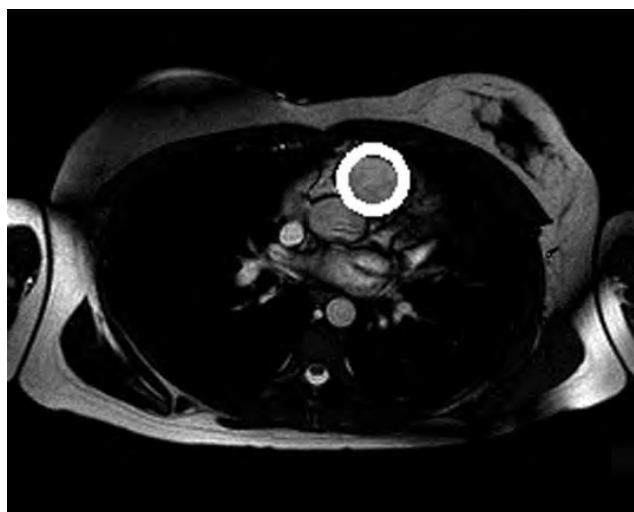


Figura 1 - Immagine assiale dell'emergenza dei grandi vasi ottenuta con tecnica T1 pesata in risonanza magnetica cardiaca. Evidenziata in bianco, si nota la valvola polmonare in posizione anteriore rispetto alla valvola aortica.



Figura 2 - Immagine ecocardiografica in sezione parasternale asse-corto con angolazione anteriore della valvola polmonare. La freccia bianca indica la valvola polmonare.



Figura 3 - Immagine ecocardiografica in sezione sottocostale della valvola polmonare. La freccia bianca indica la valvola polmonare.

assoluto. La ragione è primariamente legata alla sua particolare posizione all'interno del torace, che non la rende facilmente visualizzabile; la VP, infatti, si trova anteriormente e a sinistra della valvola aortica (figura 1).

Una buona conoscenza dell'anatomia della VP e del tratto di efflusso del ventricolo destro è fondamentale per meglio capire le potenziali cardiopatie sia congenite sia acquisite a carico della valvola stessa. La VP collega la parte distale del tratto di efflusso con il tronco dell'arteria polmonare. Al pari della valvola aortica, la VP è composta da tre cuspidi semilunari che risultano essere non solo di consistenza sottile e delicata, ma anche dotate di scarso ritorno elastico. Un'altra differenza con la valvola aortica è legata al fatto che la VP, non essendo in continuità diretta con un'altra valvola cardiaca, non è supportata da alcuna struttura fibrosa, ma solo da un anello muscolare collegato all'infundibolo del tratto di efflusso del ventricolo destro. Tale anello demarca il passaggio dalla componente muscolare del tratto di efflusso con la giunzione ventricolo arteriosa⁶. Dal punto di vista dell'ecocardiografia transtoracica, la VP è meglio visualizzata dalla finestra parasternale asse-corto con angolazione anteriore (figura 2); occasionalmente può essere visualizzata con le proiezioni soprasternale e sottocostale, soprattutto se si tratta di un paziente non obeso⁷ (figura 3). L'ecocardiografia transesofagea non aggiunge informazioni rispetto all'ecotranstoracico⁷.

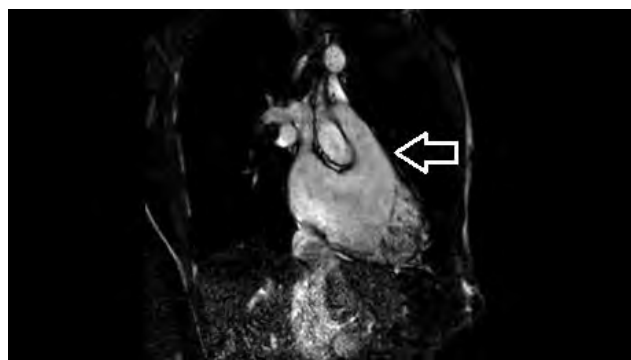


Figura 4 - Immagine del ventricolo destro ottenuto con sequenze SSFP in risonanza magnetica. La freccia bianca indica il tratto di efflusso ventricolare destro.

Un'altra modalità di *imaging* che consente di studiare in maniera completa l'anatomia del ventricolo destro e, in particolare, sia la valvola polmonare sia il tratto di efflusso ventricolare destro, è la risonanza magnetica cardiaca (RMC). Attraverso l'utilizzo di sequenze quali le *gradient recall echo* (GRE) o le *steady-state free precession* (SSFP), è possibile visualizzare non solo l'anatomia dei suddetti segmenti, ma anche eventuali locali alterazioni della cinetica segmentaria⁸ (figura 4). Queste sequenze sono infatti estremamente utili nel *work up* diagnostico della cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro⁹. È auspicabile che il flusso di informazioni derivato dall'utilizzo delle diverse tecniche di *imaging* vada ad affinare e arricchire il processo diagnostico guidato dallo specialista.

L'insufficienza della valvola polmonare di grado severo

Le cause di insufficienza polmonare (IP) sono: anomalie congenite (quadricuspide o bicuspid), prolasso e ipoplasia fino all'atresia valvolare. Altre cause acquisite di IP sono derivate da esiti di precedenti interventi percutanei o chirurgici sulla VP stessa, le endocarditi infettive, la sindrome del carcinoide e la cardiopatia valvolare reumatica. Bisogna sottolineare che il riscontro di IP di grado lieve nel contesto di una VP normale rappresenta un'evenienza piuttosto comune tra i pazienti; in letteratura la percentuale varia secondo gli studi, tra il 40 e il 78% dei casi⁷. Nelle cardiopatie congenite dell'adulto, la presenza di IP è comune soprattutto come esito della chirurgia nella tetralogia di Fallot². I gradi di insufficienza variano da lieve a grave. Nei pazienti adulti e con esiti di precedenti interventi chirurgici eseguiti in toracotomia, la visualizzazione ecocardiografica con tecnica B-mode potrebbe essere particolarmente difficile⁶. La valutazione dell'IP deve esser sempre legata alla comprensione del meccanismo stesso che ne causa il rigurgito. Bisogna tener conto che, in questa tipologia di pazienti, si possono avere stenosi sottovalvolari o sopravvalvolari residue, aneurismi del tratto di efflusso del ventricolo destro (figura 5), presenza di *patch*



Figura 5 - Immagine di un aneurisma del tratto di efflusso del ventricolo destro (freccia bianca) ottenuto con sequenze SSFP in risonanza magnetica in un paziente affetto da tetralogia di Fallot.

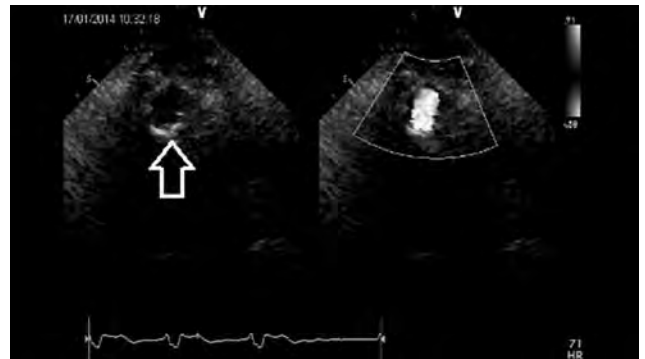


Figura 6 - Immagine ecocardiografica di un condotto polmonare estesamente calcifico (freccia bianca) in un paziente affetto da tetralogia di Fallot.

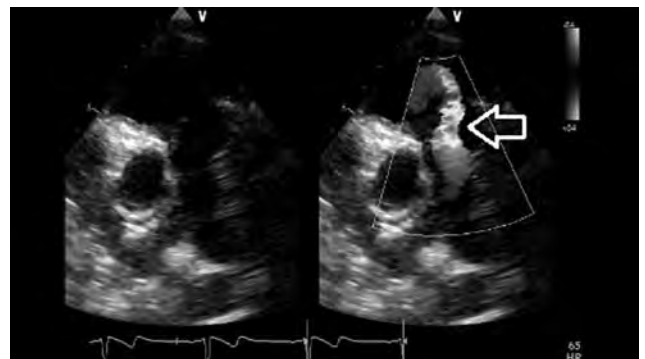


Figura 7 - Immagine ecocardiografica di insufficienza polmonare severa (freccia bianca) in un paziente affetto da tetralogia di Fallot. Da notare la larga ampiezza del jet dell'IP all'origine.

transannulari oppure una degenerazione dei condotti polmonari precedentemente impiantati¹ (figura 6).

In ecocardiografia transtoracica, dopo aver ottenuto una buona visualizzazione del tratto di efflusso del

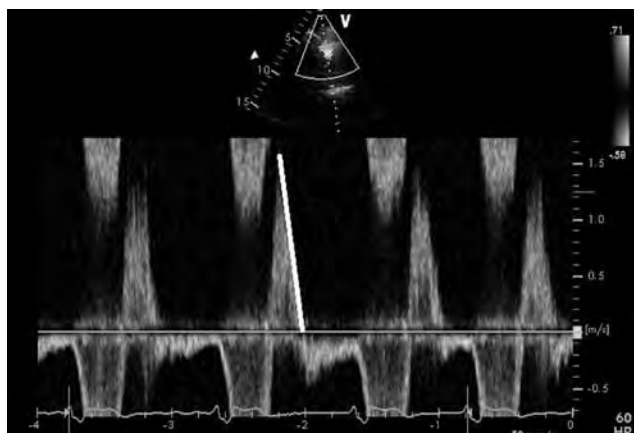


Figura 8 - Immagine Doppler di IP severa; da notare il rapido declino dell'onda diastolica dell'IP.

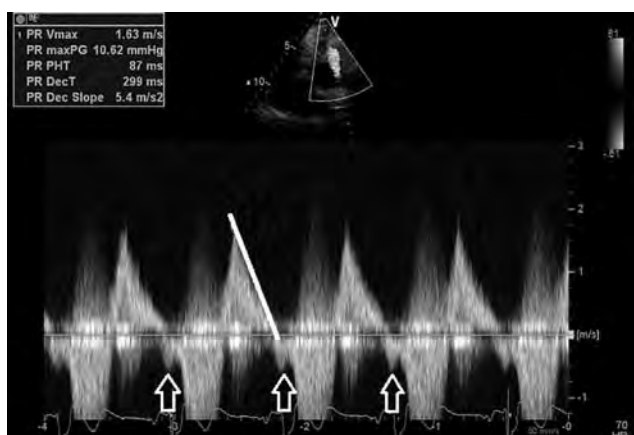


Figura 9 - Immagine Doppler di IP severa nel contesto di un ventricolo destro a fisiologia restrittiva. Da notare il flusso anterogrado durante la telediastole causato dal kick atriale (freccie bianche).

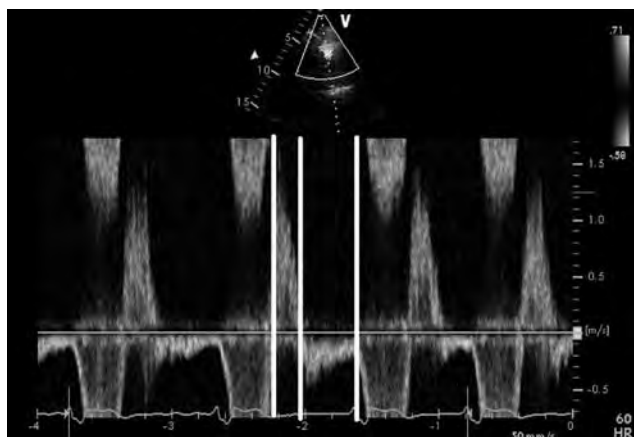


Figura 10 - Immagine Doppler di IP severa. Il rapporto tra la durata dell'onda Doppler dell'IP rispetto all'intera diastole conferma la severità dell'IP.

ventricolo destro e valutato la presenza di potenziali alterazioni strutturali, si procede nella quantificazione dell'IP utilizzando il color Doppler (figura 7).

Tra i parametri da considerare c'è l'ampiezza del *jet* di rigurgito all'origine, ovvero tra la VP e il tratto di efflusso, in rapporto con il diametro del tratto di efflusso: se il *jet* di rigurgito dell'IP ne riempie almeno il 65%, il rigurgito può essere considerato di grado severo¹⁰. Un altro parametro semplice, indicativo di severità dell'IP, è il riscontro di *flow reversal* nelle arterie polmonari¹⁰. I dati derivanti dal calcolo della *vena contracta*, sia essa ottenuta con il 2D o con il 3D, non sono attualmente supportati da studi⁷. Non bisogna dimenticare che gli indici ecocardiografici basati sull'utilizzo del color Doppler hanno limiti tecnici intrinseci che possono essere influenzati dalla direzione del *jet*, da un *setting* del *gain* non appropriato o dalla frequenza del trasduttore della sonda⁷.

Ulteriori preziose informazioni nel processo di quantificazione dell'IP vengono fornite dall'analisi spettrale derivata dall'utilizzo del Doppler. Le velocità valutate con il Doppler continuo sono le più utili nel discriminare il rigurgito di grado lieve da un rigurgito di grado significativo. Tali velocità sono il risultato dei gradienti pressori tra arteria polmonare e ventricolo destro; peraltro, nel caso in cui la pressione ventricolare destra durante la diastole fosse normale, avremmo una velocità della curva Doppler dell'IP non superiore a 1 m/s. Il profilo delle curve Doppler, infatti, permette di capire la situazione emodinamica del ventricolo destro stesso. Una curva particolarmente ripida del profilo Doppler dell'IP fino alla linea di base, calcolata come *pressure half time* <100 ms, indica la presenza di pressioni diastoliche elevate all'interno del ventricolo¹¹ (figura 8).

Tali dati sono stati validati in uno studio di confronto con la risonanza magnetica cardiaca: il PHT <100 ms è inversamente correlato con la frazione rigurgitante dell'IP calcolata con la risonanza magnetica¹². Il dato viene ulteriormente amplificato nei casi in cui ci sia un ventricolo destro a fisiologia restrittiva con il riscontro di un flusso anterogrado telediastolico, espressione della contrazione atriale¹³ (figura 9). Un rapporto inferiore a 0,77 tra la durata dell'onda Doppler dell'IP

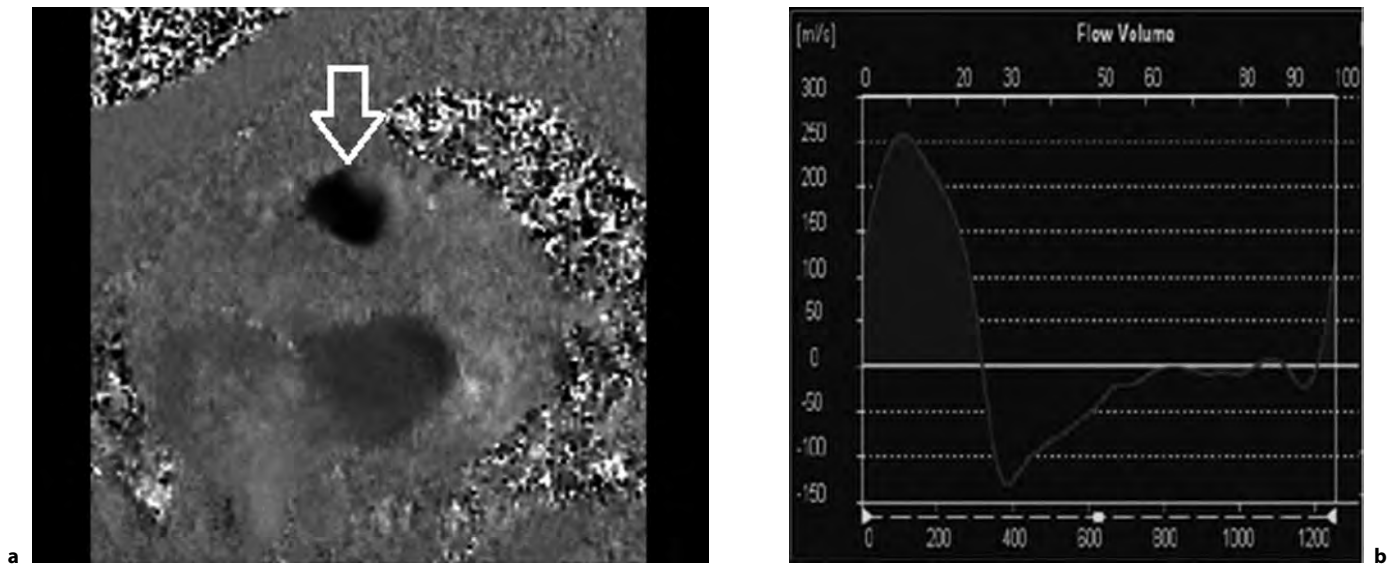


Figura 11 - Analisi del flusso transvalvolare polmonare ottenuto da sequenze phase contrast (freccia bianca, a) in risonanza magnetica che dimostra un'IP severa con frazione rigurgitante >40% (b).

con l'intera diastole (figura 10) è indicativo di un'IP almeno moderata¹⁴.

Negli ultimi anni sono stati proposti nuovi metodi ecocardiografici di quantificazione del rigurgito polmonare. È stato dimostrato che un'IP con frazione rigurgitante superiore al 40% alla RMC correla sia con un rapporto >1,41 tra i diametri sistolico/diastolico dell'arteria polmonare destra ottenuti all'M-MODE¹⁵ sia con il rapporto >1 tra gli integrali tempo velocità del rigurgito e del flusso anterogrado sistolico polmonare, calcolati con il Doppler pulsato¹⁶.

Le suddette metodologie ecocardiografiche, seppur facilmente utilizzabili e riproducibili, rappresentano modalità qualitative o semiquantitative nel processo di quantificazione del rigurgito polmonare. È, dunque, necessario integrare le informazioni con i dati derivanti dalla RMC, considerata il *gold standard* nello studio del rigurgito della VP. L'analisi delle immagini, infatti, permette un calcolo accurato non solo di volumi e funzione sistolica, ma anche dei parametri emodinamici del ventricolo destro, tra cui la gettata cardiaca. Attraverso l'utilizzo delle sequenze *phase contrast*, vengono analizzati i flussi transvalvolari e, nel caso di rigurgiti valvolari, vengono fornite le frazioni rigurgitanti⁸ (figura 11).

CONCLUSIONI

È fondamentale che lo specialista, nel caso in cui si trovi a dover valutare l'entità di un rigurgito polmonare significativo, non affidi la propria valutazione a un singolo parametro, ma integri i dati derivanti da più metodiche e differenti tecniche diagnostiche, nello spirito dell'innovazione e del *co-working*. Il *cardiac imaging* si muove, e si muoverà sempre di più, verso l'interazione tra professionisti che, sebbene possano avere differenti *background*, devono collaborare congiuntamente alla gestione diagnostica-terapeutica di queste cardiopatie.

Bibliografia

1. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, et al. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(21): 1884-931.
2. Baumgartner H, Philipp Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(23): 2915-57.
3. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie A, et al. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1149-57.
4. Afilalo J, Therrien J, Pilote L, et al. Geriatric congenital heart disease: burden of disease and predictors of mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14): 1509-15.

5. Prakash A, Powell AJ, Geva T. Multimodality non invasive imaging for assessment of congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 112-25.
6. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers WJ, Moorman A. Development of the heart: formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks. *Heart* 2003; 89: 1110-8.
7. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J* 2013; 14: 611-44.
8. Myerson SG. Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 7.
9. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121(13): 1533-41.
10. Williams RV, Minich LL, Shaddy RE, et al. Comparison of Doppler echocardiography with angiography for determining the severity of pulmonary regurgitation. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1438-41.
11. Miyatke K, Okamoto M, Konoshita N, et al. Pulmonary regurgitation studied with the ultrasonic pulsed Doppler technique. *Circulation* 1982; 65: 969-76.
12. Silversides CK, Veldtman GR, Crossin J, et al. Pressure halftime predicts hemodynamically significant pulmonary regurgitation in adult patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(10): 1057-62.
13. Gatzoulis MA, Elliott JT, Guru V, et al. Right and left ventricular systolic function late after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1352-7.
14. Li W, Davlouros PA, Kilner PJ, et al. Doppler-echocardiographic assessment of pulmonary regurgitation in adults with repaired tetralogy of Fallot: comparison with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2004; 147(1): 165-72.
15. Festa P, Ait-Ali L, Minichilli F, et al. A new simple method to estimate pulmonary regurgitation by echocardiography in operated fallot: comparison with magnetic resonance imaging and performance test evaluation. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(5): 496-503.
16. Mercer-Rosa L, Yang W, Kutty S, et al. Quantifying Pulmonary Regurgitation and Right Ventricular Function in Surgically Repaired Tetralogy of Fallot: A Comparative Analysis of Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(5): 637-43.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giorgio Faganello
Ambulatorio delle Cardiopatie congenite dell'adulto
Centro Cardiovascolare, AAS 1
via Slataper 9
34100 Trieste
Tel.: 0403992869
Fax: 0403992935
E-mail: giorgio.faganello@libero.it

Speckle tracking imaging: principi fisici e applicazioni cliniche. Una review per il cardiologo clinico

*Speckle Tracking Imaging: principles and clinical applications.
A review for clinical cardiologist*

Iacopo Fabiani¹, Nicola Riccardo Pugliese², Veronica Santini¹,
Lorenzo Conte³, Irene Nicastrò¹, Vitantonio Di Bello¹

¹SD Cardio-Angiologia Universitaria, Dipartimento di Patologia Chirurgica,
Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa

²UO Malattie Cardio-Vascolari I Universitaria, Dipartimento di Patologia Chirurgica,
Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa

³UO Cardiologia, Ospedale S. Croce, Castelnovo Garfagnana (LU)

Abstract

Lo studio della meccanica cardiaca, pur se complesso, è oggi disponibile nella routine clinica grazie all'introduzione di metodiche di *imaging* eseguibili a letto del paziente, principalmente lo *speckle tracking imaging*.

Obiettivo fondamentale è quello di ottenere indicatori più sensibili, precoci e attendibili di funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra, tali da consentire un monitoraggio più accurato dei processi fisiopatologici in atto.

Superati i limiti delle precedenti metodiche (come il *tissue Doppler imaging*), il 2D e, più recentemente, il 3D-*speckle tracking* permettono una descrizione rapida, riproducibile e semiautomatica dei parametri di deformazione miocardica, includenti *strain*, *strain rate*, velocità, *displacement* e torsione cardiaca, così come il tempo di contrazione/relassamento miocardico. Come strumento di ricerca, lo *speckle tracking imaging* si è dimostrato di grande aiuto per i clinici, dopo validazione con metodiche più complesse, costose e richiedenti un maggiore tempo d'esecuzione. Oggi, l'ulteriore sviluppo della tecnologia e delle modalità di elaborazione delle immagini impone una maggiore conoscenza da parte della comunità dei cardiologi non dedicati all'*imaging* di questa metodica e del suo "lessico" fondamentale. Quest'articolo è volto a descrivere in maniera riassuntiva, ma esaustiva gli aspetti fondamentali e i principi fisici dello *speckle tracking*, le sue applicazioni cliniche e alcune più recenti innovazioni.

Parole chiave: Meccanica cardiaca; deformazione; *strain*; *strain rate*; *speckle tracking*.

The evaluation of myocardial mechanics, although complex, is now entered in the clinical arena thanks to the introduction of bedside imaging techniques, mostly speckle tracking echocardiography.

Overcoming the limits of previous techniques, such as Tissue Doppler Imaging, 2D and, only recently, 3D speckle tracking allow a fast, reproducible and semi-automated description of myocardial deformation parameters, including strain, strain rate, velocity, displacement, torsion and timing of contraction/relaxation. From research tool, speckle tracking has become a great help for clinicians, validated respectively to more complex, time consuming and expensive techniques.

Nowadays, further development in technology and image processing claims for attention of the cardiology community. This review is intended to describe the fundamental aspects of the imaging technique, together with some recent innovations and clinical applications in this field.

Key words: cardiac mechanics; deformation; *strain*; *strain rate*; *speckle tracking*.

Lo studio della meccanica cardiaca rappresenta un elemento fondamentale di ogni metodica di *imaging* cardiaco e ciò è in stretta correlazione con l'importanza che i risultati derivanti da tale studio rivestono da un punto di vista sia diagnostico sia prognostico. La meccanica cardiaca, anche alla luce di recenti studi anatomici, si è dimostrata essere molto più complessa rispetto a precedenti modelli, riflettendo fedelmente la distribuzione spaziale delle fibre miocardiche. Essa si sviluppa essenzialmente lungo i tre piani: radiale, circonferenziale e longitudinale.

Attualmente un numero sempre crescente di dati della letteratura ha messo in evidenza la necessità di studiare la funzione ventricolare in maniera più complessa e sicuramente più aderente alle nuove acquisizioni anatomo-fisiologiche, soprattutto rispetto alla modalità tradizionale basata essenzialmente sullo studio della frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Come rispondere oggi a condizioni come lo scompenso a frazione di eiezione preservata? Come fornire il giusto indirizzo terapeutico a pazienti affetti da ipertensione o da cardiomiopatie di esordio? Come identificare e trattare precocemente le alterazioni di un trattamento chemioterapico? Come ottimizzare la selezione dei pazienti sottoposti a CRT? Questa breve lista, che potrebbe tuttavia essere molto più lunga, serve solo a evidenziare quanto semplicistica sia la visione di un ecocardiogramma limitato alla sola stima della frazione di eiezione (FE).

La metodica dello *speckle tracking imaging* sembra essere attualmente la più idonea a fornire parametri maggiormente aderenti alle nuove teorie della meccanica cardiaca. In particolare, essa è in grado di quantizzare la deformazione sistolica e diastolica, sui tre piani prima citati, mediante l'analisi dello *strain* sistolico (deformazione) a livello radiale, circonferenziale e longitudinale, oltre che dello *strain rate* sistodiastolico. Il valore sia diagnostico sia prognostico di tali metodiche è stato recentemente messo in evidenza in una *consensus* europea che ha ottimizzato il metodo di campionamento soprattutto per quanto riguarda il *global longitudinal strain*, fissandone il *range* di normalità, valido e confrontabile per le grandi ditte produttrici di ecografi.

Moltissimi lavori scientifici ormai supportano l'ipotesi che l'integrazione dei classici parametri ecocardiografici con i valori di *strain* (soprattutto) longitudinale rappresenti un valore incrementale sia nella diagnosi precoce di disfunzione sistodiastolica del ventricolo sinistro sia nella valutazione prognostica dei pazienti affetti da varie patologie cardiovascolari.

In qualità di *past president* della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC), posso dire che mi sono molto adoperato affinché queste metodiche uscissero dal laboratorio di ricerca degli ultrasuoni e fossero diffuse a livello periferico, fino a livello ambulatoriale, per consentire anche in periferia di utilizzare una metodica così sensibile e robusta e soprattutto utile per una più corretta e completa definizione di funzione ventricolare sinistra. Mi rendo conto che non si può peraltro improvvisare e che l'approccio a tale metodica necessita di un minimo *training*. Per tale motivo, la SIEC sta per mettere a disposizione dei cardiologi interessati all'argomento una serie di Corsi di alta formazione mirati all'approfondimento teorico-pratico di questa metodologia (*speckle tracking imaging*). Nel frattempo, su sollecitazione degli *Editor* di *Cardiologia Ambulatoriale* (ARCA), è stata scritta da un mio allievo (Iacopo Fabiani) e con la mia totale approvazione, una *review* che riassume, data la complessità della materia, molte delle evidenze cliniche derivate dall'uso dello *speckle tracking imaging* in diversi contesti fisiopatologici e che cerca di elucidare, in maniera semplice ma esaustiva, i complessi principi fisici alla base di questa metodica.

Vitantonio Di Bello

Professore Associato di Cardiologia, Università degli Studi di Pisa
Past President della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare

Lo *speckle tracking imaging* (STI) è una metodica a ultrasuoni, non invasiva, che fornisce una valutazione oggettiva e quantitativa della funzione miocardica regionale e globale, angolo indipendente e in parte vincolata dai movimenti di traslazione cardiaca¹⁻⁴.

La valutazione ecocardiografica della contrattilità segmentale del ventricolo sinistro (VS) è usualmente effettuata mediante l'interpretazione visiva del movimento endocardico e del relativo ispessimento del tessuto miocardico. Questo approccio è soggettivo e richiede un operatore con buona esperienza sul campo. L'analisi quantitativa eseguita tracciando a mano il profilo endocardico può essere ostacolata dall'effetto

drop-out a livello endocardico e dalla presenza di trabecolature.

Il *tissue Doppler imaging* (TDI) è stato utilizzato in precedenza per ricavare i valori di velocità tessutale miocardica e i parametri di deformazione (quali *strain* e *strain rate*). Le **velocità tessutali** rappresentano il risultato netto delle proprietà contrattili ed elastiche dell'area in esame e del movimento conseguente alla trazione delle regioni adiacenti. Lo *strain*, invece, è un indice adimensionale che riflette la deformazione globale miocardica durante un ciclo cardiaco ed è espresso in percentuale rispetto alla lunghezza iniziale. Lo *strain rate* esprime la variazione nel tempo

Tabella 1 - Analisi della deformazione miocardica: vantaggi e svantaggi delle diverse tecniche utilizzate

TECNICHE	VANTAGGI	SVANTAGGI
STI	• Analisi in due dimensioni (2D) • Movimento tessutale rispetto ai segmenti adiacenti • Angolo indipendenza • Risoluzione spaziale • Ridotto <i>rumor</i> • Sistema di <i>tracking</i> automatizzato • Bassa variabilità inter-osservatore	• Risoluzione temporale • Qualità dell'immagine • Curvatura miocardica • Ridotti fps in caso di tachicardia
TDI	• Scarsa qualità dell'immagine • Risoluzione temporale	• Variabilità inter-osservatore • <i>Time consuming</i> • Tecnicamente impegnativa • Basso rapporto segnale/rumore • Scarsa risoluzione spaziale • Angolo dipendenza • Mono-dimensionale • Spostamento rispetto al trasduttore

fps, frame per secondi; STI, speckle tracking imaging; TDI, tissue Doppler imaging

della deformazione o allungamento tessutale. Di fatto, la valutazione dello *strain* rappresenta la modalità ideale per la descrizione della funzione miocardica regionale.

Il principale limite della tecnica TDI è rappresentato dalla dipendenza dall'angolo del fascio ultrasonoro⁵; per il suo utilizzo viene quindi richiesto l'allineamento parallelo del fascio suddetto al tessuto in esame. Pertanto, lo studio di deformazione era ristretto all'analisi del movimento del tessuto diretto verso la sonda o in allontanamento da essa (tabella 1).

Lo STI si basa invece su un'analisi bidimensionale, non limitata quindi dalla tecnica Doppler⁶⁻⁸. I segmenti di tessuto miocardico appaiono all'ecografia come un modello in scala di grigi. Questa rappresentazione, risultante dalla distribuzione spaziale delle varie componenti espresse in grigio, è descritta comunemente con il termine *speckle*; queste caratterizzano dal punto di vista ecocardiografico il tessuto miocardico, creando così un *pattern* unico per ciascun segmento descritto. Lo STI consente di misurare tutti gli elementi del piano cartesiano relativi al vettore velocità, in ogni singolo *pixel*⁹. Recentemente, l'aggiunta della terza dimensione (3D) ha ulteriormente esteso le applicazioni di questa tecnica innovativa.

MIOCARDIO UMANO

Il miocardio umano è composto di strati multipli¹⁰⁻¹². Secondo quanto descritto dal modello elicoidale di Torrent-Guasp, una singola banda di muscolo cardiaco, ripiegata su se stessa, dà origine a una serie di orientamenti di fibre lungo tutto il miocardio con due principali disposizioni: basale (trasversale) e apicale (obliqua).

In definitiva, il miocardio consta di tre strati separati: le fibre circolari che avvolgono completamente i due ventricoli sono orientate in senso trasversale, segue poi uno strato obliquo interno (che ruota in senso orario) e, infine, quello esterno (con rotazione in senso antiorario). In breve, la geometria delle fibre del ventricolo sinistro muta gradualmente da un'elica orientata in senso orario a livello del subendocardio a quella orientata in senso opposto nel subepicardio (antiorario).

La meccanica del ventricolo sinistro (VS) è complessa, ma possiamo comunque identificare tre elementi principali che contribuiscono alla fase sistolica: il movimento verso l'interno, il movimento longitudinale (dalla base cardiaca verso l'apice) e, infine, la rotazione opposta di apice e base (*twist*). La fase

diastolica è caratterizzata da un movimento opposto rispetto alla sistole.

La deformazione (o rotazione) torsionale del VS gioca un ruolo fondamentale in termini di frazione di eiezione (FE) e riempimento ventricolare. Durante il ciclo cardiaco, a livello della camera ventricolare sinistra, si susseguono una rotazione lungo l'asse longitudinale durante la fase sistolica e, in seguito, una rotazione opposta nella diastolica. Come si può evidenziare guardando dall'apice del VS, la rotazione durante la sistole avviene in senso orario; la rotazione dell'apice durante la diastole è invece in senso antiorario.

MECCANICA CARDIACA E LIMITI DEGLI INDICI CONVENZIONALI

L'attività cardiaca è il risultato dello sviluppo di forza (inotropismo, apertura delle valvole cardiache) e deformazione (accorciamento dei miociti, frazione di eiezione); può essere stimata nella sua globalità (attività di pompa) o a livello regionale¹³.

La corretta valutazione della funzione sistolica dovrebbe concentrarsi sulle proprietà intrinseche delle fibre cardiache e dei miociti stessi, che rappresentano i veri attori alla base della funzione meccanica cardiaca in condizioni di normalità, così come nel processo patologico.

La deformazione di un segmento miocardico durante il ciclo cardiaco rappresenta un fenomeno complesso; consiste di deformazione normale (allungamento/accorciamento longitudinale; ispessimento/assottigliamento radiale; allungamento/accorciamento circonferenziale) e di deformazione di taglio-*shear* (rotazione base-apice; *shear* epi- ed endocardico circonferenziale e longitudinale).

C'è un definito e preciso gradiente dalla base all'apice sia per velocità sia per deformazione (apice stazionario all'interno del torace, mentre la base si muove verso di esso; maggiori velocità alla base rispetto all'apice). Al contrario, la deformazione è omogenea in tutta la parete miocardica (soggetto

normale). È importante comprendere la relazione esistente tra funzione intrinseca (contrattilità) e la risultante deformazione/movimento. Un segmento miocardico sviluppa una singola forza; si deve, però, ricordare che esso stesso è soggetto anche alle forze che si sviluppano nei segmenti adiacenti.

La forza di contrazione intrinseca del tessuto miocardico (inotropismo) è il più importante determinante della *performance* cardiaca; non si deve però dimenticare che ciascun segmento del miocardio è parte di un ventricolo, sul quale agiscono una serie di forze esterne (soprattutto le forze dirette nel verso opposto alla componente contrattile) e che sono il risultato dello stress parietale locale (causato dalla pressione intracavitaria, legata alla geometria del ventricolo) e dell'interazione con i segmenti che si contraggono nelle vicinanze del segmento considerato (gli altri segmenti effettuano una trazione, *pulling*, sul segmento studiato).

La relazione esistente tra le forze attive e la deformazione risultante è influenzata dall'elasticità regionale, che di per sé non è una costante in quanto, a causa della struttura del tessuto in esame, più il miocardio è stirato, più è difficile allungarlo ulteriormente.

La deformazione miocardica regionale è, perciò, il risultato di:

- forze attive, contrattilità intrinseca (condizionata da perfusione tissutale e attivazione elettrica);
- forze passive, pressione intracavitaria (post-carico/pre-carico; geometria ventricolare); interazione tra i segmenti;
- elasticità tissutale, architettura delle miofibrille e quota di collagene (fibrosi).

Malgrado questa complessa visione fisiopatologica, l'ecocardiografia è ancora basata principalmente su indici globali e indiretti, come la frazione di eiezione (FE), parametro volume dipendente che non riflette la contrattilità, essendo espressione della geometria ventricolare.

Per esempio, nei pazienti affetti da ipertrofia ventricolare sono spesso riscontrati valori di FE sopra i limiti della norma; ciò non riflette, quindi, un reale cambiamento della contrattilità.

La FE è dipendente anche dal carico e, inoltre, rappresenta solo un indice globale, senza implicazioni a livello regionale; non tiene in considerazione le interazioni segmentali che non contribuiscono alla funzione di pompa. In aggiunta, gli indici per la stima della funzione globale riflettono principalmente la funzione radiale, ignorando quella longitudinale, che generalmente si altera molto prima rispetto ai cambiamenti che si evidenziano considerando solo gli indici radiali.

IL CONCETTO DI DEFORMAZIONE MIOCARDICA

Quando due punti adiacenti di miocardio si muovono a differenti velocità, il miocardio cambia forma (si deforma). In alternativa, si ha movimento, non deformazione. Quando è nota la velocità del tessuto in esame, è possibile ricavare altri differenti parametri.

La deformazione del tessuto miocardico è definita come integrale della velocità nel tempo:

$$d = \int_{t_0}^T v(t) dt$$

Strain e *strain rate* sono elementi che misurano la variazione della forma e, quindi, per definizione si parla di deformazione. Per la deformazione lineare (monodimensionale), quindi, per accorciamento o allungamento, la più semplice misura che è possibile utilizzare è rappresentata dalla formula di Lagrangian (*strain* "convenzionale"):

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0}$$

La lettera greca epsilon (ε) è comunemente utilizzata come simbolo per indicare lo *strain* convenzionale. Il valore di *strain* è adimensionale e può essere espresso sotto forma sia di frazione sia in percentuale. Lo *strain* è positivo se il parametro L è più grande di L_0 , quindi se l'elemento considerato (in questo ambito parliamo di fibra miocardica) si è allungato; viceversa lo *strain* assume un valore negativo se L è minore di L_0 . Si assiste, quindi, in questo caso a un accorciamento. Se

L è uguale a L_0 non si hanno variazioni in termini di lunghezza e lo *strain* risulterà così nullo.

Altre misure per definire lo *strain* monodimensionale includono lo *strain* "naturale", definito come:

$$\varepsilon' = \ln\left(\frac{L}{L_0}\right)$$

Confrontando questo parametro con lo *strain* convenzionale, l'ampiezza del valore dello *strain* naturale è più piccola per deformazioni positive (allungamento) e più grande per quelle negative (accorciamento). In due o tre dimensioni (2D-3D) sarebbe opportuno anche considerare la deformazione di *shear*, vale a dire la misura della deformazione angolare. È, inoltre, obbligatorio specificare direzione e grandezza dei parametri di deformazione minima e massima.

Lo *strain rate* è la derivata temporale dello *strain*:

$$\dot{\varepsilon} = \frac{d\varepsilon}{dt}$$

Mentre lo *strain* definisce l'ammontare della deformazione, lo *strain rate* indica il tasso di deformazione istantaneo. Il gradiente spaziale delle velocità miocardiche esprime il tasso di deformazione miocardica, vale a dire la velocità di deformazione (*strain rate*). L'unità di misura dello *strain rate* è normalmente: 1/s o s⁻¹.

Lo *strain rate* ha una distribuzione più uniforme lungo le differenti regioni del ventricolo sinistro, mentre le velocità miocardiche si riducono dalla base verso l'apice del ventricolo sinistro. Successivamente lo *strain* può essere ricavato dalla derivata temporale (dt) della curva dello *strain rate*.

Infatti, se si conosce la velocità di deformazione in ogni istante di tempo durante il ciclo cardiaco, è possibile ricavare facilmente l'ammontare totale della deformazione. Un valore di *strain rate* positivo indica che il tessuto si sta allungando, viceversa nell'accorciamento (*strain rate* negativo e quindi lunghezza del tessuto ridotta poiché accorciato). Se la lunghezza è costante, lo *strain rate* ha valore zero.

Considerando che lo *strain* è misura della deformazione relativa a un preciso stato di riferimento, lo *strain rate* è invece una misurazione istantanea. Quando è stato calcolato lo *strain rate* in ogni istante durante la

deformazione, il valore dello *strain* può essere ricavato come integrale temporale dello *strain rate*:

$$\epsilon' = \int_{T_0}^T \epsilon'(t) dt$$

Lo *strain* bidimensionale comprende quattro misurazioni: due di *strain* naturale e due di deformazione di taglio. Un modello tridimensionale permette invece la valutazione di tre *strain* naturali e sei deformazioni di taglio lungo i piani x, y e z o asse azimutale.

FONDAMENTI DI SPECKLE TRACKING IMAGING

Gli *speckle* rappresentano un piccolo insieme di pixel di miocardio creati dall'interazione dei fasci ultrasuoni con il tessuto cardiaco; hanno una caratteristica e specifica scala di grigi.

Uno *speckle* (macchiolina) è comunemente definito come la distribuzione spaziale dei valori di grigio nell'immagine ecografica. Il risultato della procedura *speckle tracking imaging* (seguita da un processo di regolarizzazione) è una stima del vettore velocità nel piano cartesiano per tutti i pixel di ciascun *frame* del *set* di dati ultrasuoni a disposizione (campo vettoriale di velocità dinamica).

La distribuzione spaziale dei valori di grigio entro l'immagine ultrasuoni è conseguenza delle interferenze distruttive e costruttive dei fasci riflessi dai singoli punti all'interno del miocardio. Le riflessioni si realizzano in corrispondenza del punto di transizione tra differenti tipologie di tessuto o a livello di siti specifici; sono molto più piccole rispetto alla lunghezza d'onda. Interferenze costruttive generano un segnale di elevata ampiezza; quella generata da interferenze distruttive è invece ridotta. L'esatta dispersione della riflessione fornisce le caratteristiche specifiche di ciascuno *speckle*. La tecnica *speckle tracking* offre la possibilità di identificare e monitorare lo stesso *speckle* durante l'intero ciclo cardiaco⁴.

Nell'immagine ecografica, si vede il *pattern* dei vari *speckle* dirigersi verso una posizione più lontana rispetto al trasduttore. La rilevazione degli *speckle*

richiede che il movimento del tessuto in esame sia molto più lento rispetto a quello del fascio ultrasonoro, o meglio, che l'acquisizione della sequenza d'immagini sia lineare. Sia perché la velocità di propagazione delle onde ultrasonore è di circa 1,530 m/s sia perché i tipici movimenti del tessuto miocardico hanno velocità dell'ordine dei cm/s, questa condizione è chiaramente soddisfatta.

Esistono differenti algoritmi utilizzati dai *vendor* nel monitoraggio di questi *speckle*. Tra i metodi *speckle tracking* un'importante categoria è quella basata sull'algoritmo *block-matching*. Con quest'approccio, viene selezionata una regione dell'immagine (denominata *kernel*), che viene quindi ricercata nell'immagine successiva provando da differenti posizioni e determinando la somiglianza tra il *kernel* e il *pattern* osservati in quella posizione. La posizione a livello della quale la somiglianza tra *kernel* (impronta digitale) e il *pattern* osservato è massima viene nominata come nuova posizione del *pattern speckle*.

Un ulteriore approccio che può essere preso in considerazione è quello che si basa sulla conservazione dei valori di grigio o, meglio, quello che sostiene come queste scale di valori non debbano cambiare nel tempo.

Lo *speckle* a radiofrequenza (*radiofrequency speckle*, RF) – utilizzato nel metodo *block-matching* – è un segnale ad alta frequenza che permette di ricavare anche piccoli movimenti tra i diversi fotogrammi studiati, mentre la sua corrispondente scala di grigi deriva da segnali a bassa frequenza e risulta essere per questo meno sensibile alle più piccole distorsioni. Per questa ragione, lo *speckle tracking* delle immagini in scala di grigi non è necessariamente il metodo più adatto per le immagini a elevato *frame rate* (dato che il movimento dei fotogrammi è troppo piccolo per essere determinato con precisione e quindi si vanno ad accumulare errori di stima durante la successione del ciclo cardiaco). Per questo, i metodi basati sull'utilizzo di RF offrono risoluzioni più elevate di velocità, tempo e spazio perché utilizzano un segnale con elevata frequenza; per lo stesso motivo questi metodi risultano essere più sensibili nella decorrelazione e nella rilevazione di "rumori", utilizzando requisiti più severi, i quali possono anche rappresentare un limite del loro utilizzo.

Poiché sia l'approccio a RF sia quello della scala di grigi offrono vantaggi, recentemente è stato proposto un metodo ibrido. Per quanto possibile, si stima la direzione del movimento, la velocità del movimento e la distanza di questo in qualsiasi punto del miocardio, indipendentemente dal trasduttore, rispetto ai segmenti adiacenti. La natura semiautomatica della tecnica ecocardiografica *speckle tracking* garantisce una buona riproducibilità inter- e intra-osservatore⁴.

Noto, di fatto, il campo vettore velocità di tutti i pixel all'interno dell'immagine, gli assi fisiologici sono definiti in tutti i dati ecografici ricavati con la minima interazione. Pertanto, può essere ricostruito il reale profilo radiale, longitudinale o circonferenziale della velocità nel ciclo cardiaco (utilizzando adeguate finestre di visualizzazione), indipendentemente dall'angolo esistente tra l'immagine ecografica e la direzione del movimento, a differenza di quanto invece avviene nell'approccio Doppler.

Il processo di correzione dell'iniziale vettore velocità stimato è chiamato regolarizzazione. La regolarizzazione consiste di: *median filtering*, *weighted smoothing*, modello elastico e definizione dei bordi del miocardio¹⁴.

Lo *strain longitudinale* è la riduzione percentuale della lunghezza del miocardio durante la fase sistolica (movimento della base cardiaca verso l'apice). Esso è espresso come percentuale negativa (riduzione in lunghezza in sistole). Lo *strain* longitudinale può essere calcolato come deformazione (*strain*) endocardica, mediana ed epicardica o media dell'intera parete cardiaca. Non ci sono sufficienti evidenze a favore di una valutazione rispetto alle altre.

Lo *strain radiale* suggerisce l'ispessimento della parete miocardica durante il movimento verso l'interno del ventricolo, misurato nella proiezione parasternale in asse corto. Il valore è definito tradizionalmente come percentuale positiva (spessore in sistole).

Lo *strain circonferenziale* descrive il cambiamento in lunghezza del perimetro circolare; si esprime in percentuale negativa durante la fase sistolica.

I parametri di *strain* possono essere personalizzati per ciascun segmento miocardico o anche espressi come *strain* globale (media di tutti i segmenti).

Lo *strain rate* (valutato nella globalità o ricavato per ciascun segmento) rappresenta il tasso di deformazione longitudinale, radiale o circonferenziale nel tempo. È definito da un picco sistolico "S" negativo, con due picchi positivi "E" e "A" rispettivamente per la fase precoce e tardiva della diastole.

Dal punto di vista clinico sono rilevanti i valori della deformazione a livello delle curve di *strain*, ma non sono limitati a:

- *end-systolic strain*, il valore della deformazione alla fine della sistole (è necessario fare una precisa e specifica richiesta per ottenere il valore suddetto in telesistole);
- *peak systolic strain*, il valore di picco durante la sistole;
- *positive peak systolic strain*, accorciamento miocardico locale che si presenta talvolta come minima estensione in telesistole o come deformazione rilevante in caso di disfunzione regionale;
- *peak strain*, il valore di picco durante l'intero ciclo cardiaco. Il *peak strain* può coincidere con il picco sistolico o telesistolico oppure può evidenziarsi dopo la chiusura della valvola aortica. In quest'ultimo caso è possibile parlare di *post-systolic strain*.

Software moderni mostrano i risultati ottenuti sotto forma di *bull's eye* (mappa polarizzata) simile a quella che si ottiene con gli esami SPECT (*single photon emission computed tomography*, tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo). Questo è più familiare e comprensibile al cardiologo poiché raffigura i singoli segmenti miocardici con i relativi valori di *strain*, *strain rate*, tempo di picco di *strain/strain rate* (sincronismo).

Un metodo più insolito e poco pratico rispetto al precedente per mostrare i risultati in M-mode è chiamato CAMM (*curved anatomic M-mode*); esso mostra le variazioni nel tempo dei singoli parametri valutati per una specifica regione/segmento di interesse dalla base all'apice cardiaco e dal setto alla parete laterale. Questo offre un'opportunità unica per la valutazione della sincronia e per il riconoscimento delle fasi del ciclo cardiaco ed eventualmente della chiusura della valvola aortica (*aortic valve closure*, AVC). Finora, la telesistole risulta coincidere con AVC; può essere

raffigurata in proiezione parasternale o nella apicale asse lungo oppure rilevando il *click* di chiusura della valvola aortica sul tracciato spettrale Doppler-pulsato.

La rotazione rappresenta la misura del movimento rotazionale del miocardio attorno a un asse immaginario, dall'apice alla base cardiaca, tracciato dalla metà della cavità del ventricolo sinistro⁴.

La rotazione in senso orario (*torsion*) è caratterizzata da un valore negativo, mentre quello della rotazione in senso antiorario è positivo. Con il termine *twist* si indica la differenza algebrica della rotazione tra base e apice cardiaco. La torsione è il valore normalizzato del *twist* per la lunghezza della cavità ventricolare sinistra (gradi per cm).

La rotazione della camera ventricolare e il movimento di *twist* giocano un ruolo importante nella definizione di funzione sistolica o diastolica ventricolare sinistra. I valori normali per la rotazione della camera ventricolare sinistra e per l'angolo del *twist* mostrano variabilità dipendenti dalla tecnica utilizzata per la misurazione, dall'ubicazione della regione d'interesse stabilita a livello del subendocardio o subepicardio, dall'età del soggetto e dal carico emodinamico cui è sottoposto il ventricolo.

L'aumento dell'angolo di torsione della camera ventricolare (VS), riscontrato con l'avanzare dell'età, può essere spiegato con l'evidenza di una minore rotazione in senso antiorario a livello apicale, risultante dalla graduale riduzione della funzione subendocardica che si manifesta anch'essa con l'età.

Il deterioramento della funzione diastolica (inteso come rilassamento) e la riduzione dell'effetto di suzione diastolica sono tuttavia associati a un *twist* in senso antiorario precocemente ridotto e ritardato, documentato appunto nella fase diastolica.

Lo *strain* miocardico e lo *strain rate* sono parametri sensibili per quantificare la funzione diastolica. I segnali di *strain rate* in fase diastolica possono essere registrati durante la fase di rilassamento iso-volumetrica, durante il riempimento precoce e in telediastole. I determinanti emodinamici dello *strain* protodiastolico includono rilassamento della camera ventricolare, rigidità regionale in fase diastolica, funzione sistolica, stress parietale telesistolico e pressione di riempimento.

In aggiunta, lo *strain rate* protodiastolico può stimare la fibrosi interstiziale e, quindi, può essere usato per identificare il miocardio vitale dopo *stunning* o infarto. La misura dello *strain* e *strain rate* diastolico può rappresentare un valido aiuto in applicazioni di ricerca, ma non è attualmente raccomandata per l'uso clinico routinario.

Il rilevamento della fibrosi miocardica e della vitalità del tessuto in esame dipende dalla valutazione sia delle caratteristiche tessutali miocardiche sia dal cambiamento di forma del miocardio stesso all'interno del ciclo cardiaco. La fibrosi tessutale può essere sia focale (come si può evidenziare nei pazienti dopo infarto miocardico) sia diffusa (che può sopraggiungere come risposta al sovraccarico pressorio o ad alterazioni metaboliche). La fibrosi è più facilmente identificabile attraverso il fenomeno di *late enhancement* con risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging*, MRI) cardiaca, anche se la tecnica *speckle tracking* (soprattutto *strain* sistolico e protodiastolico) ha una buona correlazione con la fibrosi tessutale valutata con MRI cardiaca o biopsia.

Tutti i parametri menzionati possono essere stimati, non solo per il VS ma anche per il ventricolo destro (VD), l'atrio sinistro (AS) e l'atrio destro (AD), anche se a oggi non sono ancora completamente validati e non esistono ancora applicazioni per misurare queste camere.

Il *timing* dello *strain* di picco è fondamentale per definire l'asincronia, nonché per la valutazione di ischemia (accorciamento e ispessimento post-sistolico).

ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI

L'acquisizione delle immagini *gated* si ottiene a fine espirazione, chiedendo al paziente di trattenere il respiro, utilizzando tracce elettrocardiografiche stabili; è utile, ai fini di una migliore acquisizione, evitare di tagliare in maniera impropria il ventricolo sinistro ed evidenziare correttamente il bordo endocardico. Le immagini acquisite dovrebbero essere di elevata qualità. Il *frame* ottimale da utilizzare dovrebbe essere intorno a 60-110 fps (*frame per secondo*). L'operatore

dovrebbe mantenere la larghezza e la profondità minima per focalizzarsi sulla struttura d'interesse. Solitamente si ottengono acquisizioni di tre cicli cardiaci e il valore medio per l'elaborazione finale. Un valore relativamente basso di fps limita l'efficacia dell'esame, mentre un valore più alto aiuta nella migliore definizione del *pattern* degli *speckle* e nella qualità finale delle analisi.

Le proiezioni apicali a quattro camere, due camere e tre camere sono necessarie per la stima dello *strain* longitudinale del VS e dei valori di *strain rate* in *2D-speckle tracking imaging*. Questo, infine, offre un valore globale di *strain* longitudinale, ovvero la media dei valori di *strain* longitudinale per tutti i segmenti nelle diverse proiezioni.

Le proiezioni parasternali in asse corto (base, muscoli papillari e apice cardiaco) sono necessarie per la definizione di *strain* radiale e circonferenziale, così come per la rotazione, il *twist* e l'analisi di torsione.

Le modalità con cui vengono divisi i segmenti miocardici variano profondamente tra i *vendor*, ma in generale è utilizzato il modello a 16-18 segmenti del VS. Il miocardio è diviso in sei segmenti: basale settale, medio settale, apicale settale, apicale laterale, medio laterale e basale laterale.

Per il *timing* degli eventi cardiaci, le velocità del flusso transmitralico e aortico sono registrate utilizzando l'ecocardiografia con Doppler pulsato; il tempo di apertura/chiusura della valvola mitrale (MVC/O, *mitral valve closure/opening*) e aortica (AVC/O, *aortic valve closure/opening*) è invece determinato sia visivamente (chiusura della valvola mitrale/aortica in proiezione apicale asse lungo) sia in modo semiautomatico (con CAMM). I risultati sono analizzati con modalità semiautomatica, *off-line*, utilizzando appositi software per la stima di *strain* e *strain rate* con *2D-speckle tracking imaging*. Viene tracciata a mano una regione di interesse (*region of interest*, ROI) e delineato il contorno dell'endocardio. L'epicardio è tracciato automaticamente dal sistema, ma lo spessore può essere regolato manualmente.

La ROI a livello miocardico è descritta in teledistole da:

- confine endocardico, il contorno più interno del miocardio;

- confine epicardico, il contorno più esterno del miocardio;
- miocardio medio, l'asse della regione di interesse a livello del miocardio medio, sta a metà tra la ROI più interna e quella più esterna rispettivamente del contorno endocardico e di quello epicardico.

Ciascuno di questi profili può essere ricavato dall'operatore o generato automaticamente. In ogni caso, quando il contorno è tracciato in modo automatico, l'utente dovrebbe controllarlo e, se necessario, modificarlo.

Le descrizioni topografiche delle ROI miocardiche nelle proiezioni apicali sono:

- “base sinistra/destra”, punti finali del profilo endocardico;
- “base media”, punto di mezzo tra i due *end-point* basali del profilo endocardico;
- “apice”, il punto più distante dalla base media o punto endocardico definito manualmente;
- “ROI sinistre/destre”, regioni d'interesse sinistre/destre, dalla base all'apice cardiaco.

I *vendor* hanno aggiunto strumenti per aiutare gli utenti nel monitoraggio dell'affidabilità. Sono utilizzati diversi metodi: sono stati introdotti protocolli per identificare i segmenti con traccia subottimale e per escluderla dai risultati finali.

Lo *strain* longitudinale è un parametro più solido e riproducibile rispetto agli altri. Il suo valore tende a essere parzialmente differente per i diversi segmenti miocardici e per le pareti considerate. Esiste un gradiente dei valori di *strain* longitudinale dalla base all'apice (stime più alte per i segmenti apicali) così come dall'endocardio all'epicardio (valori più elevati per lo *strain* riguardante la regione subendocardica).

La tabella 2 mostra i dati recentemente pubblicati sui valori normali di *strain* del ventricolo sinistro, mentre la tabella 3 descrive i principali vantaggi e svantaggi relativi alle differenti tecniche di *imaging* utilizzate per ricavare lo *strain*¹⁵.

Una recente metanalisi identifica come normali valori di *strain* quelli di seguito indicati:

- *strain* globale longitudinale (GLS): -19,7% (95% intervallo di confidenza CI, da -20,4 a -18,9%);

Tabella 2 - *Strain* ventricolare sinistro: valori percentuali in soggetti adulti sani

Strain longitudinale	Apicale settale 21±4	Medio settale 19±4	Basale settale 17±4	Apicale laterale 21±7	Medio laterale 19±6	Basale laterale 19±6
Strain circonferenziale	Anteriore 24±6	Laterale 22±7	Posteriore 21±7	Inferiore 22±6	Settale 24±6	Antero settale 26±11
Strain radiale	Anteriore 39±16	Laterale 37±18	Posteriore 37±17	Inferiore 37±17	Settale 37±19	Antero settale 39±15

- *strain* globale circonferenziale (GCS): -23,3% (95% CI, da -24,6 a -22,1%);
- *strain* globale radiale (GRS): 47,3% (95% CI, da 43,6 a 51,0%).

Le variabili più importanti, tali da influenzare il valore dello *strain*, sono età, genere maschile, indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), pressione arteriosa sistolica, *frame rate* e macchinario utilizzato (equipaggiamento).

Tabella 3 - TDI, 2D- e 3D- *speckle tracking imaging*: vantaggi e svantaggi

	TDI	2D-STI	3D-STI
Eseguibilità	++	++	+
Riproducibilità	++	++	+++
Risoluzione temporale (<i>strain curves</i>)	+++	+	-
Risoluzione spaziale (<i>strain curves</i>)	++	+	+
Angolo indipendenza	-	+	++
Validazione: simulata	+	+	+
Validazione: <i>in vitro</i>	+(+)	+(+)	+
Validazione: <i>in vivo</i>	++	++	++
Validazione: altre metodiche in campo clinico	++	+++	+
Definizione dei valori normali	+++	+++	-
Software standardizzati	-	+/-	-

STI, *speckle tracking imaging*; TDI, *tissue Doppler imaging*; 2D, bidimensionale; 3D, tridimensionale.

Le differenze che si riscontrano in ogni componente di *strain* sono probabilmente riconducibili a motivi tecnici: la superiorità dello *strain* longitudinale è associata all'affidabilità delle misurazioni effettuate sul piano assiale rispetto a quello azimutale; la variabilità dello *strain* radiale può riflettere la limitata quantità di tessuto utilizzata per tracciare la proiezione in asse corto in un cuore non ipertrofico; la regione d'interesse, fissata dall'utente, può influenzare l'ampiezza dello *strain*¹⁶.

I parametri di *strain* in 2D sono stati validati rispetto a quelli ottenuti con studi di MRI o con la sonomicrometria¹⁷⁻¹⁹. I parametri di *strain* 2D correlano bene con quelli derivati da TDI (*tissue Doppler imaging*), benché siano dotati di maggiore robustezza e riproducibilità.

3D STRAIN

Con gli sviluppi della tecnologia dei trasduttori a ultrasuoni e l'elaborazione di hardware e software specifici, sono ora disponibili sistemi di acquisizione in tempo reale di dati volumetrici relativi al VS. Con i set di dati che abbiamo a disposizione, possiamo ottenere una buona risoluzione spaziale e temporale dei dati stessi in 3D. La capacità di stimare i movimenti del miocardio in 3D e la deformazione utilizzando i diversi approcci di *speckle tracking imaging* fornisce ai cardiologi una visione migliore della meccanica cardiaca regionale; questo può essere importante in termini di diagnosi, prognosi e terapia. Con l'approccio 3D si possono misurare le componenti di deformazione in tutti i segmenti del ventricolo sinistro partendo da una singola acquisizione²⁰⁻²².

Inoltre sono misurazioni angolo indipendenti, non permettono errori di stima dei parametri di deformazione associati al movimento fuori dal piano, e possono fornire calcoli più precisi di torsione (*twist*) ventricolare (VS) e infine una valutazione degli elementi di deformazione di taglio²³⁻²⁶.

Questo strumento è promettente per la valutazione dei parametri di deformazione, anche se disponiamo solo di dati preliminari.

Viene eseguita, secondo le modalità standard, una singola acquisizione apicale *full volume*, con un *fps* tra 18 e 25 (la risoluzione temporale in 3D è inferiore a quella ottenuta con le immagini 2D)²⁷.

Questo evita molteplici acquisizioni, fornendo facilmente e istantaneamente la valutazione dei parametri di deformazione e torsione²⁸⁻²⁹. Lo *strain* 3D offre anche una valutazione combinata di *strain* longitudinale e circonferenziale³⁰.

Per valutare la deformazione trasmurale (radiale) è stato introdotto un nuovo parametro chiamato *area strain*.

RECENTI PROGRESSI E CONSENSO: NECESSITÀ DI STANDARDIZZAZIONE

Riconoscendo come necessità fondamentale la standardizzazione dello *speckle tracking imaging*, al fine di ricavare uno standard comune per GLS (il parametro più solido), l'Associazione europea di *imaging* cardio-vascolare (EACVI, *European Association of Cardiovascular Imaging*) e la Società americana di ecocardiografia (ASE, *American Society of Echocardiography*), nel 2010, invitarono i rappresentanti tecnici di tutti i *vendor* a collaborare a un lavoro comune per ridurre la variabilità inter-operatore nella misura dello *strain*³¹⁻³².

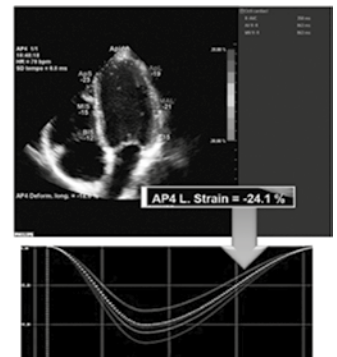
Sono pertanto stati realizzati dei *phantom* (modelli immaginari che riproducono ventricoli sinistri in differenti condizioni di normalità e patologia), in grado di essere tracciati e processati dai software dei vari *vendor*.

Jan D'Hooge e coll. dell'Università di Leuven hanno in particolare realizzato dei *cine loop* che imitano ventricoli normali, ipertrofici e disfunzionanti (figura 1).

NORMAL SUBJECT



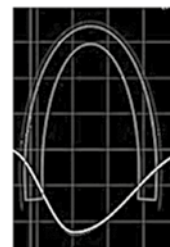
PHANTOM
Motion
(gold standard)



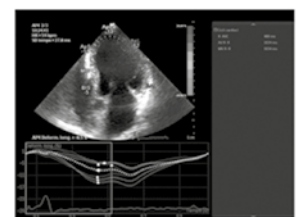
Standardized
analysis

a

DILATATIVE CARDIOMYOPATHY



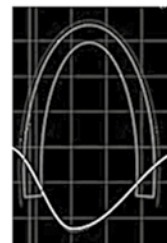
PHANTOM
Motion
(gold standard)



Standardized
analysis

b

AMYLOID



PHANTOM
Motion
(gold standard)



Standardized
analysis

c

Figura 1 - Calcolo dello strain longitudinale globale dal modello o phantom: **a**, normale; **b**, cardiomiopatia dilatativa; **c**, amiloidosi.

Tabella 4 - Ecocardiografia STI-2D: principali applicazioni cliniche

CAMPI DI APPLICAZIONE	SPIEGAZIONE
Ischemia miocardica	• Riduzione dello <i>strain</i> (con <i>2D-speckle tracking imaging</i>) più oggettiva rispetto a quella evidenziata con WMSI • Riduzione del valore di <i>strain</i> longitudinale circonferenziale e radiale in caso di ischemia
Infarto miocardico	• Differenziazione dell'infarto transmurale da quello subendocardico • <i>Remodeling</i>
Vitalità miocardica	• Valutazione oggettiva durante eco-stress • Differenziazione della contrazione attiva da quella passiva (<i>tethering</i>)
Scompenso cardiaco con normale FE (HFnEF)	• <i>Twist/untwisting</i>
Terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)	• <i>Strain</i> longitudinale da <i>TDI-velocity</i> con <i>strain</i> radiale 2D-STI. • <i>Strain</i> (longitudinale) <i>delay index</i> • <i>Strain</i> radiale e sopravvivenza
Cardiomiopatia di Takotsubo	• Compromissione dello <i>strain</i> longitudinale
Cardiomiopatia restrittiva	• Compromissione della deformazione longitudinale e <i>twist</i>
Pericardite costrittiva	• Compromissione della deformazione circonferenziale e torsione
Cardiotossicità	• Chemioterapia
Rilevazione di patologia miocardica subclinica	• Ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito, sclerosi sistemica, amiloidosi, distrofia muscolare di Duchenne
Valvulopatie	• Riduzione del valore di <i>strain</i> radiale, longitudinale, circonferenziale nei pazienti con stenosi aortica severa nonostante FE conservata • <i>Strain</i> settale e rigurgito mitralico (RM)
Cardiopatie congenite	• <i>Strain</i> longitudinale ventricolare destro e <i>strain rate</i>

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FE, frazione di eiezione; HFnEF, *heart failure with normal ejection fraction*; STI, *speckle tracking imaging*; TDI, *tissue Doppler imaging*; VS, ventricolo sinistro; WMSI, *wall motion score index*.

In aggiunta, è stato fatto un grande sforzo per calcolare GLS in modo standard, rapido e automatico (approccio meno soggettivo), allo scopo di offrire risultati immediati ai clinici (valutazione a letto del paziente) ed evitare errori nei calcoli (variabilità nella frequenza cardiaca).

APPLICAZIONI CLINICHE

Lo *speckle tracking imaging* 2D ha un'ampia gamma di applicazioni cliniche. Ci focalizziamo in questa sede sui principali e più innovativi campi di applicazione³³⁻⁴⁴ (tabella 4).

È fondamentale comprendere come lo sviluppo della tecnologia abbia reso disponibile, oggi, una definizione veloce, obiettiva e standardizzata di *strain* globale longitudinale con rappresentazione finale di *strain* longitudinale sotto forma di *bull's eye*; questo lo rende attraente, facilmente riconoscibile e allineato con la segmentazione standardizzata della parete del VS (figura 2).

Cardiopatía ischemica

Nella malattia coronarica, è applicata da molto tempo la valutazione dell'ischemia miocardica, escluso



Figura 2 - Calcolo dello strain globale longitudinale: **a**, in alto, le figure mostrano il tracking in quattro camere e due camere (a sinistra e a destra, rispettivamente) con le curve di strain. Il bull's eye, in basso, mostra i risultati globali e i valori regionali sovrapposti di un soggetto normale; **b**, le figure mostrano il tracking in tre e quattro camere (a sinistra e a destra, rispettivamente). Il bull's eye, in basso, mostra i risultati globali e i valori regionali sovrapposti di un paziente con compromissione della funzione sistolica.

l'utilizzo dello *score* che fa riferimento alla visualizzazione del movimento della parete interessata (WMSI, *wall motion score index*) con variabilità inter-osservatore elevata. Le velocità regionali (TDI) in aggiunta a *strain rate* picco sistolico e *strain* sistolico (TDI e STI) diminuiscono linearmente con la riduzione della perfusione regionale^{13,45-46}. Le fibre longitudinali subendocardiche sono quelle più vulnerabili, con conseguente peggioramento precoce dello *strain* longitudinale, seguito dall'alterazione dello *strain* radiale e dello *strain* circonferenziale⁴⁷⁻⁴⁹.

L'eco-stress con dobutamina è un importante campo di interesse, perché in un tessuto normale l'aumento della deformazione (continuo incremento di *strain* e *strain rate*) si evidenzia fintanto che il riempimento non è ridotto dall'incremento della frequenza. Al contrario, un tessuto con ischemia acuta, durante lo *stress test*, mostra una minore deformazione post-sistolica (PSD, *post-systolic deformation*: ispessimento/accorciamento con *strain* radiale/longitudinale, rispettivamente), rappresentata dalla continua deformazione del miocardio dopo la chiusura della valvola aortica.

La PSD è di comune riscontro nell'ischemia miocardica. Tutte le alterazioni sono proporzionali alla severità dell'ischemia e persistono per un tempo superiore a due ore dopo l'insulto ischemico⁵⁰⁻⁵².

In presenza di miocardio "stordito" (*stunned*), con riduzione della deformazione sistolica e PSD a riposo, si nota invece una normale deformazione sistolica e scomparsa della PSD con dobutamina⁴⁵.

Questo comportamento può essere espressione delle proprietà contrattili eterogenee del miocardio, probabilmente correlate all'edema delle miofibrille che comporta una riduzione della forza efficace che il miocardio è in grado di sviluppare⁵³. Per di più, l'edema interstiziale miocardico dà origine a un improvviso e temporaneo ispessimento della parete del miocardio in telediastole (questo effetto si può ritrovare anche nei segmenti infartuati al momento della riperfusione)⁵⁴⁻⁵⁵.

Nell'infarto cronico, l'eco-stress con dobutamina si associa a un ridotto o assente incremento della deformazione, dipendente dall'estensione della fibrosi (dal sub-endocardio al coinvolgimento dell'intero spessore miocardico)⁴⁵.

Sovraccarico di volume

La deformazione è strettamente correlata alla geometria ventricolare. La dilatazione rappresenta lo stadio finale della maggior parte delle cardiomiopatie e valvulopatie, perché, in un modello ellissoide o sferico, il volume della parte più esterna è sempre più grande di quello della parte più interna. Questo spiega come la deformazione stessa (determinata dalla forza di contrazione) può generare uno *stroke volume* (SV, gittata sistolica) più grande in un cuore dilatato.

Analogamente, in un cuore dilatato può essere generata la stessa quota di volume sistolico (SV) con minore contrattilità e deformazione; parametri direttamente valutati con lo *strain* (e *strain rate*)¹³.

Il rimodellamento a lungo termine apporterà un danno irreversibile al muscolo cardiaco e, infine, disfunzione ventricolare; non ci sono però metodi diagnostici specifici per definire i cambiamenti subclinici di funzione sistolica. STI e TDI potrebbero essere potenzialmente utili nel definire i cambiamenti subclinici della funzione cardiaca⁵⁵.

L'insufficienza mitralica è una tipica espressione di sovraccarico di volume. Di base, il rigurgito mitralico comporta rimodellamento cardiaco, incremento della pressione di riempimento ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa polmonare e disfunzione miocardica.

L'esame ecocardiografico standard 2D, M-mode e quello Doppler giocano un ruolo fondamentale nella valutazione iniziale e longitudinale; in ogni caso, le variabili sono carico dipendenti e sia precarico sia post-carico sono alterati lungo il decorso della patologia.

STI e TDI forniscono nuovi parametri di stima della funzione regionale e della *performance* miocardica globale; possono giocare inoltre un ruolo nell'identificare i pazienti asintomatici e nel ricercare il *timing* ottimale di correzione chirurgica.

Pazienti con insufficienza mitralica primaria (degenerativa) possono presentare una FE ventricolare sinistra normale ed elevati valori di GLS. Inoltre, maggiore è il GLS, maggiore è il rischio di una sostanziale riduzione della FE (>10%) durante l'immediato periodo post-operatorio⁵⁶.

Al contrario, nei pazienti valutati a sei mesi dall'intervento chirurgico, quando il rimodellamento inverso del *vs* è già stato risolto, la riduzione della frazione di eiezione (>10%) si associa a un valore più basso di *strain*⁵⁷.

L'insufficienza mitralica funzionale su base ischemica non può essere definita di per sé come una valvulopatia, ma è piuttosto una "malattia del ventricolo". In particolare, l'infarto miocardico inferiore è riconosciuto come la causa più frequente di rigurgito mitralico su base ischemica a causa della distorsione geometrica dei segmenti portanti i muscoli papillari⁵⁸.

Pertanto, il sito d'infarto miocardico (IM) potrebbe rappresentare un fattore più rilevante del grado di rigurgito mitralico nella disfunzione ventricolare sinistra rispetto all'estensione del rimodellamento ventricolare sinistro post-infarto.

In condizioni normali, la rotazione della base cardiaca, stabilita principalmente dai segmenti inferiori e posteriori del miocardio⁵⁹, comporta una riduzione della distanza esistente tra piano valvolare mitralico e apice dei muscoli papillari, contribuendo alla chiusura della valvola mitrale e al bilanciamento delle forze di *thetering*.

Quando si verifica il rimodellamento locale, come nei pazienti con infarto inferiore, lo *strain* basale e la rotazione sono significativamente ridotti e manca l'accorciamento della distanza tra i muscoli papillari e il piano valvolare mitralico.

È stato dimostrato come la rotazione basale, ma non lo *strain* (basale), sia un predittore indipendente della severità del rigurgito mitralico⁶⁰.

Sovraccarico pressorio

La stenosi aortica (SA) è la più comune valvulopatia che impone un sovraccarico pressorio cronico sul VS⁶¹. La gestione dei pazienti con SA severa in assenza di sintomi rappresenta uno dei campi più discussi e dibattuti della moderna cardiologia⁶²⁻⁶³.

L'aumento del post-carico conduce all'ipertrofia ventricolare sinistra e la porzione settale basale è la prima a manifestare questi cambiamenti, conseguenti

all'aumento dello stress parietale in accordo con la legge di Laplace⁶⁴⁻⁶⁵.

Recentemente, il GLS ha dimostrato di essere un predittore indipendente degli *outcome* clinici nei pazienti con SA severa e asintomatica, in aggiunta ad altri *marker* ecocardiografici⁶⁶⁻⁶⁷.

Dissincronia

Con la ricerca della dissincronia meccanica per identificare le funzioni potenzialmente reclutabili, piuttosto che far riferimento solo alle manifestazioni elettrocardiografiche di ritardo di conduzione ventricolare, si può incrementare il tasso di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)⁶⁸. Il miglioramento della sincronia intraventricolare è visto attualmente come il principale meccanismo di miglioramento delle *performance* ottenibile con CRT. In ogni caso, molti dei pazienti idonei a questo tipo di approccio terapeutico hanno ventricoli dilatati con cinetica complessa, specialmente se sono presenti aree infartuate. In aggiunta, nei cuori dilatati, il movimento locale è notevolmente influenzato dal movimento degli altri segmenti miocardici e perfino dal ventricolo destro. Ecco perché, a oggi, l'analisi M-mode, 2D e TDI ha dimostrato una modesta sensibilità e specificità nel valutare l'asincronia e indirizzare i pazienti alla procedura di resincronizzazione cardiaca⁶⁸.

I metodi basati su TDI e STI, soprattutto valutando la differenza temporale tra i valori massimi per i diversi segmenti del miocardio (per esempio, ritardo di movimento setto-parete posteriore⁷⁰; *septal rebound stretch*⁷¹; *wasted work ratio*⁷²⁻⁷³), sono promettenti, ma devono essere validati in *trial* multicentrici randomizzati.

Cardiomiopatia diabetica

Un altro campo di interesse è rappresentato dal diabete mellito; numerosi studi mostrano come il danno a livello cardiaco si verifichi in almeno il 30% dei pazienti diabetici quando diametro ventricolare sinistro e frazione di eiezione sono ancora normali⁷⁴.

La disfunzione diastolica in pazienti affetti da cardiomiopatia diabetica sembra precedere la disfunzione sistolica, ma questo potrebbe essere spiegato dalla ridotta sensibilità delle tecniche per la determinazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro.

In numerosi ma poco estesi studi, la disfunzione longitudinale (*strain* globale o segmentale) si manifesta nelle fasi iniziali della patologia diabetica, mentre la torsione ventricolare sinistra aumenta⁷⁵⁻⁷⁹.

Disfunzione cardiaca associata alla chemioterapia

La cardiotossicità associata alla chemioterapia è diventata una delle principali cause di morbidità e mortalità nei sopravvissuti al cancro⁸⁰⁻⁸¹. Si sta così ricercando una più precisa caratterizzazione della potenziale cardiotossicità durante tale terapia e una particolare attenzione alla diagnosi precoce e all'intervento immediato. L'ecocardiografia è il cardine dell'*imaging* cardiaco nella valutazione dei pazienti in previsione, durante o dopo terapia oncologica, a causa della sua ampia disponibilità, ripetibilità, versatilità, mancanza di esposizione alle radiazioni e sicurezza. Il parametro più comunemente utilizzato nel monitoraggio della funzione ventricolare sinistra con l'ecocardiografia è la frazione di eiezione (FE). In aggiunta, il calcolo della FE può essere combinato con la valutazione del WMSI (*wall motion score index*)⁸².

A ogni modo, l'ecocardiografia bidimensionale sembra essere affidabile nella rilevazione delle differenze quasi del 10% di FE ventricolare sinistra⁸³. Poiché questa è la stessa ampiezza di riferimento utilizzata per descrivere la cardiotossicità (paziente asintomatico), la sensibilità e l'utilità della FE sono state messe in discussione.

Inoltre, il rilievo di una diminuzione della FE dopo terapia con antracicline potrebbe essere tardivo nell'ottica di iniziare un trattamento cardioattivo⁸⁴; questo suggerisce quindi che potrebbero essere d'aiuto parametri più sensibili di disfunzione ventricolare sinistra.

Il valore prognostico della misurazione precoce degli indici di deformazione sistolica (soprattutto GLS), utilizzata per la descrizione della funzione sistolica ventricolare sinistra, è stata valutata in diversi studi, sia negli animali⁸⁵ sia negli esseri umani⁸⁶⁻⁸⁹.

Atrio sinistro

Lo *speckle tracking imaging* è stato recentemente applicato allo studio della meccanica cardiaca anche di strutture a parete sottile, come l'atrio sinistro⁹⁰⁻⁹³.

Gli indici meccanici dell'atrio sinistro sono calcolati facendo la media dei valori osservati per tutti i segmenti dell'atrio sinistro (*strain* globale) con modelli a 15 o 12 segmenti. Il software genera curve di *strain* longitudinale e *strain rate* per ciascun segmento atriale. La deformazione radiale non può essere calcolata perché la parete dell'atrio sinistro è sottile e la risoluzione spaziale è limitata⁹⁴.

Ventricolo destro

Studi metodologici recenti hanno posto l'accento sull'attuabilità, sui valori di riferimento e sulla riproducibilità dello *strain* longitudinale del ventricolo destro calcolato con STI in pazienti normali e in pazienti con disfunzione del ventricolo destro⁹⁵.

La tecnica è simile a quella utilizzata per il ventricolo sinistro: lo *strain* globale è la media dei sei singoli segmenti tracciati in modo semiautomatico (ROI) e processati da pacchetti software (a oggi non esiste un software dedicato per il ventricolo destro).

La valutazione della funzione ventricolare destra con STI, considerando le rilevanti limitazioni che hanno altri parametri e metodi utilizzati, può offrire maggiori e più dettagliate informazioni riguardanti la meccanica ventricolare destra globale e regionale, con implicazioni cliniche importanti per la valutazione non invasiva della funzione sistolica ventricolare destra (disfunzione subclinica del ventricolo destro). Sono necessari, pertanto, ulteriori studi per definire il ruolo nella gestione dei pazienti.

LIMITAZIONI

La decorrelazione (mancanza di tracciamento) degli *speckle* può essere limitata con acquisizioni di dati a *frame rate* sufficientemente elevato. Ovviamente gli artefatti delle immagini (come echi o riverberi) possono limitare la correlazione *inter-frame* tra i vari *speckle* e dovrebbero quindi essere evitati. In generale, l'elevata qualità dei dati acquisiti rimane il prerequisito per ottimali risultati con lo *speckle tracking imaging*.

Tra le limitazioni del metodo è possibile includere:

- perdita di riproducibilità; anche se molto meno rispetto al TDI, tutti gli studi con STI dovrebbero includere test di valutazione della variabilità inter- e intra-osservatore⁹⁶;
- variabilità tra i *vendor*⁹⁷;
- semplificazioni eccessive a causa degli algoritmi di calcolo propri dei software utilizzati, traccia automatica del bordo epicardico (assumendo come uniforme lo spessore del miocardio); media dei parametri all'interno di ciascun segmento; *drifting*;
- limitazioni delle immagini bidimensionali, quali qualità dell'immagine, artefatti, immagini *drop-out*, *frame rate* (basso *frame*: nessun *tracking*, come nei casi con elevata frequenza cardiaca; elevato *frame*: limitata risoluzione laterale), risoluzione laterale e profondità, dipendenza dalla profondità nel *tracking* trasversale, movimento fuori dal piano in asse corto limitando così il *tracking* della regione di interesse considerata, rumore.

La valutazione dello *strain* radiale richiede importanti cambiamenti tecnici rispetto alla valutazione dello *strain* longitudinale:

- le misurazioni effettuate sul piano assiale sono più affidabili rispetto a quelle che dipendono dalla risoluzione laterale o azimutale;
- la quantità di tessuto per il *tracking* nella proiezione in asse corto di un cuore non ipertrofico è limitata;
- la posizione della *region of interest* (ROI) è definita dall'utente;
- esistono differenze *inter-vendor*.

CONCLUSIONI

L'analisi *speckle tracking imaging* è una realtà recente e affermata in ecocardiografia. Semplici protocolli di acquisizione e di elaborazione hanno messo a disposizione l'analisi di deformazione (e, con essa, di meccanica cardiaca) in ambito clinico.

Superando molti dei limiti precedenti grazie allo sviluppo tecnologico, compresa l'introduzione del 3D, lo STI offre al cardiologo il potenziale vantaggio di un sistema di quantizzazione solido, veloce, facile e riproducibile della meccanica miocardica³².

Bibliografia

1. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography: from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(3): 234-43.
2. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography: basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5(2): 133-48.
3. Blessberger H, Binder T. Non-invasive imaging: two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010; 96(9): 716-22.
4. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart* 2010; 96(24): 2032-40.
5. Storaas C, Aberg P, Lind B, Brodin LA. Effect of angular error on tissue Doppler velocities and strain. *Echocardiography* 2003; 20(7): 581-7.
6. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging: clinical applications. *Intern J Cardiol* 2009; 6: 132(1): 11-24.
7. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure. *Am J Cardiol* 2008; 101(10): 1504-9.
8. Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14): 1401-13.
9. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 12(3): 167-205.
10. Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res* 1969; 24(3): 339-47.
11. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981; 45(3): 248-63.
12. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, et al. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13(4): 301-19.
13. Bijnens BH, Cikes M, Claus P, Sutherland GR. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(2): 216-26.
14. Vannan MA, Pedrizzetti G, Li P, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on longitudinal and circumferential left ventricular mechanics

- by velocity vector imaging: description and initial clinical application of a novel method using high-frame rate B-mode echocardiographic images. *Echocardiogr* 2005; 22(10): 826-30.
15. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiogr* 2007; 24(7): 723-31.
16. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(2): 185-91.
17. Nguyen JS, Lakkis NM, Bobek J, Goswami R, Dokainish H. Systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction: impact of left ventricular filling pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(12): 1273-80.
18. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4): 789-93.
19. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006; 97(11): 1661-6.
20. Papademetris X, Sinusas AJ, Dione DP, Duncan JS. Estimation of 3D left ventricular deformation from echocardiography. *Med Image Anal* 2001; 5(1): 17-28.
21. Elen A, Choi HF, Loeckx D, et al. Three-dimensional cardiac strain estimation using spatio-temporal elastic registration of ultrasound images: a feasibility study. *IEEE Trans Med Imaging* 2008; 27(11): 1580-91.
22. Crosby J, Amundsen BH, Hergum T, et al. 3-D speckle tracking for assessment of regional left ventricular function. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35(3): 458-71.
23. Hayat D, Kloeckner M, Nahum J, et al. Comparison of real-time three-dimensional speckle tracking to magnetic resonance imaging in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2012; 109(2): 180-6.
24. Abate E, Hoogslag GE, Antoni ML, et al. Value of three-dimensional speckle-tracking longitudinal strain for predicting improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 110(7): 961-7.
25. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(3): 314-21.
26. Kleijn SA, Aly MF, Knol DL, et al. A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13(9): 763-75.
27. Yodwut C, Weinert L, Klas B, Lang RM, Mor-Avi V. Effects of frame rate on three-dimensional speckle-tracking-based measurements of myocardial deformation. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(9): 978-85.
28. Urbano-Moral JA, Patel AR, Maron MS, Arias-Godinez JA, Pandian NG. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: methodological aspects and clinical potential. *Echocardiogr* 2012; 29(8): 997-1010.
29. Urbano-Moral JA, Rowin EJ, Maron MS, Crean A, Pandian NG. Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7(1): 11-9.
30. Perez de Isla L, Millan M, Lennie V, et al. Area strain: normal values for a new parameter in healthy people. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(12): 1194-7.
31. Thomas JD, Badano LP. EACVI-ASE-industry initiative to standardize deformation imaging: a brief update from the co-chairs. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(11): 1039-40.
32. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(1): 1-11.
33. Heggemann F, Weiss C, Hamm K, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(6): 760-4.
34. Shimoni S, Gendelman G, Ayzenberg O, et al. Differential effects of coronary artery stenosis on myocardial function: the value of myocardial strain analysis for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(7): 748-57.
35. Becker M, Hoffmann R, Kuhl HP, et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural injury in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2560-6.
36. Chan J, Hanekom L, Wong C, et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(10): 2026-33.
37. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1): 36-46.
38. Gorcsan J 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(15): 1476-83.
39. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011; 123(1): 70-8.
40. Bellavia D, Abraham TP, Pellikka PA, et al. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(10): 1194-202.
41. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J* 2009; 30(24): 3037-47.
42. De Isla LP, de Agustin A, Rodrigo JL, et al. Chronic mitral regurgitation: a pilot study to assess preoperative left ventricular contractile function using speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(7): 831-8.
43. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1(1): 29-38.
44. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014; 100(21): 1673-80.
45. Bijnens B, Claus P, Weidemann F, Strotmann J, Sutherland GR. Investigating cardiac function using motion and deformation analysis in the setting of coronary artery disease. *Circulation* 2007; 116(21): 2453-64.
46. Turschner O, D'Hooge J, Dommke C, et al. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury. *Eur Heart J* 2004; 25(9): 794-803.
47. Carlhall CJ, Lindstrom L, Wranne B, Nylander E. Atrioventricular plane displacement correlates closely to circulatory dimensions but not to

- ejection fraction in normal young subjects. *Clin Physiol* 2001; 21(5): 621-8.
48. Zaky A, Nasser WK, Feigenbaum H. A study of mitral valve action recorded by reflected ultrasound and its application in the diagnosis of mitral stenosis. *Circulation* 1968; 37(5): 789-99.
49. Roberson DA, Cui W. Tissue Doppler imaging measurement of left ventricular systolic function in children: mitral annular displacement index is superior to peak velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(4): 376-82.
50. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003; 107(16): 2120-6.
51. Weidemann F, Dommke C, Bijnens B, et al. Defining the transmuralty of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain-rate imaging: implications for identifying intramural viability: an experimental study. *Circulation* 2003; 107(6): 883-8.
52. Asanuma T, Uranishi A, Masuda K, et al. Assessment of myocardial ischemic memory using persistence of post-systolic thickening after recovery from ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(11): 1253-61.
53. Bragadeesh T, Jayaweera AR, Pascotto M, et al. Post-ischaemic myocardial dysfunction (stunning) results from myofibrillar oedema. *Heart* 2008; 94(2): 166-71.
54. Merli E, Sutherland GR, Bijnens B, et al. Usefulness of changes in left ventricular wall thickness to predict full or partial pressure reperfusion in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 102(3): 249-56.
55. Marciniak A, Claus P, Sutherland GR, et al. Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study. *Eur Heart J* 2007; 28(21): 2627-36.
56. Pandis D, Sengupta PP, Castillo JG, et al. Assessment of longitudinal myocardial mechanics in patients with degenerative mitral valve regurgitation predicts postoperative worsening of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(6): 627-38.
57. Florescu M, Benea DC, Rimbas RC, et al. Myocardial systolic velocities and deformation assessed by speckle tracking for early detection of left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with severe primary mitral regurgitation. *Echocardiogr* 2012; 29(3): 26-33.
58. Kumanohoso T, Otsuji Y, Yoshifuku S, et al. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2003; 125(1): 135-43.
59. Gustafsson U, Lindqvist P, Morner S, Waldenstrom A. Assessment of regional rotation patterns improves the understanding of the systolic and diastolic left ventricular function: an echocardiographic speckle-tracking study in healthy individuals. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(1): 56-61.
60. Zito C, Cusma-Piccione M, Oreto L, et al. In patients with post-infarction left ventricular dysfunction, how does impaired basal rotation affect chronic ischemic mitral regurgitation? *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(10): 1118-29.
61. Singh A, Steadman CD, McCann GP. Advances in the understanding of the pathophysiology and management of aortic stenosis: role of novel imaging techniques. *Can J Cardiol* 2014; 30(9): 994-1003.
62. Shah PK. Should severe aortic stenosis be operated on before symptom onset? Severe aortic stenosis should not be operated on before symptom onset. *Circulation* 2012; 126(1): 118-25.
63. Carabello BA. Should severe aortic stenosis be operated on before symptom onset? Aortic valve replacement should be operated on before symptom onset. *Circulation* 2012; 126(1): 112-7.
64. Carabello BA. The relationship of left ventricular geometry and hypertrophy to left ventricular function in valvular heart disease. *J Heart Valve Dis* 1995; 4 Suppl 2: S132-8.
65. Baltabaeva A, Marciniak M, Bijnens B, et al. Regional left ventricular deformation and geometry analysis provides insights in myocardial remodelling in mild to moderate hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9(4): 501-8.
66. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, Grimm RA, Marwick TH. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(6): 719-25.
67. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(23): e521-643.
68. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(21): 1944-59.
69. Marciniak M, Bijnens B, Baltabaeva A, et al. Interventricular interaction as a possible mechanism for the presence of a biphasic systolic velocity profile in normal left ventricular free walls. *Heart* 2008; 94(8): 1058-64.
70. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113(7): 960-8.
71. Carasso S, Rakowski H, Witte KK, et al. Left ventricular strain patterns in dilated cardiomyopathy predict response to cardiac resynchronization therapy: timing is not everything. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(3): 242-50.
72. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J* 2012 Mar; 33(6): 724-33.
73. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(7): H996-1003.
74. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(8): 1548-51.
75. Guo R, Wang K, Song W, et al. Myocardial dysfunction in early diabetes patients with microalbuminuria: a 2-dimensional speckle tracking strain study. *Cell Biochem Biophys* 2014; 70(1): 573-8.
76. Shim CY, Park S, Choi EY, et al. Is albuminuria an indicator of myocardial dysfunction in diabetic patients without overt heart disease? A study with Doppler strain and strain rate imaging. *Metabolism* 2008; 57(4): 448-52.
77. Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(12): 1266-72.
78. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(11): 1268-75 e1.
79. Karagoz A, Bezgin T, Kutluturk I, et al. Subclinical left ventricular systolic dysfunction in diabetic patients and its association with retinopathy: A 2D speckle tracking echocardiography study. *Herz* 2014; 40 Suppl 3: 240-6.

80. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer: J Natl Cancer Inst 2007; 99(5): 365-75.
81. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. J Clin Oncol 2005; 23(34): 8597-605.
82. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18(12): 1440-63.
83. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. J Am Coll Cardiol 2013; 61(1): 77-84.
84. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol 2010; 55(3): 213-20.
85. Neilan TG, Jassal DS, Perez-Sanz TM, et al. Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. Eur Heart J 2006; 27(15): 1868-75.
86. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. Am J Cardiol 2011; 107(9): 1375-80.
87. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. J Am Coll Cardiol 2011; 57(22): 2263-70.
88. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr 2012; 25(7): 733-40.
89. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5(5): 596-603.
90. Sirbu C, Herbots L, D'Hooge J, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. Eur J Echocardiogr 2006; 7(3): 199-208.
91. Cameli M, Lisi M, Focardi M, et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. Am J Cardiol 2012; 110(2): 264-9.
92. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, et al. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22(3): 299-305.
93. Okamatsu K, Takeuchi M, Nakai H, et al. Effects of aging on left atrial function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22(1): 70-5.
94. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. Eur J Echocardiogr 2000; 1(3): 154-70.
95. Meris A, Faletra F, Conca C, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23(8): 823-31.
96. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, Van Rossum AC, Kamp O. Reliability of left ventricular volumes and function measurements using three-dimensional speckle tracking echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012; 13(2): 159-68.
97. Gayat E, Ahmad H, Weinert L, Lang RM, Mor-Avi V. Reproducibility and inter-vendor variability of left ventricular deformation measurements by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2011; 24(8): 878-85.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Iacopo Fabiani
SD Cardio-Angiologia Universitaria
Ospedale Cisanello
Via Paradisa 2
56124 Pisa
E-mail: iacopofabiani@gmail.com

Malattie autoimmuni sistemiche e apparato cardiovascolare

Autoimmune disorders and cardiovascular system

Francesco Rondoni¹, Francesco Rossetti²

¹Ex Direttore di Struttura Complessa di Medicina Interna

²Cardiologo, Ospedale di Assisi, USL Umbria 1, Assisi (PG)

Abstract

La conoscenza dei meccanismi che sono alla base del danno aterosclerotico precoce nelle patologie reumatiche infiammatorie/autoimmuni non è soltanto di notevole interesse speculativo, ma ha anche una netta valenza operativa, nel cercare soluzioni preventive e terapeutiche che possano favorire una riduzione del pesante impatto che il danno aterosclerotico può determinare nel paziente affetto da tale patologia. Le alterazioni del sistema immunocompetente che si rilevano nelle malattie infiammatorie autoimmuni (MIA) sono considerate come un fattore aggiuntivo indipendente, che amplifica la condizione infiammatoria a bassa intensità ritenuta tipica dell'aterosclerosi.

Il rapporto tra lupus eritematoso sistemico (LES) e patologie cardiovascolari è paradigmatico per tutte le MIA: si ritiene infatti che il LES possa essere associato a tutte le varie forme di cardiovasculopatia con una prevalenza che supera il 50%.

Parole chiave: malattie infiammatorie autoimmuni; aterosclerosi; malattie cardiovascolari.

The knowledge of the mechanisms causing early atherosclerotic damage in rheumatic pathologies, inflammatory and/or autoimmune, is not only of considerable speculative interest, but also has a practical validity, to look for preventive and therapeutic measures to reduce this damage in this kind of patients.

The alterations of the immuno-competent system detected in the autoimmune disorders (AD) are considered an independent additional factor enhancing the low-intensity inflammatory condition deemed typical of atherosclerosis.

The relation between systemic lupus erythematosus (SLE) and cardiovascular disease is paradigmatic for all AD: indeed SLE is believed to be associated to all various forms of cardiovascular diseases with a prevalence of over 50%.

Key words: autoimmune disorders; atherosclerosis; cardiovascular disease.

BACKGROUND

Le malattie infiammatorie autoimmuni (MIA) rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche, caratterizzate da implicazioni fisiopatologiche e terapeutiche che interessano in modo particolare il cardiologo: infatti, il rapporto tra queste e la patologia cardiovascolare (PCV) rappresenta un problema diagnostico e clinico attuale e in continua evoluzione. Nell'ultimo decennio, in virtù delle maggiori conoscenze dei meccanismi patogenetici e immunologici

che sono alla base dell'insorgenza e dello sviluppo delle patologie del tessuto connettivo, il rapporto tra MIA e PCV è divenuto uno degli aspetti principali non solo della medicina generale, ma anche della cardiologia clinica¹⁻². Quello che più colpisce chi si accinge a conoscere o ad approfondire questo rapporto riguarda i lavori scientifici che vengono pubblicati: infatti, mentre l'argomento viene trattato con crescente interesse nelle riviste di reumatologia e in quelle di interesse internistico, non sono molti i lavori che compaiono nelle riviste di interesse cardiologico.

INTRODUZIONE

È dimostrato che l'aterosclerosi non è, come spesso ipotizzato in passato, un processo "passivo", lento e irreversibile, che determina il restringimento del lume arterioso, ma un processo "attivo", che può rallentare o addirittura regredire, e che può essere identificato come la risposta immunitario-flogistica a un danno tessutale dell'intima vasale, di cui la placca aterosclerotica rappresenta il prodotto finale. Peraltro, le patologie cardiovascolari, come l'ictus e l'infarto del miocardio, sono correlate più alla rottura della placca e all'aterotrombosi che a un ispessimento passivo della parete vasale, e molti studi³⁻⁶ indicano che l'infiammazione e i processi autoimmuni sono implicati in vario modo e con diversa importanza nello sviluppo dell'aterosclerosi e della PCV. Nelle MIA, l'incremento di mortalità rilevato è principalmente dovuto all'aterosclerosi, con particolare frequenza nelle forme a insorgenza precoce, nelle quali l'infiammazione cronica gioca un ruolo determinante nello sviluppo e nella progressione dei fenomeni di rottura della placca aterosclerotica e nell'ostruzione trombotica acuta. L'infiammazione cronica che si riscontra nelle MIA ha un'azione pro-aterogena indipendente e in questa la disfunzione endoteliale rappresenta il momento iniziale: l'endotelio di questi pazienti, sottoposto all'aggressione flogistica, ha una minor protezione in quanto sembrano essere meno attivi i meccanismi di rigenerazione da parte delle cellule endoteliali progenitrici. L'ipotesi più convincente riconosce una predisposizione genetica del sistema immunitario che, interagendo con fattori ambientali, innescava una reazione infiammatoria cronica che va a interessare organi dello stesso organismo; è stato documentato che l'allele HLA-B*27 favorisce la disfunzione endoteliale e l'evoluzione aterosclerotica più rapida e severa³. Inoltre, si ritiene⁷⁻¹⁰ che questa risposta flogistica sia mediata e protratta nel tempo da processi che portano alla formazione di autoanticorpi e immunocomplessi, i quali a loro volta determinano la liberazione di quei mediatori polipeptidici non antigene-specifici, identificati come citochine, che fungono da segnali di comunicazione fra le cellule

del sistema immunitario e fra queste e i diversi organi e tessuti. Questi mediatori polipeptidici si legano a specifici recettori localizzati sulle membrane di cellule bersaglio, amplificando e perpetuando la risposta infiammatoria: in particolare, la famiglia dei TNF (*tumor necrosis factor*), tra cui il TNF α , e la famiglia delle *interleuchine*, in particolare IL-1, sono state identificate come responsabili del processo. Le modificazioni cellulari che intervengono a livello dell'endotelio e dell'intima vasale possono essere ricondotte all'attivazione di monociti, macrofagi e linfociti (CD4 e CD28), con produzione di molecole di adesione cellulare e deposizione in sede extracellulare di materiale proteico e insolubile, l'amiloide, ma principalmente con incremento della permeabilità al passaggio di macromolecole aterogene⁸. Esperimenti sugli animali dimostrano che le cellule infiammatorie e le citochine sono presenti nelle lesioni già in una fase iniziale e suggeriscono che le reazioni immunitarie, anche quando non rappresentano l'aspetto principale e necessario per lo sviluppo dell'aterosclerosi, sono tuttavia in grado di modulare lo sviluppo della malattia, per cui risulta che l'infiammazione sistemica è associata a un aumentato rischio di PCV⁶.

In pazienti affetti da MIA è stato dimostrato che i livelli di citochine pro-infiammatorie in circolo sono correlati con la progressione della lesione aterosclerotica³, ma anche se molti aspetti sono ormai acquisiti e confermati, il preciso ruolo patogenetico delle componenti del sistema immunitario coinvolte, sia cellulari sia molecolari, rimane a tutt'oggi non completamente definito^{3,11}. È comunque dimostrato^{7,9-10}, nel corso delle varie forme di MIA, il danno progressivo della funzione endoteliale e, di conseguenza, la maggior frequenza di insorgenza delle lesioni aterosclerotiche precoci. È anche accertato^{8,10} che le MIA, in vario modo, amplificano la risposta immunitario-flogistica a un danno tessutale dell'intima vasale, di cui la placca aterosclerotica rappresenta il prodotto finale (figura 1). In altri termini, le alterazioni del sistema immuno-competente che si rilevano nelle MIA sono considerate come un fattore aggiuntivo indipendente che amplifica la condizione infiammatoria a bassa intensità, ritenuta tipica dell'aterosclerosi.

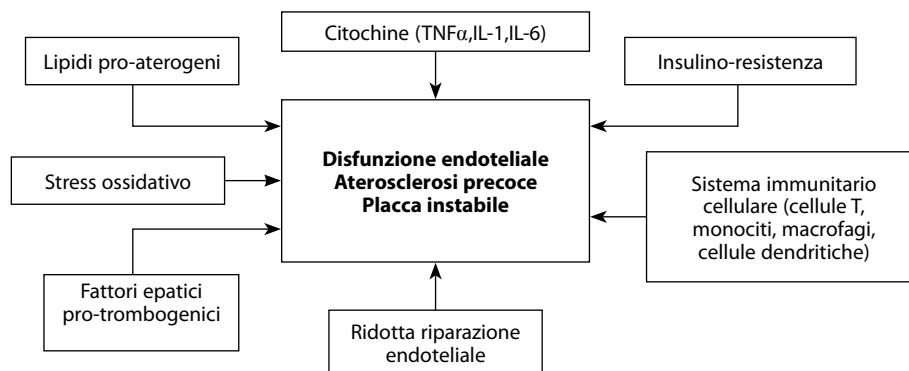


Figura 1 - Combinazione di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e non tradizionali nelle malattie infiammatorie autoimmuni (modificata da Frostegård¹⁰).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Il lupus eritematoso sistemico (LES) rappresenta l'esempio paradigmatico da studiare per chiarire tutti gli aspetti del complesso rapporto che intercorre tra sistema immunocompetente, aterosclerosi precoce e aterotrombosi¹. Nel LES, in modo particolare, è stata evidenziata⁸ una combinazione di fattori tradizionali e non tradizionali di rischio legati alle malattie cardiovascolari: dislipidemia (e in varia misura ipertensione, diabete e fumo), infiammazione cronica, anticorpi antifosfolipidi (APL) e ossidazione lipidica (LDHox). In più casi di LES, è stata dimostrata¹² l'insorgenza di aterosclerosi precoce con evoluzione verso l'aterotrombosi, ma mancano ancora studi che prendano in esame il raffronto tra le caratteristiche dell'aterosclerosi che si manifesta nel LES con l'aterosclerosi 'normale'; inoltre, non è ancora chiaro se l'aterosclerosi precoce è una caratteristica generale del LES o riguarda solo un sottogruppo di pazienti.

Un altro aspetto interessante da indagare riguarda i fattori dell'infiammazione e gli anticorpi anti-fosfolipidi, che rendono le lesioni aterosclerotiche del LES più inclini alla rottura rispetto alle forme di aterosclerosi 'normale'. In ogni caso, l'eccesso di mortalità nel LES segue uno schema bimodale, in quanto si ha un picco iniziale come conseguenza di LES attivo e un picco tardivo in gran parte attribuibile ad aterosclerosi¹². Una metanalisi di 28 studi¹³ ha trovato una forte

evidenza epidemiologica del rischio relativo di PCV tra i pazienti affetti da LES e i controlli. Diversi fattori LES-specifici, tra cui l'attività della malattia, la durata e le eventuali terapie specifiche incrementano ulteriormente il rischio di PCV che viene ritenuto almeno raddoppiato tra i pazienti affetti da LES rispetto alla popolazione generale. Inoltre, dalla metanalisi emergono due aspetti particolari: i pazienti anziani affetti da LES hanno il più alto rischio assoluto, mentre le giovani donne hanno un rischio relativo, che gli Autori definiscono "allarmante", data la rarità della malattia cardiovascolare nella popolazione generale di confronto. Una recensione recente⁶ sul rapporto tra PCV e LES ha evidenziato che la migliore gestione clinica della malattia ha ridotto i casi di mortalità per la patologia intrinseca della malattia, mentre contemporaneamente le PCV sono divenute le più importanti cause di morbidità e mortalità. Inoltre, dallo studio emerge che la patologia cardiovascolare subclinica viene sempre più frequentemente riconosciuta nei casi di LES precedentemente non studiati. Gli Autori concludono che sono necessari ulteriori studi al fine di individuare le strategie di prevenzione più efficaci e i biomarcatori di rischio vascolare maggiormente predittivi, ipotizzando che l'interferone di tipo I (IFN-1) potrebbe giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi delle PCV nel LES. A conferma di questa ipotesi, un altro studio¹⁴ ha valutato più compiutamente l'associazione tra IFN di tipo I e danno vascolare in una coorte di pazienti affetti da lupus senza PCV

in atto: dai risultati è emerso che la maggiore attività dell'IFN tipo I sierica era significativamente associata a una ridotta funzione endoteliale nei pazienti con LES rispetto ai controlli ($p < 0,05$), come pure l'aumento dello spessore medio-intimale ($p < 0,01$) e la gravità della calcificazione coronarica ($p < 0,001$). Lo studio dimostra che l'IFN tipo I è associato indipendentemente con lo sviluppo di aterosclerosi nei pazienti con LES senza storia di malattia cardiovascolare conclamata e dopo il controllo dei fattori di rischio di Framingham.

Un altro studio¹⁵, che aveva lo scopo di valutare l'aterosclerosi subclinica, ha esaminato 149 giovani donne di $37 \pm 11,6$ anni con una diagnosi definitiva di LES in base ai criteri dell'*American College of Rheumatology*. Tutte le pazienti sono state sottoposte a esame ecografico in B-mode delle carotidi e delle arterie periferiche degli arti inferiori, contemporaneamente al controllo del colesterolo totale e frazionato, dell'omocisteina e delle molecole di adesione cellulare vascolare (VCAM-I). Dai risultati è emerso che nel 20,9% dei casi era presente ateromasi carotidea; le placche carotidee erano correlate con l'età ($p < 0,01$), il colesterolo totale ($p < 0,05$) e la dose di steroidi del trattamento in atto ($p < 0,01$), mentre lo spessore medio-intimale era correlato con l'età ($p < 0,0003$), il colesterolo totale ($p < 0,0007$), il colesterolo LDL ($p < 0,002$) e l'omocisteina ($p < 0,03$). Il riscontro più interessante riguardava l'86% dei casi in cui era presente un elevato livello di VCAM-I.

Partendo dal principio che un aumento della frequenza di aterosclerosi nel LES è ben documentato, ma non completamente spiegato dalla presenza dei tradizionali fattori di rischio cardiaco, uno studio prospettico di coorte¹⁶ ha esaminato 210 pazienti affetti da LES e 100 donne sane (gruppo di controllo) di pari età. Sono stati misurati longitudinalmente la placca carotidea e lo spessore intima-media al basale e nel *follow-up*; contemporaneamente sono stati esaminati diversi biomarcatori non tradizionali, tra cui le lipoproteine pro-infiammatorie, i lipidi ad alta densità (HDL) e la leptina e sono stati singolarmente associati all'aterosclerosi subclinica nel LES. Lo scopo di questo studio era valutare se, nei pazienti

affetti da LES, questi biomarcatori potessero essere combinati in un profilo di rischio da utilizzare per meglio prevedere la progressione dell'aterosclerosi. Al *follow-up* i fattori significativamente associati con la placca, determinati secondo il *Salford Predictive Modeling* e l'analisi multivariata, erano: l'età ≥ 48 anni ($p = 0,002$), alti livelli delle HDL ($p < 0,001$), alti livelli di leptina ($p = 0,001$), alti livelli plasmatici di TWEAK (*transforming growth factor like weak inhibitor of apoptosis*) solubili ($p = 0,004$) e alti livelli di omocisteina ≥ 12 umoli/litro, oltre al diabete ($p < 0,001$). Tuttavia, nessuna variabile esaminata ha dimostrato di poter rappresentare da sola un indicatore di rischio specifico. Secondo lo studio un alto rischio è indicato da ≥ 3 biomarcatori positivi o da ≥ 1 biomarcatore positivo più una storia di diabete.

Un lavoro in lingua francese¹⁷ mette in risalto l'aspetto già trattato: i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare rivestono un ruolo importante, ma non rappresentano l'intero rischio in pazienti affetti da LES, rimarcando che in questi pazienti l'aterosclerosi è più diffusa e si verifica più precocemente. Nel lavoro viene anche riferito che nel LES il rischio relativo di infarto miocardico è cinque-otto volte maggiore rispetto alla popolazione generale e può superare le 50 volte nelle donne tra 35 e 44 anni. Nel trattamento, gli steroidi possono rappresentare un'arma a doppio taglio, con un rischio pro-aterogeno per quanto riguarda l'esacerbazione dei fattori di rischio metabolici e un ruolo anti-infiammatorio "benefico", mentre gli antimalarici hanno dimostrato un effetto cardioprotettivo. Gli Autori concludono che il sistema immuno-competente può avere una parte di responsabilità, ma i dati a favore di questa ipotesi necessitano di ulteriori conferme, mentre la dislipoproteidemia frequente nel LES, lo stress ossidativo e l'attivazione del complemento possono essere la causa del danno endoteliale e promuovere l'aterosclerosi.

Uno studio italiano¹⁸ ha messo a confronto 50 pazienti affetti da LES, in prevalenza donne (86%), con malattia di lunga durata, con 50 soggetti di controllo di pari età. Nei due gruppi sono stati presi in esame i fattori tradizionali di rischio e quelli immuno-correlati alla malattia. Inoltre, sono

Tabella 1 - Malattie infiammatorie autoimmuni: principali manifestazioni cardiovascolari (dati rielaborati da Lombardini¹).

Manifestazioni cardiovascolari	Patologia					
	LES	AR	P-AP	SD-SS	PM-DM	SA
Pericardio	+++	+++	+	+	+	+-
Miocardio	++	+-	+	++	+	+-
Endocardio	++	+-	+	+	+-	+
Coronarie	+	++	+	+-	+-	+
Vie di conduzione/aritmie	+	+	+	++	++	++
Aterosclerosi accelerata	++	++	+	+-	+-	+
Sindrome da aPL	+++	++	+	++	+	++

aPL, anti-fosfolipidi; AR, artrite reumatoide; DM, dermatomiosite; LES, lupus eritematoso sistemico; P-AP, psoriasi e artrite psoriaca; PM, polimiosite; SA, spondilite anchilosante; SD, sclerodermia; SS, sclerosi sistemica.

stati esaminati alcuni sottogruppi dei linfociti T e l'effetto delle terapie farmacologiche sullo spessore medio-intimale della carotide comune, utilizzato come *marker* surrogato di aterosclerosi. Lo spessore medio-intimale carotideo dei pazienti affetti da LES è risultato significativamente aumentato ($p=0,03$) rispetto ai controlli e correlato con i valori della pressione arteriosa sistolica, con l'incremento delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e la massa corporea (BMI), ma non con l'attività e la durata della malattia. Dallo studio si è riscontrato che il colesterolo HDL rappresenta l'unico parametro cardio-metabolico alterato nel LES. L'aspetto positivo che è emerso riguarda i pazienti in terapia con idrossiclorochina, che hanno mostrato un minore spessore medio-intimale carotideo ($0,62 \pm 0,08$ vs $0,68 \pm 0,10$ millimetri; $p=0,03$), un migliore profilo di rischio cardiometabolico e un ridotto numero di linfociti T pro-aterogeni, con un parallelo aumento percentuale di linfociti T *naïve*.

L'estesa disamina del rapporto tra LES e PCV è paradigmatica per tutte le MIA; si ritiene infatti che il LES possa essere associato a tutte le varie forme di cardiovasculopatia con una prevalenza che supera il 50%¹⁹. Le principali manifestazioni patologiche cardiovascolari in corso di MIA sono schematizzate nella tabella 1.

ARTRITE REUMATOIDE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune caratterizzata da infiammazione intra- e peri-articolare ad andamento cronico. Viene inoltre considerata una patologia poliarticolare simmetrica, in quanto aggredisce tre o più articolazioni e interessa i segmenti articolari di entrambi i lati del corpo. Colpisce circa l'1,6% della popolazione generale ed è la prima causa di consultazione medica nei reparti di reumatologia. È due-quattro volte più frequente nel sesso femminile, l'insorgenza è in età adulta, ma non raramente colpisce anche l'età pediatrica e i giovani. Il quadro sintomatologico, l'anamnesi clinica, il reperto radiografico e gli esami di laboratorio (Reuma test e Ab antipeptidi citrullinati) sono gli strumenti a disposizione per formulare la diagnosi^{12,20-21}. I nuovi criteri di classificazione dell'AR, frutto della collaborazione tra *American College of Rheumatology* (ACR) ed *European League Against Rheumatism* (EULAR), hanno ridefinito i parametri per la diagnosi: la nuova classificazione²² richiama la necessità di una diagnosi precoce e di una tempestiva ed efficace terapia, per prevenire o minimizzare un'evoluzione clinica disabilitante e le PCV. L'eziopatogenesi dell'AR è ancora non ben definita, sebbene i fattori genetici, i fattori ambientali e il sistema immuno-competente vengano sempre più

spesso chiamati in causa²³⁻²⁵. L'ipotesi più accreditata propende per una predisposizione genetica del sistema immunitario, dove alcune cellule immunocompetenti aggrediscono la membrana sinoviale e rilasciano diverse sostanze, tra cui enzimi, auto-anticorpi (fattore reumatoide), citochine (interleuchine IL-1 e IL-36) e sostanze del gruppo dei TNF (TNF α), che depositandosi nel tessuto sinoviale e nei tessuti delle articolazioni provocano l'infiammazione (sinovite) cronica.

Artrite reumatoide e sistema cardiovascolare

Nell'AR, il rischio di sviluppare una PCV è circa tre volte superiore e la durata della vita circa dieci anni inferiore rispetto alla popolazione normale. Circa il 50% della mortalità dei pazienti affetti da AR è riferibile a PCV: possono esserne causa infarto e insufficienza cardiaca, più raramente vasculopatie periferiche che determinano lesioni cutanee e del tessuto nervoso. La causa ormai riconosciuta²³⁻²⁸ è l'aterosclerosi precoce, con placche aterosclerotiche più vulnerabili per una sovraespressione del TNF α e dell'interferone γ . In alcuni casi viene chiamato in causa, oltre a questi fattori, l'uso intensivo dei FANS. Per contro, i farmaci biologici che interferiscono con citochine, *tumor necrosis factor*, IL-1, IL-6 e le cellule che regolano il processo infiammatorio dell'AR hanno dimostrato un'azione protettiva anche verso il danno CV. Lo studio QUEST-RA²⁹ ha preso in esame 4.363 pazienti affetti da AR arruolati tra il gennaio 2005 e l'ottobre 2006 in 15 Paesi per essere sottoposti a una valutazione cardiovascolare, in relazione alla terapia in atto. La durata media della malattia era di 11 $\pm$ 9 anni, l'età media era di 57 anni, in maggioranza erano donne (78%). L'interessamento extrarticolare era compreso tra il 15% per i pazienti italiani e olandesi e il 30% per quelli danesi. La prevalenza di eventi cardiovascolari complessivi (angina, infarto, coronaropatie croniche e ictus) è stata del 9,31% nell'intero campione, mentre è risultata pari al 3,2% per l'infarto e all'1,9% per l'ictus. Lo studio ha dimostrato che l'uso di farmaci modificanti il corso della malattia (*disease modifying*

anti-rheumatic drugs, DMARDs) era associato a una riduzione del rischio di morbidità. Secondo una più recente ricerca³⁰ presentata al convegno ICNC 2015 (sezione *Nuclear Cardiology and Cardiac CT* dell'*European Association of Cardiovascular Imaging*), i pazienti affetti da AR hanno un rischio per PCV aumentato, anche quando non presentano sintomi, e indipendente dai tradizionali fattori di rischio. Lo studio citato ha investigato la presenza di ischemia e infarto miocardico secondario a coronaropatia in 91 pazienti affetti da AR e fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, ma senza sintomi di malattia cardiaca. La presenza di ischemia e infarto è stata indagata con la tomografia SPECT (*single photon emission computed tomography*): è emerso che quasi un quarto (24%) dei pazienti presentava anomalie all'indagine SPECT, caratterizzata da lesioni ischemiche che, secondo gli Autori, possono essere spiegate con la persistenza nei pazienti con AR di uno stato infiammatorio cronico che determina o accelera il processo aterosclerotico. Questi risultati sottolineano, secondo gli Autori, l'importanza di sottoporre a test diagnostici i pazienti affetti da AR per valutare l'eventuale presenza di coronaropatia aterosclerotica, anche in assenza di sintomi e indipendentemente dalla mancanza dei tradizionali fattori di rischio cardiaci, per prevenire e ridurre la mortalità CV in questi pazienti. Patologie non infrequenti, che si possono rilevare in pazienti affetti da AR, sono le pericarditi e le pleuriti, il cui meccanismo patogenetico è analogo a quello che determina la sinovite³¹⁻³². È noto³³ che le pericarditi si possono manifestare in pazienti che sono già notoriamente affetti da varie malattie autoimmuni e quelle più frequentemente coinvolte sono LES, AR e sclerodermia (SD). La pericardite può essere acuta e ben manifesta, generalmente in fase di riattivazione della malattia, ma può anche essere subclinica, a lenta evoluzione verso il tamponamento cardiaco. Come regola generale, si può affermare che su 100 pericarditi circa il 5% è causata dalla tubercolosi, circa il 5% da tumori, circa il 5% da malattie autoimmuni e circa l'80-85% resta "idiopatica", anche se una pericardite apparentemente senza una causa apparente può essere la spia di una malattia autoimmune non ancora nota in quel paziente

e che tende a manifestarsi per la prima volta con tale quadro clinico.

La gestione della pericardite acuta di per sé non sarebbe un particolare problema, se questa non tendesse a recidivare nel 15-30% dei casi. Qualunque sia stata la causa iniziale, le successive recidive sono poi di per sé sempre "idiopatiche", cioè in assenza di un'evidente malattia sistemica che le possa giustificare; la spiegazione che viene data di tali recidive è che un soggetto, se geneticamente predisposto, tende a riattivare un'inflammatione a carico del pericardio.

PSORIASI E ARTRITE PSORIASICA

La psoriasi (P) non è una patologia a carico esclusivo della cute, ma una vera e propria malattia sostenuta da un'inflammatione cronica e da alterazioni immunologiche che determinano una serie di comorbidità, quali depressione, disturbi metabolici, PCV e, soprattutto, artrite psoriasica (AP). Si ritiene che questa patologia colpisca l'1-3% della popolazione mondiale, mentre l'AP incide in questa categoria di pazienti con una percentuale che varia da 5 a 42%, secondo le casistiche. La P è una malattia non infrequente nella popolazione adolescente, ma il picco di incidenza è tra 20 e 40 anni, senza distinzione tra i sessi³⁴⁻³⁵. Si ritiene che in Italia i pazienti affetti da AP possano essere tra 12.000 e 60.000, una stima che i reumatologi ritengono calcolata per difetto, in quanto la forma *sine psoriasi* e la minor componente algica che caratterizza l'AP rispetto ad altre MIA porta a sottostimarla, nonché a ritardarne la diagnosi. Normalmente l'AP colpisce solo alcune articolazioni, ma nelle forme più gravi (presenza dell'antigene HLA-B27) aggredisce la colonna vertebrale, per cui la diagnosi differenziale va posta con la spondilite anchilosante. Una caratteristica dell'AP è data dal particolare interessamento delle articolazioni interfalangee distali, che non sono mai coinvolte nella AR; un'altra caratteristica è la mancanza di correlazione tra gravità della P e l'AP, in quanto in molti pazienti la severità della P è minore nei pazienti con artrite rispetto ai pazienti che hanno artrite *sine psoriasi*. Sulla base di questa diversa espres-

sività clinica, recentemente l'AP è stata riclassificata³⁶ secondo criteri che hanno una specificità del 98,7% e una sensibilità del 91,4%.

Psoriasi, artrite psoriasica e sistema cardiovascolare

Sia nella P sia nell'AP è stata documentata una maggiore prevalenza di alcuni fattori di rischio CV e una maggiore incidenza di PCV rispetto alla popolazione generale³⁷. Il coinvolgimento dell'apparato CV³⁸⁻³⁹ è ritenuto identico nelle due forme, che risultano associate a una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa⁴⁰, diabete mellito⁴¹, obesità e dislipidemia. A entrambe corrisponde un rischio 2,2 volte maggiore di infarto miocardico, ictus, trombosi venosa profonda (TVP) e trombo-embolia polmonare (TEP). Il rischio relativo di infarto del miocardio è pari a 1,29 per i pazienti di età inferiore a 30 anni e con psoriasi lieve, aumentando fino a 3,10 per età superiore a 30 anni con psoriasi severa. La fisiopatologia della malattia coronarica nei pazienti affetti da psoriasi risulta essere correlata, oltre che alla presenza dei comuni fattori di rischio CV, soprattutto a una disfunzione dei linfociti *T-helper*, che determina una sequenza di eventi: aumento in circolo delle citochine pro-infiammatorie, reclutamento di altre cellule del sistema immunitario, sintesi di fattori di crescita endoteliale e proliferazione vascolare. Anche nell'AP, così come nell'AR, la patogenesi del danno articolare e del processo aterosclerotico sono simili, con il coinvolgimento di mediatori dell'inflammatione. L'incidenza delle alterazioni del ritmo cardiaco, come la fibrillazione atriale, è di 1,31 volte maggiore nelle persone con P lieve e 1,63 volte maggiore nelle persone con P grave. La correlazione tra la P e l'ipertensione non è ancora chiara; sono stati ipotizzati diversi meccanismi che potrebbero essere coinvolti, come la disfunzione del sistema renina-angiotensina, elevati livelli ematici di endotelina 1 e l'aumento dello stress ossidativo. In ogni caso, il rischio di PCV sembra essere correlato con la gravità della P e con la sua durata. È stato riscontrato anche un modesto aumento del rischio di ictus, soprattutto nei casi più gravi di P⁴².

SCLERODERMIA O SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA

La sclerodermia (SD), malattia autoimmune ad andamento progressivo, è la quarta patologia in ordine di frequenza dopo il LES, l'AR e la sindrome di Sjögren. Le donne sono più colpite rispetto agli uomini, con un rapporto di circa 3:1 che, in età fertile, arriva a 8:1. Le fasce d'età di maggiore insorgenza sono tra 30 e 50 anni⁴³. È determinata da un'abnorme attività fibrotica della cute, combinata a un malfunzionamento del microcircolo periferico, per cui la cute diventa indurita, tesa e aderente ai piani sottostanti. Dal punto di vista patogenetico la SD è caratterizzata da:

- alterazioni vascolari del microcircolo, dovute ad anomalie dell'endotelio;
- alterazioni di tipo fibrosante e sclerotizzante di cute, cuore, polmoni e tubo digerente.

L'ACR e l'EULAR hanno aggiornato nel 2013 i criteri per porre la diagnosi di SD⁴⁴. Per quanto riguarda l'interessamento di organi e apparati, si ricava che tra i malati di SD sono colpiti da:

- fibrosi polmonare il 43% dei maschi e il 27% delle femmine;
- ipertensione polmonare il 16% dei maschi e il 14% delle femmine;
- interessamento cardiaco il 2% dei maschi e il 3% delle femmine;
- crisi renali acute il 7% dei maschi e il 4% delle femmine.

Sclerodermia e sistema cardiovascolare

Nei casi più gravi, la SD si configura come una sclerosi sistemica progressiva (SSP), in quanto lo stesso meccanismo patogenetico si estende ai tessuti di organi interni, specialmente cuore e polmoni, ma anche apparato digerente e reni. Le più precoci manifestazioni cliniche sono a carico del sistema microvascolare e nervoso autonomo e sono costituite dal fenomeno di Raynaud. Per quanto riguarda il danno vascolare,

nel siero dei pazienti affetti da sclerodermia è stato riscontrato un fattore citotossico prodotto dai linfociti T attivati, denominato granzima 1, che degrada l'endotelio e porta all'innescò di una risposta immunitaria contro la membrana basale. Il danno endoteliale consiste in una flogosi cronica, che porta a proliferazione intimale e occlusione del vaso. Per l'esposizione subintimale aumenta l'adesione piastrinica e, quindi, i fenomeni trombotici. Il danno renale può evolvere verso l'insufficienza renale rapidamente progressiva, con ipertensione arteriosa maligna, definita crisi renale sclerodermica. Di particolare rilievo è l'interessamento del sistema cardiopolmonare, dove è possibile riscontrare alterazioni cardiache caratterizzate da deficit del rilasciamento ventricolare diastolico precoce, da evoluzione fibrotica del tessuto di conduzione con alterazioni del ritmo e anche rari casi di miocardite. A livello polmonare si può avere fibrosi polmonare interstiziale e ipertensione polmonare, con conseguente insufficienza ventricolare destra.

Uno studio⁴⁵ condotto con le nuove tecniche ecocardiografiche, come l'ecocardiogramma tridimensionale e lo *speckle tracking*, attraverso una valutazione accurata della funzione ventricolare destra, ha dimostrato, in pazienti affetti da sclerodermia senza storia di malattia cardiaca, alterazioni morfologiche e funzionali del ventricolo destro. Questi pazienti, rispetto ai controlli sani, dimostravano di avere significativamente superiori sia i valori della pressione arteriosa polmonare sia della resistenza vascolare polmonare. Questi dati suggeriscono che le alterazioni del ventricolo destro sono legate a un sovraccarico di pressione, piuttosto che a un coinvolgimento del miocardio intrinseco della SSP.

Uno studio recente⁴⁶ ha preso in esame 1.645 casi di SD. Nel *follow-up* sono stati rilevati 578 decessi e dall'analisi multivariata, aggiustata per età e sesso, è emersa una mortalità per cause renali (HR =1,9; IC 95%: 1,4-2,5), cardiache (HR =2,8; IC 95%: 2,1-3,8), e polmonari (HR =1,6; IC 95%: 1,3-2,2). Inoltre nello studio è stato evidenziato che nella causa di morte si verificava in modo significativo ($p < 0,001$) un contemporaneo coinvolgimento cardiaco renale e polmonare.

POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE

La polimiosite (PM) e la dermatomiosite (DM) rappresentano le forme più frequenti della malattia del tessuto connettivo, caratterizzata da alterazioni infiammatorie e degenerative dei muscoli (polimiosite) e della cute (dermatomiosite), che determinano astenia e atrofia muscolare. L'incidenza e la prevalenza nella popolazione non sono conosciute con esattezza. Gli studi più accreditati⁴⁷⁻⁴⁸ indicano un'incidenza compresa tra uno e dodici nuovi casi per milione di abitanti per anno, che corrisponde a un decimo dell'AR, un terzo del LES e metà della SD. La prevalenza è stimata in quattro casi ogni 100.000 abitanti, con un rapporto femmine maschi di 2:1. La malattia può manifestarsi in qualsiasi momento, ma più spesso colpisce gli adulti fra 40 e 60 anni o i bambini fra 5 e 15 anni. Le cause non sono completamente conosciute. Come per altre connettiviti, l'ipotesi⁴⁹⁻⁵⁰ che riceve maggiori consensi è quella che prevede, in un soggetto geneticamente predisposto (portatore degli antigeni HLA DR3 e DRw52), l'azione di un fattore esterno in grado di scatenare una reazione immunitaria e/o autoimmunitaria (umorale e/o cellulare), che innesci il danno muscolare. Nella patogenesi sono chiamati in causa alcuni tipi di virus, in quanto nelle cellule muscolari sono state trovate strutture picornavirus-simili, e sono state identificate inclusioni simili a quelle riscontrabili in alcune infezioni virali, sia nei miociti sia nelle cellule endoteliali dei vasi della cute e del muscolo. Una neoplasia maligna si verifica in circa il 15% degli uomini e, in percentuale minore, nelle donne di età superiore a 50 anni, più frequentemente nella dermatomiosite.

Polimiosite/dermatomiosite e sistema cardiovascolare

Manifestazioni cardiache possono presentarsi in oltre il 50% dei casi, ma solo una piccola percentuale di pazienti è sintomatica. Anormalità elettrocardiografiche sono evidenti nel 40% dei pazienti⁴⁷⁻⁴⁸. I disturbi

del ritmo e della conduzione sono i più frequenti, seguiti dalla cardiomiopatia; l'interessamento cardiaco, osservato sempre più frequentemente, è rappresentato in prevalenza da un danno che coinvolge le vie di conduzione, facilmente rilevabile all'ECG di superficie, ma le alterazioni, anche se frequenti in corso di PM e DM, sono raramente sintomatiche. Si ritiene che le alterazioni elettrocardiografiche comprendano sia i blocchi atrioventricolari (A-V) di I, II e III grado sia i blocchi di branca destra o sinistra: raramente però le alterazioni della conduzione A-V sono così severe da richiedere un *pacemaker* artificiale. La miocardite in forma severa, che può evolvere verso l'insufficienza cardiaca, è rara, mentre le forme lievi, asintomatiche, sono ritenute più frequenti. Un interessante studio canadese⁵¹ ha preso in esame per la prima volta la patologia CV in pazienti con DM e PM, in relazione ai fattori di rischio tradizionali e ai fattori associati quali l'uso di farmaci. In una coorte di malati sono stati valutati i nuovi casi di cardiopatia ischemica, gli incidenti cerebrovascolari e la patologia arteriosa periferica. Una patologia CV si è verificata in 80 soggetti, tra cui 34 infarti acuti del miocardio (13,8/1000 persone/anno). Dallo studio emerge un'elevata incidenza di PCV in una coorte di pazienti con miopatia infiammatoria, in cui i fattori di rischio tradizionali, in particolare ipertensione e dislipidemia, erano predittori di eventi arteriosi, mentre i farmaci immunomodulatori non steroidei si sono dimostrati protettivi verso l'evoluzione delle PCV.

SPONDILITE ANCHILOSANTE

La spondilite anchilosante (SA) è una patologia reumatica, cronica e autoimmune, che fa parte del gruppo delle spondiloartriti sieronegative, un insieme di malattie infiammatorie che colpisce lo scheletro assiale (colonna vertebrale e articolazioni sacroiliache), le articolazioni e le entesi periferiche, gli occhi, e più raramente il cuore e i polmoni⁵²⁻⁵³. Il termine sieronegative sta a indicare l'assenza nel sangue del FR. La SA colpisce dallo 0,2 all'1% della popolazione europea. La SA non è una patologia a carattere ereditario, esiste

Farmaci antinfiammatori non steroidei e malattie autoimmuni

Un argomento che interessa in modo particolare i soggetti con MIA riguarda l'uso/abuso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Secondo la *Food and Drug Administration* (FDA), alcuni FANS, di uso frequente nei soggetti con MIA, possono comportare, in seguito all'assunzione anche per brevi periodi di tempo, un aumento del rischio per infarto miocardico e per *ictus cerebri*. Già dal 2001, uno studio della *Cleveland Clinic*⁵⁶ aveva messo in evidenza il problema, che è stato ripreso dalla FDA dopo una revisione di vari studi sull'utilizzo dei FANS. Le disposizioni della FDA sono chiare: le industrie farmaceutiche dovranno modificare le etichette di questi farmaci specificando che "il rischio di infarto o di ictus può verificarsi già nella prima settimana di utilizzo e può aumentare per un uso più prolungato; il rischio appare maggiore a dosaggi elevati". Il documento della FDA spiega anche che non esistono al momento evidenze scientifiche tali da consentire una differenziazione dei rischi tra i differenti FANS.

però un maggiore rischio di sviluppare la malattia per gli individui appartenenti alla stessa famiglia.

A differenza dell'AR, la SA è più comune nell'uomo rispetto alla donna (oltre il 70% dei pazienti è di sesso maschile) e si manifesta in genere in soggetti con età compresa tra 20 e 40 anni. Si ritiene⁵⁴ che possa essere una malattia a trasmissione genica, in quanto è stato scoperto che un gruppo di geni chiamati HLA-B27 è presente nelle persone sane in percentuali molto basse (circa 4%), mentre nei malati arriva fino a valori del 90%. La patogenesi della SA è ancor oggi poco conosciuta, anche se i meccanismi della risposta immuno-mediata, coinvolgenti l'antigene leucocitario umano HLA-B27, gli infiltrati cellulari infiammatori, le citochine ad attività pro-infiammatoria (TNF α e IL-10) e i fattori genetici e ambientali sembrerebbero avere un ruolo chiave. Studi recenti⁵⁵ hanno messo in luce che, oltre alla predisposizione genica, è necessario venire in contatto con fattori ambientali per far sì che si verifichi un'alterazione nella risposta immunitaria, con conseguente produzione di sostanze ad azione infiammatoria, come il *tumor necrosis factor* (TNF α), che comporta l'esordio della malattia: questo spiega anche l'efficacia in terapia dei farmaci anti-TNF.

Spondilite anchilosante e sistema cardiovascolare

Anche nella SA si rileva un rischio maggiore di sviluppare alcune patologie che interessano l'apparato CV. In particolare, è stata segnalata⁵⁰ una maggiore incidenza di insufficienza aortica, spesso non diagnosticata

e dovuta a fibrosi dei lembi valvolari, che può portare all'insufficienza cardiaca. Come nella SSP, anche in alcuni casi di SA, a livello cardiaco, si può sviluppare una fibrosi del tessuto di conduzione, con conseguenti turbe della conduzione e aritmie. Sono rari gli episodi di ischemia cardiaca – angina e infarto – e i casi di *ictus cerebri*; rare sono anche le pericarditi e le TVP.

CONCLUSIONI

Dai molteplici studi emerge un aspetto essenziale: la conoscenza dei meccanismi che sono alla base del danno aterosclerotico precoce nelle patologie reumatiche infiammatorie/autoimmuni non è soltanto di notevole interesse speculativo, ma ha una netta valenza operativa, nella ricerca di soluzioni preventive e terapeutiche che possano favorire una riduzione del pesante impatto che il danno aterosclerotico può determinare nel paziente con patologia reumatica. Per quanto riguarda quindi la stratificazione del rischio cardiovascolare, le principali linee guida e/o raccomandazioni delle società scientifiche internazionali forniscono indicazioni piuttosto generali e non specifiche per i pazienti affetti da MIA. Le metodiche non invasive per la valutazione del danno d'organo subclinico vascolare e cardiaco sembrano avere valore aggiuntivo nell'identificazione dei pazienti con un rischio CV più elevato. È auspicabile che studi futuri, mirati a valutare l'efficacia del trattamento delle malattie infiammatorie croniche, possano includere la valutazione dei biomarcatori di danno cardiovascolare, ma anche la valutazione precoce del danno d'organo subclinico, oltre agli eventi clinici CV.

Bibliografia

- Lombardini F, Palombi G, Vitali C. Aspetti internistici delle malattie reumatiche. *Reumatologia pratica* 2007; 1: 28-36.
- Ciliberti P, Longhi S, Bordoni B, et al. Il cuore nelle collagenopatie e nelle altre malattie autoimmuni sistemiche. *Il cardiologo inform* 2007; 5: 16-24.
- Riganò R. Meccanismi infiammatori ed immunologici nella patogenesi dell'aterosclerosi. In: *Malattie con componenti autoimmuni*. Istituto Superiore di Sanità (Pubblicato il 17-07-2007).
- Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1776-85.
- Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006; 5(5): 331-7.
- Knight JS, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(5): 597-605.
- Bruzzese V. Rheumatoid arthritis prototype of accelerated atherosclerosis. *Italian J Medicine* 2007; 1(3): 65-8.
- Frostegård J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev* 2002; 1(4): 233-7.
- Pereira IA, Borba EF. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2008; 138(37-38): 534-9.
- Frostegård J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med* 2005; 257(6): 485-95.
- Solomon D, Nurmohamed MT, Dixon W. Unresolved questions in rheumatology: motion for debate: the data support evidence-based management recommendations for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65(7): 1675-83.
- Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic diseases, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 399-408.
- Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review; they are at high risk of a vascular event. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(1): 77-95.
- Somers EC, Zhao W, Lewis EE, et al. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One* 2012; 7(5): e37000.
- Boucelma M, Haddoum F, Chaudet H, et al. Cardiovascular risk and lupus disease. *Int Angiol* 2011; 30(1): 18-24.
- McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(1): 130-9.
- Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, et al. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Presse Med* 2014; 43(10 Pt 1): 1034-47.
- Ammirati E, Bozzolo EP, Contri R, et al. Cardiometabolic and immune factors associated with increased common carotid artery intima-media thickness and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(7): 751-9.
- Doria A, Iaccarino I, Sarzi Puttini P, et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 683-6.
- Ferrero A, Marchese T. Malattie infiammatorie sistemiche e rischio cardiovascolare. *Medicinae Doctor* 2015; 2: 34-6.
- Gabriel SE, Crowson CS. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 171-6.
- European League Against Rheumatism (EULAR) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Congress 2013, Presented June 15, 2013.
- Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med* 2013; 64: 249-63.
- Ferraccioli G. Patogenesi dell'artrite reumatoide. *RAMA* 2007; 2: 3-6.
- Bartoloni E, Shoenfeld Y, Gerli R. Inflammatory and autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: two faces of the same coin. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 178-83.
- Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and systemic autoimmune rheumatic disorders: a suggested model of preventive strategy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44: 14-22.
- Kawada T. Prognosis factors for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: multivariate analysis is indispensable. *J Rheumatol* 2013; 40: 337.
- Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular risk in rheumatic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1004-15.
- Naranjo A, Sokka T, Descalzo M, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2): R30.
- Puente A. Non invasive evaluation of silent myocardial ischemia in a group of Mexican patients with rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors. P257 ICNC 12, Madrid 3-5 maggio 2015.
- Brucato A, Brambilla G, Adler Y, et al. Therapy of recurrent acute pericarditis: a rheumatological solution? *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 45-50.
- Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation* 2006; 113: 1622-32.
- Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary. *Eur Heart J* 2004; 25: 587-610.
- Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, et al. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. *J Dermatol* 2011; 38(12): 1125-9.
- Belazerian L. New insight and therapies for teenagers psoriasis. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(4): 419-24.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for Psoriatic Arthritis: development of new criteria for a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 2665-73.
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005; 141(12): 1537-41.
- Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(8): 885-92.
- Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patient with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(2): 326-32.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 2013; 31(3): 433-42.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013; 149(1): 84-91.
- Richard MA, Barnette T, Horreau C, et al. Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidence-based recommendations based on systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(3): 2-11.
- Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology* 2006; 45: iii3-iii4.

44. Van den Hoogen F, Khanna D, Franzen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013 Nov; 72(11): 1747-55.
45. Pigatto E, Peluso D, Zanatta E, et al. Evaluation of right ventricular function performed by 3d-echocardiography in scleroderma patients. *Reumatism* 2014; 66(4): 259-63.
46. Strickland G, Pauling J, Cavill C, Shaddick G, McHugh N. Mortality in systemic sclerosis - a single centre study from the UK. *Clin Rheumatol* 2013; 32(10): 1533-9.
47. Doria A, Favaretto M, Cozzi F, et al. La polimiosite-dermatomiosite. *Giornale di Clinica Medica e Basi Razionali di Terapia* 1991; 1: 37-44.
48. Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, et al. Profilo anticorpale nei pazienti con miosite. *Progressi in Reumatologia* 2000; 2: 93-6.
49. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 1487-91.
50. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3: 1108-18.
51. Tisseverasing A, Bernatsky S, Pineau CA. Arterial events in persons with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatology* 2009; 36(9): 1943-6.
52. Berthelot JM, Glemarec J, Guillot P, et al. New pathogenic hypotheses for spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2002; 69(2): 114-22.
53. Cauli A, Dessole G, Nurchis PP, et al. The role of HLA-B27 molecules in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Reumatism* 2002; 54(3): 266-71.
54. Sieper J, Braun J. New treatment options in ankylosing spondylitis: a role for anti-TNF α therapy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 58-61.
55. Breban M, Mignon E, Claudepierre P, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology* 2002; 41: 1280-5.
56. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286(8): 954-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Francesco Rossetti
 Ospedale di Assisi
 Viale Valentin Muller 1
 06081 Assisi (PG)
 E-mail: franrossetti@libero.it

Da bionde accattivanti a streghe venefiche: il lato oscuro (e sincero) delle sigarette

*From charming blonde to venomous (poisonous) witches:
the dark (and sincere) side of cigarettes and tobacco*

Laura Casalino¹, Sergio Agosti², Raffaele Griffo³, Giacomo Susco⁴, Piero Clavario⁵

¹Specialista in Cardiologia, ASL3 Genovese (GE)

²Specialista in Cardiologia, Ospedale San Giacomo, Novi Ligure (AL)

³Specialista in Cardiologia, ASL3 Genovese (GE)

⁴Specialista in Cardiologia e Medicina dello Sport, ASL 2 Savonese (SV)

⁵SSD Cardiologia Riabilitativa di Genova (GE)

Abstract

Il fumo di tabacco è la prima causa di morte modificabile nel mondo occidentale, ecco perché, in politica sanitaria, la riduzione del numero di fumatori rappresenterebbe l'intervento più *cost-effective* di tutti gli interventi possibili. Alla luce di questi dati, vien da chiedersi come mai si faccia poco o nulla per combattere questa "epidemia".

I motivi per cui ci comportiamo così sono "antichi", così com'è antica la storia del tabacco che, nei secoli, ha avuto una valenza religiosa, medicamentosa, sociale e di abitudine voluttuaria, queste ultime ancora presenti ai giorni nostri. Parallelamente alla diffusione in tutta Europa dell'abitudine al fumo, già dal XVIII secolo, si moltiplicarono e si fecero più pressanti le segnalazioni degli effetti nocivi del tabacco sull'organismo umano.

Purtroppo, ancora a fine Ottocento, la posizione ufficiale della medicina nei confronti del fumo era decisamente paradossale: veniva infatti consigliato l'impiego del fumo di tabacco per la cura dell'asma e della bronchite! Successivamente, se nella prima metà del Novecento vi fu un aumento vertiginoso della produzione e del consumo di tabacco, nella seconda metà del secolo si registrò una crescente presa di coscienza dei danni che esso provoca.

Grazie ai passi avanti fatti dalla ricerca, si è ormai arrivati a definire il tabagismo per quello che veramente è, e cioè una dipendenza da sostanza: la nicotina.

Oggi, i modi per arginare questo fenomeno di portata mondiale e dai risvolti socio-sanitari così disastrosi esistono e sono condensati nei numerosi studi scientifici e linee guida per la disassuefazione da tabacco.

Dal momento che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito il fumo come "uno dei maggiori disastri sanitari nella storia dell'umanità" e ha affermato perentoriamente che "invertire questa epidemia totalmente prevedibile deve essere considerata una priorità per la salute pubblica", noi crediamo che sia dovere della nostra categoria prendere realmente coscienza del problema e, senza aspettare aiuti dall'alto, agire in prima persona, quotidianamente, anche solo dedicando qualche minuto al "fattore di rischio fumo", pronti a tendere una mano a chi chiede un aiuto per smettere.

Parole chiave: tabacco; fumo; sigaretta; malattia coronarica.

Cigarette smoking is the leading preventable cause of death worldwide, thus treating tobacco dependence is one of the most cost-effective actions in health-care.

Although the evidence is consistent, not so much has been done to help smokers to quit.

Probably, the reason of our behaviour is "ancient" as it is ancient the history of tobacco which, over the centuries, changed from having a religious significance, to a medicinal value, social and voluptuary habit, still present to these days.

In parallel to the spread of smoking throughout Europe, already since the 18th century, reports of harmful effects of tobacco on human health multiplied becoming pressing and pressing.

Unfortunately, even in the late 19th century, the official medicine towards smoking was very paradoxical: it was in fact recommended the use of tobacco smoke to cure asthma and bronchitis!

Then, if in the first half of 20th there was a dramatic increase of production of tobacco and its consumption, in the second half of the century, there was a growing awareness of damages it causes. Thanks to progress made by research, we can now define smoking for what it really is, namely a substance addiction: the nicotine.

Today there are many ways to curb this global phenomenon and its disastrous social and health implications and are condensed in numerous scientific studies and guidelines to treat tobacco dependence.

Since when the World Health Organization has defined smoking as “a major health disasters in human history”, and categorically stated that “reverse this entirely predictable epidemic should be considered a priority for public health”, we believe that it is the duty of our class to take aware of the problem and, without waiting help from above, to act in person, every day, even just by dedicating a moment to the “smoking risk factor” ready to give a hand to those who ask for a cessation aid.

Key words: tabacco; smoke; cigarette; coronary artery disease.

INTRODUZIONE

Il fumo di tabacco è, a oggi, la prima causa di morte modificabile nel mondo occidentale, essendo responsabile di circa 5 milioni e mezzo di morti l'anno a causa della sua azione diretta sull'apparato cardiovascolare e cerebrovascolare, polmonare, e su un vasto numero di patologie tumorali¹.

Non a caso, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) nel 2008 definiva il tabacco come uno dei “maggiori disastri sanitari nella storia dell'umanità”, prevedendo che, in mancanza di adeguate politiche socio-sanitarie, le morti tabacco-correlate nel XXI secolo arriveranno a essere un miliardo. È inoltre unanimemente riconosciuto che un intervento atto a ridurre il numero di fumatori rappresenterebbe l'intervento più *cost-effective* di tutti gli interventi possibili in politica sanitaria².

Alla luce di questi dati, sanitari e non, ormai noti a tutti, vien da chiedersi come mai non si faccia quasi niente per combattere questa “epidemia”. Non ci stiamo riferendo solo a leggi o interventi della pubblica amministrazione, che purtroppo è spesso in ritardo; per provare a risolvere il problema dobbiamo, noi medici in primo luogo, fare un esame di coscienza e cercare di capire perché nelle nostre visite, spesso molto approfondite, dimentichiamo talvolta anche solo di chiedere se il paziente fuma, e ancor più spesso alla risposta affermativa non abbiamo una soluzione da offrire e contrapporre.

I motivi per cui ci comportiamo così ci sono, sono profondi e “antichi”, così com'è antica la storia del tabacco che, nei secoli, è passato dall'essere considerato “cibo degli Dei” a nemico numero uno della salute pubblica.

In particolare, in questo articolo, ci soffermeremo sui motivi storico-culturali che hanno radicato il fumo di

tabacco nella nostra società come “abitudine” e su quelli neurobiochimici, un po' meno noti, che governano la dipendenza del nostro sistema nervoso dalla nicotina.

RADICI STORICHE

Per l'Europa, la storia del tabacco ha inizio con la scoperta dell'America nell'ottobre del 1492. In realtà la conoscenza e l'utilizzo del tabacco nelle civiltà pre-colombiane sono antichissimi: presso i Maya e gli Aztechi, già nel 500-1000 a.C., i sacerdoti all'inizio delle cerimonie religiose usavano soffiare il fumo verso il sole e i punti cardinali. A confermare queste teorie sull'utilizzo “religioso” del fumo di tabacco sono stati alcuni ritrovamenti archeologici, come la bellissima statua del “principe dei fiori”, divinità sul cui corpo sono riprodotti molti fiori di piante medicinali tra cui anche il fiore del tabacco (figura 1).

Il tabacco, assunto in quantità e con modalità adeguate, induceva inoltre un'alterazione dello stato psicomotorio, permettendo ai sacerdoti di accedere a uno stato di *trance* utile per entrare in contatto con le divinità e ai guerrieri, prima di una battaglia, di aumentare le loro capacità di combattimento.

Tra il 470 e il 630 d.C. le tribù Maya iniziarono a separarsi ed espandersi verso nord e verso sud e con loro anche le foglie di tabacco e la pratica di fumarle. I Maya erano soliti arrotolare le foglie di tabacco e legarle a formare una sorta di antenato del sigaro, ma in realtà con il diffondersi dell'abitudine al fumo in tutto il continente americano si diversificarono le modalità di utilizzo: inalandolo attraverso tubi a Y introdotti nelle narici chiamati *tobaco*, masticandolo o ancora fumandolo con strumenti come la pipa fatta con la sacra pietra rossa (chiamata *calumet* dai primi mercanti francesi) degli Indiani del nord America.



Figura 1 - Xochipilli. Il "principe dei fiori", divinità Maya sul cui corpo sono rappresentati i fiori di tutte le piante più importanti per la civiltà pre-colombiana. Sulla coscia destra si può riconoscere il fiore della *Nicotiana Tabacum*.

Bartolomé de Las Casas narra, nel suo giornale di bordo del primo viaggio di Cristoforo Colombo, che quando approdarono sulla spiaggia dell'isola che venne ribattezzata San Salvador, indigeni nudi si fecero loro incontro offrendo anche "foglie essiccate che emanano un forte odore".

Rodrigo de Jerez e Luis de Torres furono, probabilmente, i primi due europei a veder fumare degli indigeni e, in particolare, de Torres divenne anche un provetto fumatore e importò questa abitudine nel suo Paese, la Spagna, dove, a causa di questo comportamento considerato "satanico", venne imprigionato per lungo tempo dalla Santa Inquisizione.

La moda di fumare il tabacco si diffuse molto rapidamente in Europa già nei primi decenni dopo

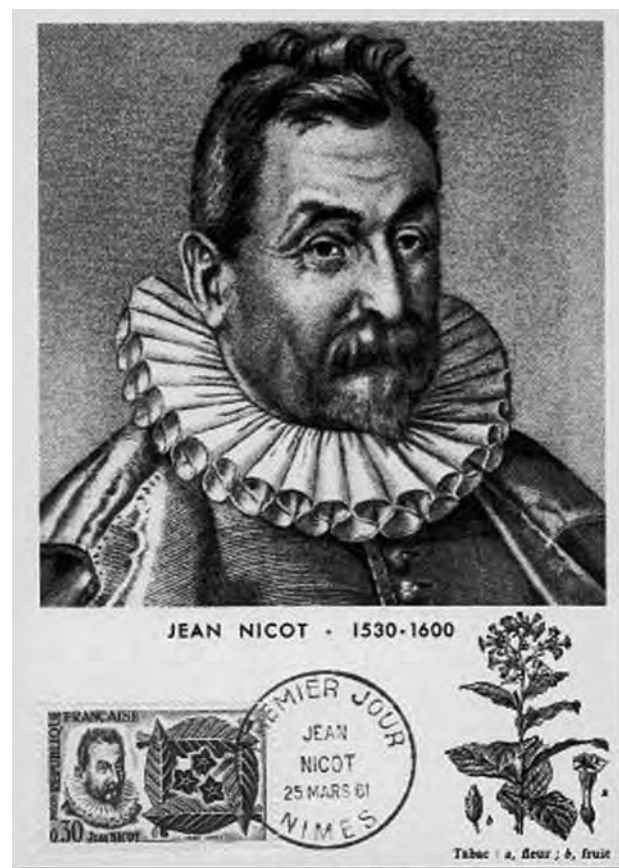


Figura 2 - Jean Nicot, ambasciatore francese in Portogallo. A lui si deve il nome della nicotina, anche se il primo a portare i semi della pianta in Europa fu il frate francescano André Thevet.

la scoperta dell'America, tanto da spingere Spagna e Portogallo a coltivare *Nicotina Tabacum* e *Rustica* a Santo Domingo, Cuba e in Brasile.

Ufficialmente il tabacco risulta coltivato in Europa, per la prima volta, nel 1558 nel giardino reale di Lisbona.

Due anni più tardi l'ambasciatore di Francia in Portogallo, Jean Nicot (figura 2), spedì alla regina francese, Caterina de' Medici, dei semi di tabacco, vantandone le proprietà curative per l'emicrania, l'ulcera, l'asma e altre numerose malattie. La regina fu così soddisfatta da imporre che da quel momento, in Francia, fosse chiamata *erba regina*. Dalla Francia la diffusione della pianta a scopo ornamentale e curativo fu rapida, in Italia (*erba di Santa Croce*, *erba santa* o *erba*

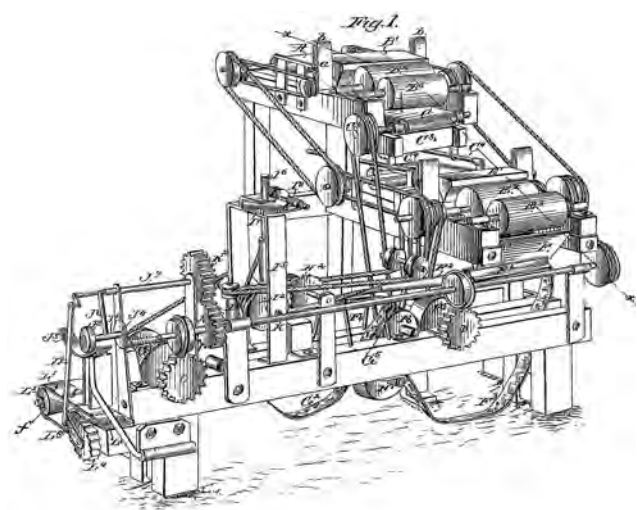


Figura 3 - La prima macchina per la produzione industriale delle sigarette. La progettò e brevettò il ventunenne James Bonsack; era in grado di confezionare duecento sigarette al minuto.

tornabuona) e in tutta Europa. Negli stessi anni, nel libro del naturalista Liebault la pianta fu definita con il termine *Nicotiana* al fine di rendere omaggio a colui che l'aveva introdotta in Francia. Tale denominazione venne ripresa e ufficializzata da Linneo ben due secoli dopo e perdura a tutt'oggi.

Se nel 1500 il tabacco veniva venduto dietro "prescrizione medica", a riprova dell'utilizzo prevalentemente "medicamentoso", durante il 1600 l'uso del tabacco si andò affermando come abitudine voluttuaria. Aumentò esponenzialmente la richiesta e di conseguenza la produzione di tabacco e in questo secolo fu anche fondata la prima compagnia di tabacco al mondo: la Tabacalera.

Contemporaneamente, però, uscirono anche i primi studi che avanzavano sospetti sulla tossicità del fumo per l'organismo umano. Lo stesso re d'Inghilterra, Giacomo I, scrisse un libricolo, dove si annoveravano tutti i danni e le conseguenze riscontrate negli organi dei fumatori. Non solo, allo scopo di contrastarne la diffusione, applicò per primo una tassa sul tabacco e due decenni dopo istituì un vero monopolio reale del tabacco.

Anche altri governi tentarono in questi anni di contrastare il consumo del tabacco (lo Stato Pontificio, la Russia e perfino il Giappone e la Cina) infliggendo pene durissime a chi fosse scoperto a fumare.

Purtroppo la grande peste bubbonica di fine Seicento riportò in auge l'utilizzo del tabacco, ritenuto un valido mezzo di prevenzione.

Nel 1700, un vero *gentleman* doveva essere capace di "fiutare tabacco". Per capire la diffusione dell'abitudine di fiutare tabacco ci basti pensare che la *foveola radialis* venne altresì denominata "tabacchiera anatomica" proprio dall'abitudine di sistemare in questo lembo cutaneo la polvere di tabacco.

Nel XIX secolo divenne molto di moda fumare il sigaro. In Italia, in particolare, esistevano diverse manifatture che producevano vari tipi di sigari. I più richiesti erano i Virginia, i Toscani e i Napoletani. Si racconta che nel 1815 un improvviso temporale bagnò un carico di tabacco Kentucky ammassato in un cortile di Firenze e il tabacco andò incontro a fermentazione ammoniacale. Per non perdere il prezioso carico si utilizzò ugualmente il "tabacco avariato" e, inaspettatamente, il gusto di questo sigaro toscano ottenne un successo tale da farne continuare la produzione in una nuova manifattura creata appositamente.

L'Ottocento è anche il secolo che vide la nascita della sigaretta. Storicamente si ritiene che nel 1832 i soldati musulmani di Ibrahim Pascià, durante l'assedio di San Giovanni d'Acari, cominciarono a infilare un po' di tabacco nei cilindretti di carta dove conservavano la polvere da sparo e ad accenderli. Questa innovazione si diffuse anche tra le fila dei soldati nemici, gli Ottomani, che nella successiva guerra di Crimea insegnarono agli alleati (soldati di Francia, Gran Bretagna e Regno di Sardegna) a fumare "come turchi".

Ma il vero boom delle sigarette si avrà a partire da fine Ottocento grazie all'invenzione da parte di James Bonsack della macchina per la produzione industriale, capace di confezionare duecento sigarette al minuto (figura 3).

Il successo e la diffusione del fumo di tabacco furono talmente rapidi che già nel 1868 venne fondata l'Associazione francese contro l'abuso di tabacco!

Parallelamente alla diffusione in tutta Europa dell'abitudine al fumo, si moltiplicarono e si fecero più pressanti le segnalazioni, da parte di medici e studiosi, degli effetti nocivi del tabacco sull'organismo umano. Nel 1761 il medico John Hill pubblicò a Londra

“Avvertimenti contro lo smodato uso di fiutare”; il dottor Percival Pott ipotizzò per primo una relazione tra carcinoma dello scroto ed esposizione alla fuliggine e negli anni successivi vennero inoltre riportati i primi casi di cancro del labbro in fumatori di pipa. Nel 1828 venne isolato l’alcaloide del tabacco in forma pura da Ludwig Reimann e Wilhelm Posselt. I due studenti chiamarono l’alcaloide nicotina e tracciandone un profilo farmacologico lo definirono “un pericoloso veleno in grado di distruggere d’un tratto la vita”.

Purtroppo, nonostante le numerose pubblicazioni sugli effetti nocivi del tabacco sia sugli addetti ai lavori sia sui fumatori, la posizione ufficiale della medicina nei confronti del fumo a fine Ottocento è ben rappresentata da quanto scritto a proposito del tabacco nella prima edizione dell’illustre Merck’s Manual³, in cui veniva consigliato l’impiego del fumo di tabacco per la cura dell’asma e della bronchite!

Nel Novecento, rispetto all’uso del tabacco, si sono registrati due atteggiamenti contrastanti. Nella prima metà del secolo vi fu un aumento vertiginoso del consumo di tabacco (la produzione americana passò da 18 miliardi nel 1914 a 47 miliardi nel 1918), mentre nella seconda metà, al contrario, si registrò una crescente presa di coscienza dei danni provocati all’uomo dal tabacco, con la diffusione nell’opinione pubblica della consapevolezza che l’uso di tabacco non è un semplice piacere, ma una dipendenza nociva per la salute.

Secondo lo storico Robert Soliel, i due eventi responsabili della vertiginosa crescita del consumo di tabacco nella prima metà del secolo furono la guerra e la pubblicità.

Ai soldati venivano offerte le sigarette gratis: il loro effetto narcotico era considerato utile per combattere la solitudine al fronte. Il generale americano John Pershing chiese tonnellate di sigarette: “Cose serve per vincere una guerra? Tanto tabacco quanti proiettili”.

La disastrosa conseguenza fu che un’intera generazione tornò dalla guerra con l’abitudine di fumare sigarette e coloro che si erano convertiti al fumo da soldati rimasero dei buoni clienti anche dopo la guerra.

Nel frattempo, per la promozione delle sigarette venivano spese somme colossali e la pubblicità esaltava l’uso del tabacco per mantenersi snelli, aumentare le



Figura 4 - Locandina pubblicitaria degli anni Quaranta-Cinquanta del secolo scorso, dove si esaltava il consumo di sigarette sia per prevenire tosse e infezioni alle vie aeree superiori sia per mantenersi più in forma.

prestazioni atletiche e mantenere sana e disinfettata la cosiddetta T-zone (bocca e gola) (figura 4).

In questi anni anche il pubblico femminile si avvicinò alle sigarette, favorito da film che esaltavano sofisticate dive fumatrici, come Marlene Dietrich, e dalla produzione di sigarette pensate esclusivamente per le donne.

Quando scoppiò la Seconda guerra mondiale, i soldati ebbero nuovamente sigarette gratis. Nell’Europa post-bellica, le sigarette sostituirono la valuta nel mercato nero: i soldati americani di stanza in Europa pagavano con esse tutto, dalle scarpe alle ragazze.

Sin dagli inizi del secolo era ormai noto che fumare induceva dipendenza. Illustri scienziati come Thomas Alva Edison scrivevano che le sigarette “attraverso l’acroleina emessa dall’involucro di carta che brucia produceva una rapida degenerazione delle cellule cerebrali”; altri medici, come il dottor Alton Ochsner, segnalavano il preoccupante ed esponenziale incremento di casi di cancro al polmone nei reduci dal fronte (fino ad allora era stata una patologia rara).

"I'm going to grow a hundred years old!"

...and possibly she may—for the amazing strides of medical science have added years to life expectancy

It's a fact—a warm, wonderful fact—that this five-year-old child, or your own child, has a life expectancy almost a whole decade longer than was her mother's, and a good 15 to 20 years longer than that of her grandmother. Not only the expectation of a longer life, but of a life by far healthier. Thank medical science for that. Thank your doctor and thousands like him...telling truthfully...that you and yours may enjoy a longer, better life.



According to a recent Nationwide survey:

More Doctors smoke Camels than any other cigarette!

NOT ONE but three outstanding independent research organizations conducted this survey. And they asked not just a few thousand, but 113,597, doctors from coast to coast to name the cigarette they themselves preferred to smoke.

Answers came in by the thousands...from general physicians, diagnosticians, surgeons, nose and throat specialists too. The most-named brand was Camel.

If you are not now smoking Camels, try them. Let your "T-Zone" tell you (see right).

R.J. REYNOLDS TOBACCO CO., Winston-Salem, N.C.



THE "T-ZONE" TEST WILL TELL YOU

The "T-Zone"—T for taste and T for throat—is your own growing ground in any cigarette. Only your taste and throat can decide which cigarette tastes best to you...how it affects your throat.



Figura 5 - Locandina di una nota marca di sigarette, dove il medico veniva utilizzato come importante veicolo pubblicitario.

Negli Stati Uniti furono registrati 371 casi di cancro polmonare nel 1914, che salirono a 2.357 nel 1930 e a 7.121 nel 1940. Nonostante tali numeri preoccupanti, la scienza rimase inizialmente indecisa e incerta.

Testimonianza di questa posizione ambivalente sono le numerose pubblicità di sigarette su importanti riviste scientifiche come JAMA e il New York State Journal of Medicine. Gli stessi medici, per lo più forti fumatori, venivano utilizzati come veicoli pubblicitari: la RJR pubblicizzò per anni le sue sigarette asserendo che secondo un sondaggio le sigarette più amate e fumate dalla classe medica erano le Camels⁴ (figura 5).

È davvero desolante pensare che, solo nel 1952, la Lorillard lanciò le sue sigarette Kent con filtro in micronite proprio dalle pagine di JAMA. Purtroppo la micronite, materiale pubblicizzato come completamente innocuo e puro, altro non era che asbesto! E

ALL OVER AMERICA...

MORE SCIENTISTS AND EDUCATORS SMOKE KENT with the MICRONITE FILTER than any other cigarette!



For good smoking taste, it makes good sense to smoke KENT

REGULAR SIZE KING SIZE OR CRUSH PROOF BOX

Figura 6 - Locandina pubblicitaria delle famigerate Kent con filtro in micronite. La micronite, pubblicizzata come materiale innocuo e puro, altro non era che asbesto; la multinazionale che produceva queste sigarette si guardò bene dal rivelare tale segreto e ritirò le sigarette dal commercio solo dopo averne vendute quattro miliardi!

ancora più desolante è sapere che la ditta, pur essendo a conoscenza della cancerogenicità dell'asbesto e pur sapendo che questo passava dal filtro ai polmoni del fumatore, lo tolse dal commercio solo due anni dopo, cioè quattro miliardi di sigarette dopo (figura 6)!

Dagli anni Sessanta a oggi, grazie ai numerosi studi scientifici e alla diffusione di documenti segreti interni delle multinazionali, la storia della tabaccologia è stata segnata da una sempre maggior presa di coscienza del fatto che il fumo di sigaretta sia una dipendenza nociva per la salute dell'uomo in maniera diretta e indiretta (fumo passivo).

Questa presa di coscienza si è tradotta a livello sociale in numerose cause legali contro le multinazionali del tabacco, la nascita d'iniziative mediche e commerciali per aiutare le persone che vogliono uscire da questa dipendenza e una nuova legislazione, in

tutto il mondo occidentale, che ha determinato evidenti cambiamenti di comportamento: non si fuma più nei locali pubblici, nei negozi, nei cinema eccetera.

Sebbene la percentuale di fumatori, maschi e femmine, sia in (seppur minima) lenta riduzione e la pubblicità delle sigarette sia ormai bandita, a livello mondiale la situazione è ben diversa: sia la produzione sia il consumo di tabacco sono in forte aumento perché la lieve riduzione nel mondo occidentale è più che compensata dal forte aumento nei Paesi in via di sviluppo; si calcola che da sola la Cindia (Cina e India) esprima quasi la metà di tutti i fumatori del pianeta⁵.

Secondo l'OMS, applicando l'andamento dell'epidemia del fumo che si è avuto nei Paesi occidentali a quelli emergenti di oggi, si può calcolare che il fumo ucciderà un numero crescente di individui passando dai 5,4 milioni di morti all'anno di oggi ai 10 milioni nel 2030; di essi, oltre l'80% interesserà i Paesi in via di sviluppo².

NEUROBIOCHIMICA DELLA DIPENDENZA

Il fumo di tabacco è stato considerato per troppo tempo un vizio, quindi un comportamento "moralmente" negativo. Finalmente negli ultimi anni, grazie anche ai passi avanti fatti dalla ricerca, si è arrivati a definire il tabagismo per quello che veramente è, e cioè una dipendenza da sostanza, e in particolare dalla nicotina.

Secondo l'OMS la dipendenza da nicotina viene definita in base a tre criteri: il tentativo fallito di smettere di fumare, la difficoltà nel "controllare" la sostanza e la comparsa di sintomi d'astinenza alla sospensione dell'assunzione.

In effetti, conducendo un'anamnesi "tabaccologica", nella maggior parte dei casi, emerge che il paziente ha tentato più volte di smettere di fumare senza riuscirci, ha tentato più volte di gestire l'uso della sostanza riducendo inizialmente il numero di sigarette salvo poi dover tornare alle solite "abitudini", e ha sperimentato, dopo l'astensione dal fumo per almeno alcune ore, uno dei numerosissimi sintomi d'astinenza che

vanno dall'umore depresso all'ansia, dall'irritabilità all'insonnia, dalla difficoltà di concentrazione al *craving* vero e proprio.

Dagli anni Sessanta in avanti, importanti studi di farmacologia hanno messo in evidenza come la via comune di tutte le dipendenze (cocaina, anfetamine, nicotina eccetera) sia rappresentata da una massiccia liberazione di dopamina a livello centrale. Anche la nicotina, legandosi ai recettori colinergici $\alpha 4\beta 2$ (meglio conosciuti come recettori nicotinici), determina un'importante liberazione di dopamina a livello dell'area tegmentale ventrale (VTA) con attivazione dei "circuiti di gratificazione". Tali circuiti sono gli stessi che garantiscono la sopravvivenza della specie, sono cioè i circuiti che ci spingono e ci gratificano nella ricerca del cibo, nell'attività sessuale e nella cura della prole. Non bisogna inoltre dimenticare che i recettori nicotinici sono "sparsi" in tutto il nostro organismo: la nicotina, quindi, ha un'azione di stimolo anche in periferia.

Ciò spiega perché i sintomi d'astinenza da tabacco siano così variegati e comprendano non solo sintomi centrali (*craving*, difficoltà di concentrazione, disturbi del sonno eccetera), ma anche sintomi periferici, come dolori osteomuscolari, cervicobrachialgia, disestesie, reflusso gastroesofageo, nicturia eccetera.

Il meccanismo per cui si diviene dipendenti dalla nicotina sta nella capacità di questa sostanza di rinforzare il comportamento di assunzione. Il rinforzo positivo induce a ripetere il comportamento in cerca della gratificazione al raggiungimento della sostanza. Maggiore è la capacità di indurre rinforzo positivo, più velocemente insorgerà la dipendenza.

I modelli sperimentali-animale di autosomministrazione di sostanze d'abuso hanno dimostrato come la nicotina e la cocaina abbiano la stessa capacità di rinforzo, cioè, secondo quanto spiegato, la stessa capacità di indurre dipendenza⁶.

Inoltre, non dobbiamo dimenticare che la nicotina, all'interno di una sigaretta, rappresenta solo lo 0,27% di tutti i componenti; numerosi studi stanno accertando la possibilità che altri componenti del fumo di tabacco, diversi dalla nicotina, siano coinvolti nell'abitudine al fumo: è perciò più corretto parlare di "dipendenza da tabacco" piuttosto che di dipendenza da nicotina.

Tabella 1 - Morti attribuibili al fumo/morti totali (in migliaia) in Italia (dati rielaborati da Peto⁷)

Malattie	Età (aa)	Maschi		Femmine	
		35-69	70+	35-69	70+
Tumoriali		22/43 (50%)	14/41 (34%)	1,2/25 (5%)	1,7/34 (5%)
Cardio-cerebrovascolari		10/31 (32%)	9,0/77 (12%)	0,8/14 (6%)	2,4/112 (2%)
Respiratorie		2,8/4,4 (64%)	8,9/17 (52%)	0,3/1,5 (20%)	2,4/12 (20%)
Altre		3,5/34 (15%)	2,6/30 (9%)	0,4/13 (3%)	0,8/45 (2%)
Totale		38/102 (37%)	35/166 (21%)	2,7/53 (5%)	7,4/203 (4%)

ESISTE UNA CURA? I PERCORSI TERAPEUTICI

È oggi indiscutibilmente accertata una relazione di causalità fra abitudine al fumo e numerose patologie, in primo luogo neoplastiche, cardiovascolari e cerebrovascolari (tabella 1 e figura 7)⁷⁻⁸.

Esiste un modo per arginare questo fenomeno di portata mondiale e dai risvolti sociosanitari così disastrosi?

La risposta è fortunatamente affermativa. Da quando negli anni Ottanta-Novanta è stato definitivamente squarciato il velo che nascondeva molte verità sul fumo di tabacco, la ricerca (farmacologica e non) ha fatto numerosi passi avanti. Nella fattispecie, negli ultimi anni, sono state pubblicate linee guida e studi scientifici finalizzati a combattere la dipendenza da tabacco e offrire una soluzione ai pazienti che vogliono smettere di fumare. La percentuale di fumatori che smettono da soli è molto bassa, si attesta, infatti, tra il 3 e il 5%. Nei centri specializzati (Centri Antitabacco), al contrario, la percentuale dei fumatori che riescono a liberarsi dalla dipendenza sale in maniera significativa al 50-60%⁹.

I capisaldi della terapia per la disassuefazione sono il trattamento farmacologico e la terapia comportamentale: la loro azione sinergica garantisce il risultato migliore¹⁰.

Numerosi sono i presidi farmacologici a disposizione per combattere la sindrome d'astinenza: essi si dividono in trattamenti di "prima scelta" e trattamenti di "seconda scelta". Tra i trattamenti di prima scelta

troviamo la vareniclina (a dosaggio pieno, 1 mg bid), la terapia sostitutiva nicotinic "combinata" e il bupropione. Tra i trattamenti farmacologici di seconda scelta sono inclusi la clonidina, la nortriptilina e la terapia sostitutiva nicotinic singola.

La vareniclina, a oggi, è la terapia farmacologica più efficace nella disassuefazione da tabacco (*odd ratio* 3,1 *versus* placebo). È una molecola di sintesi ad alta affinità per i recettori nicotinici e a lunga emivita. Tali caratteristiche farmacologiche permettono un dosaggio e una titolazione standard per tutti i pazienti¹¹.

L'alta affinità della vareniclina per il recettore nicotinic fa sì che, anche in presenza di nicotina, la molecola si sostituisca a livello recettoriale, rendendo, di fatto, inerte la nicotina circolante. La vareniclina è, inoltre, dotata di un'attività intrinseca: considerando 100 la stimolazione della nicotina sul recettore, la vareniclina lo stimola al 50-60% evitando quindi la crisi d'astinenza scatenata dai recettori scarichi e contemporaneamente evitandone l'iperespressione indotta invece dalla stimolazione nicotinic.

Qualsiasi terapia farmacologica si utilizzi, è raccomandato proseguirla per almeno tre mesi, che è il tempo minimo sufficiente per disintossicare i recettori dalla nicotina.

Anche la terapia comportamentale (*counselling*) si è dimostrata efficace nella disassuefazione dal fumo di tabacco. In particolare, si è dimostrata una relazione diretta tra il tempo dedicato al *counselling* e i tassi di cessazione. Dal momento che il tempo che possiamo dedicare ai pazienti non è illimitato, le linee guida suggeriscono che per effettuare un

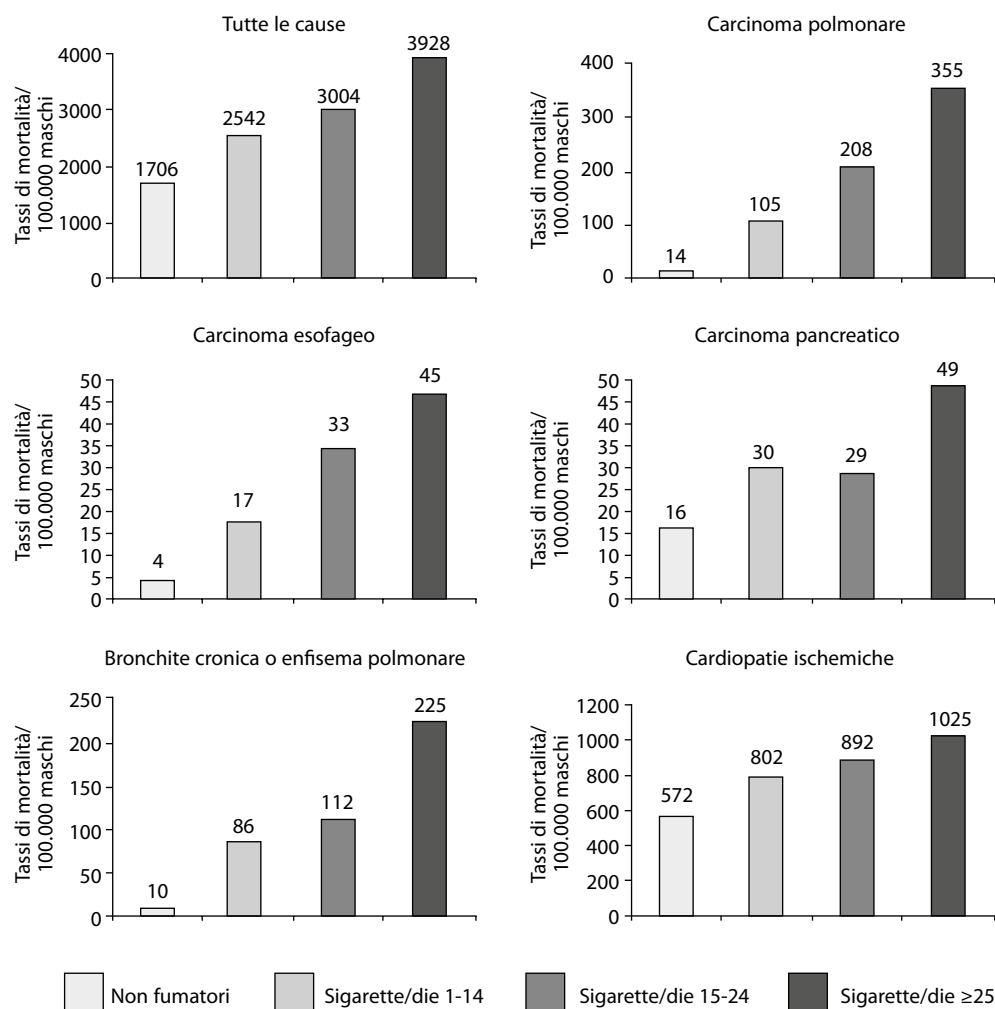


Figura 7 - Mortalità globale per cause selezionate in relazione alle abitudini al fumo nei maschi. Dati dallo studio prospettico dei medici inglesi (Doll et al. 1994⁸).

counselling efficace si dovrebbero eseguire almeno sette sessioni di 20-30 minuti per almeno due/otto settimane¹².

CONCLUSIONI

Quanto finora esposto porta inevitabilmente a alcune considerazioni. Innanzitutto, l'abitudine al fumo ha radici socioculturali quantomeno secolari; introdotta nel Cinquecento come pianta medicamentosa, il tabacco si è poi trasformato prevalentemente in pianta voluttuosa, non perdendo però completamente alcuni suoi aspetti "terapeutici" che fino agli anni Cinquanta del secolo scorso venivano sponsorizzati

nelle pubblicità, ma anche citati in importanti manuali di terapia medica.

La pubblicità, nel XIX secolo, ha poi affiancato alla sigaretta immagini di donne e uomini famosi, affascinanti e vincenti, suggellando così l'idea che fumare sia un innocuo e accattivante piacere della vita.

La triste realtà, che negli ultimi decenni è faticosamente emersa, è ben altra; come anticipato nell'introduzione, l'OMS non ha esitato a definire il fumo come "uno dei maggiori disastri sanitari nella storia dell'umanità" e ad affermare che "invertire questa epidemia totalmente prevedibile deve essere considerata una priorità per la salute pubblica".

Ma a fronte di questi appelli e grida d'allarme che vengono lanciati, qual è la situazione reale in Italia?

Pochi Centri Antitabacco, che funzionano bene, si ergono come cattedrali nel deserto del territorio italiano. Allora per invertire la rotta, specialmente in questo periodo storico di ristrettezze economiche, dobbiamo partire dal basso.

Dimentichiamoci di finanziamenti, potenziamenti e aperture di nuovi centri per la disassuefazione e partiamo da chi, come noi cardiologi ambulatoriali o come i medici di medicina generale, svolge ogni giorno il lavoro sul territorio.

Facciamo in modo che, nell'anamnesi, il tabagismo non figuri come la cenerentola dei fattori di rischio cardiovascolare. Chiediamo sempre se il paziente fuma e annotiamolo nel referto, e a quel punto, facciamo uno sforzo e cerchiamo di vedere in quel fumatore non un vizioso o peggio uno sciocco, che a dispetto dei suoi *by-pass* continua a fumare, ma un dipendente dalla nicotina che non riesce a liberarsi dal fumo non per indolenza, ignoranza o mancanza di "forza di volontà".

Dobbiamo, insomma, non ignorare il problema, ma al contrario esser pronti a tendere la mano a chi chiede aiuto. Come si è visto, gli strumenti (farmacologici e non), anche adattandoli alle nostre possibilità, ci sono e sono molti.

Ecco quindi che proprio dalla base, dai nostri ambulatori territoriali, potrà partire una vera e tangibile azione per la risoluzione di un problema sanitario che, nonostante sia così vasto e devastante, viene regolarmente sottostimato e "risolto" in periodici annunci di invito all'azione che rimangono inascoltati, proprio come in un deserto.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention. Perspectives in disease prevention and health promotion smoking-attributable mortality and years of potential life lost, 1984. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46: 444-51.
2. WHO's report- Report on the global tobacco epidemic. The MPOWER package. WHO, 2008.
3. Cittadini S, Sartarelli E. Breve storia del fumo di tabacco, 2011.
4. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. BMJ 1954; 1(4877): 1451-5.
5. Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackay J. The tobacco atlas 3rd Ed. American Cancer Society 2009.
6. Molecular mechanisms of the positive reinforcing effect of nicotine. Merlo Pich E, Chiamulera C, Carboni L. Behav Pharmacol 1999; 10(6-7): 587-96. Review
7. Peto R, Lopez Ad, Boreham J, Thun M, Heath C Jr: Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Oxford: Oxford University Press, 1994.
8. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. Br Med J 1994; 309: 901-11.
9. Hughes JR. An update algorithm for choosing among smoking cessation treatments. J Subst Abuse Treat 2013; 45(2): 215-21.
10. Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. JAMA 2012; 308(15): 1573-80.
11. Rigotti N, Pipe A, Benowitz N, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. Circulation 2010; 121: 221-9.
12. Smith SS, Beckley T, Fiore MC. Health care provider use of guideline-based smoking cessation interventions: results from the 2003 Wisconsin Tobacco Survey. WMIJ 2005; 104(4): 28-31.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Laura Casalino
ASL 3 Genovese
Ambulatorio di Cardiologia
Via Bianchi 1
16036 Recco (GE)
Tel.: 347 5377515
E-mail: laura.casalino@alice.it

Olio d'oliva, infiammazione e sindrome metabolica

Olive oil, inflammation, and metabolic syndrome

Roberto Salvia¹, Simona D'Amore²

¹Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

²IRCCS Oncologico "Giovanni Paolo II", Bari

Abstract

Numerosi studi epidemiologici e sperimentali hanno evidenziato gli effetti benefici del consumo dell'olio d'oliva nella prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolari e, in particolare, nel miglioramento del profilo lipidico, dell'ossidazione dei fosfolipidi e del colesterolo LDL, dell'aggregazione piastrinica, della pressione arteriosa, dell'insulino-resistenza e dell'infiammazione. In studi sperimentali, l'olio d'oliva ha inoltre mostrato proprietà anti-tumorali. Gli effetti dell'olio d'oliva sono stati inizialmente attribuiti all'elevata concentrazione di acidi grassi monoinsaturi in esso presenti; studi successivi hanno dimostrato le potenzialità terapeutiche degli altri componenti biologicamente attivi dell'olio, tra cui i polifenoli. Questi ultimi hanno, infatti, dimostrato peculiari proprietà antinfiammatorie e antiaterosclerotiche mediante la riduzione del danno ossidativo indotto dai lipidi, della disfunzione endoteliale, dello stato pro-trombotico e pro-infiammatorio. La presente rassegna illustra le proprietà salutistiche dell'olio d'oliva e dei suoi fattori nutrizionali, con particolare attenzione al suo ruolo chiave nella prevenzione della malattia cardiovascolare.

Parole chiave: olio d'oliva; dislipidemia; obesità; sindrome metabolica; rischio cardiovascolare.

Many studies have shown the beneficial effects of the olive oil consumption in the prevention of cardiovascular disease risk factors, and particularly in relation to the lipid profile, the oxidation of phospholipids and LDL cholesterol, platelet aggregation, blood pressure, insulin-resistance, and inflammation. In experimental studies olive oil has also shown anti-cancer properties. The effects of olive oil were initially attributed to the high levels of monounsaturated fatty acids; subsequent studies have also demonstrated the therapeutic potential of other biologically active components of olive oil like polyphenols. Human studies have shown the anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of polyphenols through the improvement of endothelial dysfunction, pro-thrombotic and pro-inflammatory status and the reduction of oxidative damage. This review summarizes the beneficial effects of olive oil and its nutritional components with a focus on its key role in the prevention of the cardiovascular disease.

Key words: olive oil; dyslipidemia; obesity; metabolic syndrome; cardiovascular risk.

OLIO D'OLIVA E DIETA MEDITERRANEA

Numerosi studi hanno dimostrato come una corretta alimentazione sia in grado di avere un'azione benefica sulla sindrome metabolica (SM) e sulle patologie cardiovascolari. La restrizione calorica (20-60%) si associa a una maggior longevità nei modelli animali e questo perché l'eccesso calorico induce un accumulo di radicali liberi, stress ossidativo, infiammazione cronica, tutti meccanismi alla base del processo di

aging¹. Non vi è accordo in letteratura sulla definizione di dieta "ideale" e su quali siano le abitudini alimentari dannose: in passato l'assunzione di lipidi è stata demonizzata in quanto, se assunti in eccesso, i lipidi inducono dislipidemia, lipoperossidazione e accumulo di radicali liberi². Recenti studi hanno altresì dimostrato che il danno non è correlato al contenuto totale di grassi, ma alla composizione degli stessi: gli oli vegetali e del pesce, che contengono acidi grassi insaturi, dimostrano effetti benefici, mentre le margarine solide (contenenti acidi grassi *trans*) inducono

sovrappeso, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e una riduzione del colesterolo HDL, con conseguente incremento del rischio cardiovascolare (RCV)².

La dieta mediterranea, caratterizzata da un equilibrato apporto di grassi alimentari, con prevalenza di quelli vegetali (principalmente insaturi), rispetto a quelli di origine animale (principalmente saturi), e da una adeguata assunzione di agenti antiossidanti, si associa a una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari³, di morbidità e mortalità globale⁴, di neoplasie e di patologie neurodegenerative (malattia di Parkinson e di Alzheimer)⁵⁻⁶.

Uno dei principali componenti della dieta mediterranea è l'olio extravergine di oliva. L'olio extravergine di oliva, dotato di note proprietà nutrizionali e chimico-fisiche, rappresenta la fonte principale di grassi nella dieta mediterranea tradizionale. L'olio di oliva è un alimento funzionale costituito da un 99% di grassi (lipidi), e da costituenti minori presenti in modeste quantità, variabili dallo 0,5% al 2%, che conferiscono caratteristiche chimiche esclusive. La quasi totalità dei lipidi è composta di trigliceridi e, in percentuale inferiore, da monogliceridi e digliceridi. Circa l'85% degli acidi grassi presenti nell'olio extravergine d'oliva è caratterizzato da acidi grassi insaturi. Tra questi l'acido oleico, acido grasso monoinsaturo, è quello predominante (70-80% dei grassi totali), l'acido linoleico (omega 6), acido grasso polinsaturo, è presente in una percentuale compresa tra il 4 e il 12%. Gli acidi grassi saturi sono presenti in quantità minori: l'acido palmitico dal 7 al 15% e l'acido stearico dal 2 al 6%. I componenti minori sono sostanze che conferiscono all'olio di oliva proprietà organolettiche, quali profumo, odore e gusto, e proprietà antiossidanti, che ne caratterizzano stabilità, conservabilità e qualità salutistica e terapeutica.

I componenti minori dell'olio extravergine di oliva sono rappresentati da: idrocarburi (che costituiscono il 30-40%, e sono rappresentati prevalentemente dallo squalene, intermedio della sintesi del colesterolo, e in quantità inferiore dal β -carotene); cere (normalmente presenti in minime quantità, raggiungono elevati valori negli oli di sansa); alcoli (presenti in minime quantità, sono rappresentati dagli alcoli alifatici e terpenici);

steroli (presenti in elevata quantità, sono composti simili al colesterolo sintetizzati dallo squalene e sono rappresentati soprattutto dal β -sitosterolo, 94-97%, e, in quantità minore, dal campesterolo e stigmasterolo); pigmenti colorati (carotenoidi e clorofilla); vitamine liposolubili (provitamina A, vitamina D e vitamina E); composti fenolici (fenoli, acidi fenolici e polifenoli), che si trovano nell'oliva sotto forma di glucosidi, di esteri oppure legati a molecole idrosolubili.

La diversa qualità e quantità polifenolica dell'olio non è solo funzione del tipo e della qualità della matrice botanica da cui l'olio è estratto, ma anche della natura e dell'intensità dei trattamenti chimici e chimico-fisici cui sono sottoposti durante la raffinazione e del periodo di raccolta delle olive. Le sostanze antiossidanti, oltre a essere responsabili della stabilità del sapore, dell'aroma e quindi della palatabilità dell'olio, svolgono azione favorevole nei confronti di numerose patologie⁷⁻⁹.

Gli effetti protettivi dell'olio d'oliva nell'ambito della dieta mediterranea sono ben noti e in passato sono stati messi in relazione all'elevato contenuto di acidi grassi monoinsaturi presenti nell'olio di oliva. Numerose evidenze sperimentali più recenti hanno tuttavia suggerito come i suoi effetti cardioprotettivi, assieme a una serie di altre proprietà biologiche, siano effetto di un'azione sinergica tra acidi grassi e altri componenti minori biologicamente attivi, tra cui i polifenoli⁸. I polifenoli dell'olio comprendono 4 principali classi di composti: fenoli semplici, secoiridoidi, lignani e flavonoidi. Tra queste categorie di composti le più importanti sono i secoiridoidi e i fenoli semplici, sia perché presenti in maggiore quantità sia perché comprendono composti chimici caratteristici dell'olio d'oliva. I secoiridoidi presenti nella frazione polifenolica sono composti derivati dai glucosidi oleuropeina e ligstroside in forma aglicone che per idrolisi danno i fenoli semplici idrossitirosolo e tirosolo, che rappresentano circa l'80% dei composti fenolici presenti nell'olio di oliva¹⁰⁻¹¹. Ricerche condotte nell'uomo ne hanno evidenziato le proprietà antinfiammatorie e anti-aterosclerotiche mediante riduzione del danno ossidativo indotto dai lipidi, della disfunzione endoteliale, dello stato pro-trombotico e pro-infiammatorio¹²⁻¹⁴; la loro assunzione è stata, inol-

tre, associata a una riduzione del rischio di malattia coronarica e mortalità per cancro^{12,15-16}.

Studi successivi hanno inoltre dimostrato che gli effetti benefici derivanti dal consumo di olio extravergine d'oliva sono dovuti all'interazione dei suoi nutrienti con i geni e dalla loro capacità di influenzarne l'espressione (la cosiddetta genomica nutrizionale). Tuttavia, esistono ancora pochi dati sull'effetto *in vivo* della dieta mediterranea, e in particolare dell'olio d'oliva, sull'espressione del genoma umano; inoltre, la maggior parte di questi studi sperimentali è stata condotta su campioni di piccole dimensioni, per lo più su individui sani, utilizzando dosi/concentrazioni di olio d'oliva di gran lunga superiori a quelle comunemente consumate nella dieta, andando a focalizzare l'attenzione solo sulla modulazione di determinate *patway* geniche e non dell'intero trascrittoma umano¹⁷.

OLIO D'OLIVA E RISCHIO CARDIOMETABOLICO

Lipoproteine plasmatiche

I dati provenienti da uno studio umano controllato su 200 soggetti maschi sani hanno mostrato una diminuzione del colesterolo totale e un aumento del colesterolo HDL direttamente proporzionale al contenuto fenolico dell'olio d'oliva utilizzato¹². Questo effetto biologico sul profilo lipidico è stato confermato da altri due studi condotti nell'uomo che hanno dimostrato come l'assunzione di olio d'oliva ricco in polifenoli sia in grado di determinare un aumento dei livelli di HDL circolante rispettivamente del 5,1 e del 6,7%¹⁸⁻¹⁹, e da un'altra ricerca ancora precedente che aveva dimostrato come il consumo dell'olio d'oliva ricco in polifenoli sia in grado di determinare una significativa diminuzione del colesterolo LDL già dopo una settimana²⁰. Un'ulteriore prova degli effetti benefici dell'olio d'oliva è stata recentemente riportata da Violi e colleghi, che hanno studiato il profilo glicemico e lipidico post-prandiale in 25 soggetti sani, ai quali sono stati assegnati in modo casuale due differenti tipi

di dieta mediterranea, la prima con aggiunta di 10 g di olio d'oliva e la seconda con 10 g di olio di mais: il gruppo che aveva assunto dieta mediterranea con olio d'oliva aveva mostrato un significativo miglioramento dei valori di glicemia post-prandiale e dei livelli di LDL circolanti²¹.

Tuttavia, l'effetto ipocolesterolemizzante dell'olio d'oliva è anche legato ad altri nutrienti in esso presenti in elevate concentrazioni, quali i fitosteroli, sostanze che, ricordiamo, sono in grado di competere a livello intestinale per l'assorbimento del colesterolo di origine sia dietetica sia endogena (quest'ultimo raggiunge l'intestino attraverso il circolo enteropatico) limitandone l'assorbimento²²⁻²³, e gli acidi grassi insaturi, in grado di ridurre sia i livelli di colesterolo (totale e LDL) sia dei trigliceridi (TG) mediante attivazione dei recettori nucleari della famiglia dei *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR, coinvolti nella regolazione trascrizionale del metabolismo lipidico e dell'omeostasi energetica) e del fattore di trascrizione *sterol regulatory element binding protein-1* (SREBP-1c, coinvolto nella sintesi degli acidi grassi e del colesterolo)²⁴⁻²⁵.

Ossidazione lipidica

Un'elevata concentrazione di colesterolo LDL nel plasma è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi e patologie cardiovascolari²⁶. Tuttavia, le fasi intercorrenti tra l'infiltrazione di LDL nella parete arteriosa e la formazione di una lesione aterosclerotica non sono del tutto note. Esistono sempre più evidenze circa il fatto che il processo di ossidazione del colesterolo LDL svolga un ruolo cruciale e causale nell'aterogenesi²⁶. L'ossidazione delle LDL, infatti, provoca danni alla parete vascolare, stimolando l'assorbimento dei macrofagi e la formazione di cellule schiumose, responsabili a loro volta della formazione della placca all'interno della parete arteriosa²⁷⁻³⁰. Studi condotti su modelli animali e sull'uomo hanno dimostrato come l'ossidazione delle LDL diminuisca linearmente con l'aumentare della concentrazione fenolica dell'olio d'oliva assunto con la dieta^{12,19-}

20,27,31-34. Due ulteriori studi hanno, inoltre, dimostrato che i composti fenolici sono in grado di legarsi alle LDL, conferendo verosimilmente un aumento della resistenza all'ossidazione di queste lipoproteine altamente aterogene³⁵⁻³⁶. Infine, un'ulteriore riduzione dell'ossidazione lipidica è data da una caratteristica intrinseca dell'olio di oliva, e in particolare del suo elevato contenuto in acidi grassi monoinsaturi rispetto a quelli polinsaturi: da alcuni studi è emerso, infatti, come gli acidi grassi polinsaturi assorbano l'ossigeno più velocemente degli acidi grassi monoinsaturi e siano, quindi, maggiormente sensibili all'ossidazione; questa tendenza sembra inoltre aumentare in relazione al numero di doppi legami fra gli atomi di carbonio della catena²⁵.

Infiammazione

Uno stato infiammatorio sistemico cronico rappresenta un altro evento chiave nello sviluppo e nella progressione della patologia aterosclerotica³⁷. Il trombossano B2 (TXB2) e il leucotriene B4 (LTB4) sono ben noti agenti pro-infiammatori; il primo stimola l'aggregazione piastrinica nel sangue, mentre il secondo esercita un effetto chemiotattico sui neutrofili¹⁴. Bogani e coll.¹⁴, confermando i risultati di alcuni studi eseguiti in precedenza^{19,38-39}, hanno osservato come vi sia una riduzione inversamente proporzionale dei livelli di TXB2 e LTB4 in funzione della concentrazione fenolica dell'olio d'oliva assunto. La proteina C-reattiva (PCR) e l'interleuchina-6 (IL-6) sono anch'essi due *marker* infiammatori e ben noti fattori predittivi del RCV²⁷. La PCR possiede diverse proprietà pro-aterogene che influenzano la progressione dell'aterosclerosi mediante un effetto diretto pro-infiammatorio sulle cellule endoteliali, stimolando la liberazione di citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- α) e di molecole di adesione (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1* e VCAM-1, *vascular cell adhesion protein-1*), che richiamano i monociti nel sito della lesione, e una riduzione della sintesi di ossido nitrico, favorendo in tal modo l'aggregazione piastrinica, la vasocostrizione e la proliferazione

delle cellule muscolari lisce²⁷. In 28 pazienti con angina stabile, Fito e coll.²⁷ hanno riscontrato che il consumo giornaliero di olio d'oliva è in grado di ridurre le concentrazioni circolanti di PCR e IL-6. Studi *in vitro* hanno inoltre dimostrato che un altro composto fenolico, l'oleocantale, è in grado di inibire l'attività degli enzimi cicloossigenasi-1 (COX-1) e della cicloossigenasi-2 (COX-2), entrambi coinvolti nel processo della biosintesi delle prostaglandine, con risultati simili a quelli ottenuti con un farmaco antinfiammatorio non steroideo quale l'ibuprofene⁴⁰.

Le spiccate peculiarità antinfiammatorie dell'olio d'oliva sono mediate, inoltre, dall'acido oleico. Tra le attività antinfiammatorie più note di quest'acido grasso monoinsaturo si cita la sua capacità di inibire l'espressione delle molecole di adesione endoteliale (VCAM-1, E-selectina e ICAM-1), di migliorare l'attività fagocitica dei macrofagi, di modulare la produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) dei neutrofili, di ridurre la proliferazione dei linfociti T inducendone l'apoptosi, di inibire l'attività della fosfolipasi A2 e, conseguentemente, la produzione delle citochine infiammatorie derivate dall'acido arachidonico^{24,41}.

Aggregazione piastrinica

Le piastrine giocano un ruolo cruciale nello sviluppo dell'aterosclerosi e della patologia cardiovascolare. Il continuo danneggiamento dell'epitelio vascolare in soggetti affetti da ipertensione, diabete mellito o altre patologie con tali capacità lesive a carico dei vasi (per esempio, malattie reumatiche, immunitarie, infezioni) stimola l'espressione di molecole di adesione endoteliale, l'attività delle piastrine e la loro aggregazione nel sito interessato⁴²⁻⁴³. I composti fenolici dell'olio d'oliva hanno dimostrato (*in vitro*) di inibire l'attività piastrinica⁴⁴ e, insieme all'acido oleico⁴¹, l'espressione di molecole di adesione su cellule endoteliali umane⁴⁵. Il composto fenolico idrossitirosolo ha dimostrato di poter inibire completamente l'aggregazione piastrinica nel sangue umano (*in vitro*) nell'intervallo di concentrazione di 100-400

micron⁴⁶. Un'indagine più recente ha confermato che alcuni composti fenolici dell'olio d'oliva, come oleuropeina, aglicone e luteolina, siano potenti inibitori dell'aggregazione piastrinica⁴⁷. Gli oli d'oliva a elevato contenuto di composti fenolici (400 mg/kg) hanno dimostrato di poter diminuire le concentrazioni dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1) e del fattore VII (FVII). Entrambi, PAI-1 e FVII, sono fattori pro-coagulanti coinvolti nella patogenesi della malattia coronarica¹³. Infine, alcuni composti fenolici dell'olio d'oliva hanno dimostrato di diminuire i livelli di omocisteina, la cui elevata presenza determina un aumento di adesività dell'endotelio, della produzione di radicali liberi, dello stress ossidativo e, quindi, del rischio cardiovascolare⁴⁸.

Altri effetti cardiometabolici

Partendo dall'osservazione che l'incidenza delle malattie cardiovascolari e dell'ipertensione arteriosa è più bassa tra le popolazioni del bacino del Mediterraneo rispetto ad altre popolazioni del mondo occidentale, alcuni studi hanno evidenziato come l'azione ipotensiva dell'olio d'oliva sia legata in parte all'elevata concentrazione degli acidi grassi monoinsaturi in esso contenuti. In particolare Tere e coll., studiando gli effetti dell'olio di oliva e le interazioni a livello cellulare dell'acido oleico, hanno scoperto come quest'acido grasso, integrandosi nelle membrane cellulari, sia responsabile di una regolazione dell'attività di recettori associati a proteine G di membrana, quali la via dell'adenilato ciclasi e della fosfolipasi C, con un effetto sulla pressione arteriosa di tipo ipotensivante (mediante un meccanismo di vasodilatazione arteriolare basato sull'attività dei canali del calcio)⁴⁹. Altri studi condotti su modelli animali prima e sull'uomo più di recente hanno, inoltre, dimostrato la capacità dei composti polifenolici oleuropeina e idrossitirosole di migliorare l'omeostasi glicidica⁵⁰ mediante insulinosensibilizzazione dei tessuti periferici, con riduzione dei livelli di glucosio circolante e miglioramento della steatosi epatica in soggetti affetti da SM⁵⁰. Questi effetti sono sicuramente incoraggianti poiché corrispondono

esattamente a ciò che attualmente otteniamo solo mediante le più moderne terapie farmacologiche del diabete mellito.

CONCLUSIONI

I componenti nutritivi dell'olio d'oliva, quali i composti fenolici e l'acido oleico, sono altamente biodisponibili negli esseri umani. Tale biodisponibilità presta sostegno alle prove che questi esercitino effetti benefici sulla salute. Anche se gli effetti positivi del consumo di olio d'oliva nell'uomo sono da qualche tempo ben noti, solo di recente sono state studiate le proprietà biologiche dei singoli componenti di quest'alimento così prezioso. In numerosi studi sperimentali *in vivo* e *in vitro*, il consumo di olio d'oliva ha dimostrato di poter migliorare la composizione lipoproteica del plasma, ridurre il grado di ossidazione lipidica, lo stato pro-infiammatorio e l'attivazione piastrinica. Tali caratteristiche possono spiegare il basso tasso di malattie legate all'alimentazione tra le popolazioni del Mediterraneo; tra queste le malattie cardiovascolari. Gli effetti protettivi dell'olio d'oliva sul danno ossidativo al DNA e sulla proliferazione cellulare possono, inoltre, giustificare alcune delle differenze riscontrate nell'incidenza del cancro tra le popolazioni del Mediterraneo e quelle del restante mondo industrializzato. Anche i promettenti effetti antinfiammatori dell'olio d'oliva hanno dimostrato di fornire un'ulteriore protezione contro patologie cardiovascolari e nei confronti di alcune tipologie di cancro. Molto importante è anche la possibilità che l'olio d'oliva possa influenzare positivamente la prognosi e l'incidenza di malattie croniche neurodegenerative come la malattia di Alzheimer.

Sono ovviamente necessari successivi studi integrativi su aspetti e peculiarità già evidenziate, nella fattispecie su modelli umani piuttosto che su animali o *in vitro*, per dimostrare con sempre maggior forza le proprietà protettive dell'olio d'oliva nei confronti delle patologie cardiovascolari, così come in tutti gli altri ambiti, in parte già esplorati, come la cura del cancro, l'attività antimicrobica, le malattie neurodegenerative e l'omeostasi del metabolismo osseo.

Bibliografia

1. Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol* 2007; 28(2-3): 61-71.
2. Rutter J, Reick M, Wu LC, McKnight SL. Regulation of clock and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors. *Science* 2001; 293(5529): 510-4.
3. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124(6): 903-15.
4. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(9): 1379-87.
5. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1344.
6. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2599-608.
7. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(1): 1-11.
8. Fito M, de la Torre R, Covas MI. Olive oil and oxidative stress. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51(10): 1215-24.
9. Perez-Jimenez F, Alvarez de CG, Badimon L, et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(7): 421-4.
10. Miro-Casas E, Farre AM, Covas MI, et al. Capillary gas chromatography-mass spectrometry quantitative determination of hydroxytyrosol and tyrosol in human urine after olive oil intake. *Anal Biochem* 2001; 294(1): 63-72.
11. Owen RW, Mier W, Giacosa A, et al. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000; 38(8): 647-59.
12. Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(5): 333-41.
13. Ruano J, Lopez-Miranda J, de la Torre R, et al. Intake of phenol-rich virgin olive oil improves the postprandial prothrombotic profile in hypercholesterolemic patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(2): 341-6.
14. Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis* 2007; 190(1): 181-6.
15. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr* 2005; 135(10): 2291-4.
16. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med* 1995; 155(4): 381-6.
17. Khymenets O, Fito M, Covas MI, et al. Mononuclear cell transcriptome response after sustained virgin olive oil consumption in humans: an exploratory nutrigenomics study. *OMICS* 2009; 13(1): 7-19.
18. Marrugat J, Covas MI, Fito M, et al. Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2004; 43(3): 140-7.
19. Weinbrenner T, Fito M, de la Torre R, et al. Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J Nutr* 2004; 134(9): 2314-21.
20. Gimeno E, Fito M, Lamuela-Raventos RM, et al. Effect of ingestion of virgin olive oil on human low-density lipoprotein composition. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(2): 114-20.
21. Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, et al. Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. *Nutr Diabetes* 2015; 5: e172.
22. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320(7238): 861-4.
23. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333(20): 1308-12.
24. Vacca M, Degirolamo C, Mariani-Costantini R, et al. Lipid-sensing nuclear receptors in the pathophysiology and treatment of the metabolic syndrome. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2011; 3(5): 562-87.
25. Kris-Etherton PM. AHA Science Advisory. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association. Nutrition Committee. *Circulation* 1999; 100(11): 1253-8.
26. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344(8925): 793-5.
27. Fito M, Cladellas M, de la Torre R, et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 2005; 181(1): 149-58.
28. Vissers MN, Zock PL, Wiseman SA, et al. Effect of phenol-rich extra virgin olive oil on markers of oxidation in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(5): 334-41.
29. Coni E, Di BR, Di PM, et al. Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits. *Lipids* 2000; 35(1): 45-54.
30. Patrick L, Uzzick M. Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors, alpha-tocopherol, red yeast rice, and olive oil polyphenols. A review of the literature. *Altern Med Rev* 2001; 6(3): 248-71.
31. Nicolaiew N, Lemort N, Adorni L, et al. Comparison between extra virgin olive oil and oleic acid rich sunflower oil: effects on postprandial lipemia and LDL susceptibility to oxidation. *Ann Nutr Metab* 1998; 42(5): 251-60.
32. Ramirez-Tortosa C, Lopez-Pedrosa JM, Suarez A, et al. Olive oil- and fish oil-enriched diets modify plasma lipids and susceptibility of LDL to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr* 1999; 82(1): 31-9.
33. Covas MI, de la Torre K, Farre-Albaladejo M, et al. Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(4): 608-16.
34. Ochoa JJ, Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, et al. Dietary oils high in oleic acid but with different unsaponifiable fraction contents have different effects in fatty acid composition and peroxidation in rabbit LDL. *Nutrition* 2002; 18(1): 60-5.
35. Torre-Carbot K, Chavez-Servin JL, Jauregui O, et al. Presence of virgin olive oil phenolic metabolites in human low density lipoprotein fraction: determination by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 2007; 583(2): 402-10.
36. Gimeno E, Torre-Carbot K, Lamuela-Raventos RM, et al. Changes in the phenolic content of low density lipoprotein after olive oil consumption in men. A randomized crossover controlled trial. *Br J Nutr* 2007; 98(6): 1243-50.
37. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54(1): 24-38.
38. Visioli F, Caruso D, Grande S, et al. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. *Eur J Nutr* 2005; 44(2): 121-7.

39. Leger CL, Carbonneau MA, Michel F, et al. A thromboxane effect of a hydroxytyrosol-rich olive oil wastewater extract in patients with uncomplicated type I diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(5): 727-30.
40. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 2005; 437(7055): 45-6.
41. Carrillo C, Cavia MM, Alonso-Torre S. Role of oleic acid in immune system; mechanism of action; a review. *Nutr Hosp* 2012; 27(4): 978-90.
42. White JG. Platelets and atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 1994; 24 Suppl 1: 25-9.
43. De La Cruz JP, Villalobos MA, Carmona JA, et al. Antithrombotic potential of olive oil administration in rabbits with elevated cholesterol. *Thromb Res* 2000; 100(4): 305-15.
44. Togna GI, Togna AR, Franconi M, et al. Olive oil isochromans inhibit human platelet reactivity. *J Nutr* 2003; 133(8): 2532-6.
45. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* 2003; 23(4): 622-9.
46. Petroni A, Blasevich M, Salami M, et al. Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. *Thromb Res* 1995; 78(2): 151-60.
47. Dell'Agli M, Maschi O, Galli GV, et al. Inhibition of platelet aggregation by olive oil phenols via cAMP-phosphodiesterase. *Br J Nutr* 2008; 99(5): 945-51.
48. Manna C, Napoli D, Cacciapuoti G, et al. Olive oil phenolic compounds inhibit homocysteine-induced endothelial cell adhesion regardless of their different antioxidant activity. *J Agric Food Chem* 2009; 57(9): 3478-82.
49. Teres S, Barcelo-Coblijn G, Benet M, et al. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(37): 13811-6.
50. Bulotta S, Celano M, Lepore SM, et al. Beneficial effects of the olive oil phenolic components oleuropein and hydroxytyrosol: focus on protection against cardiovascular and metabolic diseases. *J Transl Med* 2014; 12: 219.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Simona D'Amore

IRCCS Oncologico "Giovanni Paolo II"

Viale Orazio Flacco 65

70124 Bari

E-mail: simonadamore2@gmail.com

Blocco di branca sinistra con normalizzazione dei complessi QRS in battiti alternati: qual è il meccanismo?

Left bundle branch block with QRS complexes normalization every other beat: what is the mechanism?

Vincenzo Carbone

ARCA Campania,
Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

Parole chiave: blocco di branca sinistra; extrasistoli ventricolari; telediastoliche; bigemine; battiti di fusione.

Key words: left bundle branch block; ventricular extrasystoles; telediastolic; bigeminal; fusion beats.

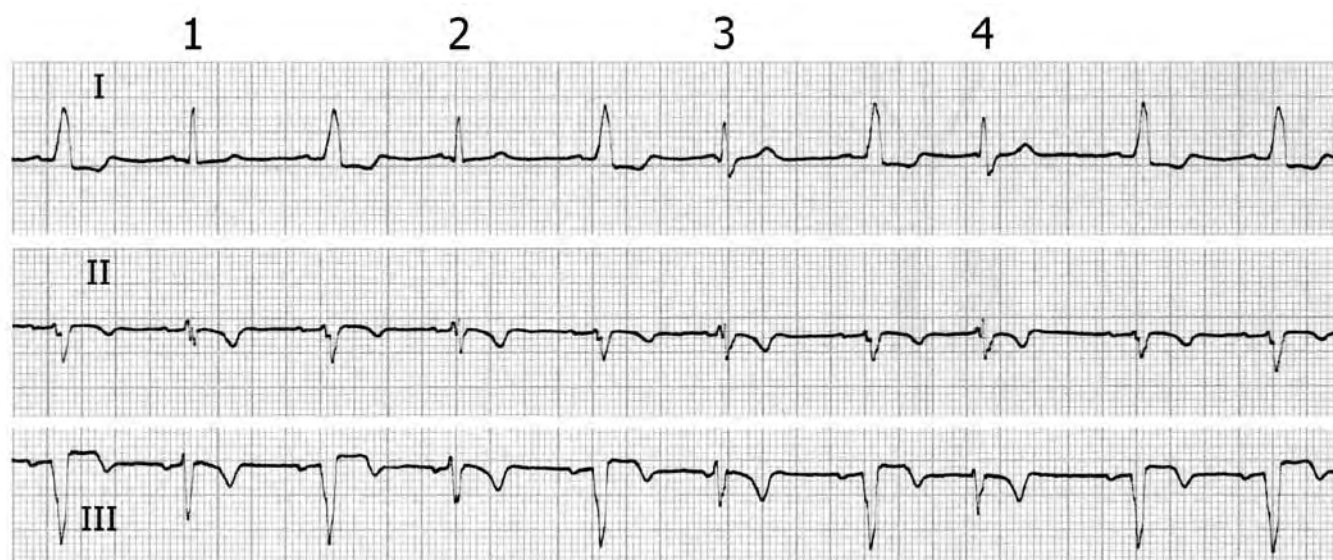


Figura 1 - Derivazioni I, II e III simultanee. I numeri da 1 a 4 sopra il tracciato identificano complessi QRS relativamente normali.

La breve striscia di ECG, rappresentata nella figura 1 (derivazioni I, II e III acquisite simultaneamente), documenta un ritmo sinusale con frequenza di circa 75 cicli/minuto, condotto con blocco di branca sinistra (BBS) completo. Che i ventricologrammi morfologica-

mente dominanti siano quelli con BBS è confermato dall'osservazione della sezione terminale del tracciato, ove sono visibili due complessi QRS sequenziali di origine sinusale che esprimono questo *pattern* conduttivo. Tuttavia, nella quasi totalità della striscia (battiti dal

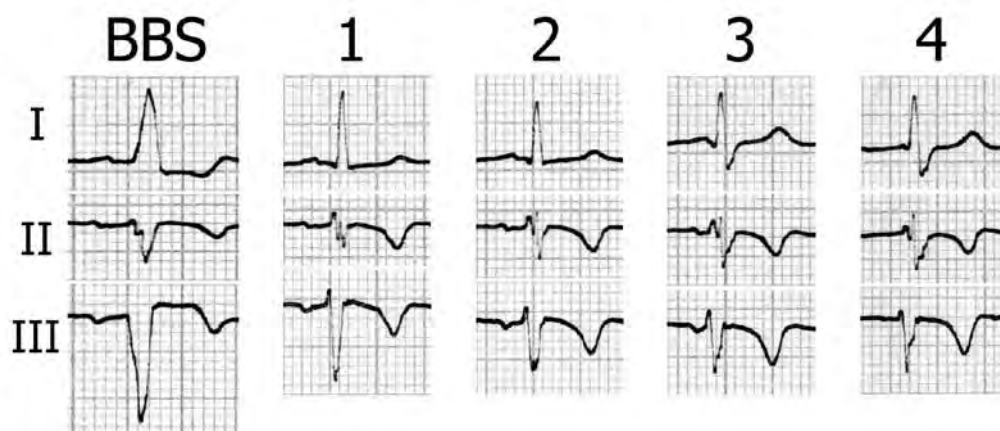


Figura 2 - Dettaglio di un battito con blocco di branca sinistra (BBS) e dei quattro complessi QRS senza BBS. Spiegazione nel testo.

primo all'ottavo) si osserva una regolare alternanza tra un BBS completo e una morfologia da blocco fascicolare anteriore sinistro (EAS) isolato (complessi identificati con i numeri 1 e 2) o associato a un blocco di branca destra (BBD) di grado variabile (complessi numerati come 3 e 4). I complessi dominanti con BBS completo hanno una durata di circa 140 ms, mentre i QRS evidenziati con i numeri da 1 a 4 sono sensibilmente più stretti, con durata compresa tra 70 e 130 ms. I suddetti elementi morfologici e cronologici denotano, pertanto, una regressione o un'attenuazione, in battiti alternati, del *pattern* da BBS completo che caratterizza i complessi con morfologia dominante.

Qual è il meccanismo alla base della "normalizzazione" o miglioramento della configurazione e della durata dei complessi ventricolari?

L'osservazione analitica del tracciato dimostra che gli intervalli P-P hanno una durata costante (circa 800 ms) nell'intera registrazione. Per contro, gli intervalli P-R, costanti negli ultimi due battiti della striscia (160 ms), nella sezione di sinistra mostrano una durata alternante, risultando più brevi in occasione dei complessi "stretti" e più lunghi in relazione ai complessi con BBS. Questa circostanza è ben apprezzabile nel dettaglio della figura 2.

I complessi con BBS sono associati a un intervallo P-R di 160 ms, come già descritto per gli ultimi due battiti della striscia; il QRS 1 è preceduto da un P-R di 140 ms; il complesso 2 si associa a un P-R di 120 ms; il complesso 3 s'inscrive dopo un intervallo P-R di 80 ms; il QRS 4, infine, mostra un intervallo P-R

virtuale, intervenendo pressoché simultaneamente all'onda P sinusale, di cui è visibile (forse) solo una piccola porzione iniziale.

Nei primi otto battiti anche gli intervalli R-R presentano un'alternanza tra una durata più breve (quelli che si concludono con un complesso relativamente "stretto") e una durata lievemente maggiore (quelli che esitano in un complesso con morfologia da BBS).

In sintesi, i ventricologrammi senza BBS e relativamente "normali" sono alquanto più prematuri rispetto a quelli che esprimono un BBS. Perciò, essendo i cicli sinusali costanti, gli intervalli P-R che si associano ai complessi "stretti" sono più brevi di quelli che precedono i complessi con BBS.

Questo comportamento degli intervalli P-R ed R-R in relazione alla diversa morfologia dei complessi ventricolari esclude che la regressione/attenuazione del BBS sia legata a un miglioramento alternante della conduzione intraventricolare e rivela che i complessi senza BBS sono, in realtà, dei **battiti di fusione** tra impulsi di origine sinusale (destinati a essere condotti con BBS) e impulsi ectopici ventricolari telediastolici a distribuzione bigemina che originano nel ventricolo omolaterale alla branca "bloccata", cioè il ventricolo sinistro¹⁻².

I complessi di fusione sono espressione della simultanea invasione dei ventricoli da parte di due impulsi, uno di origine sopraventricolare (sinusale, atriale o giunzionale) e uno di origine ectopica ventricolare, ciascuno dei quali contribuisce in diversa misura all'attivazione dei ventricoli. L'espressione

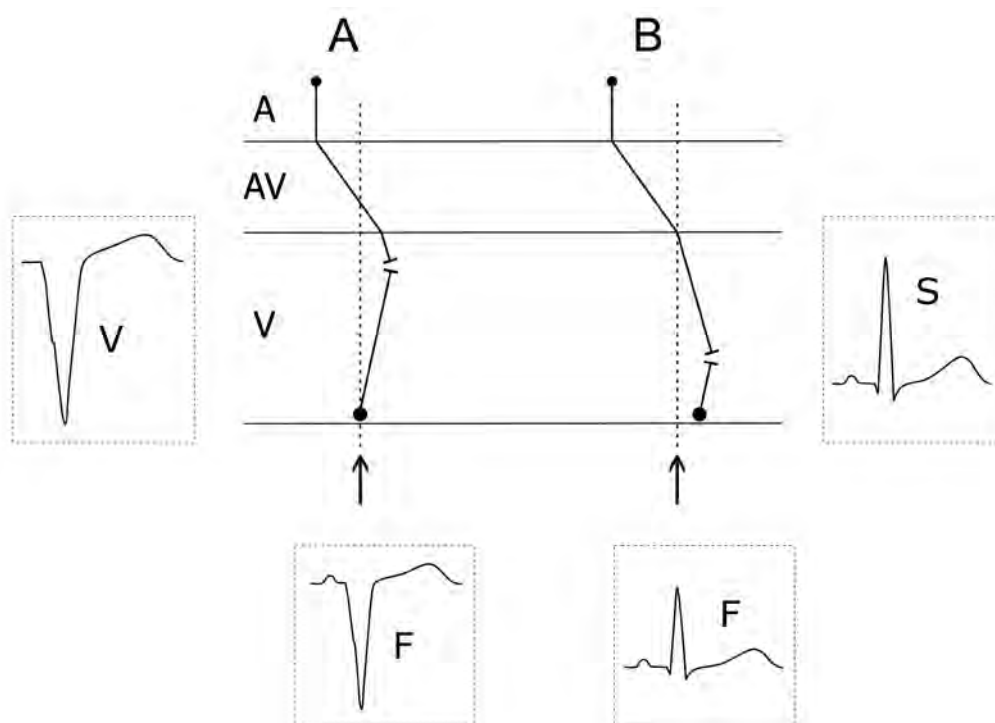


Figura 3 - Diagrammi che illustrano i meccanismi della fusione ventricolare. La linea verticale tratteggiata identifica il momento della più precoce attivazione dei ventricoli, contrassegnato dalle frecce. Lo schema a sinistra rappresenta un complesso ectopico ventricolare (V), quello a destra un complesso di origine sinusale (S). Gli schemi sotto le frecce indicano due battiti di fusione con differente morfologia (F). **A**, Prevalente contributo all'attivazione ventricolare da parte dell'impulso extrasistolico. La scarica focale ectopica precede il momento in cui l'impulso sinusale invade i ventricoli: il vettore iniziale del complesso di fusione è simile a quello dei QRS totalmente ectopici e l'intervallo P-R risulta accorciato; **B**, prevalente contributo all'attivazione ventricolare da parte dell'impulso sinusale. La scarica focale ectopica avviene tardivamente rispetto al momento in cui l'impulso sinusale invade i ventricoli: il vettore iniziale del complesso di fusione è identico a quello dei QRS di origine sinusale e l'intervallo P-R mostra la stessa durata dei battiti sinusali. Modificata da Schamroth¹.

elettrocardiografica della fusione ventricolare è un complesso QRS di morfologia intermedia tra il ventricologramma sinusale “puro” (quello, cioè, che risulta dalla completa depolarizzazione del ventricolo da parte della propagazione anterograda di un impulso sopraventricolare) e il complesso ventricolare “puro” (quello che deriva dalla completa attivazione ventricolare da parte dell'impulso ectopico). La diagnosi di fusione, pertanto, è possibile solo se nello stesso tracciato sono riconoscibili le tre morfologie essenziali del complesso QRS: quella del QRS sinusale “puro”; quella del QRS ectopico “puro” e quella del QRS intermedio di fusione.

Poiché i due fronti d'onda, sopraventricolare e ventricolare, possono offrire un diverso grado di contributo relativo alla depolarizzazione dei ventri-

coli, la morfologia dei complessi di fusione varierà di conseguenza (figura 3).

Così, se il contributo più rilevante è dato dall'impulso ectopico (diagramma A), il complesso di fusione sarà più simile al QRS ectopico “puro”; nel caso contrario (diagramma B), il complesso di fusione si avvicinerà di più alla morfologia del QRS sinusale “puro”.

Un contributo relativo paritario dei due fronti di attivazione genererà un complesso QRS con una configurazione esattamente intermedia tra quella prodotta dai due impulsi considerati isolatamente. È importante sottolineare che il vettore terminale dei complessi di fusione è necessariamente diverso da quello che si osserva nei battiti sinusali, poiché la fusione può aver luogo solo se la scarica del *focus* ectopico ventricolare si verifica prima che la depolarizzazione dei ventricoli

possa essere completata dall'impulso proveniente dagli atri. Al contrario, il vettore iniziale dei complessi di fusione può variare, in relazione al diverso *timing* relativo degli impulsi sopraventricolare e ventricolare. Così, se la scarica ectopica ventricolare avviene prima che l'impulso sopraventricolare raggiunga i ventricoli, la porzione iniziale del QRS di fusione sarà simile a quella del complesso ectopico "puro" (figura 3A). In questa evenienza, l'intervallo P-R sarà più breve di quello che si associa ai complessi di origine sinusale. Per contro, se il fronte d'onda sopraventricolare invade i ventricoli prima che venga emesso l'impulso ectopico ventricolare, la prima parte del QRS di fusione sarà identica a quella che si osserva nei complessi di origine sinusale (figura 3B). In questa seconda eventualità, l'intervallo P-R associato al complesso di fusione avrà la stessa durata di quello che precede i complessi sinusali¹.

La condizione che più frequentemente dà origine a complessi di fusione è la presenza di extrasistoli ventricolari telediastoliche (emergenti, cioè, al termine del ciclo del ritmo dominante) nel contesto di un ritmo sinusale o atriale ectopico. Se la copula delle extrasistoli e/o il ciclo sinusale sono lievemente variabili, varierà di volta in volta il contributo relativo dei due impulsi all'attivazione ventricolare, con la conseguenza che i risultanti complessi di fusione potranno mostrare un'ampia gamma morfologica. Nel caso in cui la depolarizzazione dei ventricoli sia iniziata dall'impulso ectopico (figura 3A), anche gli intervalli P-R nei battiti di fusione saranno variabili e risulteranno tanto più brevi quanto maggiore è il grado di prematurità delle extrasistoli ventricolari¹⁻².

Una particolare espressione elettrocardiografica della fusione è quella che si osserva in presenza di un ritmo sopraventricolare condotto con blocco di branca. Quando l'impulso ectopico ventricolare telediastolico si genera nello stesso ventricolo la cui branca è "bloccata", la depolarizzazione anticipata del ventricolo destinato ad attivarsi in ritardo per effetto del blocco di branca di fatto "resincronizza" elettricamente i due ventricoli, annullando o minimizzando gli effetti del disturbo di conduzione sulla morfologia e sulla durata dei complessi QRS¹⁻² (figura 4).

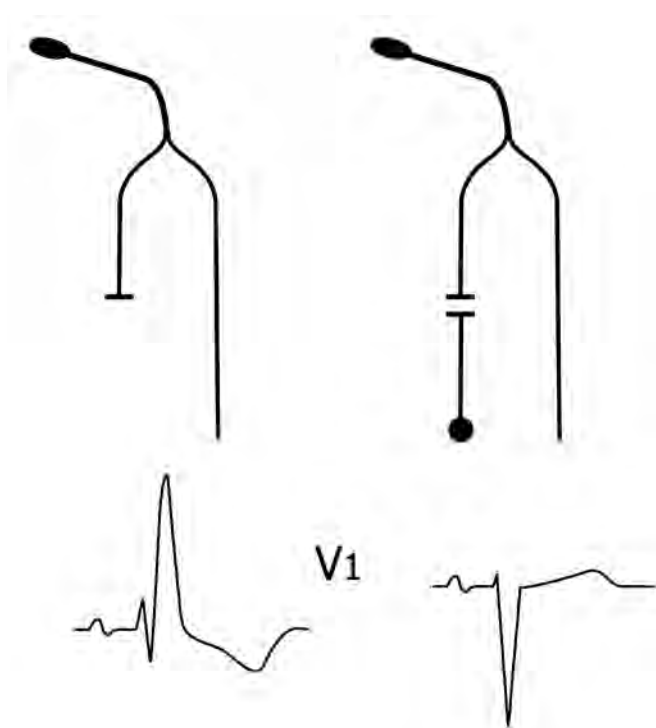


Figura 4 - Meccanismo della normalizzazione morfologica di un complesso QRS a tipo blocco di branca da parte di un impulso ectopico ventricolare telediastolico che si origina dallo stesso lato della branca bloccata (fusione). Nello schema, la presenza di un blocco di branca destra viene mascherata da un'extrasistole ventricolare telediastolica che nasce nel ventricolo destro. Spiegazione nel testo. Modificata da Schamroth¹.

Questo meccanismo rappresenta la chiave interpretativa del caso in discussione, nel quale la distribuzione bigemina dei battiti ectopici genera il peculiare quadro di variabilità morfologica alternante dei complessi ventricolari.

Il complesso 4 è sostanzialmente simultaneo all'onda P sinusale e, pertanto, deve essere interpretato come un battito ectopico ventricolare "puro" e non come un complesso di fusione. Infatti, la fusione è un fenomeno di cattura parziale dei ventricoli da parte di un impulso sopraventricolare, sinusale o ectopico; pertanto, essa può essere diagnosticata solo se il complesso QRS è preceduto da un'onda P cui è legato da una relazione causale (in altri termini, l'intervallo P-R associato al complesso di fusione deve avere una durata che sia compatibile con la conduzione atrioventricolare)¹. Il maggior grado di prematurità del QRS 4 rispetto ai complessi 1, 2 e 3

previene un seppur minimo contributo dell'impulso sinusale all'attivazione ventricolare, suffragando la diagnosi di extrasistolia ventricolare. Questo complesso ectopico esibisce una morfologia a tipo BBD + EAS, indicando che le extrasistoli ventricolari traggono origine dalla regione postero-inferiore del **ventricolo sinistro**.

In presenza di un ritmo sinusale condotto con BBS completo, la fusione tra impulsi sinusali e impulsi ectopici telediastolici che nascono nel ventricolo sinistro esita in un'attivazione pressoché simultanea dei due ventricoli. Il ventricolo destro, infatti, viene depolarizzato dall'impulso sinusale che va propagandosi lungo la branca destra, che è integra, mentre il ventricolo sinistro viene attivato, quasi simultaneamente, dall'impulso ectopico che, in tal modo, annulla o attenua il ritardo elettrico provocato dal BBS, "normalizzando" o "migliorando" la morfologia dei complessi QRS¹⁻². Così i complessi da 1 a 3 sono chiari battiti di fusione, che esitano in una regressione del *pattern* da BBS che caratterizza i complessi sinusali. La loro morfologia, tuttavia, è variabile, in quanto l'intervallo di accoppiamento decresce via via da battito a battito. Poiché a una maggiore prematurità delle extrasistoli consegue un maggior ruolo dell'impulso ectopico nel processo di attivazione dei ventricoli, i complessi di fusione da 1 a 3 esprimono un contributo progressivamente decrescente del fronte d'onda sinusale e un ruolo relativo del fronte ectopico ventricolare postero-inferiore sinistro progressivamente crescente. Il QRS 1 rappresenta una fusione quasi perfetta, nella quale l'impulso sinusale e quello ectopico si dividono in parti eguali

la depolarizzazione della massa ventricolare (il ventricolo destro viene attivato dall'impulso sinusale, il ventricolo sinistro è depolarizzato dall'impulso di origine ectopica), con il risultato di un complesso stretto e morfologicamente quasi normale. Molto simile è la morfologia del complesso 2, che vede un contributo dell'impulso sinusale appena più esiguo. Il battito 3, invece, è un complesso di fusione più simile al QRS ectopico "puro". L'ectopia ventricolare "pura" si esprime, come già sottolineato, nel battito 4.

La correttezza dell'interpretazione proposta è avvalorata dal fatto che il ventricologramma 3 e, ancor più, il 4, alquanto più prematuri rispetto ai complessi 1 e 2, manifestano un'evidente dissociazione dall'onda P sinusale. Inoltre, questi complessi esibiscono caratteristiche morfologiche che ne indicano senza alcun dubbio l'origine ventricolare sinistra.

Bibliografia

1. Schamroth L. Complessi di fusione ventricolare. In: Schamroth L (ed). I disordini del ritmo cardiaco. Roma: Marrapese, 1981; 237.
2. Oreto G. Caso 86. Extrasistoli ventricolari. Normalizzazione della conduzione intraventricolare da parte di battiti di fusione. In: Oreto G (ed). I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico, 1997; 500.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone
Via Ceschelli traversa Torino 8/3
80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)
E-mail: carbovincenzo61@gmail.com

Diagnosi ecocardiografica di anomalia di Ebstein: presentazione di un caso clinico

Echocardiographic diagnosis of Ebstein's anomaly: presentation of a clinical case

Federica del Giudice¹, Sergio del Giudice²

¹Medico specializzando in Malattie dell'apparato cardiovascolare
Ospedale Maggiore di Parma, Azienda Ospedaliera di Parma

²Specialista in Cardiologia, Ospedale Civile di Codogno, Azienda Ospedaliera di Lodi

Abstract

Con il termine di anomalia di Ebstein si intende una rara forma di cardiopatia congenita a carico della valvola tricuspidale, che risulta deformata e inserita più in basso, sulla parete ventricolare destra. Nonostante costituisca solo l'1% di tutte le malformazioni cardiache, essa comporta rilevanti implicazioni anatomo-patologiche e cliniche condizionanti la prognosi e le strategie terapeutiche. L'ecocardiografia, sia transtoracica sia transesofagea, costituisce in tal contesto la metodica diagnostica dirimente per la diagnosi. Essa consente di identificare la malattia, di valutare il grado di spostamento della valvola nel ventricolo destro e di stabilire la gravità del rigurgito tricuspidale associato.

Parole chiave: anomalia di Ebstein; insufficienza tricuspidale; cardiopatia congenita; ecocardiografia.

Ebstein's anomaly is a rare malformation of the tricuspid valve in which the septal and posterior leaflets are displaced towards the apex of the right ventricle. It has anatomic-pathological and clinical implications. Echocardiography, either transthoracic and transesophageal, is the diagnostic method of first level for the diagnosis. It allows you to identify the disease, to assess the degree of displacement of the valve into the right ventricle and to determine the severity of tricuspid regurgitation associated.

Key words: Ebstein's anomaly; tricuspid insufficiency; congenital cardiopathy; echocardiography.

INTRODUZIONE

L'anomalia di Ebstein è una rara forma di cardiopatia congenita della valvola tricuspidale, che risulta deformata e inserita più in basso, sulla parete ventricolare destra. Essa costituisce circa l'1% di tutte le malformazioni cardiache, nonostante la sua reale prevalenza risulti sconosciuta in quanto spesso le forme minori non vengono diagnosticate. Le reali cause del difetto non sono note, ma certamente fattori genetici e ambientali rivestono un ruolo significativo nella patogenesi della malattia. Generalmente l'anomalia di Ebstein è diagnosticata nell'infanzia, ma spesso la si individua in età adulta. L'ecocardiografia, sia essa transtoracica o transesofa-

gea, costituisce in tal contesto la metodica diagnostica dirimente per la diagnosi e il *follow-up* della malattia.

Si descrive un caso giunto alla nostra osservazione: paziente maschio di 38 anni asintomatico in cui è stata riscontrata all'ecocardiogramma un'anomalia di Ebstein.

CASO CLINICO

È giunto al nostro laboratorio di ecocardiografia un uomo caucasico di anni 38, asintomatico, inviatoci dal medico di medicina generale per riscontro obiettivo di soffio cardiaco.



Figura 1 - Proiezione quattro camere apicale in paziente con anomalia di Ebstein. L'inserimento della valvola tricuspide è spostato apicalmente (freccia) rispetto alla giunzione atrio-ventricolare con ingrandimento del ventricolo destro (RV) e dell'atrio destro (RA).

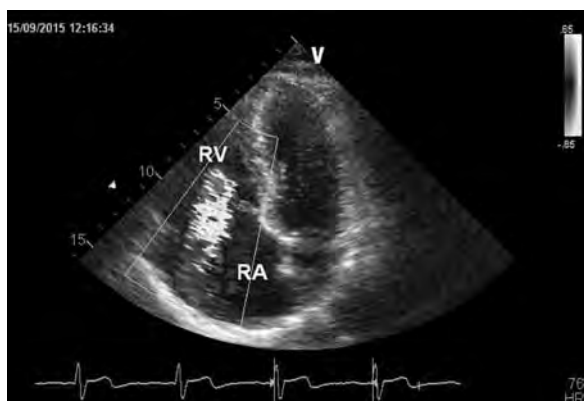


Figura 2 - Proiezione quattro camere apicale in paziente con anomalia di Ebstein. Stima dell'entità del rigurgito tricuspide attraverso il colorDoppler: riscontro di rigurgito di grado severo.



Figura 3 - Doppler continuo del flusso tricuspide: basso gradiente pressorio retrogrado e pressioni equivalenti tra ventricolo e atrio destro in telesistole, dimostrazione di rigurgito di grado severo.

Obiettivamente si presentava normoteso e all'auscultazione cardiaca si confermava la presenza di soffio olosistolico di intensità 3/6, ad alta frequenza udibile in sede parasternale nel quarto spazio.

L'ecocardiografia transtoracica, in proiezione quattro camere apicale, mostrava il basso inserimento del lembo settale della valvola tricuspide rispetto alla giunzione atrio-ventricolare, con spostamento assoluto di circa 14 mm, misurato in sistole, dall'inserzione settale del lembo anteriore della valvola mitrale (figura 1).

Il lembo anteriore della valvola tricuspide appariva allungato con aspetto "a vela" e, in sistole, era evidente la mancata coaptazione dei due lembi. Con la medesima proiezione era poi possibile individuare la dilatazione dell'anello valvolare tricuspide e l'ingrandimento delle camere cardiache destre.

Con il colorDoppler era poi possibile evidenziare la presenza di un'insufficienza tricuspide di grado severo, con ampio *jet* che originava all'interno del ventricolo destro anatomico (figura 2).

Al Doppler continuo applicato al rigurgito tricuspide era possibile evidenziare un basso gradiente pressorio retrogrado e pressioni equivalenti tra ventricolo destro e atrio destro in telesistole, dimostrazione di rigurgito di grado severo (figura 3).

I reperti erano indicativi di anomalia di Ebstein.

DISCUSSIONE

La malattia di Ebstein è una rara forma di cardiopatia congenita in cui il punto di attacco dei lembi valvolari è spostato dall'*anulus* della valvola tricuspide verso l'apice ventricolare. Spesso è coinvolto il lembo settale, singolarmente o in associazione con la dislocazione verso l'apice dei lembi anteriori e posteriori. Il grado di spostamento verso l'apice è estremamente variabile; nei casi più gravi, la valvola tricuspide può inserirsi quasi all'apice del ventricolo destro con lembi ispessiti e malformati.

Diversi fattori, quali l'entità del dislocamento, lo stato funzionale dei lembi, le diverse possibilità di inserzione degli stessi, le dimensioni del ventricolo destro, l'entità del rigurgito o della stenosi valvolare associata, la pre-

senza di eventuale difetto interatriale o altre anomalie, possono contribuire a definire quadri clinici e fisiopatologici che si differenziano dalla situazione ben tollerata e clinicamente non riconoscibile al quadro classico con evoluzione verso lo scompenso cardiaco congestizio e, talora, la morte cardiaca improvvisa.

L'anomalia di Ebstein fu descritta per la prima volta nel 1866 da Wilhelm Ebstein, in un giovane di 19 anni morto con cianosi e sintomatico fin dai primi anni di vita per cardiopalmo e dispnea¹. Essa rappresenta circa l'1% di tutte le malformazioni cardiache, ma la sua effettiva prevalenza è tuttora sconosciuta in quanto, spesso, le forme minori non sono diagnosticate.

Si pensa che sia presente in circa 1:20.000 pazienti nati vivi e nello 0,5-1% dei pazienti con cardiopatia congenita studiati con autopsia². Generalmente, è diagnosticata nell'infanzia (età media alla diagnosi: 14 anni) e anche in utero³, ma spesso la si individua solo in età adulta.

Le cause del difetto non sono note con certezza: è indubbio che fattori sia genetici sia ambientali giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia.

Dal punto di vista anatomico, le sezioni destre del cuore sono costituite da un atrio destro anatomicamente vero, una porzione atrializzata del ventricolo destro (anatomicamente ventricolare, ma funzionalmente atriale) e un ventricolo destro piccolo funzionante. L'entità del rigurgito tricuspideale in corso di malattia dipende non solo dall'entità del dislocamento dei lembi, ma anche dalla porzione atrializzata del ventricolo destro che si contrae e rilascia con il ventricolo destro, benché anatomicamente faccia parte dell'atrio destro⁴.

Durante la sistole ventricolare, la parte atrializzata del ventricolo destro contrasta con il rimanente ventricolo, determinando un ritardo al flusso di sangue nell'atrio di destra e accentuando gli effetti del rigurgito tricuspideale⁵. Ad aggravare l'emodinamica si aggiungono poi gli effetti dei difetti associati; essa, infatti, può essere presente come difetto anatomico isolato o in associazione a una conduzione atrio-ventricolare aberrante (sindrome di Wolff-Parkinson-White), a un difetto del setto interatriale o ad altre anomalie congenite (per esempio, inversione ventricolare).

Qualora si renda clinicamente manifesta in età adulta, i sintomi principali sono rappresentati da astenia, dispnea da sforzo, aritmie e talvolta cianosi. In assenza di ipertensione polmonare, normalmente l'anomalia di Ebstein è ben tollerata; con l'aumentare della pressione polmonare, si manifestano i sintomi dell'insufficienza cardiaca destra⁶.

Dal punto di vista della diagnosi strumentale, l'ecocardiogramma (ECG) dei pazienti affetti da tale patologia può presentare diversi aspetti, quali onda P enormemente ingrandita, blocco di branca destra completo o incompleto, blocco atrioventricolare di primo grado (presente in una percentuale di pazienti variabile dal 20 al 40%) e segni ecocardiografici di pre-eccitazione ventricolare con vie anomale accessorie a conduzione retrograda unidirezionale (5-25% dei casi)⁷.

Tipicamente la radiografia del torace mostra una cardiomegalia con cuore grande e arrotondato. Tuttavia, l'ecocardiografia, sia transtoracica sia transesofagea, è la metodica diagnostica dirimente per la diagnosi di malattia.

Nei soggetti adulti, senza una pregressa diagnosi di malattia congenita, la presenza di un difetto congenito spesso non viene neppure considerata tra le potenziali cause dei sintomi che hanno portato il paziente dal medico. La prima diagnosi avviene all'esame ecocardiografico, come nel caso da noi presentato. Quindi, la sfida diagnostica in questi pazienti è riconoscere e valutare correttamente l'anomalia congenita.

L'ecocardiografia, oltre a fare diagnosi, permette di valutare il grado di spostamento della valvola nel ventricolo destro e di stabilire la gravità del rigurgito tricuspideale associato. In M-mode il movimento del setto è paradossale, il ventricolo destro appare dilatato, le valvole tricuspide e mitrale appaiono nella stessa proiezione ed esiste un ritardo di grado variabile nella chiusura della valvola tricuspide rispetto a quella mitrale (maggiore di 65 ms).

L'esame bidimensionale tipicamente mostra la dilatazione delle camere cardiache di destra, con riduzione della contrattilità ventricolare; esso permette di identificare l'entità del dislocamento apicale del foglietto settale e posteriore della valvola tricuspide,

di definire la morfologia, la ridondanza e la mobilità del foglietto anteriore e consente, infine, di valutare con esattezza le dimensioni del ventricolo destro funzionante. La proiezione apicale quattro camere mostra il foglietto settale della valvola tricuspide spostato verso l'apice che aderisce al foglietto anteriore allungato all'interno del ventricolo destro anatomico⁸. Grazie al colorDoppler, l'ecocardiografia è in grado di stimare l'entità del rigurgito tricuspide normalmente di grado moderato-severo e con origine all'interno del ventricolo destro anatomico per dislocamento apicale del foglietto settale della valvola tricuspide.

Uno spostamento assoluto superiore a 10 mm rispetto al piano di inserzione della valvola mitrale è considerato diagnostico in età adulta^{4,9}.

L'ecocardiografia riveste un ruolo di fondamentale importanza anche nel *follow-up* della malattia, nella valutazione prognostica e pre- e perioperatoria nei pazienti affetti da malattia di Ebstein; la morfologia del lembo anteriore della valvola tricuspide è indice predittivo per il successo della ricostruzione.

Accertata la presenza di malformazione, è necessario procedere con l'ecocardiografia transesofagea per la diagnosi definitiva e per evidenziare le forme rare di anomalie congenite associate.

Il trattamento dell'anomalia dipende da caso a caso e varia in rapporto alla variabilità dei quadri clinici. Esso prevede la gestione dello scompenso cardiaco, delle aritmie e la correzione chirurgica con interventi palliativi o correttivi.

Conoscere gli aspetti anatomo-patologici, ecocardiografici e clinici della patologia costituisce, dunque, un punto di partenza indispensabile per una corretta definizione prognostica e per una più corretta strategia terapeutica. Per quanto attiene l'*imaging*, a volte una

valutazione dei dati ecocardiografici e Doppler per lo studio completo delle cardiopatie congenite non è sufficiente e spesso si rende necessario l'utilizzo di altre metodiche di *imaging*, quali la risonanza magnetica cardiaca o la tomografia computerizzata¹⁰.

Bibliografia

1. Mann RJ, Lie JT. The life story of Wilhelm Ebstein (1836-1912) and his almost overlooked description of a congenital heart disease. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 197-204.
2. Link KM, Herrera MA, D'Souza VJ, et al. MR imaging of Ebstein anomaly: results in four cases. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 363-7.
3. Kastor JA, Goldreyer BN, Josephson ME, et al. Electrophysiologic characteristics of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Circulation* 1975; 52: 987-95.
4. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, Edwards WD, Danielson GK. Congenital heart disease for the adult cardiologist Ebstein's anomaly. *Circulation* 2007; 115: 277-85.
5. Edwards WD. Embryology and pathologic features of Ebstein's anomaly. *Prog Pediatr Cardiol* 1993; 2: 5-15.
6. Reich JD, Auld D, Hulse E, et al. The pediatric radiofrequency ablation registry's experience with Ebstein anomaly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1370-7.
7. Gussenhoven EJ, Jansen JR, Born N, et al. Variability in the time interval between tricuspid and mitral valve closure in Ebstein's anomaly. *J Clin Ultrasound* 1984; 12(5): 267-71.
8. Gurvitz M. General echocardiographic approach to the adult with suspect congenital heart disease. In: Otto CM (ed). *The practice of clinical echocardiography*. 4th ed Philadelphia (PA): Saunders, 2012; 830-45.
9. Paranon S, Acar P. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: from fetus to adult. *Heart* 2008; 94: 237-43.
10. Scardi S, D'Agata B, Giansante C. Pratica clinica: l'anomalia di Ebstein. *G Ital Cardiol* 2009; 10(8): 509-15.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice

Via Stradella 35/a

29121 Piacenza

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