

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 16 N. 4 DICEMBRE 2008

DIRETTORE RESPONSABILE

Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Ferruccio Berti
Alberico Catapano
Salvatore Cocuzza
Antonio Curnis
Giovanni Fumo
Francesco Furlanello
Luigi Mansi
Sebastiano Marra
Igor Monducci
Paolo Mormino
Vito Maurizio Parato
Davide Terranova
Bruno Trimarco
Eugenio Uslenghi
Mario Verza
Massimo Volpe
Alfonso Zito

COORDINAMENTO EDITORIALE

Manuele Marafioti

PROGETTO GRAFICO

Roberto De Gregorio

IMPAGINAZIONE

Kino – Torino

STAMPA

Stamperia Artistica Nazionale – Trofarello (To)

DIREZIONE E AMMINISTRAZIONE

Centro Scientifico Editore
Via Borgone, 57
10139 Torino
Tel. 011 3853656
Fax 011 3853244
E-mail: cse@cse.it

Finito di stampare nel mese di dicembre 2008.

LA RIVISTA DELLE

A S S O C I A Z I O N I

R E G I O N A L I

C A R D I O L O G I

A M B U L A T O R I A L I

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. 40117152 intestato a Centro Scientifico Editore S.r.l., via Borgone 57, 10139 Torino. 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.

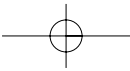
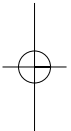
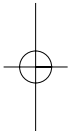
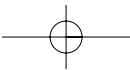
A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72 n. 633 e del DM 09/04/93, il pagamento dell'IVA, assolta dall'Editore sugli abbonamenti o sui singoli numeri, è compreso nel prezzo di vendita. Pertanto non verrà in alcun caso rilasciata fattura.

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento. Si prega di comunicare tempestivamente il cambio di indirizzo a Centro Scientifico Editore (tel. 011/385.36.56 - fax 011/385.32.44 - mail: cse@cse.it).

© by Centro Scientifico Editore 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.
In attesa di registrazione al Tribunale di Torino.





sanofi-aventis in aritmologia

Una ricerca che lascia il segno....



...“cose dell’altro mondo!”





ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcanazionale.org>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Rocco D'Amato

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Silvia Soreca

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Orazio Bonaccorso

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Maurizio Marconi

Marche
Massimo Offidani

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Tonino Bullitta

Sicilia
Giuseppe D'Antoni

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Giovanni Fumo

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 16 N. 4 DICEMBRE 2008

LA RIVISTA DELLE

A S S O C I A Z I O N I

R E G I O N A L I

C A R D I O L O G I

A M B U L A T O R I A L I

EDITORIALE

- 183 L'ARCA E LA CARDIOLOGIA DELLO SPORT
Giovanni Gazale

RASSEGNE

- 185 TRATTAMENTO IPOGLICEMIZZANTE
NEI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2
E SCOMPENSO CARDIACO
F. Cosmi, D. Cosmi, M.G. Pinzagli
- 193 IPERTENSIONE E ATTIVITÀ SPORTIVA
A. Ferrero, M.T. Spinnler, F. Ferroni

ARTICOLI ORIGINALI

- 197 CARATTERISTICHE CLINICO-ANGIOGRAFICHE
E FOLLOW-UP IN UN GRUPPO DI PAZIENTI
GIOVANI CON INFARTO MIOCARDICO ACUTO
*M. Caruso, S. Angileri, E. Incalcaterra, G. Romeo,
M. Guglielmo, S. Brigano, S. Asciutto, V. Calandrino,
G. Caimi, E. Hoffmann*
- 205 IL VENTRICOLO DESTRO NELLA CARDIOMIOPATIA
IPERTROFICA
V.M. Parato
- 210 IPOTIROIDISMO CONGENITO E CUORE
*M.C. Salerno, M. Arcopinto, A.M. Marra,
F. Calabrese, M. Cerbone, A. Palladino, S. Villari,
A. Cittadini*

CASO CLINICO

- 218 ANGINA RICORRENTE DA COMPRESSIONE
VASCOLARE DELL'ESOFAGO: CASO CLINICO
E REVISIONE DELLA LETTERATURA
G. Bosso, A. Valvano, V. Apuzzi, S. Soreca, U. Oliviero

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 221 QUAL È LA CAUSA DELLA BRADICARDIA?
M. Cerrito, S. Mondello, G. Oretto

ECOCARDIOGRAFIA

- 223 UN CASO DI ENDOCARDITE INFETTIVA IN PAZIENTE
TOSSICODIPENDENTE DA SOSTANZE INIETTIVE
A. Adorni, F. Russo, C. Galizia, C. Reverberi

CARDIOLOGIA FORENSE

- 228 LA TUTELA DELLA PRIVACY NELL'ATTIVITÀ
AMBULATORIALE
M. Massera

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 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 dell'iconografia.
7. Iconografia.

Bibliografia

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in parentesi. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori, citandoli tutti se il loro numero non è superiore a 6, 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.

ESEMPIO:

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 (fotografie in bianco e nero o stampe da computer ottenute con stampante laser) devono essere numerate con numeri arabi e identificate scrivendo sul retro a matita il nome del primo Autore e il numero della figura.

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:

Centro Scientifico Editore
Segreteria Redazionale
Cardiologia Ambulatoriale
Via Borgone, 57
10139 Torino
Tel. 011 3853656
Fax 011 3853244
E-mail: marafioti@cse.it

È necessario l'invio di 3 copie del testo e delle figure e di un dischetto contenente il testo, scritto con il programma word. In caso di invio via e-mail non sono necessarie copie cartacee.

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.

NEW
COAPROVEL®
irbesartan/idroclorotiazide
300mg/25mg

SAATCHI & SAATCHI
HEALTHCARE

COAPROVEL® 300mg
irbesartan/ idroclorotiazide

APROVEL® 300mg
irbesartan

CORDARONE®
amiodarone cloridrato

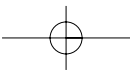
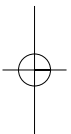
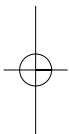
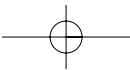
TILDIE® 200
DILTIAZEM CLORIDRATO

Deposito presso AIFA in data 11/04/08


in Cardiologia
sanofi-aventis


sanofi aventis
La salute, la cosa più importante

Consultare il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto sul sito www.teamsalute.it



L'ARCA e la cardiologia dello sport

Giovanni Gazale

Componente ARCA nel COCIS

Nel corso del prossimo mese di settembre 2009, in occasione del Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia dello Sport a Ostia, saranno pubblicati gli attesi nuovi Protocolli Cardiologici per l'Idoneità allo Sport (meglio conosciuti con l'acronimo COCIS).

Come è noto, i primi Protocolli Italiani per la Cardiologia dello Sport sono stati pubblicati nel 1989, grazie al lavoro congiunto di una Task Force multi-societaria composta da SIC Sport, FMSI, SIC, ANMCO e ANCE, con successivi aggiornamenti venuti alla luce nel 1995 e nel 2003. L'importanza internazionale di questi protocolli è data dal fatto che gli unici altri riferimenti a livello mondiale sono le Raccomandazioni della Bethesda Conference degli Stati Uniti (edizioni 1985, 1994 e 2005) e i primi Protocolli Europei, pubblicati nel 2005 e nei quali la mano degli esperti italiani ha fortemente segnato il risultato finale. Per la nostra Associazione, la nuova pubblicazione prevista per il 2009 rappresenta un momento di straordinaria importanza e crescita culturale, perché per la prima volta anche l'ARCA viene inserita a pieno titolo tra le società scientifiche chiamate a comporre il nuovo Comitato COCIS nell'edizione del suo ventennale: accanto alle società fondatrici, dunque già presenti nelle edizioni precedenti, sono stati infatti ammessi l'ARCA, gli aritmologi dell'AIAC, gli ecocardiografisti della SIEC e i cardiologi pediatri della SICP.

La revisione del COCIS attualmente in corso nasce sia dalla necessità di rivedere i capitoli "storici", alla luce degli studi scientifici e delle evidenze riportate dalla letteratura nel corso degli ultimi sei anni, sia dalla consapevolezza che nuove tematiche di grande inte-

resse per il medico e il cardiologo dello sport devono essere inserite nei protocolli: in particolare, sono previsti un capitolo aggiuntivo sull'elettrocardiogramma nello screening medico-sportivo (con attenzione focalizzata sui limiti tra normalità e patologia) e uno sull'idoneità cardiologica in presenza di problematiche specifiche (nell'atleta master, nell'atleta paralimpico, nel diabetico, in ambienti straordinari; inoltre, saranno affrontati gli effetti cardiovascolari dei farmaci di interesse medico-sportivo e il valore e i limiti dei test genetici in cardiologia dello sport). L'organizzazione del lavoro prevede per ogni capitolo la presenza di tre coordinatori, i quali possono avvalersi della consulenza di altri esperti nel campo specifico per arrivare a una soluzione finale condivisa delle raccomandazioni da proporre alla classe medica italiana. L'aver centrato questo traguardo si deve al lavoro intenso e meticoloso condotto in questi anni dal nostro Presidente e dal Consiglio Nazionale, che hanno voluto e saputo, nel tempo, proporre iniziative locali e nazionali incentrate sul tema della cardiologia dello sport, stabilizzare nell'ambito del nostro Congresso Nazionale un simposio congiunto ARCA-SIC Sport, raggiungere il traguardo dell'inserimento di un rappresentante di estrazione ARCA nell'ambito del Consiglio Direttivo della SIC Sport e portare all'iscrizione alla SIC Sport un discreto numero di soci ARCA. Il raggiungimento degli obiettivi previsti rende ora necessario un ulteriore salto di qualità, che può concretizzarsi con la creazione, a partire da questo numero, di una rubrica stabile che nell'ambito della nostra rivista affronti di volta in volta un argomento tipico della cardiologia dello sport,

vuoi con un articolo originale, vuoi con un caso clinico, vuoi con una messa a punto su un argomento di interesse generale.

Numerosissimi sono i colleghi che in ambito ARCA si occupano di cardiologia dello sport. Nelle ASL delle varie regioni la medicina sportiva è prevalentemente inserita nell'ambito della specialistica ambulatoriale. L'organizzazione locale prevede quasi sempre che al medico dello sport si affianchi un cardiologo ambulatoriale. Ne risulta pertanto che la cardiologia dello sport deve essere, e di fatto già è, una materia di interesse fondamentale per il cardiologo ambulatoriale e che questi deve curarla e seguirla in modo specifico e continuativo. Forse nessun'altra branca della cardiologia ha una caratterizzazione così strettamente "ambulatoriale" come la cardiologia dello sport. Si tratta infatti di una materia nell'ambito della quale l'approccio allo sportivo-paziente è necessariamente di tipo "ambulatoriale" anche da parte di chi opera in ambiente ospedaliero o universitario. La nostra associazione è certamente chiamata in causa in modo diretto nella costruzione di un percorso scientifico autonomo e autorevole, anche in collegamento con le altre società cardiologiche, per la creazione di una banca dati o di un registro che possa prevedere numeri importanti e significativi. Oggigiorno, in ARCA esiste già una struttura in grado di pianificare questo percorso, con la previsione di poter fornire alla comunità scientifica risultati basati su grandi numeri: mi riferisco al Centro Studi, che può e deve, in prospettiva, predisporre anche un settore dedicato alla cardiologia dello sport. Esiste già una proposta in tal senso e la partecipazione da parte degli associati alle varie iniziative su questa tematica non potrà che accorciare i tempi per la sua realizzazione.

Mi auguro che a livello delle singole regioni possano costituirsi al più presto gruppi di studio nel settore della cardiologia dello sport, coordinati dal Centro Studi, e che si possa per il futuro prevedere uno o più progetti di grande spessore che servano a caratterizzare la produzione scientifica dell'ARCA anche nel campo della cardiologia dello sport.

Composizione del Comitato COCIS (IV edizione "del Ventennale"):

Società Italiana di Cardiologia dello Sport (SIC Sport)

Alessandro Biffi, Pietro Delise, Paolo Zeppilli, Antonio Spataro

Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI)

Maurizio Casasco, Domenico Corrado, Antonio Pelliccia, Franco Giada

Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri (ANCE)

Paolo Teoni, Antonio Cristiano, Luigi D'Andrea

Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)

Francesco Chiarella, Roberto Bettini, Alessandro Villella

Società Italiana di Cardiologia (SIC)

Francesco Fedele, Maria Penco, Gaetano Thiene

Associazione Regionale Cardiologi Ambulatoriali (ARCA)

Giovanni Gazale

Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC)

Antonello D'Andrea

Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiacstimolazione (AIAC)

Giuseppe Inama

Società Italiana di Cardiologia Pediatrica (SICP)

Pierluigi Colonna

Trattamento ipoglicemizzante nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e scompenso cardiaco

Hypoglycemic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure

F. Cosmi,* D. Cosmi,[†] M.G. Pinzagli[§]

*Cardiologia Valdichiana, Cortona (AR)

[†]Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Perugia

[§]Cardiologia ASL 4 Terni, Terni

Abstract

I pazienti con diabete mellito hanno una maggiore prevalenza di scompenso cardiaco rispetto ai non diabetici. In questa popolazione, sia il target dell'emoglobina glicata sia il trattamento ipoglicemizzante ottimale sono ancora oggetto di discussione. In particolare, recenti osservazioni suggeriscono come un trattamento intensivo che porti a valori particolarmente bassi di emoglobina glicata possa paradossalmente aumentare la mortalità, gli eventi cardiovascolari e la necessità di ospedalizzazione. Finché non si avranno a disposizione nuovi studi, il target di emoglobina glicata raccomandato è probabilmente del 7-7,9%. Tra i farmaci indicati, solo la metformina si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità e la morbidità ed è il farmaco da preferire se non vi sono particolari controindicazioni. Il rischio di acidosi lattica in assenza di insufficienza renale si è dimostrato trascurabile. Anche il trattamento con insulina si accompagna a un eccesso di mortalità ed eventi cardiovascolari, ma non è ancora chiaro se questo debba essere attribuito a una maggiore gravità della malattia o all'effetto del farmaco per sé.

Parole chiave: Diabete mellito; Scompenso cardiaco; Emoglobina glicata; Ipoglicemizzanti; Metformina

People with diabetes mellitus are at increased risk of heart failure. In these patients, both the glycated haemoglobin target and the antidiabetic drug of choice are controversial. Recent studies suggest that an intensive blood glucose control can paradoxically increase cardiovascular events, mortality, and readmissions. As far as we know, the glycated haemoglobin level to maintain is probably 7-7.9%. Among antidiabetic drugs, metformin is the only one associated with reduced mortality and morbidity, and it is the drug of choice if there are no contraindications. The risk of lactic acidosis, in absence of renal failure, is not significant. Some studies show that insulin treatment is associated with an excess of mortality and cardiovascular events, but it is not clear if this is a marker of a more serious disease or the effect of the drug.

Key words: Diabetes mellitus; Heart failure; Glycated haemoglobin; Antidiabetic drugs; Metformin

INTRODUZIONE

Nel 1881, Leyden scriveva che l'insufficienza cardiaca "is a frequent and noteworthy complication of diabetes mellitus" e 7 anni più tardi Mayer sottolineava come "heart disease in diabetes can be traced to an abnormality in metabolism".^{1,2} Il nesso tra le due condizioni è rappresentato dall'insulino-resistenza, che può essere responsabile dell'insorgenza di cardiomiopatia anche in assenza di franco diabete mellito.^{3,4} Il diabete mellito è una patologia cronica la cui prevalenza è in

costante aumento. Si stima che, nel periodo compreso tra il 1995 e il 2025, la prevalenza del diabete mellito degli adulti nel mondo aumenterà del 35%, passando dal 4,0% al 5,4%.⁵

Una delle complicanze più frequenti e più importanti per morbidità, mortalità e costi finanziari è lo scompenso cardiaco, una patologia la cui prevalenza è anch'essa in incremento. L'incidenza dello scompenso cardiaco nel paziente con diabete mellito è 2-5 volte superiore rispetto alla popolazione generale ed è stato osservato che nei pazienti diabetici lo scompenso car-

diaco tende a svilupparsi prima rispetto ai soggetti non diabetici.^{6,7} Nella coorte di 5209 soggetti di mezza età della comunità di Framingham, seguiti per 10 anni, il rischio di sviluppare scompenso cardiaco nei soggetti diabetici, rispetto ai non diabetici, era doppio negli uomini e quintuplo nelle donne. Questa correlazione diventava ancora più forte nei soggetti più giovani (età <65 anni) che, se diabetici, presentavano, rispetto ai controlli, un rischio 4 volte maggiore tra i maschi e 8 volte superiore tra le femmine.⁶ Numerosi studi hanno inoltre sottolineato come i soggetti con scompenso cardiaco abbiano un elevato rischio di sviluppare diabete mellito, con una prevalenza del 24% circa tra i pazienti arruolati nei principali studi clinici.⁸

I soggetti con insufficienza cardiaca hanno una prognosi peggiore se diabetici perché il diabete mellito favorisce l'aterosclerosi precoce, l'instabilità di placca ed eventi ischemici silenti; inoltre, l'alterato metabolismo miocardico ha conseguenze dannose poiché favorisce l'ipertrofia dei miociti e l'alterazione della funzione contrattile, nonché la liberazione di radicali liberi.⁶ Il diabete va quindi considerato come un fattore predittivo indipendente di morbidità e mortalità cardiovascolari in pazienti con scompenso cardiaco congestizio, indipendentemente dalla frazione di eiezione.⁹

Il trattamento dello scompenso cardiaco nel diabetico si avvale degli stessi presidi dello scompensato non diabetico, sia pur con strategie più aggressive. Problemi ancora insoluti e motivo di dibattito tra i ricercatori sono il target glicemico e il trattamento ipoglicemizzante ottimale.

IL PROBLEMA DEL TARGET GLICEMICO NEL PAZIENTE DIABETICO SCOMPENSATO

Il problema del target glicemico riguarda i pazienti sia scompensati sia non scompensati. Il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca aumenta del 10-15% per ogni aumento dell'1% dell'emoglobina glicata.⁷ Tuttavia, non sempre la riduzione dell'Hb1Ac si accompagna a una prognosi migliore.¹⁰ Le linee guida europee fis-

sano questo target al 6,5% di Hb1Ac (emoglobina glicata), quelle americane a valori inferiori al 7%.^{11,12} Nei recenti studi ACCORD e ADVANCE emerge qualche perplessità su questi limiti.^{13,14} Nello studio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD), che ha confrontato l'uso di una terapia ipoglicemizzante standard con una terapia ipoglicemizzante intensiva, è stato rilevato un incremento della mortalità durante il follow-up di 3,5 anni tra i pazienti in trattamento intensivo (con un target di emoglobina glicata <6,0%) rispetto a quello standard (target di emoglobina glicata del 7-7,9%).¹³ Nello studio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) è invece emerso che una terapia ipoglicemizzante intensiva non ridurrebbe in maniera significativa le complicanze macrovascolari (identificate come morte per cause cardiovascolari, IMA non fatale, stroke non fatale) del diabete, mentre non è stato rilevato un incremento nella mortalità.¹⁴ È stato ipotizzato che queste differenze siano dovute al fatto che nell'ACCORD è stato usato un trattamento solo "moderatamente" intensivo, mentre nello studio ADVANCE è stato somministrato un trattamento "altamente" intensivo, spesso associando insulina e ipoglicemizzanti orali.¹⁵ Ciò potrebbe aver provocato un incremento di mortalità, con meccanismi che ancora non sono del tutto chiari; dunque, il problema risiederebbe nel trattamento farmacologico utilizzato per ottenere livelli glicemici bassi.¹⁵

Recenti osservazioni epidemiologiche suggerirebbero, inoltre, che un controllo troppo stretto della glicemia potrebbe essere associato, nei pazienti con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione, a una sopravvivenza inferiore, indipendentemente dal farmaco usato per ottenerlo;¹⁰ in particolare, i soggetti con un'emoglobina glicata $\leq 7\%$ potrebbero avere un incremento della mortalità rispetto agli altri pazienti. In uno studio su 123 pazienti con scompenso sistolico avanzato a eziologia ischemica, a 24 mesi la mortalità complessiva è stata del 35% nei pazienti con HbA1c <7 e del 20% in quelli con HbA1c ≥ 7 (HR 2,3).¹⁰ A tal proposito, bisogna ricordare che recentemente l'American College of Physicians ha pubblicato linee guida

in cui viene sottolineato come nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 il target del controllo glicemico dovrebbe essere personalizzato, tenendo conto del fatto che un monitoraggio troppo stretto può avere importanti effetti avversi, in particolare per quanto riguarda gli anziani, che sono a maggior rischio per episodi di grave ipoglicemia.¹⁶

Sono necessari ulteriori studi per comprendere quindi l'effettivo ruolo dell'iperglicemia nell'outcome dei pazienti diabetici, in particolare per quel che riguarda la prevenzione delle malattie cardiovascolari; appare evidente, però, che la riduzione della glicemia non deve essere considerata come l'unico risultato da ricercare nel paziente diabetico, ma bisogna agire adeguatamente soprattutto sugli altri fattori di rischio, quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, gli stili di vita non corretti (fumo di sigaretta, sedentarietà, dieta ricca di grassi, ecc.).

FARMACI IPOGLICEMIZZANTI NEL DIABETICO CON SCOMPENSO CARDIACO

Metformina

La metformina è una biguanide in grado di ridurre l'insulino-resistenza poiché favorisce la captazione periferica del glucosio e ne riduce la produzione epatica.¹⁷ In passato, questo farmaco era controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca, in quanto ritenuto responsabile dell'insorgenza di acidosi lattica.^{17,18} Nel 2006, tuttavia, la FDA ha rimosso la controindicazione "insufficienza cardiaca" nella scheda tecnica della metformina, pur lasciando un avvertimento relativo.¹⁹ Se si analizzano i dati della letteratura, infatti,

emerge che l'incidenza di acidosi lattica da metformina è 10-20 volte inferiore rispetto a quella da fenformina.²⁰ Questo si giustifica con il profilo farmacocinetico della metformina, più favorevole rispetto a quello della fenformina: ha un'emivita più breve di quest'ultima (1,5-5 vs 7-12 ore), è meno lipofila, per cui non si accumula nel fegato, e viene eliminata immodificata attraverso il filtrato glomerulare e la secrezione tubulare. La fenformina aumenta il turnover del lattato e ne sopprime l'ossidazione, facilitandone l'accumulo, mentre la metformina ne favorisce l'ossidazione in piruvato.¹⁷

Il rischio di acidosi lattica è inconsistente nei pazienti con insufficienza cardiaca senza altre insufficienze d'organo, come quella renale.^{18,21} Numerosi studi (Tabella 1) hanno evidenziato che, nei pazienti diabetici con insufficienza cardiaca, la metformina rappresenterebbe il farmaco ipoglicemizzante più sicuro poiché riduce la mortalità e non sembra associata a rischi misurabili in soggetti con diabete e insufficienza cardiaca.²⁰⁻²² Masoudi et al. hanno dimostrato, analizzando un gruppo di soggetti dimessi dagli ospedali statunitensi con una diagnosi di scompenso cardiaco, che la prescrizione di un agente insulino-sensibilizzante (metformina o tiazolidinedioni) era associata a un rischio di morte più basso, a un anno, del 13%; inoltre, i pazienti trattati con metformina venivano ospedalizzati meno frequentemente, mentre i soggetti trattati con tiazolidinedioni avevano un incremento delle riospedalizzazioni per tutte le cause al limite della significatività, principalmente dovuto a un modesto incremento delle riospedalizzazioni per scompenso cardiaco.²¹ Eurich et al. hanno analizzato il Saskatchewan Healthcare database, che raccoglie dati relativi alla popolazione di Saskatchewan, una cittadina del Canada, focalizzando l'attenzione sulla correlazione tra trattamento ipogli-

Tabella 1. Effetti della metformina su mortalità ed eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico

Studio	N. pazienti	Mortalità complessiva (HR)	Eventi cardiovascolari (HR)
Inzucchi (2005)	2590	0,92 (0,78-1,18)	—
Masoudi (2005)	13.930	0,86 (0,78-0,97)	0,92 (0,86-0,99)
Eurich (2005)	1833	0,66 (0,44-0,97)	—

Trattamento ipoglicemizzante nei pazienti
con diabete mellito tipo 2 e scompenso cardiaco

cemico e scompenso cardiaco. I soggetti trattati con metformina sono stati confrontati con quelli trattati con sulfoniluree e quelli in trattamento di associazione ed è stato rilevato un numero inferiore di decessi tra i pazienti trattati con metformina e terapia di associazione (metformina più sulfoniluree) rispetto a quelli trattati solo con sulfoniluree.²⁰ Questo può essere dovuto al fatto che la metformina aumenta l'utilizzo insulino-dipendente di glucosio, una fonte energetica molto importante in condizioni di ischemia cardiaca o aumentato stress parietale. Inoltre, la metformina agisce positivamente con effetti antinfiammatori e antiossidanti ed esercita una funzione protettiva sull'endotelio.²⁰

Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni agiscono aumentando la sensibilità all'insulina a livello muscolare, dove interagiscono con il recettore nucleare PPARγ (*peroxisome proliferator-activated receptors* γ). Sono controindicati nei pazienti in classe NYHA III e IV poiché favoriscono la ritenzione idrica e possono precipitare uno scompenso cardiaco.^{23,24} I dati dei 4 studi riportati nella Tabella 2 suggeriscono una riduzione della mortalità per qualsiasi causa (HR 0,83; 0,71-0,97), benché esista una certa disomogeneità tra i vari lavori pubblicati. A questo si associa, però, un aumento del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca (HR 1,13; 1,04-1,22) legato a un incremento della ritenzione idrica e quindi del peso corporeo.^{21,22,24-26} Ciò ha recentemente indotto la FDA a rivedere le indicazioni e le controindicazioni di questi farmaci e a inserire un *black box* per l'esacerbazione

dell'insufficienza cardiaca. Il peggioramento dello scompenso cardiaco avviene soprattutto quando l'uso di questi farmaci si associa all'uso di insulina.²¹ Nello studio ACCORD, tale associazione ha prodotto un incremento del peso corporeo di 10 kg nel 28% dei pazienti trattati.¹⁴ Inoltre, è stato ipotizzato che questi farmaci possano aumentare il rischio di IMA, come riportato da Nissen et al. In questo studio, l'utilizzo del rosiglitazone è apparso infatti associato a un significativo incremento del 50% del rischio di infarto del miocardio e di morte cardiovascolare, anche se in termini assoluti l'incremento era dello 0,15%.²⁷ L'incidenza di insufficienza cardiaca era doppia nel gruppo rosiglitazone rispetto al gruppo placebo. Questo dato sull'insufficienza cardiaca, ma non quello sull'incidenza di infarto, è stato confermato da una metanalisi su oltre 20.000 pazienti di Rodrigo Lago.²⁸ Una critica a questi studi è stata che la diagnosi di insufficienza cardiaca era basata su dati deboli (spesso la semplice presenza di edema periferico) e sul fatto che non sempre ritenzione idrica è sinonimo di insufficienza cardiaca.

Sulfoniluree

Sono farmaci che stimolano la secrezione di insulina e ne migliorano la sensibilità. Il loro ruolo nel paziente con scompenso cardiaco è alquanto controverso. I risultati derivati dallo University Group Diabetes Project (UGDP) più di 30 anni fa suggerivano che le sulfoniluree potevano essere associate a un aumento del rischio cardiovascolare e della mortalità.²⁹ Tali dati, tuttavia, erano stati oggetto di numerose controversie, per le critiche relative ai metodi utilizzati

Tabella 2. Effetti dei tiazolidinedioni su mortalità ed eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico

Studio	N. pazienti	Mortalità complessiva (HR)	Eventi cardiovascolari (HR)
Inzucchi (2005)	2439	1,04 (0,83-1,31)	1,15 (0,97-1,38)
Masoudi (2005)	14.295	0,87 (0,80-0,94)	1,06 (1,00-1,12)
Aguilar (2007)	5518	0,98 (0,81-1,17)	1,62 (1,15-2,29)
Dargie (2007)	225	1,50 (0,49-4,59)	1,30 (0,35-4,82)

Tabella 3. Effetti delle sulfoniluree su mortalità ed eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico

Studio	N. pazienti	Mortalità complessiva (HR)	Eventi cardiovascolari (HR)
Masoudi (2005)	16.417	0,99 (0,91-1,08)	–

nello studio e perché non erano chiari i meccanismi alla base della tossicità da sulfoniluree. Pertanto, negli ultimi 40 anni le sulfoniluree sono rimaste i farmaci di scelta. Successivamente, però, è emerso che una delle possibili cause di tossicità potrebbe essere l'alterato preconditionamento ischemico. Le sulfoniluree promuovono il rilascio di insulina dalle cellule β -pancreatiche determinando la chiusura dei canali del potassio ATP-sensibili. Nei miociti, la chiusura di questi canali altera il preconditionamento ischemico, un fenomeno che rende i miociti incapaci di sopravvivere a brevi periodi di ischemia. Inoltre, questi farmaci possono essere aritmogeni e causare tossicità da iperinsulinemia e ipoglicemia.³⁰ Recentemente, lo studio di popolazione di Simpson et al., basato anch'esso sul database di Saskatchewan, ha evidenziato come il gruppo di pazienti trattati con sulfoniluree di prima generazione e con gliburide ad alte dosi avesse una mortalità maggiore rispetto al gruppo trattato con metformina. Non bisogna dimenticare, però, che i soggetti trattati con dosi elevate di ipoglicemizzanti probabilmente richiedono questo trattamento perché si trovano in uno stadio particolarmente severo della malattia e questo può essere un fattore di confondimento.³¹ Tuttavia, nell'analisi condotta da Masoudi et al. (Tabella 3) è stata evidenziata una mortalità maggiore tra i soggetti trattati con sulfoniluree rispetto a quelli trattati sia con metformina sia con una terapia di associazione: ciò supporta la teoria per cui l'associazione tra somministrazione di metformina e migliore outcome sarebbe reale e non dovuta a una selezione della popolazione perché i soggetti che ricevono una terapia di associazione sono affetti generalmente da una patologia in fase avanzata.²¹ Lo studio U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) ha rilevato una significativa riduzione degli eventi microvascolari, ma non degli eventi macrovascolari, tra i soggetti trattati con sulfoniluree.³²

Insulina

Tre di quattro studi recentemente pubblicati hanno evidenziato come il diabete mellito in trattamento insulinico, associato a scompenso cardiaco, sia correlato a un incremento della mortalità e a un incremento degli eventi cardiovascolari, compresa l'ospedalizzazione. Va tuttavia chiarito se l'incremento di mortalità sia dovuto a una maggiore gravità della malattia o alla terapia in quanto tale.³³⁻³⁵

In uno studio che ha preso in considerazione 554 pazienti con scompenso cardiaco avanzato, il trattamento con insulina è risultato correlato a una mortalità 4 volte superiore rispetto al trattamento con sola dieta e/o ipoglicemizzanti orali.

La sopravvivenza a 1 anno era dell'89,7% tra i pazienti non diabetici, dell'85,8% tra i diabetici non in trattamento insulinico e del 62,1% tra i pazienti in trattamento insulinico.³⁵ Tuttavia, i pazienti trattati con insulina erano i più frequentemente affetti da cardiopatia ischemica e avevano una più lunga durata del diabete: quindi, il trattamento con insulina potrebbe essere soltanto il marker di una maggiore gravità della malattia diabetica e delle sue complicanze cardiovascolari.

La terapia insulinica può precipitare lo scompenso cardiaco favorendo la ritenzione idrica.³⁶⁻³⁹ A tutt'oggi, questo effetto collaterale passa spesso misconosciuto, ma in realtà è probabilmente più frequente di quanto sembri. Il quadro clinico può variare da forme lievi, nelle quali è presente solo una modesta tumefazione del volto, a forme gravi di anasarca.³⁹ Inoltre, è stato osservato che la ritenzione idrica da tiazolidinedioni è accentuata quando questi farmaci sono usati in associazione a insulina.⁴⁰

Nello studio ACCORD è stato riscontrato un incremento ponderale >10 kg nel 28% dei pazienti trattati con questa associazione (Tabella 4).¹³

Trattamento ipoglicemizzante nei pazienti
con diabete mellito tipo 2 e scompenso cardiaco

Tabella 4. Effetti dell'insulina su mortalità ed eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico

Studio	N. pazienti	Mortalità complessiva (HR)	Eventi cardiovascolari (HR)
Murcia (2004)	496	1,66 (1,20-2,31)	1,38 (1,06-1,80)
Pocock (2006)	2160	1,25 (1,03-1,51)	1,55 (1,29-1,86)
Smooke (2005)	554	3,42 (1,40-8,37)	–
Masoudi (2005)	16.417	0,96 (0,88-1,05)	1,09 (1,01-1,17)

CONCLUSIONI

Il controllo del metabolismo glucidico è sicuramente importante nel diabete di tipo 2. Tuttavia, un controllo ottimale della glicemia è in grado di ridurre le complicanze microvascolari, ma non quelle macrovascolari; anzi, anche la riduzione delle complicanze microvascolari è stata messa in discussione. Infatti, nell'UKPDS la riduzione degli eventi microvascolari raggiungeva la significatività statistica solo dopo l'aggiunta nello studio di un sotto-endpoint, come l'intervento di fotocoagulazione laser. Tutti gli altri endpoint, comprese la morte per cause renali, l'insufficienza renale, la cecità e le amputazioni, non erano ridotti.³² Al contrario, gli interventi multifattoriali (Steno-2 trial) hanno dimostrato la loro efficacia in termini di riduzione degli eventi sia micro- sia macrovascolari, con riduzione della mortalità complessiva del 40% a un follow-up di 13 anni.⁴¹

La correlazione tra diabete mellito e scompenso cardiaco è molto stretta e i soggetti affetti da entrambe le patologie hanno un notevole incremento di morbidità e mortalità; si tratta di un problema di notevole rilievo poiché entrambe le patologie sono in aumento in termini di incidenza e prevalenza.

Il trattamento ipoglicemizzante rappresenta un problema in quanto nello scompenso cardiaco un trattamento intensivo, teso a riportare l'emoglobina glicata a livelli di normalità, potrebbe paradossalmente aumentare la mortalità, l'incidenza di eventi cardiovascolari e il tasso di ospedalizzazione, principalmente legati all'aumento degli episodi di ipoglicemia e all'incremento ponderale da ritenzione idrica. Pertanto, l'impegno assistenziale e la maggiore intensità di cure nel

diabetico non produrrebbero alcun vantaggio in termini di esiti per quanto riguarda l'apparato cardiovascolare. Un target di emoglobina glicata <6% causa un incremento di mortalità rispetto a un target di 7-7,9% (una morte in più ogni 95 pazienti trattati per 3,5 anni).¹³ Non è chiaro se questi effetti negativi siano dovuti all'eccessiva rapidità con cui viene raggiunto il target dell'emoglobina glicata o se siano gli stessi livelli bassi a spiegare l'incremento di mortalità. Probabilmente, finché non si avranno nuove evidenze il target di emoglobina glicata nel paziente con scompenso cardiaco indicativamente dovrebbe essere <8%. È esperienza comune come in molti pazienti arrivare a valori vicino alla norma di emoglobina glicata sia molto difficile, talvolta anche con l'aggiunta di insulina, se non a prezzo di gravi ipoglicemie.¹³ Per ogni singolo paziente, quindi, va tenuto conto dell'età e della presenza di comorbidità. Così, mentre per un diabetico di tipo 2 intorno a 50 anni con retinopatia e nefropatia iniziali è probabilmente importante arrivare a normalizzare l'emoglobina glicata, per un anziano con pluripatologie o con ridotta aspettativa di vita si possono accettare anche valori più elevati. Tuttavia, la riduzione dell'emoglobina glicata non può essere assunta come marker surrogato dell'efficacia clinica della terapia ipoglicemizzante. L'obiettivo dovrebbe essere quello di usare farmaci che massimizzino i benefici clinici riducendo le complicanze, le necessità e i costi dell'assistenza, oltre che gli effetti collaterali (soprattutto incremento ponderale e ipoglicemia).

Sulla scorta degli ultimi studi, il farmaco più sicuro sembrerebbe essere la metformina, il cui ruolo negli ultimi anni è stato notevolmente rivalutato. Nella sua metanalisi, Eurich ha concluso che *"metformin was the only antidiabetic agent not associated with harm in patients"*

with heart failure and diabetes [...] It was associated with reduced all cause mortality".²⁰ Inzucchi ha sottolineato come l'impiego della metformina nell'insufficienza cardiaca dovrebbe essere considerato "*innocent until proven guilty*".¹⁸

L'azione sul sistema cardiovascolare ridurrebbe l'aterogenesi mediante un'azione sul metabolismo lipidico, l'infiammazione e la funzione endoteliale. Nel paziente con insufficienza renale, i livelli ematici di metformina aumentano a livelli di clearance <60/ml/min. Il rischio di acidosi lattica aumenta in corso di insufficienza renale acuta.¹⁹ Forse per la metformina potrebbe accadere ciò che in passato si è verificato con i β -bloccanti, che da farmaci controindicati per lo scompenso cardiaco sono diventati farmaci fondamentali per tale patologia.²⁰ In questi pazienti, la modifica degli stili di vita è fondamentale, soprattutto per quanto riguarda fumo, esercizio fisico e alimentazione. L'aderenza alla dieta mediterranea (dieta ricca di frutta, vegetali, legumi e olio di oliva e povera di carne) riduce notevolmente l'incidenza di diabete mellito (HR 0,17; 0,04-0,75).⁴² Inoltre, non bisogna dimenticare come l'intervento su altre variabili, quali pressione arteriosa e dislipidemia, modifichi in maniera determinante l'outcome cardiovascolare di questi pazienti.⁴¹

In conclusione, il trattamento ipoglicemizzante nei pazienti affetti da scompenso cardiaco è tutt'altro che definito. Tutti i farmaci attualmente impiegati, a eccezione della metformina, potrebbero aumentare la mortalità, le complicanze cardiovascolari e la necessità di ospedalizzazione.^{20,21} Occorrono studi clinici mirati per chiarire questa importante questione in un gruppo di popolazione destinato ad aumentare nel tempo.

Bibliografia

1. Leyden D. Asthma und Diabetes mellitus. Zeitschr Klin Med 1881;3:358-364
2. Mayer J. Über den Zusammenhang des Diabetes mellitus mit Erkrankungen des Herzens. Zeitschr Klin Med 1886;14:212-239
3. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I. Circulation 2002;105:1727-1733
4. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy. JAMA 2008;51:93-102

5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21:1414-1431
6. Tarantini L, Di Learda A, Velassi M, et al. Diabete mellito, disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. Ital Heart J Suppl 2004;5:605-615
7. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. Incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1879-1884
8. Ferrua S, Bobbio M, Grassi G, et al. Interazioni tra scompenso cardiaco e diabete mellito: revisione critica della letteratura. Ital Heart J Suppl 2001;2:1192-1200
9. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure. Eur Heart J 2008;29:1377-1385
10. Eshagjan S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1C levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. Am Heart J 2006;151:91
11. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28:88-136
12. American Diabetes Association. Test of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2003;26:S106-S108
13. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559
14. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572
15. Home P. Safety of very tight blood glucose control in type 2 diabetes. BMJ 2008;336:458-459
16. Qaseem A, Vijan S, Snow V, et al.; for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A1c targets. A guidance statement from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2007;147:417-422
17. Santeusano F. Le controindicazioni all'uso della metformina: è tempo per una loro ridefinizione. G It Diabetol Metab 2006;26:1-4
18. Inzucchi SE. Metformin and heart failure: innocent until proven guilty. Diabetes Care 2005;28:2585-2587
19. Food and Drug Administration. Product label approval: metformin: 2006
20. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BMJ 2007;335:497-506
21. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation 2005;111:583-590
22. Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, et al. Insulin sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction. Insights from the National Heart Care Project. Diabetes Care 2005;28:1680-1689
23. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. Circulation 2003;108:2941-2948
24. Aguilar D, Bozkurt B, Pritchett A, et al. The impact of thiazolidinedione use on outcomes in ambulatory patients with diabetes mellitus and heart failure. J Am Coll Cardiol 2007;50:32-36
25. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2007;49:1696-1704

Trattamento ipoglicemizzante nei pazienti
con diabete mellito tipo 2 e scompenso cardiaco

26. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events). A randomized control trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289
27. Nissen SE, Wolsky K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471
28. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-1136
29. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1976;25:1129-1153
30. American Heart Association. Sulfonylurea K_{ATP} blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular disease: time for reconsideration. *Circulation* 1996;94:2297-2301
31. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006;174:169-174
32. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
33. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 2004;164:2273-2279
34. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65-75
35. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149:168-174
36. Leifer A. Insulin oedema. *JAMA* 1928;90:218
37. Lawrence JR, Dunningan MG. Diabetic insulin oedema. *BMJ* 1979;2:445-450
38. Remond GP. Congestive heart failure as a complication of improved diabetic control. *Diabetes Care* 1983;6:419-422
39. Cosmi F, Bianco C, Mollaioli M, et al. Sindrome edemigena nei diabetici trattati con insulina: una complicanza poco conosciuta. *Minerva Medica* 1986;77:171-174
40. Choy CK, Rodgers JE, Nappi JM, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Pharmacotherapy* 2008;28:170-192
41. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591
42. Martinez-Gonzalez MA, De La Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-1351

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Franco Cosmi
Strada Santa Lucia, 72
06125 Perugia
Tel.: 339-8506862
E-mail: francocosmi@virgilio.it

Ipertensione e attività sportiva

Hypertension and physical activity

A. Ferrero, M.T. Spinnler, F. Ferroni
S.C. Cardiologia, Ospedale S. Croce, Moncalieri (TO)

Abstract

L'attività fisica determina effetti positivi su vari parametri metabolici ed emodinamici, per questo motivo viene considerata un mezzo di prevenzione primaria e secondaria, così come l'inattività è ormai ritenuta un fattore di rischio. Il paziente iperteso può trarre vantaggio dalla pratica di attività sportiva a condizione che vengano prese in considerazione alcune variabili relative ai diversi tipi di attività fisica e alla risposta emodinamica indotta dall'esercizio, alle modalità e all'ambiente in cui esso si svolge e alle eventuali interferenze terapeutiche. Infine è necessario saper distinguere le modificazioni morfologiche e strutturali provocate, a livello cardiaco, dallo sport e dall'ipertensione e il loro reale significato clinico.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; Attività sportiva

Physical activity has a lot of positive effects; for this reason it is useful in primary and in secondary prevention. It is possible to prescribe sport activity in hypertensive patients, but is necessary to consider some questions like haemodynamic variations induced by different kinds of activities and relative morphologic changes in cardiovascular structures or problems with drugs and those linked with environments.

Key words: Hypertension; Physical activity

L'attività fisica svolta in modo regolare è associata a benefici effetti su diversi parametri metabolici, per l'incremento del consumo di grassi e zuccheri; è inoltre in grado di migliorare il livello di efficienza fisica attraverso effetti di tipo cardiovascolare, respiratorio e psicomotorio. Per tali ragioni si può considerare l'attività sportiva come mezzo di prevenzione cardiovascolare a tutti gli effetti, e per questo motivo spesso il medico si trova a dover dare un parere circa l'opportunità di intraprendere l'attività sportiva proprio in soggetti che presentano fattori di rischio cardiovascolare, tra i quali può figurare l'ipertensione. Nella prescrizione di attività fisica nel soggetto iperteso vanno però tenute presenti alcune questioni particolari.

L'attività fisica è classificabile in vari modi; due classiche definizioni, che possono tornare utili in ambito cardiovascolare, prevedono un inquadramento meccanico e uno metabolico.¹ Dal punto di vista mecca-

nico possiamo distinguere due "estremi" di attività fisica: l'attività di tipo isotonica, in cui la contrazione muscolare è caratterizzata da massimo accorciamento e minimo sviluppo di tensione, e l'attività di tipo isometrica, che si accompagna, all'opposto, ad accorciamento minimo della fibra muscolare e da sviluppo di tensione massimale. Durante l'esecuzione di un esercizio prevalentemente isotonico si verifica aumento della frequenza e della gittata cardiaca con incremento della portata cardiaca, direttamente correlato all'aumento del consumo di ossigeno, che può arrivare a 5-6 volte il valore di base. Il flusso ematico risulta 15-20 volte il valore di riposo per la cospicua vasodilatazione arteriolare, mentre l'azione compressiva esercitata dalla contrazione muscolare provoca un notevole aumento del ritorno venoso. Anche i flussi coronarici e cutanei aumentano di 4-5 volte, mentre quelli splancnici e renali si riducono. Durante l'esercizio isotonico la prestazione cardiovascolare viene quindi

ottimizzata attraverso un aumento del precarico e dell'inotropismo e una riduzione del postcarico e delle resistenze periferiche. Nell'esercizio isometrico, viceversa, predomina l'aumento delle resistenze arteriali periferiche, non accompagnato da significative modificazioni della gittata cardiaca con incremento della pressione sistolica e diastolica.

Dal punto di vista metabolico invece l'attività fisica è distinta in:

- 1) anaerobica alattacida, che prevede il consumo delle riserve di fosofocreatina, prontamente disponibili ma di rapido esaurimento (10-20 secondi);
- 2) anaerobica lattacida, con la produzione di due molecole di ATP per ogni molecola di glucosio ossidata ad acido lattico nel ciclo di Krebs (45-60 secondi);
- 3) aerobica, in cui molecole di zuccheri e acidi grassi sono degradate per via ossidativa ad anidride carbonica e acqua con produzione di grandi quantità di energia. Questa via metabolica si attiva dopo 1-2 minuti di attività.

L'attività fisica di tipo prevalentemente isotonica e aerobica si è dimostrata in grado di ridurre i livelli di colesterolo totale e LDL e i trigliceridi, di migliorare l'insulino-resistenza e di aumentare i livelli di colesterolo HDL. Inoltre si accompagna a ulteriori effetti favorevoli a lungo termine, quali la riduzione dell'attività reninica plasmatica, l'aumento dei livelli di prostaciline vasodilatanti, la riduzione dei livelli di catecolamine circolanti e di proteina C reattiva. Per quanto riguarda gli effetti emodinamici e pressori vi sono evidenze che l'esercizio isotonico eseguito 3-4 volte alla settimana per almeno 30-45 minuti a un'intensità pari al 60-70% della frequenza cardiaca massimale sia in grado di ridurre la pressione sistolica di 5-7 mmHg e la pressione diastolica di 3-5 mmHg, con un'efficacia simile a quella di un farmaco antipertensivo in monoterapia.²⁻⁶

Se l'esercizio fisico isotonico-aerobico è sostanzialmente indicato in tutti gli ipertesi con pressione ben controllata esenti da condizioni cliniche di rischio aggiuntivo secondo le linee guida, diverso è il discorso riguardante l'idoneità all'attività agonistica. I criteri dettagliati di giudizio all'idoneità agonistica esulano

da questa breve trattazione, sono di pertinenza specialistica medico-sportiva e per questo si rimanda il lettore ai protocolli dedicati presenti in letteratura.^{3,4} Possiamo però ricordare che lo sport agonistico è possibile in soggetti ipertesi a rischio globale basso, ossia privi di danno d'organo e fattori di rischio multipli ed esenti da condizioni cliniche associate, nei quali l'andamento pressorio durante prova da sforzo sia caratterizzato da lento incremento dei valori pressori, tali da non superare i 240 mmHg di sistolica e i 115 mmHg di diastolica, con rapida normalizzazione nel recupero. Devono essere evitati gli sport ad attività muscolare isometrica intensa (ad es., pesistica); in ogni caso il giudizio di idoneità agonistica sarà subordinato al buon controllo dei valori con la terapia.

L'approccio terapeutico razionale nel paziente iperteso che pratica attività sportiva prevede l'utilizzo di farmaci che non influenzano i meccanismi di adattamento fisiologico allo sforzo. In questo senso sono poco indicati i β -bloccanti, che si oppongono direttamente a questi meccanismi per i loro effetti cronotropo, dromotropo e inotropo negativo, come anche i calcio-antagonisti non diidropiridinici. I β -bloccanti inoltre sono caratterizzati da effetti metabolici controproducenti. I diuretici non sono indicati per gli effetti sul volume plasmatico e sugli elettroliti, mentre gli agonisti centrali possono influenzare negativamente i tempi di reazione e provocare ipotensione ortostatica. Diuretici e β -bloccanti sono inseriti tra le categorie farmacologiche considerate dopanti, i primi per la possibilità di ridurre il peso corporeo (pugili, lottatori) e di modificare densità e pH urinario, mascherando la presenza di altre sostanze, i secondi perché in grado di ridurre la scarica simpatica e la frequenza cardiaca, migliorando la prestazione specie negli sport di precisione. Possono essere invece considerati farmaci di scelta i calcio-antagonisti diidropiridinici, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina e i bloccanti dei recettori α , tutti in grado di ridurre la pressione sotto sforzo senza modificare sfavorevolmente l'indice cardiaco e senza effetti metabolici negativi.⁵

Un aspetto particolare nella valutazione cardiologica di un soggetto iperteso che pratica sport riguarda

l'ipertrofia ventricolare sinistra. È noto infatti come sia l'esercizio fisico sia l'ipertensione arteriosa possano indurre incremento della massa muscolare cardiaca; può quindi rendersi necessario distinguere tra le due diverse forme di ipertrofia. L'ecocardiografia e la valutazione Doppler offrono in questo senso un contributo determinante. L'ipertrofia fisiologica si può distinguere dall'ipertrofia patologica da ipertensione per le seguenti caratteristiche, evidenziabili con l'ecocardiogramma:

- spessori parietali <15 mm;
- ipertrofia simmetrica (nell'iperteso è più evidente a carico del setto interventricolare);
- regressione con l'interruzione temporanea dell'attività.

L'ipertrofia fisiologica indotta dall'allenamento si caratterizza inoltre per dimensioni cavitari aumentate (diametro telediastolico spesso >55 mm), funzione diastolica normale, dimensioni atriali nei limiti di norma, aumento delle dimensioni del ventricolo destro.⁷ Un'altra questione da prendere in esame è relativa all'ambiente in cui si svolge l'attività sportiva. La temperatura elevata, specie se accompagnata da livelli di umidità medio-alti, determina un moderato abbassamento della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica, che tende ad attenuarsi nel lungo periodo. A causa di questo effetto, secondario alla distribuzione centrifuga del flusso per vasodilatazione cutanea, la pressione sistolica può abbassarsi, specie per aumenti improvvisi della temperatura e del tasso di umidità, anche di 25 mmHg. Di questa evenienza deve tenere conto il soggetto iperteso che intenda affiancare l'attività di palestra a sedute di bagno turco, anche in considerazione dell'incremento di frequenza cardiaca e della perdita di acqua ed elettroliti che si associano a questa situazione. L'assunzione di diuretici, in grado di potenziare la disidratazione e la disidratazione e di limitare la dispersione di calore, così come la terapia β -bloccante, parimenti limitante la dispersione di calore, saranno un'ulteriore controindicazione all'esposizione prolungata ad ambienti caldo-umidi.⁸ La bassa temperatura determina invece riduzione delle proprietà visco-elastiche delle arterie, progres-

sivo incremento della viscosità plasmatica, aumento del tono simpatico e modica ritenzione idrosalina. Per queste ragioni il soggiorno in ambiente freddo determina nel breve periodo (7-10 giorni) un incremento della pressione, che può aumentare di 20 mmHg (sistolica), con successivo ritorno ai valori basali.

All'effetto della bassa temperatura, si aggiunge, nel caso di attività svolta in montagna, quello dell'altitudine secondario all'ipossia, che si manifesta sopra i 1800 metri di quota e diventa significativo oltre i 3000 metri. È necessario distinguere le modificazioni che si instaurano nel breve-medio termine (ore-giorni), definite "adattamento", da quelle che si realizzano dopo lunghe permanenze in quota (mesi-anni), definite "acclimatamento". Durante la fase di adattamento si osserva un incremento dei valori pressori secondario all'aumento dell'attività simpatica con aumento della frequenza cardiaca e, in misura minore, della gittata sistolica (che può però ridursi oltre i 3000 metri); si verifica inoltre incremento dei livelli plasmatici di catecolamine e cortisolo. Queste variazioni sono più intense e più rapide nei soggetti ipertesi, che già dopo poche ore di soggiorno in altitudine presentano una tendenza a valori sistolici più elevati, specie sotto sforzo. I valori di pressione arteriosa diastolica tendono invece ad aumentare, in misura minore, dopo 24 ore, con un andamento simile a quello che caratterizza i normotesi. Nel processo di acclimatamento l'organismo si regola e si "riaggiusta" sulla cronica minore disponibilità di ossigeno; i soggetti residenti in villaggi andini (5000 metri) mostrano, rispetto ai connazionali residenti a livello del mare, valori medi di pressione arteriosa inferiori e minore tendenza all'elevazione con l'età. Tenuto conto di questi effetti sono comunque possibili per il soggetto iperteso il soggiorno in montagna fino a 1800 metri e lo svolgimento di attività fisica moderata; la permanenza a quote maggiori, fino a 3000 metri, può essere consentita, purché la pressione sia ben controllata dalla terapia e il paziente sia informato della necessità di controllare assiduamente i valori pressori durante il periodo di permanenza in quota. Va comunque ricordato che dai dati disponibili in letteratura l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali nella popolazione generale durante attività fisica moderata in mon-

tagna (escursionismo) è pari a 1 evento ogni 412.000 soggetti/giorno, di poco maggiore al tasso di eventi per analoga attività fisica a livello del mare, pari a 1/565.000 soggetti/giorno. Riteniamo condivisibile quindi la controindicazione al soggiorno e all'attività sportiva a quote superiori a 1800 metri nei soggetti affetti da ipertensione severa (>180/110) o mal controllata.^{9,10} Infine, consideriamo brevemente gli effetti emodinamici indotti dall'immersione. In questo caso si associano le azioni esercitate dal repentino abbassamento della temperatura e quelle dello sforzo; ricordiamo che il costo energetico dello snorkeling è pari a circa 7 METS, quindi un po' superiore a quello del jogging (6 METS), ma l'immersione con attrezzatura subacquea può determinare un consumo di ossigeno di ben 13 METS. Non va dimenticato inoltre lo stress psicologico legato allo svolgimento di un'attività in condizioni difficili, se non proprio ostili. A questi fattori si aggiungono due fenomeni peculiari dell'immersione: il diving reflex, un rallentamento della frequenza cardiaca che può raggiungere i 25 b/min, e il blood shift, una redistribuzione centripeta del flusso ematico con aumento del volume circolante intratoracico e della pressione del circolo sistemico e polmonare. È evidente che queste modificazioni emodinamiche possono essere dannose in un soggetto con ipertensione arteriosa, specie se non controllata in modo ottimale e/o accompagnata da iniziale danno d'organo cardiovascolare.^{11,12}

Bibliografia

1. Dal Monte A. Fisiologia e medicina dello sport. Firenze, Sansoni Editore, 1977
2. Fagard RH. Prescription and results of physical activity. J Cardiovasc Pharmacol 1995;25(Suppl):S20-S27
3. Linee Guida: protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico. G Ital Cardiol 2005;6(suppl):N8
4. Linee Guida: la prescrizione dell'esercizio fisico in ambito cardiologico. Documento di consenso della Task Force Multisocietaria. G Ital Cardiol 2007;8:NI I
5. Penco M, Petroni R, Pastori F, et al. Should sport activity be encouraged or contraindicated in hypertensive subjects? J Cardiovasc Med 2006;7:288-295
6. Palatini P. Moderate or vigorous exercise? Which best prolong the life? J Cardiovasc Med 2006;7:721-725
7. Caso P, D'Andrea A, Caso I, et al. The athlete heart and hypertrophic cardiomyopathy: two conditions which may be misdiagnosed and coexistent. Which parameters should be analysed to distinguish one disease from other? J Cardiovasc Med 2006;7:257-266
8. <http://www.salute.gov.it> (accesso giugno 2006)
9. Ponchia A, Biasin R, Tempesta T, et al. Cardiovascular risk during physical activity in the mountains. J Cardiovasc Med 2006;7:129-135
10. Semprini P. Ipertensione arteriosa e altitudine. http://www.cairimini.it/servizi/cuore_montagna/ipertensione.htm
11. Banchini G, Berrettini U, Carù B. Cuore e sport in condizioni estreme di profondità. <http://www.amaresalute.it/abc5.htm>
12. Caruso J, Jeffrey A, Wilson J, et al. Malattie cardiovascolari ed immersione. <http://www.ihs.it/rubdn123.htm>

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Ferrero
S.C. Cardiologia, Ospedale S. Croce
Piazza Amedeo Ferdinando, 3
10024 Moncalieri (TO)
Tel.: 011-6930296

Caratteristiche clinico-angiografiche e follow-up in un gruppo di pazienti giovani con infarto miocardico acuto

Clinical-angiographic features and follow-up in a group of young patients suffering from acute myocardial infarction

M. Caruso, S. Angileri, E. Incalcaterra, G. Romeo, M. Guglielmo, S. Briganò, S. Asciutto, V. Calandrino, G. Caimi, E. Hoffmann

Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche, Università degli Studi di Palermo

Abstract

Background. L'infarto miocardico acuto nel paziente in giovane età (<45 anni) ha caratteristiche peculiari. Abbiamo voluto delineare le caratteristiche cliniche e angiografiche e valutare la prognosi a breve, medio e lungo termine di questi pazienti.

Materiali e metodi. Lo studio prevede l'arruolamento di pazienti affetti da infarto miocardico acuto con e senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI e NSTEMI) ed età <45 anni. Sono considerati i fattori di rischio cardiovascolare, le caratteristiche demografiche, angiografiche ed ecocardiografiche e la terapia alla dimissione. Sono stati quindi eseguiti due follow-up a tre mesi e a un anno mediante visita cardiologica ed ECG e uno a oltre un anno mediante questionario telefonico.

Risultati. Sono stati arruolati 121 pazienti (91% uomini e 9% donne), età media $39,7 \pm 5,3$ anni. Il 71% presentava un quadro di STEMI, il 28% un quadro di NSTEMI. I fattori di rischio più rappresentati sono stati il fumo di sigaretta (74%), la familiarità per malattie cardiovascolari (56%) e la dislipidemia (47%). Su 114 pazienti il 25% presentava coronarie indenni, il 43% malattia monovasale e il 27% malattia multivasale; 5 pazienti non sono stati sottoposti a coronarografia e in 5 è stata individuata una causa non aterosclerotica di danno coronarico. Il valore medio della frazione d'eiezione $\pm$ DS era del $54,6\% \pm 7,8$ (range 35-80%). Al follow-up a 3 mesi (su 110 pazienti) il 9% è stato ricoverato per angina e/o reinfarto e il 5% ha eseguito un nuovo intervento di rivascularizzazione miocardica (PCI o BAC). Nell'8% è stata posta una nuova diagnosi di scompenso cardiaco congestizio. A 1 anno (su 94 pazienti) il 14% è andato incontro a un nuovo ricovero, il 9% a rivascularizzazione miocardica e il 2% a scompenso cardiaco. A lungo termine l'11% si è ricoverato per angina e/o reinfarto, il 5% è stato sottoposto a PCI o a by-pass aortocoronarico e il 5% è andato incontro a scompenso cardiaco. Su 65 pazienti che hanno completato il follow-up 20 sono andati incontro a nuovi eventi cardiovascolari. Vi sono stati 25 ricoveri (19 per angina e 6 per re-infarto), 14 interventi di rivascularizzazione (11 PCI e 3 BAC) e 7 nuovi casi di scompenso. I pazienti con eventi hanno età media più elevata, più alta prevalenza di ipertensione e diabete mellito, più alta frequenza di malattia multivasale e indici di funzione ventricolare sinistra inferiori.

Conclusioni. La prognosi dei pazienti giovani con infarto miocardico acuto nel complesso è buona. Le caratteristiche cliniche e angiografiche sono differenti da quelle dei pazienti più anziani. Il profilo clinico-strumentale dei pazienti con prognosi peggiore è simile a quello dei soggetti che vanno incontro a infarto in età più avanzata.

Parole chiave: Infarto miocardico giovanile; Follow-up

Background. Acute myocardial infarction in young patients (<45 years old) has peculiar features. Our purpose was to outline clinical, angiographic features and to evaluate short, middle and long term prognosis in these patients.

Materials and methods. The study schedules the involvement of patients (<45 years old) suffering from acute myocardial infarction, with or without persistent ST-segment elevation (STEMI e NSTEMI). We took into consideration demographic features, cardiovascular risk factors, angiographic and ecocardiographic features and therapy at discharge. We have done a follow-up after three month, then after one year (by cardiologic check-up and ECG) and the last beyond the year (through telephone questionnaire).

Results. We have involved 121 patients (91% men and 9% ladies), average year $39,7 \pm 5,3$ years. 71% of those shows a STEMI case, 28% a NSTEMI case. Meaning risk factors were: smoking (74%), familiarity about cardiovascular disease (56%) and dysli-

Caratteristiche clinico-angiografiche e follow-up
in un gruppo di pazienti giovani con infarto miocardico acuto

pidemia (47%). On 114 patients, 25% of them showed unaffected coronaries, 43% monovascular disease and 27% multivascular disease; 5 patients have not been submitted to a coronarography and in 5 patients it was found a not-atherosclerotic cause of coronary damage. The mean value of ejection fraction $\pm$ SD was $54,6\% \pm 7,8$ with a range between 35% and 80%. After the first follow-up visit on 110 patients, 9% has been hospitalized due to angina and/or re-infarction; 5% has to undergo another myocardial vascularization, 2% had a heart-failure. In the long term, 11% had to be hospitalized due to angina and/or re-infarction, 5% had to undergo a PCI or aortocoronary by-pass surgery, and 5% had a heart failure. On 65 patients who put the follow-up through, 20 have been up against cardiovascular disease. There have been 25 hospitalizations (19 due to angina and 6 due to a re-infarction), 14 myocardial revascularization (11 PCI and 3 BAC) and 7 new cases of failure. Patients with events have an average age older than those who had not events; they have a higher prevalence of hypertension and diabetes mellitus, a higher frequency of multivascular disease and lower ventricular function index.

Conclusions. On the whole, the prognosis of young patients with acute myocardial infarction is good. Their clinic and angiographic features are different from older patients. Clinical instrumental outline of patients with worse prognosis is similar to the outline regarding people who have infarction in older age.

Key words: Acute myocardial infarction in young patients; Follow-up

BACKGROUND

L'infarto miocardico acuto nel paziente in giovane età (<45 anni) ha caratteristiche peculiari, relativamente a distribuzione dei fattori di rischio, meccanismi eziopatogenetici, caratteristiche angiografiche e prognosi. Nella nostra esperienza abbiamo voluto delineare il profilo di questi giovani pazienti con infarto miocardico acuto, individuarne le caratteristiche cliniche e angiografiche e valutarne la prognosi a breve, medio e lungo termine.

MATERIALI E METODI

Lo studio prevede l'arruolamento di pazienti affetti da infarto miocardico acuto con e senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI e NSTEMI), diagnosticato in base a criteri clinici, elettrocardiografici e/o al rialzo dei marker di danno miocardico, con età compresa tra i 18 e i 45 anni. Sono state considerate le caratteristiche demografiche della popolazione in esame e la distribuzione dei fattori di rischio per malattia cardiovascolare: abitudine al fumo di sigaretta, familiarità per malattie cardiovascolari, dislipidemia, obesità in base al valore del Body Mass Index (BMI, kg/m^2) e ipertensione arteriosa e/o diabete mellito noti in anamnesi o di nuovo riscontro. È stata inoltre valutata la presenza o meno di storia di cardiopatia ischemica. Nelle donne è stato inoltre valutato l'eventuale trattamento con contraccettivi orali.

Infine è stato indagato l'utilizzo di sostanze stupefacenti.

Sono stati analizzati il tipo di infarto e il trattamento eseguito. Sono state valutate le caratteristiche angiografiche: coronarie indenni (nessun vaso coronarico con restringimento $\geq 50\%$), malattia monovasale (una sola arteria coronaria interessata da stenosi $\geq 50\%$) e infine malattia multivasale (stenosi $\geq 50\%$ di due o più vasi coronarici). È stata inoltre analizzata l'eventuale presenza di anomalie coronariche. Sono state prese in considerazione le caratteristiche ecocardiografiche: frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FE) ed eventuali segmenti acinetici. Infine è stata valutata la terapia alla dimissione.

I pazienti arruolati sono stati successivamente seguiti in follow-up, mediante visita clinica ambulatoriale a tre mesi e a un anno dalla dimissione; sono stati quindi ricontattati telefonicamente a oltre un anno, per essere sottoposti a un questionario indagante gli eventuali nuovi ricoveri in ambito cardiologico per angina, reinfarto, interventi di rivascolarizzazione miocardica (mediante angioplastica coronarica e/o by-pass aortocoronarico) o scompenso cardiaco, lo stile di vita (abitudine al fumo, attività fisica e lavorativa) e la terapia praticata. Sono stati valutati i nuovi eventi, le rivascolarizzazioni e i nuovi casi di scompenso cardiaco rispettivamente a tre mesi, un anno e a lungo termine. Sono stati inoltre valutati gli eventi cumulativi nel gruppo di pazienti che hanno completato il follow-up ed è stato quindi effettuato un confronto fra le caratteristiche dei pazienti con e senza eventi.

RISULTATI

Sono stati arruolati 121 pazienti con infarto miocardico acuto ed età media di $39,7 \pm 5,3$ anni: 110 pazienti di sesso maschile (91%, età media 39,6) e 11 di sesso femminile (9%, età media 40,6), con range di età pari a 19-45 anni. Su 121 pazienti con infarto miocardico acuto, 86 avevano un quadro di infarto miocardico con persistente sopraslivellamento del tratto ST (STEMI 71%) mentre 34 un infarto senza persistente sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI 28%). In un caso non vi erano dati relativi alla presentazione clinica. Tra i fattori di rischio per malattie cardiovascolari i più frequenti sono risultati il fumo di sigaretta (74%), la familiarità positiva per malattie cardiovascolari (56%) e la dislipidemia (47%). Su 88 fumatori il 75% fumava più di 20 sigarette al giorno, il 23% tra 10 e 20 e il 2% meno di 10 sigarette al giorno. I dati relativi al BMI (disponibili per 113 pazienti) hanno inoltre messo in evidenza che il 25% dei pazienti era obeso, il 45% sovrappeso e solo il 30% normopeso. Meno frequenti fattori di rischio quali ipertensione arteriosa (21%) e diabete mellito di tipo 2 (10%). Una storia di cardiopatia ischemica era presente solo nel 9% del campione (Fig. 1). Relativamente all'utilizzo di sostanze

stupefacenti, solamente 3 pazienti (2,5%) hanno dichiarato di farne uso. Tra le 11 donne arruolate, 5 (45,5%) facevano uso di contraccettivi orali e al contempo erano fumatrici.

Tra i pazienti con persistente sopraslivellamento del tratto ST (STEMI, $n = 86$) al momento del ricovero, il 58% (50/86) è stato sottoposto a fibrinolisi sistemica, il 22,1% (19/86) è stato trattato con terapia medica conservativa e il 15,1% (13/86) con angioplastica coronarica (PCI) primaria. Relativamente a 3 pazienti (3,5%) non è stato possibile risalire al tipo di trattamento, mentre un paziente non ha ricevuto alcuna terapia (infarto misconosciuto). In totale 68 pazienti (56,2%) sono stati sottoposti a intervento di rivascolarizzazione: 13 a PCI primaria, 3 a PCI rescue, 44 a PCI in elezione e 8 a intervento di by-pass aortocoronarico. I pazienti trattati con sola terapia medica sono stati 53 (43,8%).

Per quanto riguarda le caratteristiche coronarografiche, i dati sono relativi a 114 pazienti. Abbiamo riscontrato la presenza di coronarie indenni nel 25% del campione (29/114), il coinvolgimento di un solo vaso coronarico nel 43% (49/114) e un interessamento di 2 o 3 vasi nel 27% dei pazienti (31/114). Infine 5 pazienti (4%) non sono stati sottoposti a coronarografia (Fig. 2). In 5 pazienti è stata individuata una causa

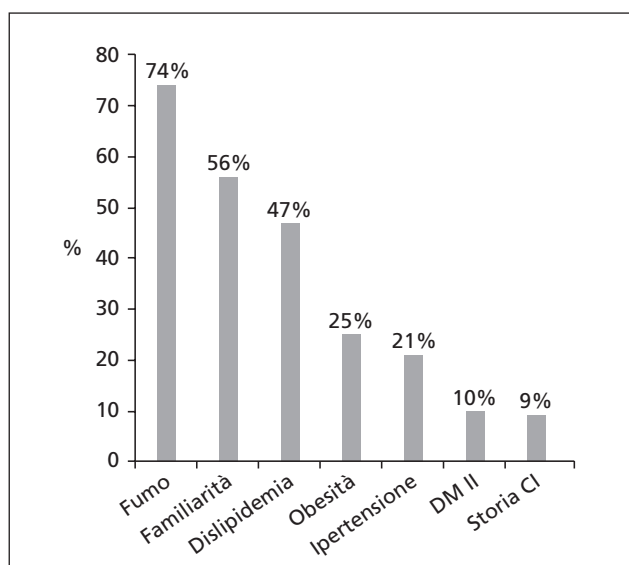


Figura 1. Distribuzione dei fattori di rischio nella popolazione in esame.

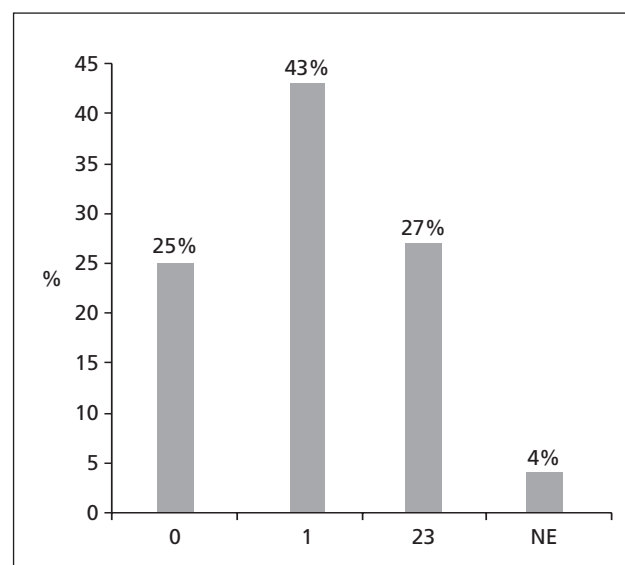


Figura 2. Numero di vasi malati nella popolazione in esame ($n = 114$).

Caratteristiche clinico-angiografiche e follow-up
in un gruppo di pazienti giovani con infarto miocardico acuto

non aterosclerotica dell'infarto miocardico (ectasia coronarica, coronarite, spasmo coronarico, ponte intra-miocardico e una stenosi di tipo fibromuscolare non aterosclerotica dell'arteria discendente anteriore). Su 114 pazienti il valore medio $\pm$ DS della FE era del $54,6\% \pm 7,8$ (range 35-80%). Per quanto riguarda la presenza o meno di acinesia 70 pazienti (61,4%) presentavano almeno un segmento acinetico, mentre 44 (38,6%) non presentavano alcuna acinesia.

Su 115 pazienti, 107 (93%) sono stati dimessi in terapia con farmaci antiaggreganti (acido acetilsalilico e/o ticlopidina o clopidogrel), 77 (63%) con β -bloccanti, 61 (53%) con ACE-inibitori e 88 (76,5%) con statine. I dati del follow-up a tre mesi sono relativi a 110 pazienti, quelli a un anno a 94 pazienti, mentre quelli a lungo termine ($5 \pm 1,3$ anni) sono relativi a 65 pazienti. A tre mesi su 110 pazienti il 9% è stato nuovamente ricoverato per angina e/o reinfarto, il 5% ha eseguito un nuovo intervento di rivascularizzazione (PCI o BAC) e l'8% ha presentato una nuova diagnosi di scompenso cardiaco congestizio. A un anno, invece, su 94 pazienti il 14% è andato incontro a un nuovo ricovero per angina e/o reinfarto, il 9% è stato sottoposto a intervento di

rivascularizzazione miocardica e per il 2% dei pazienti è stata posta nuova diagnosi di scompenso cardiaco. Nel lungo termine l'11% della popolazione è andata incontro a eventi (angina, reinfarto), il 5% è stato sottoposto ad angioplastica coronarica o by-pass e per 3 pazienti su 65 (5%) è stata posta diagnosi di scompenso cardiaco (Fig. 3).

Per quanto riguarda gli eventi cumulativi al follow-up a lungo termine, su 65 pazienti contattati 20 (30,8%) sono andati incontro a nuovi eventi cardiovascolari. Vi sono stati 25 ricoveri in ambiente ospedaliero (19 per angina e 6 per reinfarto), 14 interventi di rivascularizzazione miocardica (11 PCI e 3 BAC) e 7 nuovi casi di scompenso cardiaco. Inoltre le caratteristiche di questi 20 pazienti sono state confrontate con quelle dei 45 pazienti che al follow-up medio di 5 anni non hanno avuto alcun evento. È emerso che i pazienti con eventi hanno un'età media maggiore, sono per lo più di sesso maschile, hanno una maggiore prevalenza di familiarità per malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa e diabete mellito e inoltre hanno un quadro angiografico più grave (maggiore frequenza di malattia multivasale) e peggiori indici di funzione ventri-

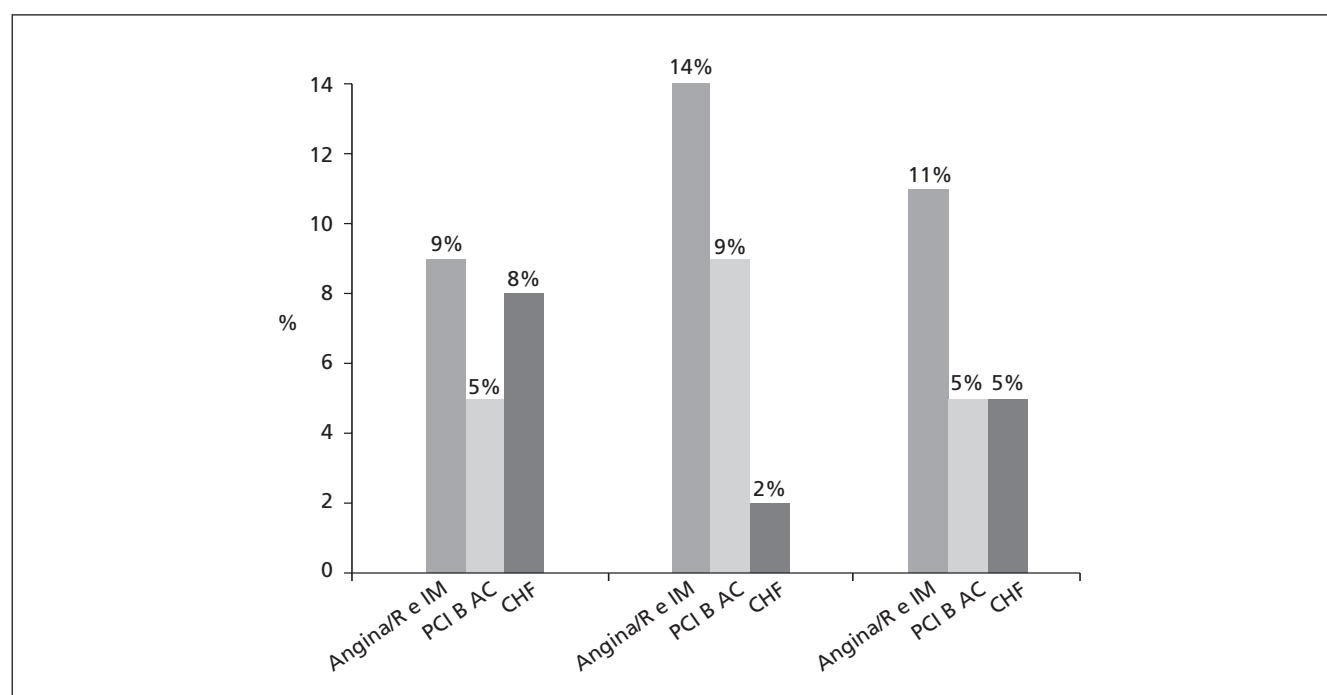


Figura 3. Eventi, interventi di rivascularizzazione e diagnosi di scompenso al follow-up.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti senza ($n = 45$) e con ($n = 20$) eventi al follow-up.

	Eventi NO ($n = 45$)	Eventi SÌ ($n = 20$)
Età media /DS	40,2 $\pm$ 40,4	42,5 $\pm$ 1,6
Donne	5 (11%)	1 (5%)
Familiarità	23 (51%)	16 (80%)
Fumo	35 (78%)	13 (65%)
Dislipidemia	26 (57,7%)	10 (50%)
Iipertensione arteriosa	10 (22,2%)	8 (40%)
Diabete mellito	4 (8,8%)	3 (15%)
Obesità	11 (25%)	6 (30%)
Malattia multivasale	9 (21%)	7 (37%)
FE (intraosp.), media $\pm$ DS	58,3 $\pm$ 5,7	49,3 $\pm$ 6,7

colare sinistra (Tab. 1). Abbiamo inoltre valutato lo stile di vita di tali giovani pazienti a distanza dall'infarto: su 65 pazienti, solo il 21% dichiara di continuare a fumare, l'82% continua a svolgere la propria attività lavorativa e il 60% pratica regolare attività fisica. Relativamente alla terapia, a distanza di 5 anni dall'arruolamento l'88% pratica terapia antiaggregante piastrinica, il 72% con statina, il 71% con β -bloccanti e il 51% con ACE-inibitori (Fig. 4).

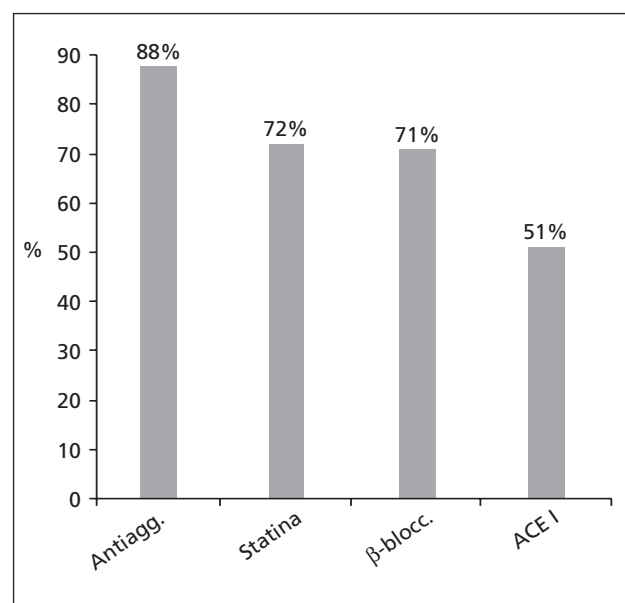
DISCUSSIONE

In letteratura meno del 10% dei pazienti con infarto miocardico ha un'età inferiore a 45 anni.¹⁻⁵ Analizzando le differenze legate al sesso, dal nostro studio emerge che il sesso più colpito è quello maschile. Questo dato viene confermato anche da uno studio italiano sull'infarto miocardico nei giovani, dove su 1646 pazienti l'87% erano uomini e il 13% donne.⁶ Anche in uno studio spagnolo sull'infarto miocardico in giovane età il sesso prevalentemente colpito era quello maschile (92,5%);⁷ in questo studio viene inoltre evidenziato che anche nella popolazione più anziana la malattia interessa per lo più gli uomini (76%), ma all'aumentare dell'età questa differenza si riduce.

Per quanto riguarda la distribuzione dei fattori di rischio i nostri dati confermano quelli della letteratura internazionale.

Nel recente trial VALIANT,⁸ che ha analizzato pazienti con infarto miocardico acuto e segni di disfunzione ventricolare sinistra, i pazienti giovani (18-45 anni) avevano la più bassa frequenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito e storia di pregresso infarto, mentre i fattori di rischio più rappresentati erano il fumo di sigarette e l'obesità. Anche altri studi hanno dimostrato che l'abitudine al fumo è il principale fattore di rischio nei giovani.^{1,9-14} Alcuni studi hanno dimostrato nei giovani infartuati una spiccata tendenza alla trombofilia, e il fumo in questo contesto può essere uno dei principali fattori associati alla trombosi occlusiva su placca.^{3,9,11} Inoltre, il fumo di sigaretta, oltre a essere un importante fattore nel processo aterosclerotico e trombogenico, può determinare disfunzione endoteliale e precipitare il vasospasmo coronarico, contribuendo così all'eziopatogenesi dell'infarto in pazienti con minima aterosclerosi.

Questo meccanismo può essere chiamato in causa per quei pazienti che presentano coronarie indenni o malattia aterosclerotica non critica.

**Figura 4.** Trattamento farmacologico al follow-up ($n = 65$).

Tra i fattori di rischio per i soggetti che vanno incontro a infarto in giovane età, svariati studi^{1,11,15} hanno sottolineato l'importanza di un'anamnesi familiare positiva. Non si conoscono i meccanismi che regolano l'ereditarietà dell'aterosclerosi e delle sue complicanze, tuttavia alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato come i fratelli di giovani pazienti con infarto miocardico abbiano un rischio 10 volte maggiore di sviluppare malattia coronarica;¹⁶ ancora, studi su gemelli hanno evidenziato come l'infarto che si manifesta nel giovane abbia una componente ereditaria più forte rispetto a quello dell'anziano.¹⁷

Relativamente alla dislipidemia, in letteratura viene confermata l'elevata incidenza di questo fattore di rischio tra i pazienti con patologia coronarica in giovane età.^{1,9,11,12,15,18-20} Secondo un'interessante review sull'argomento, l'anomalia del metabolismo lipidico associata più frequentemente con l'infarto in giovane età sarebbe l'ipertrigliceridemia correlata a bassi valori di HDL e non l'ipercolesterolemia.²¹ Per quanto riguarda il trattamento di questi pazienti, la maggior parte è stata sottoposta a fibrinolisi sistemica (58%), il 22% a trattamento conservativo e il 15% ad angioplastica primaria. Appare elevata la percentuale dei pazienti sottoposti a fibrinolisi: questo trova spiegazione nel fatto che il nostro studio ha coinvolto ospedali della periferia, non dotati di laboratorio di emodinamica. Per di più, l'arruolamento dei pazienti è iniziato nel 2001, prima dell'estesa diffusione degli stessi laboratori e dell'angioplastica primaria. Elevata è anche la percentuale dei pazienti non rivascolarizzati in acuto (22%): questo è dovuto, nella maggior parte dei casi, a una presentazione del paziente oltre le 12 ore dall'esordio dei sintomi. Probabilmente, il motivo di ciò va ricercato nel fatto che la sintomatologia anginosi viene sottovalutata nei pazienti giovani. Più in generale, abbiamo voluto valutare la percentuale di pazienti rivascolarizzati mediante angioplastica o by-pass aortocoronarico: il 56% della popolazione è stato sottoposto a rivascolarizzazione, mentre il 44% è stato dimesso in terapia medica. Nel lavoro dell'università del Michigan, la frequenza di rivascolarizzazioni nei soggetti con infarto ed età inferiore ai 46 anni è simile a quella da noi riscontrata, con il 56% dei pazienti sot-

toposti ad angioplastica e il 4,6% a intervento di by-pass.⁹

I nostri risultati hanno evidenziato nella popolazione in esame un'elevata percentuale di soggetti con coronarie indenni (25%) e malattia monovasale (43%); meno rappresentati i soggetti con malattia di 2 o 3 vasi coronarici (27%). Questo dato trova conferma in letteratura: la precocità di un evento coronarico acuto è maggiormente associata con l'interessamento di un singolo vaso alla coronarografia.^{3,10} Chen et al., ad esempio, hanno riscontrato una prevalenza di malattia monovasale pari al 56%.¹² In accordo con la letteratura è anche la frequenza dei pazienti che non hanno malattia aterosclerotica coronarica: secondo una review sull'argomento questi rappresenterebbero circa il 20% dei soggetti con infarto in giovane età.³ In molti di questi pazienti vanno indagate altre probabili cause di infarto, quali ad esempio l'abuso di sostanze stupefacenti e anomalie coronariche. Nel nostro campione solamente 3 soggetti hanno dichiarato di aver fatto uso di cocaina e in 5 soggetti è stata riscontrata una causa non aterosclerotica di infarto.

Relativamente alla terapia alla dimissione, i nostri risultati sono sovrapponibili a quelli presentati nello studio dell'università del Michigan, dove il 93% dei pazienti era in terapia antiaggregante, una percentuale minore di pazienti (60%) era in trattamento con statina, ma più soggetti (84%), rispetto ai nostri, venivano dimessi in terapia con β -bloccante.⁹

L'analisi degli eventi al follow-up ha messo in evidenza un aumento di angina, reinfarto e rivascolarizzazione miocardica dai tre mesi (rispettivamente 9% e 5%) a un anno (14% e 9%). Questi eventi si stabilizzano nel follow-up a lungo termine (11% e 5%). Andamento diverso hanno invece i nuovi casi di scompenso cardiaco: maggiori nei primi tre mesi dopo l'infarto (8%), si riducono a un anno (2%), per aumentare nuovamente a lungo termine (5%). L'analisi cumulativa degli eventi al follow-up a lungo termine ha inoltre consentito di confrontare le caratteristiche dei pazienti con eventi dopo la dimissione con quelle dei soggetti che non sono andati incontro a eventi cardiovascolari. È emerso che i primi hanno un'età media maggiore, sono per lo più di sesso maschile, hanno

una maggiore prevalenza di familiarità per malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa e diabete mellito e, soprattutto, hanno una maggiore frequenza di malattia multivasale e una FE media minore. Possiamo rilevare dati simili da uno studio sull'infarto miocardico condotto in giovani pazienti giapponesi. Da tale studio emerge che al follow-up medio di 2,4 anni un importante predittore di eventi cardiaci maggiori nei giovani è rappresentato dalla presenza di malattia multivasale.²² Uno studio osservazionale su circa 800 pazienti con meno di 40 anni e diagnosi angiografica di coronaropatia ha evidenziato che predittori di mortalità a lungo termine (15 anni) sono anamnesi di pregresso infarto, FE ridotta, diabete mellito e abitudine al fumo.¹³ Inoltre in una metanalisi di 5 studi su pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (circa 500 pazienti <40 anni contro circa 15.000 soggetti >40 anni) è stato dimostrato come una bassa FE e una storia di pregresso infarto e pregresso intervento di bypass siano importanti fattori prognostici negativi nei giovani.¹⁴

CONCLUSIONI

Dal nostro studio è emerso che l'abitudine al fumo, la familiarità per malattie cardiovascolari e l'ipercolesterolemia sono i fattori di rischio più rappresentati in giovani soggetti con infarto miocardico acuto. L'ipertensione arteriosa e il diabete mellito sembrano svolgere un ruolo di secondo piano. Dal punto di vista angiografico la maggior parte della popolazione in esame ha malattia monovasale o coronarie indenni, mentre i pazienti con malattia multivasale sono meno rappresentati. Pur con i limiti legati a un'elevata percentuale di drop-out nel follow-up a medio e lungo termine, abbiamo evidenziato un trend all'aumento di eventi quali angina e reinfarto sino a un anno dalla dimissione, eventi che si stabilizzano a lungo termine (5 anni circa).

Di contro l'incidenza di scompenso cardiaco ha avuto un andamento differente, riducendosi al follow-up medio (1 anno), per poi aumentare nel follow-up a lungo termine. Un'età media più elevata, il sesso

maschile, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la presenza di malattia multivasale e indici di funzione sistolica ridotti nel nostro campione sono associati a una probabilità più elevata di eventi al follow-up. Nel complesso la prognosi di questi pazienti sembra essere buona.

Il profilo clinico-strumentale dei pazienti con prognosi peggiore è simile a quello dei soggetti che vanno incontro a infarto in età più avanzata.

Bibliografia

1. Kanitz M, Giovannucci S, Jones J, et al. Myocardial infarction in young adults: risk factors and clinical features. *J Emerg Med* 1996;14:139-145
2. Fullhaas J, Rickenbacher P, Pfisterer M, et al. Long-term prognosis of young patient after myocardial infarction in the thrombolytic era. *Clin Cardiol* 1997;20:993-998
3. Choudhury L, Marsh J. Myocardial infarction in young patients. *Am J Med* 1999;107:254-261
4. Pfeffer M, Mc Murray J, Leizorovicz A, et al., for the VALIANT investigators. Valsartan in Acute Myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000;140:727-750
5. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham Study. *N Engl J Med* 1984;311:1144-1147
6. Sozzi FB, Danzi GB, Foco L, et al. Myocardial infarction in the young: a sex based comparison. *Coron Artery Dis* 2007;18:429-431
7. Pineda J, Marín F, Roldán V, et al. Premature myocardial infarction: clinical profile and angiographic findings. *Int J Cardiol* 2008;126:127-129
8. Anderson RE, Pfeffer MA, Thune JJ, et al. High-risk myocardial infarction in the young: the Valsartan In Acute Myocardial Infarction (Valiant) trial. *Am Heart J* 2008;155:706-711
9. Doughty M, Mehta R, Bruckman D, et al. Acute myocardial infarction in the young: the University of Michigan experience. *Am Heart J* 2002;143:56-62
10. Zimmerman F, Cameron A, Fisher L. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995;26:654-661
11. Barbash GI, White HD, Modan M, et al. Acute myocardial infarction in the young: the role of smoking. Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J* 1995;16:313-316
12. Chen L, Chester M, Kaski J. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest* 1995;108:364-369
13. Cole JH, Miller JJ, Sperling LS. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:521-528
14. Mukherjee D, Hsu A, Moliterno DJ, et al. Risk factors for premature coronary artery disease and determinants of adverse outcomes after revascularization in patient ≤40 years old. *Am J Cardiol* 2003;92:1465-1467
15. Mocetti T, Malacrida R, Pasotti E, et al. Epidemiologic variables and outcome of 1972 young patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI-2 database. The GISSI investigators. *Arch Intern Med* 1997;157:865-869
16. Cremer P, Nagel D, Mann H, et al. Ten year follow-up results from the

Caratteristiche clinico-angiografiche e follow-up
in un gruppo di pazienti giovani con infarto miocardico acuto

- Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 1997;129:221-230
17. DeFaire U, Friberg L, Lundman T. Concordance for mortality with special reference to ischemic heart disease and cerebrovascular disease. A study on the Swedish twin registry. *Prev Med* 1975;4:509-517
18. Fournier JA, Cabezon S, Cayuela A, et al. Long-term prognosis of patients having acute myocardial infarction when ≤ 40 years of age. *Am J Cardiol* 2004;94:989-992
19. Genest J, Mc Namara J, Salem D, et al. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1185-1189
20. Chan MY, Woo KS, Chia BL, et al. Antecedent risk factors and their control in young patients with a first myocardial infarction. *Singapore Med J* 2006;47:27-30
21. Egred M, Viswanatham G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J* 2005;81:741-745

22. Shiraishi J, Kohno Y, Yamaguchi S, et al. Medium-term prognosis of young Japanese adults having acute myocardial infarction. *Circ J* 2006;70:518-524

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Istituto di Cardiologia

Policlinico Universitario P. Giaccone

Via del Vespro, 129

90100 Palermo

Marco Caruso, tel. 091/6554312, fax 091/6554312,
marcar@unipa.it

Enrico Hoffmann, tel. 091/6554350, fax 091/6554350
hoffmann@unipa.it

Il ventricolo destro nella cardiomiopatia ipertrofica

The right ventricle in hypertrophic cardiomyopathy

V.M. Parato

*Struttura Complessa di Cardiologia, ASUR
ZT13, Ascoli Piceno*

Abstract

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è considerata classicamente una cardiomiopatia del ventricolo sinistro, ma un coinvolgimento del ventricolo destro (VD) è stato più volte riportato in letteratura. A tale proposito possiamo prendere in considerazione prevalenza, genetica, pattern di coinvolgimento, istologia, sintomi, diagnosi e trattamento dell'interessamento destro nella CMI. Tuttavia la letteratura medica è molto povera a riguardo, nonostante il coinvolgimento di entrambi i ventricoli sia piuttosto frequente in questa patologia. Per tali motivi l'interessamento del VD nella CMI deve essere attentamente ricercato nella valutazione clinico-strumentale del paziente, poiché potrebbe essere molto più frequente di quanto non si pensi.

Parole chiave: Cardiomiopatia ipertrofica; Ventricolo destro; Ostruzione dell'efflusso destro

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is classically considered a disease of the left ventricle, but right ventricle (RV) abnormalities have also been reported. We can consider prevalence, genetics, patterns of involvement, histologic findings, symptoms, diagnosis, and treatment of the RV involvement in HCM. Literature reviews elicit the paucity of information about this condition despite a frequent involvement of both ventricles in hypertrophic cardiomyopathy. The RV involvement in patients with HCM must be carefully investigated, because it may be more frequent than conventionally deemed.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy; Right ventricle; RVOT obstruction

PREMESSA

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è stata da sempre considerata una malattia del ventricolo sinistro, il quale, in assenza di cause rilevabili, appare ipertrofico e in genere di dimensioni e con funzione sistolica normali.

Tuttavia, è ormai certo e dimostrato il coinvolgimento del ventricolo destro (VD), anche se i casi pubblicati non sono numerosi. Non è tuttavia stato ben indagato il significato prognostico del coinvolgimento del ventricolo destro nella cardiomiopatia ipertrofica. Allo stesso modo, anche la frequenza di tale interessamento non appare a oggi completamente chiara.

ASPETTI PECULIARI DEL COINVOLGIMENTO DEL VD NELLA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

Del coinvolgimento del VD nella CMI possiamo passare in rapida rassegna:

- Prevalenza
- Genetica
- Aspetto istologico
- Pattern di coinvolgimento
- Sintomi
- Diagnosi
- Trattamento

Prevalenza

La CMI ha una prevalenza pari allo 0,02-0,2% nella popolazione generale, sebbene studi più recenti riportino valori più elevati. Poche informazioni abbiamo sulla prevalenza del coinvolgimento destro. Di tre serie pubblicate in letteratura abbiamo avuto le seguenti informazioni. In una casistica di 24 pazienti pubblicata da Seo et al.¹ è stato dimostrato che una lieve ipertrofia della parete libera del VD (spessore ≥ 5 mm) era presente nel 67% dei casi. In una casistica di 37 pazienti pubblicata da Fattori et al.² il 70% di essi presentava uno spessore del VD > 5 mm. Ma, senza dubbio, un'importante indicazione sulla prevalenza del coinvolgimento del VD ci viene fornita da McKenna et al.³ che, in una casistica di 73 pazienti, hanno riscontrato:

- Una prevalenza del 33% per spessori della parete libera del VD < 8 mm
- Una prevalenza del 10% per spessori tra 9 e 12 mm
- Una prevalenza dell'1,4% per spessori > 12 mm

Per quanto concerne il gradiente nel tratto di efflusso ventricolare destro (TEVD), sappiamo a oggi da Maron B. et al.⁴ che un gradiente lieve ($5 \rightarrow 25$ mmHg) può ricorrere con una certa frequenza e che non si conosce a oggi la reale prevalenza del coinvolgimento destro di grado severo e con un elevato gradiente nel TEVD. Da un'analisi riassuntiva di questi dati emerge come un interessamento di grado lieve del VD sia abbastanza frequente, mentre è del tutto inusuale un coinvolgimento di grado severo.

Genetica

La CMI è trasmessa geneticamente come tratto autosomico-dominante con espressività variabile e penetranza incompleta. Gli studi di genetica molecolare hanno identificato a oggi più di 100 mutazioni responsabili della malattia. Le mutazioni sono a carico di circa 10 geni tutti codificanti per proteine sarcomeriche (contrattili, strutturali o regolatrici). I geni più frequentemente implicati sono quelli che codificano per la catena pesante della β -miosina, la proteina C

legante la miosina e la troponina T che insieme spiegano circa tre quarti dei casi di CMI. A oggi non si ha ancora notizia riguardo a mutazioni genetiche correlate al coinvolgimento del VD nella malattia. In 4 casi di bambini con diagnosi precoce di CMI a interessamento destro sembrava esserci un'ereditarietà a tipo autosomico-recessivo.⁵

Aspetto istologico

È sostanzialmente simile a quello del ventricolo sinistro, suggerendo una patogenesi sovrapponibile. Possiamo trovare quindi *disarray* dei miociti e delle miofibrille che interessa da $< 5\%$ a $> 50\%$ del tessuto miocardico, fibrosi miocardica focale o diffusa e ispessimento della parete delle arteriole intramurali con riduzione del lume.⁶ Sia l'ipertrofia sia la fibrosi interstiziale sono considerate forme di compenso all'alterazione contrattile locale. Tali alterazioni non sono patognomiche né riscontrabili in tutti i pazienti affetti da CMI estesa al VD, per cui la diagnosi non può essere confermata dalla loro presenza né esclusa per la loro assenza.⁶

Pattern di coinvolgimento

Il pattern di distribuzione dell'ipertrofia nel ventricolo sinistro nella CMI è notoriamente variabile, con prevalenza delle forme asimmetriche, ma anche con forme concentriche, in casi più rari localizzate all'apice. Allo stesso modo, per il VD il pattern di coinvolgimento può variare da forme di ipertrofia concentrica a forme di ipertrofia localizzata, ad esempio, all'apice o al setto medio/basale oppure ancora alla parete libera. Esistono quindi diversi tipi di pattern di coinvolgimento del VD.

L'ostruzione all'efflusso destro è legata esclusivamente a forme di ipertrofia asimmetrica e in tali casi dal punto di vista *funzionale*⁴ possiamo avere:

- Un pattern con severa ostruzione del TEVD
 - con ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (TEVS)
 - senza ostruzione del TEVS
- Un pattern senza ostruzione severa del TEVD



Figura 1. Asse corto medio-ventricolare: un caso con proiezione del setto interventricolare nel tratto di efflusso destro.



Figura 2. Stessa immagine del setto ipertrofizzato (diametro diastolico max 35 mm) che si proietta nel TEVD in asse corto parasternale.

Dal punto di vista esclusivamente *morfologico*, i pattern riportati in letteratura sono invece più numerosi:^{4,7}

- Lieve ipertrofia concentrica del VD
- Coinvolgimento della crista terminalis o della banda moderatrice o ancora del muscolo papillare della valvola tricuspidale⁶
- Ipertrofia asimmetrica (setto medio o basale, apice...) con⁸ o senza una severa ostruzione del TEVD
- Severa ostruzione del TEVD senza ostruzione del

TEVS, causata dalla proiezione del setto medio o basale ipertrofizzato nella cavità ventricolare destra (Figure 1 e 2).

Un severo interessamento della parete libera del VD associato a una severa ipertrofia del papillare mediale della tricuspidale è stato riportato da Comella et al.⁶ In casi simili è sempre opportuna una diagnosi differenziale con amiloidosi, emocromatosi, altri tipi di forme infiltrative e forme tumorali.⁶ A differenza del gradiente nel TEVS, che generalmente è sempre dinamico, il gradiente nel TEVD è spesso fisso quando determinato da un impedimento muscolare scarsamente modificabile (ad es., ipertrofia del papillare della tricuspidale o della crista terminalis). In altri casi può essere anch'esso dinamico e modificabile.

Blocco di branca destro nell'ostruzione del TEVD

Nei casi di ipertrofia asimmetrica con severa ostruzione del TEVD, la comparsa di un blocco completo di branca destra (BBD) potrebbe determinare una riduzione del gradiente nel tratto di efflusso. In un caso occorso presso la nostra Istituzione (in corso di pubblicazione), in cui la malattia era caratterizzata dalla presenza di severa ipertrofia asimmetrica e proiezione inusuale del setto medio ipertrofizzato (spessore max diastolico 35 mm) nel TEVD con produzione di gradiente dinamico che oscillava fra 60 e 80 mmHg (Figura 3), l'indicazione chirurgica di miectomia era stata rivista dopo la comparsa, a 5 anni dalla diagnosi, di BBD con QRSD pari a 166 msec (Figura 4). La comparsa del blocco di branca aveva infatti ridotto il gradiente a circa la metà (Figura 5), comportando una regressione quasi completa dei sintomi. Il meccanismo con cui ciò si verifica non è ancora chiaro. Si possono formulare alcune ipotesi:

1. Il BBD provoca l'insorgenza di una sorta di dissincronia intraventricolare destra simile a quella indotta da un PMK con catetere a destra nell'ostruzione del TEVS: ciò determinerebbe una riduzione del gradiente sistolico

Il ventricolo destro nella cardiomiopatia ipertrofica

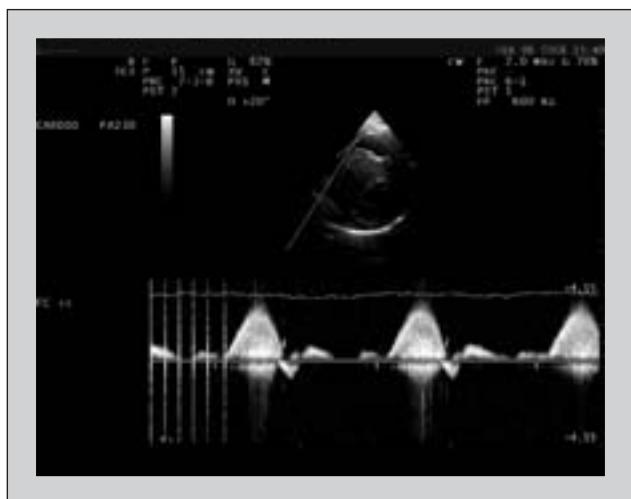


Figura 3. Gradiente pressorio significativo (80 mmHg max) nel sito di maggiore ostruzione destra nel caso precedente.

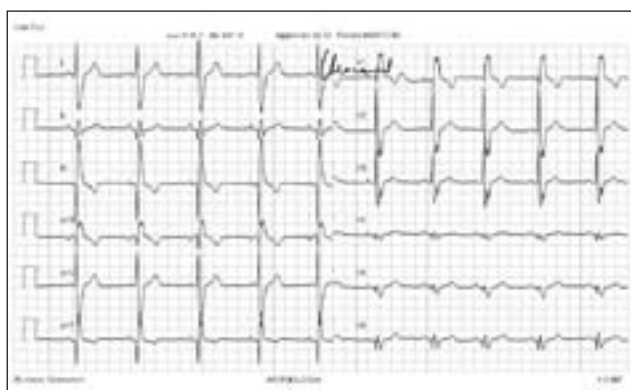


Figura 4. Il blocco di branca destra con QRSD pari a 166 msec.

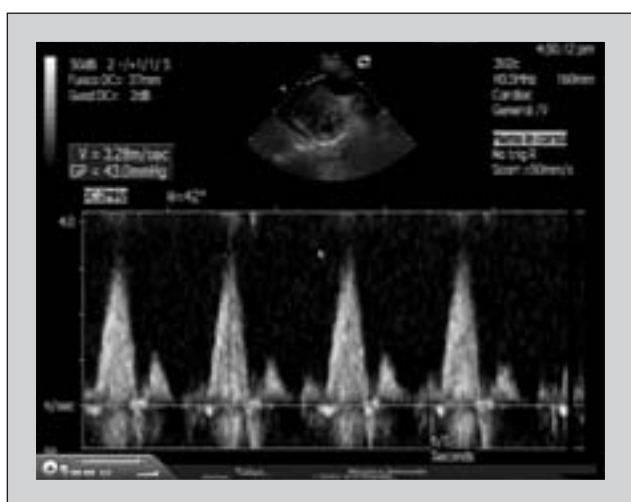


Figura 5. Riduzione del gradiente da 80 a 43 mmHg dopo la comparsa del BBD.

- Il gradiente si riduce a causa di una riduzione della funzione sistolica del VD di cui la comparsa del BBD sarebbe una manifestazione (Figura 3). Non vi sono riferimenti al riguardo in letteratura.

Quadri clinici

I sintomi associati a CMI non sempre si correlano alla severità dell'ipertrofia. Inoltre, circa il contributo del VD all'insorgenza dei sintomi non vi sono dati certi di riferimento. In alcune serie è stata segnalata una maggiore incidenza di aritmie sopraventricolari nei casi di coinvolgimento destro.⁹ In altre casistiche è stato segnalato un grado più severo di dispnea (classe NYHA più avanzata). In un gruppo di pazienti,¹⁰ la presenza contemporanea di atrio destro dilatato e fibrillazione atriale ha determinato un aumento dell'incidenza di embolismo polmonare.¹¹ In alcuni casi, il sintomo di presentazione è l'angina⁶ a coronarie epicardiche angiograficamente indenni. I casi asintomatici sono tuttavia prevalenti.

Diagnosi

Un'accurata valutazione ecocardiografica consente la diagnosi (morfologica e funzionale) in quasi la totalità dei casi, permettendo peraltro la misurazione del gradiente nel TEVD. Nei casi più complessi può essere utile la RM,^{12,13} soprattutto se bisogna escludere forme tumorali o infiltrative. Di limitata importanza è invece il cateterismo destro.

Trattamento

Il trattamento *ottimale* del coinvolgimento destro nella CMI non è a oggi noto. Sia la terapia medica (β -bloccanti) sia quella chirurgica (resezione delle strutture muscolari destre ipertrofizzate) sono state testate con successo variabile nei vari casi pubblicati in letteratura. In qualche caso si è optato per un *enlargement* del TEVD nel corso di una sostituzione valvolare

mitralica per SAM ostruttivo a sinistra.¹¹ Occorre puntualizzare, tuttavia, che una resezione muscolare eccessiva potrebbe avere un effetto deleterio su volumi e funzione sistolica ventricolare destra.⁴ Non è nota alcuna esperienza di alcolizzazione coronarica set-tale.¹⁴

CONCLUSIONI

La revisione della letteratura rivela la modesta quantità di dati relativi al coinvolgimento del VD nella CMI. Tuttavia, un coinvolgimento destro nella CMI deve essere sempre *attentamente ricercato* perché potrebbe essere più frequente di quanto finora ritenuto.¹⁵ Sul *significato* da attribuire poi al coinvolgimento del cuore destro nella CMI, esso varia da caso a caso e soprattutto in rapporto alla formazione o meno di un gradiente significativo nel tratto di efflusso destro.

Il ruolo dell'interessamento destro sugli aspetti clinici, prognostici e terapeutici nelle cardiomiopatie ipertrofiche rimane tuttavia a oggi non noto. Una maggiore attenzione a questo aspetto nell'inquadramento clinico dei pazienti potrebbe sicuramente aggiungere qualcosa alla rilevanza clinica del problema.

Bibliografia

1. Seo T, Yokota Y, Kumaki T, et al. Regional right ventricular hypertrophy in HCM and hypertension. *J Cardiol* 1985;15:339-346
2. Fattori R, Rapezzi C, et al. Clinical significance of magnetic resonance and echocardiographic correlations in the evaluation of the hypertrophic cardiomyopathy. *Radiol Med* 1994;88:34-43
3. McKenna WJ, Kleinebenne A, Nihoyannopoulos P, Foale R.

Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: relation to clinical and prognostic features. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:351-358

4. Maron BJ, McIntosh CL, Klues HG, et al. Morphologic basis for obstruction to right ventricular outflow in HCM. *Am J Cardiol* 1993;71:1089-1094
5. Casanova M, Gamallo C, Quero-Jimenez M, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with unusual involvement of the right ventricle. *Eur J Cardiol* 1979;9:145-159
6. Comella A, Magnacca M, Gistri R, et al. Coinvolgimento del ventricolo destro nella cardiomiopatia ipertrofica. Presentazione di un caso clinico e breve revisione della letteratura. *Ital Heart J* 2004;5(Suppl):154-159
7. Stierle U, Sheikhzadeh A, Shakibi JG, et al. Right ventricular obstruction in various types of hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 1987;28:115-125
8. Matsumoto H, Fukuda H, Kado H, et al. A case of idiopathic hypertrophic obstructive cardiomyopathy causing severe right ventricular outflow tract obstruction in infancy. *Jpn Heart J* 1983;24:757-763
9. Mozaffarian D, Caldwell JH. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: a case report and literature review. *Clin Cardiol* 2001;24:2-8
10. Albanesi Filho FM, Castier MB, Lopes AS, Ginefra P. Is the apical hypertrophic cardiomyopathy seen in one population in Rio de Janeiro city similar to that found in the East? *Arq Bras Cardiol* 1997;69:117-123
11. Sugimoto T, Ogawa K, Asada T, et al. Mitral valve replacement and right ventricular outflow repair for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kyobu Geka* 1994;47:573-576
12. Katoh H, Murakami R, Shimada T. Cine magnetic resonance imaging of isolated right ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Radiol* 2001;56:516-519
13. Doshi SN, Kim MC, Sharma SK, Fuster V. Images in cardiovascular medicine. Right and left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106(2):e3-4
14. Faber L. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in HOCM. *Circulation* 1998;98:2415-2421
15. Lockhart BE. Right ventricular involvement in obstructive cardiomyopathies. *Br Heart J* 1966;28:122

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vito Maurizio Parato

Via Iris, 1

63100 Ascoli Piceno

E-mail: vm.parato@asl13.marche.it

ARTICOLI ORIGINALI

Ipotiroidismo congenito e cuore

Heart in congenital hypothyroidism

M.C. Salerno, M. Arcopinto, A.M. Marra, F. Calabrese,
M. Cerbone, A. Palladino, S. Villari, A. Cittadini

*Dipartimento di Pediatria e Dipartimento di Medicina Clinica
e Scienze Cardiovascolari e Immunologiche, Università Federico II, Napoli*

Abstract

Introduzione. Il legame tra tiroide e cuore è noto da molti decenni. Alterazioni della funzione cardiaca sono state ampiamente riportate in letteratura in condizioni sia di ipotiroidismo sia di ipertiroidismo, anche subclinico. Poiché anche la terapia con L-tiroxina può avere effetti sul sistema cardiovascolare, scopo di questo studio è stato valutare se la terapia sostitutiva a lungo termine con L-tiroxina in adolescenti affetti da ipotiroidismo congenito sia associata ad alterazioni cardiovascolari.

Pazienti e metodi. Trentadue adolescenti con ipotiroidismo congenito (età $18,1 \pm 0,2$ anni) e 32 controlli selezionati per età e sesso sono stati sottoposti a ultrasonografia Doppler cardiaca e a test ergometrico cardiopolmonare. L'ipotiroidismo era stato diagnosticato con screening neonatale e il trattamento con L-tiroxina era iniziato entro il primo mese di vita e attentamente controllato per mantenere il livello del TSH nell'intervallo di normalità e la tiroxina libera nel range medio-alto di normalità.

Risultati. Comparati ai controlli, i pazienti ipotiroidei mostravano disfunzione diastolica del ventricolo sinistro e alterata capacità di esercizio fisico. Alle analisi di regressione multipla, il numero degli episodi di TSH plasmatici $<0,5$ mU/l e $>4,0$ mU/l misurati dall'età di 1 anno in avanti e il TSH plasmatico medio durante la pubertà si sono dimostrati predittori indipendenti degli indici di riempimento diastolico e di performance cardiopolmonare.

Discussione. Persistenti episodi di iper- o ipotiroidismo subclinico durante il trattamento a lungo termine con L-tiroxina possono determinare alterazione della funzione diastolica e della capacità di esercizio in adolescenti con ipotiroidismo congenito.

Parole chiave: Ipotiroidismo congenito; L-tiroxina; Sistema cardiovascolare

Introduction. The link between thyroid and the heart is known by several decades. Alterations in cardiac function are widely reported both in overt and in subclinical hypo- and hyperthyroidism by independent groups. Because L-thyroxine therapy may impact on the cardiovascular system too, the aim of the current study was to evaluate whether long-term L-T4 replacement therapy in young adults with CH is associated with cardiovascular abnormalities.

Patients and methods. Thirty-two young adults with congenital hypothyroidism aged 18.1 ± 0.2 years and 32 age and sex-matched controls underwent cardiac Doppler ultrasound and symptom-limited cardiopulmonary exercise testing. Hypothyroidism was diagnosed by neonatal screening and levothyroxine treatment was initiated within the first month of life and carefully adjusted to maintain TSH levels in the normal range and free thyroxine in the high-normal range.

Results. Compared with controls, hypothyroid patients exhibited left ventricular diastolic dysfunction and impaired exercise capacity. At multiple regression analysis, the number of episodes of plasma TSH levels <0.5 mU/l and >4.0 mU/l from the age of 1 year onward and mean TSH plasma levels during puberty were independent predictors of diastolic filling and cardiopulmonary performance indexes (multiple r values: 0.61-0.75).

Discussion. Episodes of subclinical hypo- and hyperthyroidism during a long-term levothyroxine treatment in young adults with congenital hypothyroidism is associated with impaired diastolic function and exercise capacity.

Key words: Congenital hypothyroidism; L-thyroxine; Cardiovascular system

INTRODUZIONE

Il legame tra la ghiandola tiroidea e il cuore iniziò a chiarirsi a partire dalle prime descrizioni degli stati ipertiroidei. L'influenza di un'aumentata secrezione di

ormoni tiroidei sulla funzione cardiovascolare fu notata più di 200 anni fa da C. Parry, medico inglese, che mise in relazione per la prima volta l'aumento delle dimensioni della tiroide e lo scompenso cardiaco. Tre casi di soggetti con gozzo tiroideo, palpitazioni ed esoftalmo

vennero riportati da Graves e Basedow 50 anni più tardi.¹ Le manifestazioni cardiovascolari dell'ipotiroidismo non furono riconosciute fino al 1918, quando Zondek descrisse le classiche caratteristiche cliniche ed elettrocardiografiche del mixedema avanzato.² Nei decenni successivi divenne chiaro che il sistema cardiovascolare è molto sensibile agli ormoni tiroidei. L'interesse degli studi era rivolto soprattutto alle manifestazioni cardiovascolari sostenute dall'eccesso di ormoni tiroidei circolanti: aritmie, alterazione della contrattilità cardiaca, vasodilatazione periferica, scompenso. Successivamente fu caratterizzato il sistema cardiovascolare nel paziente ipotiroidico: bradicardia, aumento delle resistenze vascolari periferiche, lieve aumento della pressione arteriosa.³

Negli anni recenti è stata investigata la funzione cardiovascolare anche in adulti con alterazioni subcliniche della funzione tiroidea, cioè in quelle situazioni in cui i livelli di tiroxina libera (FT4) e triiodotironina libera (FT3) sono normali in presenza di livelli di TSH aumentati (ipotiroidismo subclinico) o diminuiti (ipertiroidismo subclinico).³⁻⁵ Queste condizioni sono piuttosto comuni: la prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico è risultata del 9% in un ampio studio osservazionale, l'ipertiroidismo subclinico ha fatto registrare una prevalenza tra lo 0,6% e il 16%, a seconda dei criteri adottati per la sua definizione.⁴

Per quanto riguarda l'ipotiroidismo subclinico, gli studi pubblicati riportano un'alterazione della funzione diastolica a riposo (diminuzione del rapporto E/A, aumento del tempo di rilasciamento isovolumetrico, diminuzione del diametro ventricolare sinistro telediastolico) e un'alterata funzione sistolica che si evidenzia come riduzione della performance da sforzo (diminuzione del carico di lavoro al raggiungimento della soglia anaerobica, diminuzione della frazione d'eiezione sotto sforzo). La disfunzione diastolica è spesso la prima anomalia a manifestarsi.⁴ Gli studi della funzione cardiaca nei soggetti con ipertiroidismo subclinico riportano un aumento della massa del ventricolo sinistro che comporta un rimodellamento concentrico; questo si accompagna in alcuni casi all'alterazione del rilasciamento ventricolare sinistro e alla diminuzione della performance da sforzo. I pazienti

mostrano una frequenza cardiaca media delle 24 ore e una frequenza sotto sforzo più alta rispetto ai controlli e una maggiore incidenza sia di battiti atriali prematuri che di fibrillazione atriale.⁴

I pazienti con ipotiroidismo congenito (IC), ricevendo terapia sostitutiva con L-tiroxina a lungo termine, per quanto adeguatamente seguita nel tempo, potrebbero essere a rischio di distiroidismo almeno subclinico. L'IC è il disordine endocrino più frequente nei nuovi nati, con un'incidenza a livello mondiale di 1/3000-4000 nati ed è la principale causa prevenibile di ritardo mentale.² Gli esiti dell'IC maggiormente studiati sono quelli a carico della sfera neurologica e comportamentale. I programmi di screening neonatale introdotti a metà degli anni Settanta hanno rappresentato un'importante conquista, in quanto una diagnosi e un trattamento precoci consentono un normale sviluppo nella grande maggioranza dei pazienti, con problemi minori relativi allo sviluppo mentale nel 10% dei casi.^{6,7} Seppure in questi pazienti l'interesse sia rivolto soprattutto all'evoluzione neuro-comportamentale, la possibilità di conseguenze cardiovascolari è reale: studi precedenti hanno riportato comuni episodi di sovra- e sottotrattamento con L-T4 in pazienti con IC, comunemente attribuiti sia alla necessità di mantenere i livelli di TSH entro il range di normalità, che richiede un'aumentata concentrazione di tiroxina libera (FT4), sia all'inadeguata compliance dei pazienti.

Questo articolo si propone di valutare le relazioni tra la funzione cardiaca in adulti con IC in terapia sostitutiva a lungo termine con L-T4, sulla scorta dello studio precedentemente pubblicato dal nostro gruppo.⁸

METODI

Popolazione di pazienti

Trentadue adolescenti (21 femmine, 11 maschi) affetti da IC con età compresa tra 16,0 e 20,0 anni ($18,1 \pm 0,2$ anni) hanno partecipato allo studio. Tutti i pazienti sono stati individuati tramite screening neonatale e seguiti longitudinalmente dalla diagnosi allo studio. La sostituzione con L-T4 era iniziata a un'età

media di 26,09 giorni (intervallo 12-30 giorni) a una dose iniziale media di $6,4 \pm 0,2$ kg/die. La terapia sostitutiva veniva modificata durante il follow-up in accordo con le valutazioni clinica e ormonale al fine di mantenere un livello normale di TSH sierico e un livello di FT4 sierico nel range medio-alto di normalità.^{2,9} All'inizio dello studio, tutti i soggetti avevano completato lo sviluppo puberale; le femmine avevano cicli mestruali regolari. Tutti i pazienti avevano già raggiunto l'altezza adulta (definita come la crescita di meno di 1 cm/anno durante l'anno precedente).⁹ Il TSH, gli ormoni tiroidei e le analisi di routine erano stati eseguiti ogni 6 mesi. Al momento dei test cardiologici tutti i pazienti erano eutiroidei. Cinque pazienti erano fumatori (meno di 10 sigarette al giorno) e 3 erano moderati bevitori (birra o vino occasionalmente). Malattie cardiovascolari, respiratorie, renali o altre malattie croniche intercorrenti o passate hanno rappresentato criteri di esclusione all'ingresso nello studio.

Trentadue adolescenti sani comparabili per età, sesso, indice di massa corporea (BMI), abitudini al fumo, all'alcool e all'esercizio fisico, compreso l'esercizio ricreativo, hanno partecipato allo studio in qualità di controlli. Tutti i soggetti del gruppo di controllo provenivano dalla stessa area geografica dei pazienti con IC. Tutti i pazienti o i loro genitori (se il paziente aveva meno di 18 anni di età) hanno fornito il consenso informato e lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università Federico II di Napoli.

Protocollo di studio

Al momento dell'ingresso nello studio, tutti i soggetti sono stati sottoposti alla misurazione di peso, altezza, frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD); il grado di adiposità era espresso come BMI. Allo scopo di valutare l'influenza degli ormoni tiroidei sulla performance cardiaca durante la pubertà, sono stati calcolati i valori medi di TSH (mTSH) e FT4 (mFT4) da tutte le misurazioni effettuate dall'inizio della pubertà sino al momento dello studio. È stata inoltre calcolata la dose media di

L-T4 (mL-T4) assunta nello stesso periodo di tempo.¹⁰ In base all'intervallo di normalità del TSH del nostro laboratorio (0,5-4,0 mU/l) abbiamo calcolato un indice di sovratrattamento (numero di episodi in cui il TSH sierico era $<0,5$ mU/l durante il follow-up a partire dall'età di 1 anno) e un indice di sottotrattamento (numero degli episodi di TSH sierico $>4,0$ mU/l). Abbiamo inoltre sommato tutti gli episodi di sovra- e sottotrattamento considerando questo come indice di inadeguatezza del trattamento del paziente. Le misurazioni effettuate al di sotto di 1 anno venivano escluse perché in questo periodo il livello di TSH era ancora al di sopra del range di normalità nella maggioranza dei pazienti. I pazienti sono stati valutati con i seguenti test: misurazione della PAS e della PAD, ecocardiografia Doppler, test cardiopolmonare da stress. La PAS e la PAD sono state misurate con manometro a cuffia dopo 15 minuti di riposo in clinostatismo.

Ecocardiografia

Un sistema meccanico a ultrasuoni fornito di trasduttore a 2,5 MHz (Aplio, Toshiba, Japan) è stato usato per analisi complete in M-mode, bidimensionale, Doppler e Doppler tissutale (TDI). Le registrazioni in mono- e bidimensionale venivano effettuate col paziente in decubito laterale, in accordo con le aggiornate raccomandazioni per le misurazioni delle camere cardiache.¹¹ Le misure dell'architettura e la funzione del ventricolo sinistro (VS) sono state prese in accordo con le formule standard. I seguenti parametri di funzione diastolica sono stati misurati come media dei valori di un numero di battiti consecutivi variabile da 3 a 5: velocità di picco del flusso transmitralico, rapporto E/A, tempo di rilasciamento isovolumetrico, tempo di decelerazione dell'onda E. Dalle analisi delle immagini TDI sono stati derivati dati quantitativi relativi alla funzione diastolica. Il volume campione (4 mm^3) veniva posizionato nel segmento basale delle pareti anteriore, inferiore, settale e laterale del VS (utilizzando immagini in 2 e 4 camere).¹² Sono stati calcolati i seguenti parametri: picco di velocità diastolica precoce (E'), tardiva (A') e loro rapporto (E'/A'). La velocità

di picco dell'annulus mitralico in protodiastole rappresenta una misurazione del rilasciamento del VS piuttosto indipendente dal carico e decresce progressivamente con il peggioramento della disfunzione diastolica.

Test cardiopolmonare da stress

Il test cardiopolmonare da sforzo (Treadmills "Rammill Series", Morgan Italia, Bologna) è stato eseguito in accordo con il protocollo Cornell-modified multistage treadmill (incrementi ogni 2 minuti) con un equipaggiamento reperibile in commercio (Benchmark Exercise Test System, Morgan Italia, Bologna).¹³ La misurazione del consumo di ossigeno (VO_2) è stata effettuata a riposo e durante l'esercizio valutando la media dei parametri su 8 atti del respiro. Durante ogni stadio dell'esercizio sono stati registrati frequenza, ritmo cardiaco e pressione arteriosa. Tutti i pazienti sono stati incoraggiati a continuare il test fino all'insorgenza di dispnea o fatica muscolare che impedisse loro di proseguire. Il consumo massimo di O_2 è stato definito come il più alto valore misurato di VO_2 (VO_2 di picco). La soglia anaerobica ($\text{VO}_{2\text{AT}}$) è stata determinata con il metodo della V-slope, in cui VCO_2 è considerato in funzione di VO_2 e il punto in cui VCO_2 aumenta più rapidamente di VO_2 è considerato soglia anaerobica.¹³

Statistica

I dati sono stati classificati, memorizzati e analizzati usando SPSS. I test utilizzati ove ritenuto appropriato sono stati: test *t* di Student per dati non appaiati, analisi di correlazione lineare, analisi di regressione lineare multipla, test di Fisher (a due code).

RISULTATI

Come previsto i gruppi di studio sono stati appaiati per età, sesso e BMI. Non c'erano differenze nella frequenza e nella pressione arteriosa di base (Tab. 1). L'architettura e la funzione sistolica del VS erano

anch'esse simili nei due gruppi, mentre i pazienti con IC mostravano un'alterata funzione diastolica del VS. In particolare, c'è stata evidenza di un pattern da lieve alterazione del rilasciamento, documentato dal prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico e del tempo di decelerazione dell'onda E, oltre che dai ridotti rapporti E/A e E'/A' (Tab. 2). I pazienti con IC non hanno riportato alcuna riduzione delle attività quotidiane quando confrontati con i controlli. Tuttavia, la capacità d'esercizio e la performance cardiopolmonare si sono dimostrate significativamente più basse nei pazienti con IC rispetto ai controlli normali, come documentato dai valori ridotti di VO_2 di picco (-19% vs controlli), VO_2 alla soglia anaerobica e carico massimo di lavoro (Tab. 2). Le analisi univariate hanno mostrato una correlazione significativa tra gli indici di riempimento diastolico del VS e le variabili del test cardiopolmonare. Specificamente, il rapporto E'/A' è risultato direttamente correlato con il VO_2 di picco, il tempo di rilasciamento isovolumetrico con il VO_2 alla soglia anaerobica e con il carico di lavoro massimo e il tempo di decelerazione dell'onda E anch'esso con il carico di lavoro massimo. Le valutazioni del TSH hanno rivelato episodi di sovra- e sottotrattamento. In particolare, nella nostra popolazione di pazienti il 17% delle valutazioni del TSH mostravano ipertiroidismo subclinico ($\text{TSH} < 0,5 \text{ mU/l}$), mentre nel 38% si notava un ipotiroidismo subclinico ($\text{TSH} > 4,0 \text{ mU/l}$). Le analisi di regressione multipla sono state effettuate includendo tutte le misure ormonali come variabili indipendenti. Con queste analisi, il numero degli episodi di iper- e ipotiroidismo subclinico, la loro somma e il valore medio di TSH durante la pubertà risultavano predittori indipendenti del tempo di rilasciamento isovolumetrico, del rapporto E'/A', del VO_2 alla soglia anaerobica e del carico massimo di lavoro (Tab. 3). La media di tutti i valori di $\text{TSH} > 4,0$ e $< 0,5 \text{ mU/l}$ non risultavano predittori indipendenti di alcun parametro cardiologico.

DISCUSSIONE

Questo studio fornisce la prima evidenza di anomalie del sistema cardiovascolare, quali alterazione della

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e di laboratorio dei pazienti con IC e dei controlli

	Controlli	IC	p
N. pazienti	32	32	ns
Sesso (M/F)	11/21	11/21	ns
Età anagrafica	19,0 ± 0,5	18,1 ± 0,2	ns
Indice di massa corporea (kg/m ²)	21,3 ± 0,5	22,9 ± 0,7	ns
Superficie corporea (m ²)	1,6 ± 0,04	1,5 ± 0,03	ns
Frequenza cardiaca (b/min)	77 ± 1,9	74 ± 1,3	ns
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	112 ± 0,6	113 ± 1,8	ns
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	76 ± 1,5	76 ± 1,6	ns
Colesterolo totale (mg/dl)	151 ± 0,7	148,8 ± 5,1	ns
Trigliceridi (mg/dl)	64,9 ± 0,8	62,6 ± 5,3	ns
TSH (mU/l)	1,8 ± 0,3	2,95 ± 0,7	ns
FT3 (pg/ml)	3,2 ± 0,2	2,9 ± 0,1	ns
FT4 (pg/ml)	11,4 ± 0,5	12,3 ± 0,3	ns
L-T4 (μg/kg/die)		2,1 ± 0,06	
TSH puberale medio (mU/l)*		3,8 ± 0,3	
FT4 puberale medio (pg/ml)*		15,3 ± 0,3	
L-T4 puberale medio (pg/ml)*		2,5 ± 0,2	

I dati sono espressi come media ± DS. IC, ipotiroidismo congenito; ns, non significativo.

*Valori medi misurati dall'inizio della pubertà fino al momento dello studio.

funzione diastolica e riduzione della capacità d'esercizio e performance cardiopolmonare in adolescenti con IC. Queste anomalie si possono verificare nonostante l'attenta terapia sostitutiva e appaiono correlate alle fluttuazioni non fisiologiche dei livelli di TSH e, quindi, agli episodi di ipertiroidismo subclinico e, più frequentemente, subclinico. La funzione cardiaca a lungo termine non è mai stata investigata in bambini e adolescenti con IC diagnosticato con screening neonatale e trattato a partire dal primo mese di vita. Pochi e contrastanti dati sono stati riportati solo nei neonati con IC non trattati; in particolare, la funzione cardiaca è stata descritta normale^{14,15} o alterata.^{16,17} Dati recenti suggeriscono che al momento della diagnosi i neonati con IC possono mostrare una disfunzione sistolica e diastolica di entrambi i ventricoli, che può rientrare con una precoce terapia sostitutiva con L-tiroxina.¹⁸

L'alterazione della performance diastolica nell'IC è

supportata da una serie di indici Doppler e si qualifica come pattern di lieve alterato rilasciamento.¹⁹ La fase di rilasciamento è in effetti una fase energia-dipendente del riempimento del VS, caratterizzato dal reuptake del Ca nel reticolo sarcoplasmatico.²⁰ Il rilasciamento del VS è molto sensibile a deplezioni energetiche anche lievi e la sua alterazione spesso precede la disfunzione sistolica. L'anomalo rilasciamento genera una pressione persistente in telediastole e può così condurre a una ridotta distensibilità del VS, che a sua volta contribuisce all'intolleranza all'esercizio.²¹ Questa è marcatamente dipendente dalla riduzione della gittata sistolica durante l'esercizio causata dal ridotto incremento del volume telediastolico del VS, in presenza di normale frazione di eiezione e normale incremento delle pressioni di riempimento del VS e dell'atrio sinistro durante l'esercizio. Questo concetto è supportato dalla significativa relazione tra E'/A' e il VO₂ di picco. La frequenza cardiaca rispondeva all'esercizio in maniera

Tabella 2. Dati ecocardiografici e cardiopolmonari nei pazienti con IC e nei controlli

	Controlli	IC	p
Diametro telediastolico VS (mm)	47,6 ± 0,9	46,7 ± 0,7	ns
Diametro telesistolico VS (mm)	28,0 ± 0,8	27,9 ± 0,7	ns
Setto interventricolare VS in diastole (mm)	8,5 ± 0,2	8,5 ± 0,2	ns
Parete posteriore VS in diastole (mm)	8,3 ± 0,3	7,9 ± 0,2	ns
Massa VS indicizzata (g/m ²)	128,0 ± 7,0	112,0 ± 7,0	ns
FE (%)	61,0 ± 4,0	60,0 ± 5,7	ns
Tempo di decelerazione (ms)	253,0 ± 14,0	309,0 ± 5,0	<0,001
Tempo di rilasciamento isovolumetrico (ms)	72,7 ± 1,9	78,7 ± 1,6	<0,05
E/A 1,8 ± 0,08	1,59 ± 0,06	<0,05	
E/A' TDI	1,93 ± 0,09	1,41 ± 0,1	<0,01
VO ₂ di picco (ml/kg/min)	37,3 ± 1,9	30,3 ± 1,7	<0,01
VO ₂ alla soglia anaerobica (ml/kg/min)	35,6 ± 2,2	28,7 ± 1,9	<0,01
Carico massimo di lavoro (watt)	293 ± 22	225 ± 17	<0,01
Picco di pressione sistolica (mmHg)	140 ± 5,8	142 ± 2,4	ns
Picco di frequenza (b/min)	159 ± 5,0	152 ± 4,5	ns

I dati sono espressi come media ± DS. IC, ipotiroidismo congenito; ns, non significativo; VS, ventricolo sinistro; E/A' TDI, rapporto E/A derivato dalle analisi con Doppler tissutale.

Tabella 3. Predittori di alterato stato cardiovascolare

Variabili dipendenti	Predittori indipendenti	Multipla r
Tempo di rilasciamento isovolumetrico	TSH medio, di episodi di ipotiroidismo	0,61
E/A' TDI	Episodi di iper- e ipotiroidismo, episodi totali di trattamento inadeguato	0,75
VO ₂ di picco	Episodi di iper- e ipotiroidismo	0,65
VO ₂ alla soglia anaerobica	TSH medio, episodi di ipotiroidismo	0,71
Carico massimo di lavoro	Episodi di iper- e ipotiroidismo, episodi totali di trattamento inadeguato	0,69

non differente tra i due gruppi, mentre la capacità e l'efficienza del lavoro aerobico erano entrambe alterate, come indicato dai più bassi valori di VO₂ di picco e di VO₂AT. I pazienti con IC hanno mostrato una riduzione non solo della durata dell'esercizio e del VO₂ di picco, ma anche del VO₂AT. La durata dell'esercizio e il VO₂ di picco sono indici di capacità di esercizio che possono non essere interamente obiettivi, poiché essi possono essere limitati dai sintomi o dalla moti-

vazione del paziente. La soglia anaerobica è il livello di esercizio oltre il quale la produzione aerobica di energia è integrata da un meccanismo anaerobico, ed è quindi un parametro più obiettivo.²² Sebbene la capacità d'esercizio sia alterata, i pazienti con IC non descrivevano alcuna limitazione nelle attività della vita quotidiana rispetto ai controlli sani. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che molte attività quotidiane avvengono con un basso VO₂.

Molte evidenze sperimentali supportano l'associazione tra disfunzione tiroidea subclinica e alterazioni cardiovascolari che possono conferire un rischio aumentato di aterosclerosi, infarto del miocardio, morte cardiovascolare.^{4,23,24} In particolare, il nostro gruppo e altri hanno dimostrato precedentemente che l'ipertiroidismo subclinico è associato ad aumento della frequenza cardiaca, aumento della massa del VS con lieve rimodellamento concentrico, ridotta performance da sforzo e alterato rilasciamento ventricolare.^{25,26} Il fenotipo cardiovascolare dell'ipotiroidismo subclinico comporta un'alterata funzione diastolica e un'alterata funzione sistolica sotto sforzo.^{27,28}

Prese insieme, le anomalie cardiovascolari mostrate dai pazienti con IC possono dipendere dalla sommatoria degli effetti dei multipli episodi di ipo- e ipertiroidismo subclinico. Infatti il fenotipo cardiaco dei pazienti ipotiroidici è caratterizzato da alterato rilasciamento del VS e ridotta capacità d'esercizio. Questa associazione è supportata dalle analisi multivariate che hanno dimostrato che il numero degli episodi di sovrare e sottotrattamento, la loro somma e il mTSH predicevano le alterazioni di VO_2 di picco, VO_2AT , carico massimo di lavoro ed $\text{E'}/\text{A'}$. Tuttavia, l'associazione non implica necessariamente un rapporto meccanicistico, e cause potenziali di anomalie cardiovascolari diverse dal trattamento con L-tiroxina dovrebbero essere prese in considerazione.

È noto che i pazienti con IC presentano spesso una concentrazione di TSH sierico al di sopra o al di sotto dell'intervallo di normalità particolarmente durante il periodo adolescenziale, in cui la compliance al trattamento diventa meno regolare nonostante un accurato follow-up e frequenti adeguamenti della terapia.⁷ Infatti un controllo inadeguato è stato dimostrato nel 74% dei bambini >12 anni.⁷ Inoltre, bassi punteggi di QI, aumentati livelli di ansia, disattenzione e ritardo nella progressione durante la scuola elementare sono stati correlati con il numero degli episodi di sottotrattamento.^{6,29,30} Al contrario ancora controversi sono gli effetti di un moderato sovratrattamento sull'aspetto neurocognitivo.^{6,31} Nella gestione di una terapia sostitutiva a lungo termine con L-T4 bisogna essere consapevoli che possono verificarsi frequenti episodi

di ipo- e ipertiroidismo subclinico e che questi andrebbero evitati per prevenire anomalie cardiovascolari. Inoltre, dovrebbe essere pianificato un attento follow-up cardiovascolare. Studi futuri chiariranno se queste anomalie potranno esitare in malattie cardiovascolari clinicamente rilevanti.

Bibliografia

1. Kahaly GH, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005;26:704-728
2. La Franchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999;9:735-740
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-519
4. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904-914
5. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990;88:626-630
6. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, et al. Cognition and behaviour at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with highdose levothyroxine. *J Pediatr* 2004;144:747-752
7. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Correlation of cognitive test scores and adequacy of treatment in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994;124:383-387
8. Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, et al. Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2486-2491
9. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol* 2001;145:377-383
10. Salerno M, Lettierio T, Del Puente Esposito A, et al. Effect of long-term levothyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004;151:689-694
11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108
12. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging: a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1903-1914
13. Napoli R, Guardasole V, Matarazzo M, et al. Growth hormone corrects vascular dysfunction in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:90-95
14. Park JM, Bourgeois MJ, Lohla E, Varma SK. Cardiac function of neonates with congenital hypothyroidism before treatment. *Am J Med Sci* 1986;292:157-159
15. Asami T, Suzuki H, Yazaki S, et al. Effects of thyroid hormone deficiency on electrocardiogram findings of congenital hypothyroid neonates. *Thyroid* 2001;11:765-768
16. Fouron JC, Bourgin JH, Letarte J, et al. Cardiac dimensions and myocardial function of infants with congenital hypothyroidism. An echocardiographic study. *Br Heart J* 1982;47:584-587
17. Balducci G, Acquafredda A, Amendola F, et al. Cardiac function in congenital hypothyroidism: impairment and response to L-T4 therapy. *Pediatr Cardiol* 1991;12:28-32
18. Mao S, Wang Y, Jiang G, Zhao Z. Effects of levothyroxine therapy on left and right ventricular function in neonates with congenital hypothy-

- roidism: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Pediatr* 2007;166:1261-1265
19. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography, 3rd Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2004:185
 20. Sys SU, Brutsaert DL. Physiologic aspects of relaxation of the myocardium. *Herz* 1990;15:345-353
 21. Fukuta H, Little WC. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and reduced ejection fraction. *Progr Cardiovasc Dis* 2007;49:229-240
 22. Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2007;12:12-22
 23. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-278
 24. Fatourehchi V. Adverse effects of subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2001;358:856-857
 25. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4224-4228
 26. Mercuro G, Panzuto M, Bina A, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:159-164
 27. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2064-2067
 28. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2099-2106
 29. Salerno M, Militeri R, Di Maio S, et al. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:105-110
 30. Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr* 2001;90:1249-1256
 31. Bongers-Shokking JJ, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Influence of timing and doses of thyroid hormone replacement. *J Pediatr* 2005;147:768-774

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Cittadini
 Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze
 Cardiovascolari e Immunologiche
 Università Federico II
 Via S. Pansini, 5
 80131 Napoli
 Tel.: 081/7464375
 Fax: 081/7463199
 E-mail: antonio.cittadini@unina.it

CASO CLINICO

Angina ricorrente da compressione vascolare dell'esofago: caso clinico e revisione della letteratura

G. Bosso, A. Valvano, V. Apuzzi, S. Soreca*, U. Oliviero

*Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche,
Università Federico II, Napoli*

**Presidente ARCA regionale Campania*

INTRODUZIONE

Il dolore toracico è il sintomo più comunemente riferito dai pazienti nelle corsie di Pronto Soccorso. La diagnosi differenziale è spesso difficile, includendo molteplici condizioni a prognosi notevolmente differenti. Il mancato riconoscimento di gravi condizioni quali le sindromi coronariche acute, la dissezione aortica, lo pneumotorace o la tromboembolia polmonare può comportare serie conseguenze, compresa la morte improvvisa. Di contro, la ricerca inappropriata di cause di dolore toracico in soggetti sani può determinare l'esecuzione di indagini di laboratorio, procedure diagnostiche e ricoveri ospedalieri costosi e non necessari.

CASO CLINICO

P.A., donna di 75 anni, si è ricoverata per la prima volta nel Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Cardiovascolari dell'Università Federico II di Napoli nel novembre 2007 per la comparsa di episodi ricorrenti di dolore toracico oppressivo, della durata di circa 20 minuti e con cadenza prevalentemente notturna. Da circa 7 anni la paziente era affetta da fibrillazione atriale permanente, trattata con dicumarolici, e da almeno 15 anni riferiva una storia di ipertensione

arteriosa essenziale, complicata da retinopatia e cardiopatia ipertensiva, in trattamento con ACE-inibitori e β -bloccanti. Tre anni prima era stata sottoposta a intervento di tiroidectomia per gozzo semplice a espansione retrosternale con deviazione assiale della trachea; da allora era in terapia sostitutiva con levotiroxina. Al momento del ricovero, l'esame obiettivo, l'ECG, gli isoenzimi cardiaci e le indagini di laboratorio di routine erano nella norma. La radiografia del torace mostrava uno slargamento del profilo cardiaco dovuto alla sporgenza del contorno della vena cava superiore. All'ecocardiografia si evidenziavano atriomegalia bilaterale, ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con funzione sistolica nella norma e assenza di alterazioni della cinesi globale e segmentaria, sclerosi calcifica aortica e insufficienza mitralica lieve. L'ecocolorDoppler carotideo mostrava aterosclerosi ostruttiva di grado lieve degli assi carotidei bilateralmente. Durante il ricovero gli episodi dolorosi precordiali diventarono più frequenti, comparando soprattutto di notte. La paziente eseguiva pertanto esame coronarografico, che rivelava lieve aterosclerosi coronarica multivasale in assenza di stenosi significative dei principali rami epicardici (Fig. 1), e veniva dimessa in terapia con nitroglicerina e amlodipina. Al successivo controllo ambulatoriale riferiva riduzione del numero e dell'intensità degli episodi dolorosi precordiali. Circa sei mesi più tardi, P.A. tornava alla nostra attenzione

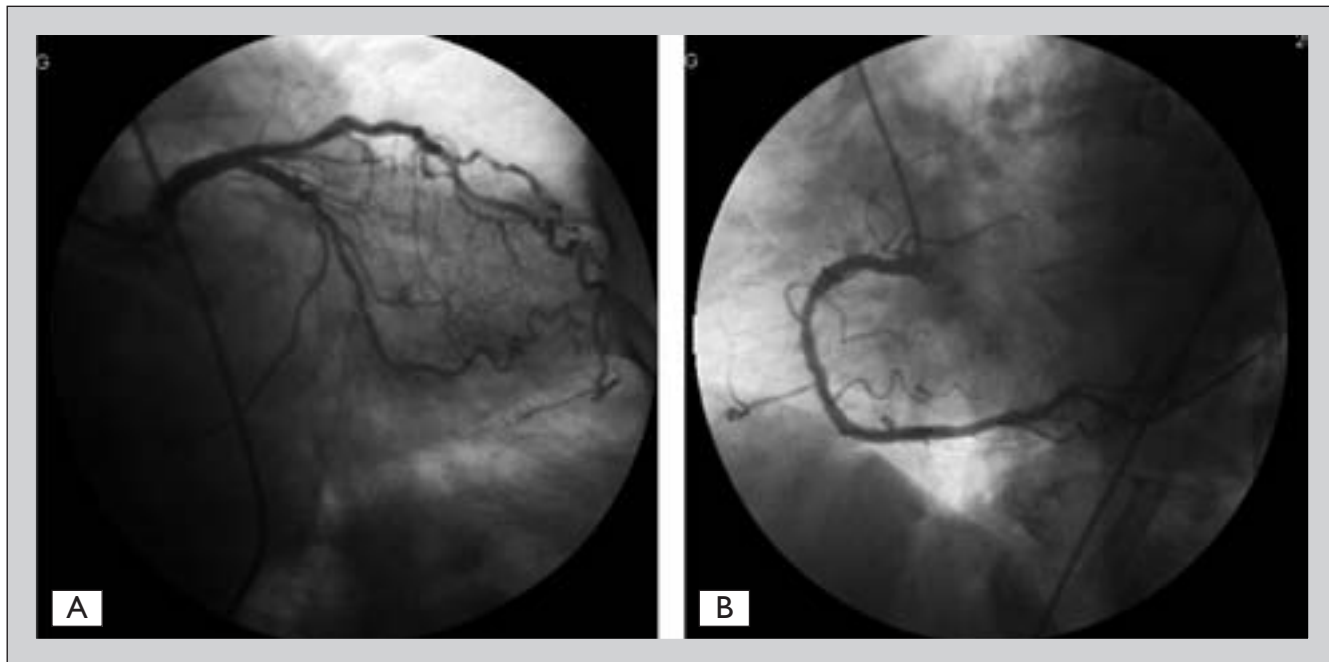


Figura 1. Coronarografia: lieve aterosclerosi multivasale in assenza di stenosi emodinamicamente significative delle arterie coronarie sinistra (A) e destra (B).

per la riesacerbazione degli episodi di dolore toracico, sempre soprattutto notturni, ma che sembravano correlati sia alla durata del pasto serale sia alla sua entità. La paziente si ricoverava nuovamente presso il nostro reparto ed eseguiva esofagogastroduodenoscopia, da cui risultavano esofagite di grado lieve e gastrite positiva a *Helicobacter pylori*, patologie certamente non responsabili degli attacchi anginosi notturni. La paziente eseguiva allora una TC total body, che evidenziava biforcazione precoce del tronco brachiocefalico con anormale decorso nello spazio retroesofageo di entrambe le arterie carotidi comuni, che biforcavano al di sopra della cartilagine tiroide (Fig. 2). L'anormale decorso delle arterie carotidi comuni, in prossimità sia della parete faringea sia di quella esofagea prossimale, costituiva la causa del dolore toracico retrosternale che, infatti, alcuni mesi dopo le prime manifestazioni compariva allorché la paziente assumeva il decubito supino, dopo il pasto serale.



Figura 2. Sezione TC dell'esofago toracico a livello della terza vertebra toracica: anormale decorso delle carotidi comuni destra (CC dx) e sinistra (CC sx) nello spazio retroesofageo.

Angina ricorrente da compressione vascolare dell'esofago:
caso clinico e revisione della letteratura

DISCUSSIONE

Molte patologie esofagee, ad esempio il reflusso gastroesofageo, i disordini della motilità, le ostruzioni o le perforazioni, possono causare dolore toracico spesso indistinguibile dalle sindromi coronariche acute.¹ In particolare, lo spasmo esofageo, che può verificarsi in presenza o assenza di reflussi acidi, causa spesso un dolore oppressivo che simula un'angina.² Peraltro, la somministrazione di nitroglicerina per via sublinguale determina in genere la rapida attenuazione di uno spasmo esofageo e ciò rappresenta un ulteriore fattore di confondimento tra queste due sindromi. D'altro canto, cuore ed esofago sono in stretta relazione, come è stato dimostrato dall'osservazione di numerosi archi riflessi neurali tra i due organi, sia negli animali sia negli uomini.³ Da un lato, infatti, la stimolazione dell'esofago con acqua gelida, acido cloridrico o mediante dilatazione pneumatica con palloncino modifica il flusso coronarico; d'altra parte nei pazienti con dolore toracico e coronarie integre è possibile dimostrare uno spasmo esofageo in corso di procedure invasive cardiovascolari.⁴

Questo è il primo case report in cui il dolore toracico rappresenta l'unico sintomo di una compressione vascolare dell'esofago. Infatti, in casi simili la maggior parte dei pazienti è asintomatica o presenta disfagia lusoria.⁵ Invece nel nostro caso il dolore precordiale risolto dalla somministrazione di nitroglicerina, che ha rappresentato per molto tempo la manifestazione iniziale e unica della malattia, tale da rendere necessaria l'esecuzione di coronarografia, solo dopo alcuni mesi ha mostrato una correlazione con il pasto serale che ci ha indirizzato verso la corretta diagnosi. Quest'ultima è stata resa possibile dall'esecuzione della TC del torace, che ha evidenziato anomalo decorso retroesofageo di entrambe le carotidi comuni, con compressione vascolare sull'esofago che evidentemente provocava spasmo e dolore toracico dopo il passaggio del bolo alimentare, più intenso dopo l'assunzione della

posizione supina. È importante sottolineare che le arterie carotidi comuni si dividono al margine superiore della cartilagine tiroide, tra la terza e la quarta vertebra cervicale, essendo in genere più comune una biforcazione alta.⁶ Le carotidi comuni nel nostro caso si dividono ben più precocemente, tra la quarta e la quinta vertebra, e anche questa anomalia anatomica contribuisce alla patogenesi dello spasmo esofageo e del conseguente dolore anginoso.

In conclusione, in caso di comparsa di episodi ricorrenti di dolore toracico notturno, dopo aver escluso la presenza di malattia coronarica, bisogna considerare la possibilità che le crisi anginose siano legate a uno spasmo esofageo, eventualmente causato da compressione da parte di vasi mediastinici con decorso anomalo.

Bibliografia

1. Karoui S, Sami Mourali M, Zouiten L, et al. Oesophageal abnormalities in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Tunis Med* 2006;84:705-710
2. Tutuian R, Castell DO. Review article: oesophageal spasm – diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1393-1402
3. Heatley M, Rose K, Weston C. The heart and the oesophagus: intimate relations. *Postgrad Med J* 2005;81:515-518
4. Makk LJ, Leesar M, Joseph A, et al. Cardioesophageal reflexes: an invasive human study. *Dig Dis Sci* 2000;45:2451-2454
5. Saito T, Tamatsukuri Y, Hitosugi T, et al. Three cases of retroesophageal right subclavian artery. *J Nippon Med Sch* 2005;72:375-382
6. Anu VR, Pai MM, Rajalakshmi R, et al. Clinically-relevant variations of the carotid arterial system. *Singapore Med J* 2007;48:566

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Ugo Oliviero
Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze
Cardiovascolari e Immunologiche
Università Federico II
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
Tel. e fax: 0817463369
E-mail: ugo.oliviero@unina.it

Qual è la causa della bradicardia?

M. Cerrito, S. Mondello*, G Oreto

*Dipartimento di Medicina e Farmacologia, *Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina*



Figura 1.

L'elettrocardiogramma della Figura 1 (registrazione simultanea delle derivazioni I, II e III) appartiene a una paziente di 74 anni affetta da ipertensione e diabete; al momento dell'osservazione la paziente assu-

meva amlodipina 10 mg e irbesartan 300 mg. Il ritmo di base è una bradicardia sinusale a frequenza 40 b/min; l'intervallo P-R misura 0,20 secondi, ed è evidente un quadro di blocco di branca sinistra. Qual è la causa della bradicardia?

Qual è la causa della bradicardia?

In II derivazione le onde T sono bifide e hanno un'incisura all'apice.

Ciò genera il sospetto che la bradicardia sia dovuta

a extrasistoli atriali bigemine non condotte e che l'incisura all'apice dell'onda T sia dovuta alla sovrapposizione della P prematura.



Figura 2.

Una registrazione successiva (Fig. 2), tuttavia, dimostra che la diagnosi corretta è di bradicardia sinusale, e che non vi è traccia di impulsi atriali prematuri bloccati nella giunzione A-V. Nella parte destra della striscia, infatti, gli intervalli P-P sono irregolari, e alcune onde P sono precoci, manifestandosi a breve distanza dal battito precedente. Le onde T, tuttavia, continuano a mostrare la stessa morfologia bifida osservata nella registrazione precedente. È estremamente improbabile che la bifidità delle onde T osservata nella Figura 1 dipenda dalla sovrapposizione di onde P premature, visto che nella parte destra della Figura 2 onde P sinusali compaiono a breve distanza da una T bifida. Questo fenomeno sarebbe stato pressoché impossibile se vi fosse stato davvero un impulso atriale prematuro simultaneo all'onda T. Onde T bifide si osservano spesso nelle derivazioni precordiali destre nei bambini,¹⁻⁴ ma sono rare negli adulti: possono manifestarsi in presenza di ipokaliemia (ma in questo caso la morfologia bifida è dovuta all'onda U), nella sindrome del QT lungo o in soggetti che assumono farmaci antiaritmici; il fenomeno è stato anche riportato nella cardiomiopatia associata dall'assunzione cronica di alcool⁵ e in alcune affezioni del sistema nervoso centrale.⁶ Nella paziente qui descritta non era presente alcuna delle condizioni suddette; in

particolare la potassiemia era pari a 4,5 mEq e il QTc a 0,441 secondi. Questo caso mostra come la T bifida possa simulare extrasistoli atriali bigemine non condotte, specialmente in presenza di bradicardia sinusale.

Bibliografia

1. Awa S, Linde LM, Oshima M, et al. The significance of late-phased dart T wave in the electrocardiogram of children. *Am Heart J* 1970;80:619-628
2. Ishikawa K, Ohnuma H. The significance of a notch in the T wave. *Jpn Circ J* 1979;43:539-546
3. Watanabe Y, Toda H, Nishimura M. Clinical electrocardiographic studies on bifid T waves. *Br Heart J* 1984;53:207-214
4. Oreto G. L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere. Torino, Centro Scientifico Editore. 2008:249-251
5. Evans VV. The electrocardiogram of alcoholic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1959;21:445-456
6. Millar K, Abildskov JA. Notched T waves in young persons with central nervous system lesions. *Circulation* 1968;37:597-603

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuseppe Oreto
Via Terranova, 9
98122 Messina
Tel.: 090-675067
Fax: 090-2213845
E-mail: oretogmp@tin.it

Un caso di endocardite infettiva in paziente tossicodipendente da sostanze iniettive

A. Adorni, F. Russo, C. Galizia, C. Reverberi

U.S.D. Coordinamento attività specialistiche ambulatoriali cardiologiche
Dipartimento Cardio-Polmonare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

L'endocardite infettiva (EI) è un'infezione endovascolare delle strutture cardiache (valvole native, endocardio atriale e ventricolare) o di corpi estranei intracardiaci (protesi valvolari, cateteri di pacemaker e defibrillatori intracardiaci, condotti creati chirurgicamente) a contatto con il flusso ematico.¹ Le alterazioni iniziali dell'EI sono rappresentate da vegetazioni di dimensioni variabili che contengono piastrine, eritrociti, fibrina, cellule infiammatorie e microrganismi. In base all'attività della malattia, l'EI può essere *attiva* quando si rilevano positività delle emocolture e febbre al momento dell'intervento chirurgico; *ricorrente* qualora si sviluppi ancora dopo eradicazione di una precedente endocardite; *persistente* quando l'infezione non è mai stata completamente eradicata. Le endocarditi su valvola nativa (NVE), protesica (PVE) o in soggetti con storia di abuso di stupefacenti per via endovenosa (IVDA) differiscono in riferimento alla patologia.

EPIDEMIOLOGIA

L'EI è una delle maggiori complicanze dell'abuso di sostanze illecite per via endovenosa. Il rischio stimato di EI fra i tossicodipendenti da sostanze iniettive è molte volte superiore a quello dei pazienti con cardiopatia reumatica o con protesi valvolari.² Nei tossicodipendenti (IVDA) la prevalenza di EI è approssimativamente 60 volte maggiore rispetto a una popolazione normale. L'incidenza di EI nei tossicodipen-

denti è del 2-5% all'anno ed è responsabile del 5-20% dei ricoveri ospedalieri; è associata a una mortalità del 5-10% e spesso si manifesta come EI ricorrente.³ L'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), a meno che non sia associata a uso di sostanze per via endovenosa, non è un fattore di rischio significativo per l'EI, che infatti è rara nei soggetti HIV-positivi che non abusano di sostanze.

PATOGENESI E MICROBIOLOGIA

I soggetti con storia di abuso di stupefacenti per via endovenosa sono a rischio di endocardite per i ripetuti traumatismi cutanei da iniezione (i microrganismi responsabili derivano dalla cute), ma oltre a ciò possono sviluppare lesioni predisponenti all'EI a causa di sostanze adulteranti che vengono mescolate alla sostanza illecita. L'iniezione endovenosa di questi contaminanti può ledere l'endocardio delle sezioni destre del cuore e creare le condizioni predisponenti alla fissazione dei microrganismi. Dopo l'adesione, i microrganismi si moltiplicano e inducono un ulteriore accrescimento del trombo e chemiotassi neutrofila. La maggior parte dei batteri gram-positivi, oltre ad avere una maggiore capacità di adesione, è resistente all'attività battericida del siero, mentre i gram-negativi non lo sono.¹

L'endocardite nei tossicodipendenti da sostanze iniettive interessa particolarmente le valvole del cuore

Un caso di endocardite infettiva
in paziente tossicodipendente da sostanze iniettive

destro: la valvola tricuspide è la più colpita (60-70%), seguita dalle valvole mitrale e aortica (20-30%). Il coinvolgimento della valvola polmonare è raro (<1%).³ Nel 75-93% dei pazienti le valvole sono normali prima dell'infezione; gli altri pazienti hanno alterazioni preesistenti dell'aorta e della mitrale dovute soprattutto a una cardiopatia reumatica, a una cardiopatia congenita o a episodi precedenti di EI.¹ Nel 5-10% dei casi di EI negli IVDA più di una valvola è infettata; le valvole sinistre e destre possono essere interessate contemporaneamente nel 5-20% casi. La microbiologia dell'EI che insorge nei tossicodipendenti da sostanze iniettive è peculiare sotto diversi aspetti. Al contrario dell'eziologia della NVE, tra gli adulti in generale *Staphylococcus aureus* (solitamente meticillino-sensibile, MSSA) è il responsabile del 50% di queste infezioni e del 70% di quelle che coinvolgono la valvola tricuspide. In rari casi, i microrganismi responsabili sono enterococchi (15-20%), streptococchi e *Candida*. Nel 2-5% casi le infezioni sono polimicrobiche.¹

CLINICA E LABORATORIO

Dal punto di vista clinico, l'EI si presenta con sintomi sistemici (febbre, astenia, perdita di peso) e con manifestazioni legate a:

- Effetti distruttivi locali dell'infezione intracardiaca
- Embolizzazione in sedi distanti di frammenti settici delle vegetazioni responsabili di infarto o infezione
- Disseminazione per via ematica in zone lontane durante la batteriemia persistente
- Risposta anticorpale verso l'organismo infettante con successiva lesione tissutale causata dalla deposizione di immunocomplessi¹

Le manifestazioni cliniche dell'EI nei tossicodipendenti da sostanze iniettive dipendono dalla valvola o dalle valvole interessate e, in minor misura, dall'agente infettante. In particolare, l'endocardite della tricuspide, soprattutto quando causata da *S. aureus*, si presenta con brividi, febbre, sudorazione notturna, dolore toracico di tipo pleuritico, dispnea, tosse ed emottisi.

I soffi dovuti all'insufficienza della tricuspide si riscontrano in meno della metà di questi pazienti. Nel 65-75% dei casi la radiografia del torace mostra alterazioni dovute a emboli settici polmonari. L'infezione delle valvole mitrale e aortica ricorda clinicamente l'EI osservata negli altri pazienti. Quella causata da *S. aureus* si presenta generalmente come un'endocardite acuta con marcata tossicità sistemica. I sintomi e segni di insufficienza cardiaca sinistra, il danno neurologico, gli emboli sistemici, le infezioni metastatiche e le classiche stimate periferiche dell'EI sono fortemente associati alle endocarditi del lato sinistro del cuore.² Fra i tossicodipendenti con EI, la condizione sierologica rispetto all'HIV non modifica la presentazione clinica, la microbiologia e la sopravvivenza complessiva. L'iniziale sospetto diagnostico deve essere avvalorato dagli indici laboratoristici di infezione, come elevati livelli di proteina C-reattiva e di velocità di eritrosedimentazione, leucocitosi, anemia e microematuria. La diagnosi di endocardite dipende dall'esito dei test diagnostici dirimenti, come emocolture ripetute ed esame ecocardiografico transtoracico e transesofageo.¹

Ecocardiografia

In caso di sospetto clinico di EI, un ruolo fondamentale è svolto dall'ecocardiografia transtoracica (TTE), che rappresenta l'esame diagnostico di prima scelta. Se le immagini sono di buona qualità, l'esame è negativo e l'indice di sospetto clinico è basso, la presenza di endocardite è improbabile. Se le immagini della TTE sono di qualità scadente, la metodica di scelta è l'ecocardiografia transesofagea (TEE) multiplana. Se il sospetto clinico è elevato, la TEE deve essere eseguita in tutti i casi di negatività della TTE. Qualora la TEE sia negativa, ma persista il sospetto diagnostico, tale esame deve essere ripetuto dopo un periodo compreso tra 48 ore e 1 settimana, per permettere che lo sviluppo delle vegetazioni le renda visibili. Un secondo esame negativo dovrebbe virtualmente escludere la diagnosi di EI, a meno che le immagini non siano di qualità scadente. Queste raccomandazioni di classe I sono basate su un livello B di evidenza.

I tre reperti ecocardiografici considerati criteri maggiori per la diagnosi di EI sono i seguenti:

1. Presenza di una massa mobile, ecodensa, adesa all'endocardio valvolare o parietale, soprattutto se situata a livello dei siti preferenziali, oppure adesa a materiale protesico in assenza di altre possibili spiegazioni
2. Riscontro di ascessi o fistole
3. Riscontro di deiscenza di una protesi valvolare, soprattutto se ciò avviene a distanza di tempo dall'impianto¹

La sensibilità nell'individuazione di vegetazioni su valvola nativa è <65% con la TTE, mentre con la TEE è dell'82-100%. Un altro importante ruolo dell'esame ecocardiografico è nella diagnosi delle complicanze (insufficienze valvolari, distruzione valvolare, emopericardio), nel porre indicazione chirurgica nei casi di EI severamente complicata e nel follow-up dopo terapia.⁴

CASO CLINICO

Nel settembre del 2008 giungeva alla nostra osservazione un uomo di 43 anni con problemi di dipendenza da sostanze stupefacenti per via endovenosa, in trattamento sostitutivo con metadone, affetto da HIV dal 1987 (attualmente in stadio B1) e da epatopatia cronica HCV e alcool-correlata. Il paziente veniva ricoverato nel reparto di malattie infettive per ipertensione e riscontro all'Rx del torace di area consolidativa broncopneumonica al campo medio polmonare sinistro. Durante la degenza, dopo l'inizio di terapia antibiotica empirica ad ampio spettro (ampicillina + sulbactam ev, 3 g x 4/die + levofloxacina ev, 500 mg/die) si otteneva il progressivo miglioramento dell'obiettività clinica e del quadro radiologico polmonare. Tuttavia, la persistenza di febbre, prevalente durante le ore pomeridiane e notturne, e il riscontro all'obiettività di soffio cardiaco 4/6 su focolaio mitralico ponevano il sospetto di EI; la diagnosi veniva confermata dalla positività all'emocoltura per *S. aureus* e da una valutazione mediante TTE. Questa mostrava un'im-

agine nastriforme sul versante atriale del lembo laterale della valvola tricuspidale (Fig. 1) con rigurgito valvolare di grado severo (Fig. 2) e una grossolana vegetazione endocarditica "fresca" sul versante atriale del lembo posteriore mitralico di 1,2 cm (Fig. 3) con insufficienza valvolare di grado moderato. Pertanto, sulla base dell'antibiogramma, si instaurava una terapia antibiotica mirata (*S. aureus* meticillino-sensibile); la terapia veniva protratta per oltre 60 giorni, condividendo



Figura 1. Vegetazione mobile interessante il lembo laterale della valvola tricuspidale.



Figura 2. Insufficienza valvolare tricuspidale di grado severo.

Un caso di endocardite infettiva
in paziente tossicodipendente da sostanze iniettive



Figura 3. Vegetazioni mobili sul lembo posteriore mitralico (P3) e sul lembo laterale della tricuspide (proiezione apicale quattro camere).



Figura 4. Parziale riduzione delle dimensioni delle vegetazioni su valvola mitrale e tricuspide (proiezione apicale quattro camere).

con il cardiocirurgo chiamato in consulenza un atteggiamento conservativo di fronte a questa tipologia di paziente. Si otteneva così un progressivo miglioramento clinico fino a defervescenza, negativizzazione delle emocolture e normalizzazione degli indici aspecifici di flogosi.

L'ultimo controllo ecocardiografico evidenziava netta riduzione delle dimensioni delle vegetazioni mitralica e tricuspidalica (Fig. 4), pur permanendo insufficienza valvolare mitralica moderata e tricuspidalica di grado severo. Il cardiocirurgo, nuovamente interpellato in fase predimissione, confermava l'atteggiamento terapeutico conservativo in considerazione della buona risposta alla terapia antibiotica in termini di riduzione delle dimensioni delle vegetazioni (<10 mm) e di negativizzazione delle emocolture, valutando anche la scarsa compliance del paziente (abuso reiterato di sostanze) e quindi il maggior rischio di recidiva di EI.

TERAPIA, PROGNOSI E CONCLUSIONI

La terapia dell'EI consta principalmente di terapia medica antibiotica, che può essere:

- **Empirica** (dipende dal microrganismo sospettato, dal tipo di sostanza illecita, dal solvente usato e dalla sezione cardiaca coinvolta), secondo la quale il batterio più comune (*S. aureus*) dovrebbe sempre essere coperto.
- **Specifica**: variabile a seconda del microrganismo interessato. In particolare, per le EI causate da *S. aureus* meticillino-sensibile prevede un ciclo di 4-6 settimane, che comunque deve essere sempre usato in caso di (a) lenta risposta clinica o microbiologica all'antibioticoterapia; (b) EI destra complicata da insufficienza cardiaca destra, vegetazioni >20 mm, insufficienza respiratoria acuta, metastasi settiche al di fuori del polmone, complicanze extracardiache; (c) IVDA con grave immunodepressione (CD4 <200/ μ l) con o senza AIDS; (d) terapia con antibiotici che non siano penicilline penicillinasi-resistenti.¹

Solo in casi selezionati, tra i pazienti IVDA, si può prendere in considerazione anche la terapia chirurgica. A tale proposito, le indicazioni per la chirurgia per l'EI nei pazienti IVDA sono le stesse dei non tossicodipendenti, ma dovrebbero comunque essere più conservative poiché tali pazienti hanno maggior inci-

denza di recidive, in genere correlate al continuo abuso di sostanze. Per questa ragione, l'indicazione chirurgica e il tipo di intervento dovrebbero seguire considerazioni particolari al fine di evitare lo sviluppo di endocardite su valvola protesica se l'abuso è reiterato. I due obiettivi primari della chirurgia sono il controllo dell'infezione attraverso la rimozione del tessuto necrotico e infetto e la ricostruzione della morfologia cardiaca. Le due principali indicazioni alla chirurgia (raccomandazioni di classe II a) sono:

- EI causate da microrganismi di difficile eradicazione (ad es., funghi) o batteriemia per almeno 7 giorni nonostante adeguata terapia antibiotica
- Vegetazioni tricuspidi >20 mm persistenti dopo embolie polmonari ricorrenti, con o senza scompenso cardiaco destro concomitante

Andrebbe considerata la terapia chirurgica *precoce*, cioè durante endocardite attiva, in caso di insufficienza cardiaca refrattaria a terapia medica, evidenza di vegetazione mobile e >10 mm, embolizzazione periferica ricorrente ed endocardite su valvola protesica.¹

Occorre sottolineare che la terapia cardiocirurgica in pazienti HIV-positivi, con o senza EI, non peggiora la prognosi poiché la circolazione extracorporea non influenza lo stato immunitario del soggetto dopo l'intervento.⁵

Le opzioni chirurgiche attuali per il trattamento delle endocarditi *destrae* sono:

1. *Debridement* ("pulitura") dell'area infetta o la rimozione della vegetazione con preservazione o riparazione della valvola
2. *Escissione della tricuspide* con sostituzione protesica e utilizzo di protesi biologica
3. *Rimozione della vegetazione* senza sostituzione valvolare

È importante tenere presente che nei tossicodipendenti la morbilità correlata alla protesi valvolare è alta ed è legata alla reinfezione o all'estensione perivalvolare.¹ Seguendo questi criteri, la terapia chirurgica dell'EI del cuore destro, con o senza il coinvolgimento del cuore sinistro, raggiunge risultati buoni non solo a breve termine, ma anche a medio e lungo termine

(in questi casi la mortalità è <5% e con la chirurgia <2%).⁶ Pazienti con coinvolgimento del cuore sinistro mostrano non solo condizioni preoperatorie peggiori, ma anche una prognosi sfavorevole rispetto ai pazienti con EI isolata del cuore destro (la mortalità è del 20-30% e anche con la terapia chirurgica è compresa tra il 15% e il 25%).⁶

Tra i pazienti con EI HIV-positivi con storia di abuso di sostanze per via endovenosa la mortalità è significativamente più alta in quelli in cui l'immunodepressione è più grave (AIDS o CD4 <200/μl). Non è il caso del paziente in oggetto, in cui un basso livello di immunodepressione ha sicuramente svolto un ruolo importante nella prognosi favorevole, almeno a breve termine.

Ciononostante, il decorso dell'EI nei pazienti IVDA rispetto ai non-IVDA è descritto come caratterizzato dalla severità del quadro clinico preoperatorio (alta incidenza di embolizzazione periferica, peggioramento della funzione cardiaca) e spesso dalla necessità della terapia chirurgica durante la fase attiva.⁷

Bibliografia

1. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267-276
2. Braunwald E. *Malattie del cuore*. Milano, Elsevier Masson, 2007;1633-1654
3. Mirò JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:273-295
4. Barretta G, Sisani S, Maragoni G. Infective endocarditis: clinical echocardiography. *Ital Heart J Suppl* 2003;4:935-957
5. Mirò JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin* 2003;21:167-184
6. Musci M, Siniawski H, Pasic M, et al. Surgical treatment of right-side active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20 year single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:118-125
7. Carozza A, De Santo LS, Romano G, et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: Pattern of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. *J Heart Valve Dis* 2006;15:125-131

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonia Adorni

Tel.: 0521-703274

Fax: 0521-293196

E-mail: antoniaadorni@libero.it

CARDIOLOGIA FORENSE

L'importanza della privacy in Italia è divenuta, negli anni, sempre più pregnante nel rapporto medico-paziente, dimostrando, a volte, anche un'eccessiva risonanza mediatica e giudiziaria non sempre priva di esagerazione. Ma se si riflette attentamente sul problema, ci si accorge che negli ultimi due decenni si è restituita al cittadino la giusta dignità di un diritto che è quello di vedersi garantiti il rispetto e la tutela delle informazioni che riguardano la propria persona e in particolare le notizie riguardanti la propria salute, che una legge del 2003 ha tra l'altro statuito indicando le modalità necessarie per garantire un diritto peraltro già ampiamente tutelato da leggi precedenti e dal codice deontologico. Il lavoro che ci viene presentato da un autorevole rappresentante della Corte di Cassazione coglie i punti salienti del pensiero giurisprudenziale delineando gli aspetti apparentemente semplici del problema, ma che trovano un'esauritiva e profonda risposta nel commento teso a valorizzare i principi fondamentali che regolano la tutela di questo diritto. Emerge, dunque, che la tutela della privacy non rappresenta una mera raccolta di norme di comportamento, quanto, piuttosto, una guida finalizzata al rispetto della dignità di tutti i cittadini indistintamente. A tale concezione, che vede il paziente al centro dell'attività sanitaria quale unico soggetto in grado di autodeterminarsi, si affianca la problematica del consenso informato che, a prescindere dalle distorsioni operate in passato, è e rimane il vero e più forte esempio di autodeterminazione del cittadino nella gestione della sua salute. Il lavoro è presentato in maniera semplice e comprensiva, illustrando i punti salienti e facendo riferimento a molte sentenze recenti e quindi attuali dal punto di vista giurisprudenziale. È un lavoro che serve a riflettere e a comprendere come siano cambiati i tempi, oramai lontani, quando il medico aveva non solo il diritto/dovere di curare, ma anche quello, purtroppo, di sbagliare, noncurante delle scelte e della volontà del proprio paziente.

S. Cocuzza

La tutela della privacy nell'attività ambulatoriale

M. Massera

Consigliere presso la III sezione civile della Corte di Cassazione

La tutela della privacy in qualunque espressione della vita dell'individuo e, quindi, anche nell'ambito dell'attività medico-chirurgica, compresa quella ambulatoriale, trova la sua scaturigine negli artt. 13, 14 e 32 della Costituzione: il primo tutela l'inviolabilità della libertà personale, il secondo affronta il tema degli accertamenti e delle ispezioni per motivi di sanità, il terzo impone in qualsiasi situazione il rispetto della persona umana.

Trattasi, ovviamente, di norme di carattere programmatico e generale, ma sono state certamente esse a ispirare leggi ordinarie come, per quanto riguarda in particolare l'attività medica, la 13 maggio 1978, n. 180 sulla riforma dei manicomi e la 23 dicembre 1978, n. 833, che all'art. 33 pone una serie di condizioni e di limiti agli accertamenti e trattamenti sanitari volon-

tari e obbligatori (Norme per gli accertamenti ed i trattamenti sanitari volontari e obbligatori):

"Gli accertamenti e i trattamenti sanitari sono di norma volontari.

Nei casi di cui alla presente legge e in quelli espressamente previsti da leggi dello Stato possono essere disposti dall'autorità sanitaria accertamenti e trattamenti sanitari obbligatori, secondo l'articolo 32 della Costituzione, nel rispetto della dignità della persona e dei diritti civili e politici, compreso per quanto possibile il diritto alla libera scelta del medico e del luogo di cura.

Gli accertamenti e i trattamenti sanitari obbligatori sono disposti con provvedimento del sindaco nella sua qualità di autorità sanitaria, su proposta motivata di un medico.

Gli accertamenti e i trattamenti sanitari obbligatori sono attuati da presidi e servizi sanitari pubblici territoriali e, ove necessari la degenza, nelle strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.

Gli accertamenti e i trattamenti sanitari obbligatori di cui ai precedenti commi devono essere accompagnati da iniziative rivolte ad assicurare il consenso e la partecipazione da parte di chi vi è obbligato. L'unità sanitaria locale opera per ridurre il ricorso ai suddetti trattamenti sanitari obbligatori, sviluppando le iniziative di prevenzione e di educazione sanitaria ed i rapporti organici tra servizi e comunità.

Nel corso del trattamento sanitario obbligatorio, l'infermo ha diritto di comunicare con chi ritenga opportuno.

Chiunque può rivolgere al sindaco richiesta di revoca o di modifica del provvedimento con il quale è stato disposto o prolungato il trattamento sanitario obbligatorio.

Sulle richieste di revoca o di modifica il sindaco decide entro dieci giorni. I provvedimenti di revoca o di modifica sono adottati con lo stesso procedimento del provvedimento revocato o modificato". Ancora, la 30 luglio 1988, n. 281 fondamentale per la tutela dei consumatori e degli utenti, cui vengono riconosciuti la tutela della salute, il diritto a un'informazione adeguata, l'erogazione di servizi pubblici secondo standard di qualità ed efficienza.

Ma – soprattutto e per quanto più direttamente ci interessa – anche sulla spinta delle direttive della Comunità europea, il Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196, modificato dal D.L. 24.12.2003, n. 354, che contiene un intero titolo, il V (artt. 76-95), dedicato al trattamento dei dati personali in ambito sanitario e poi il Provvedimento del 9 novembre 2005 emanato dal Garante per la protezione dei dati personali:

"I sanitari possono trattare i dati personali idonei a rilevare lo stato di salute con il consenso dell'interessato o, nel caso di tutela della salute di un terzo o della collettività, del garante.

Il paziente deve essere informato in forma chiara e agevolmente comprensibile relativamente al trattamento dei dati personali".

Ma il Codice prevede che gli organismi sanitari sia pubblici (aziende sanitarie territoriali, aziende ospedaliere) sia privati (case di cura) adottino misure e accorgimenti di carattere supplementare rispetto a quelle già previste per il trattamento dei dati sensibili e per il rispetto delle misure di sicurezza. In particolare, l'art. 83 individua alcune specifiche prescrizioni che devono tradursi anche in adeguate misure organizzative, ferma restando la necessità di adottare comunque tutti gli ulteriori accorgimenti che si rendessero opportuni per garantire il più ampio rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali e della dignità degli interessati, nonché del segreto professionale.

Vi è, dunque, la necessità di adeguare il funzionamento e l'organizzazione delle strutture sanitarie alle previsioni stabilite dal Codice in materia di protezione di dati personali (art. 83) e di adottare tutte le misure ritenute necessarie e opportune, conformemente ai principi generali, per garantire il rispetto della dignità della persona e il massimo livello di tutela degli interessati in ambito sanitario.

I medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta, nonché i medici specialisti operanti in studi medici privati non sono invece destinatari dell'obbligo di adottare dette misure, che riguardano l'organizzazione di strutture. I medesimi soggetti devono comunque ottemperare ai principi cui si ispirano le disposizioni in esame, predisponendo in ogni caso misure idonee a garantire il rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali e della dignità degli interessati, nonché del segreto professionale, secondo modalità adeguate a garantire un rapporto personale e fiduciario con gli assistiti (art. 83, comma 2-bis, del Codice).

Gli organismi sanitari pubblici e privati, in qualità di titolari del trattamento dei dati personali, devono garantire, in particolare, il rispetto dei seguenti principi:

a) Dignità dell'interessato (art. 83, comma 2, lett. e del Codice)

La prestazione medica e ogni operazione di trattamento dei dati personali devono avvenire nel pieno rispetto della dignità dell'interessato (artt. 2 e 83 del Codice). La tutela della dignità personale deve essere garantita nei confronti di tutti i soggetti cui viene erogata una prestazione sanitaria, con particolare riguardo

a fasce deboli quali i disabili, fisici e psichici, i minori, gli anziani e i soggetti che versano in condizioni di disagio o bisogno. Particolare riguardo deve essere prestato nel rispettare la dignità di pazienti sottoposti a trattamenti medici invasivi o nei cui confronti è comunque doverosa una particolare attenzione anche per effetto di specifici obblighi di legge o di regolamento o della normativa comunitaria (ad es., in riferimento a sieropositivi o affetti da infezione da HIV – legge 5 giugno 1990, n. 135, all'interruzione di gravidanza – legge 22 maggio 1978, n. 194 – o a persone offese da atti di violenza sessuale – art. 734-bis del Codice Penale). Nei reparti di rianimazione dove si possono visitare i degenti solo attraverso vetrare o videotermini devono essere adottati accorgimenti, anche provvisori (ad es., mediante paraventi), che delimitino la visibilità dell'interessato durante l'orario di visita ai soli familiari e conoscenti. La necessità di rispettare la dignità sussiste anche in relazione alle modalità di visita e di intervento sanitario effettuate nelle aziende ospedaliere-universitarie alla presenza di studenti autorizzati. Le strutture che intendono avvalersi di questa modalità devono indicare nell'informativa da fornire al paziente che (art. 13 del Codice), in occasione di alcune prestazioni sanitarie, si perseguono anche finalità didattiche, oltre che di cura e prevenzione (cfr. d.lg. n. 517/1999). Durante tali prestazioni devono essere adottate specifiche cautele volte a limitare l'eventuale disagio dei pazienti, anche in relazione al grado di invasività del trattamento circoscrivendo, ad esempio, il numero degli studenti presenti e rispettando eventuali legittime volontà contrarie.

b) Riservatezza nei colloqui e nelle prestazioni sanitarie (art. 83, comma 2, lett. c e d)

È doveroso adottare idonee cautele in relazione allo svolgimento di colloqui, specie con il personale sanitario (ad es., in occasione di prescrizioni o di certificazioni mediche), per evitare che in tali occasioni le informazioni sulla salute dell'interessato possano essere conosciute da terzi. Le medesime cautele vanno adottate nei casi di raccolta della documentazione di anamnesi, qualora avvenga in situazioni di promiscuità derivanti dai locali o dalle modalità utilizzate. Il rispetto di questa garanzia non ostacola la possibilità

di utilizzare determinate aree per più prestazioni contemporanee, quando tale modalità risponde all'esigenza terapeutica di diminuire l'impatto psicologico dell'intervento medico (ad es., alcuni trattamenti sanitari effettuati nei confronti di minori).

c) Notizie su prestazioni di pronto soccorso (art. 83, comma 2, lett. f)

L'organismo sanitario può dare notizia, anche per via telefonica, circa una prestazione di pronto soccorso, ovvero darne conferma a seguito di richiesta anche per via telefonica. La notizia o la conferma deve essere però fornita correttamente ai soli terzi legittimati, quali possono essere familiari, parenti o conviventi, valutate le diverse circostanze del caso. Questo genere di informazioni riguarda solo la circostanza che è in atto una prestazione di pronto soccorso, e non attiene a informazioni più dettagliate sullo stato di salute. L'interessato – se cosciente e capace – deve essere preventivamente informato dall'organismo sanitario (ad es., in fase di accettazione) e posto in condizione di fornire indicazioni circa i soggetti che possono essere informati della prestazione di pronto soccorso. Occorre altresì rispettare eventuali sue indicazioni specifiche o contrarie. Il personale incaricato deve accertare l'identità dei terzi legittimati a ricevere la predetta notizia o conferma, avvalendosi anche di elementi desunti dall'interessato.

d) Dislocazione dei pazienti nei reparti (art. 83, comma 2, lett. g)

Il Codice incentiva le strutture sanitarie a prevedere, in conformità agli ordinamenti interni, le modalità per fornire informazioni ai terzi legittimati circa la dislocazione dei degenti nei reparti, allorché si debba ad esempio rispondere a richieste di familiari e parenti, conoscenti e personale del volontariato. L'interessato cosciente e capace deve essere, anche in questo caso, informato e posto in condizione (ad es., all'atto del ricovero) di fornire indicazioni circa i soggetti che possono venire a conoscenza del ricovero e del reparto di degenza. Occorre altresì rispettare l'eventuale sua richiesta che la presenza nella struttura sanitaria non sia resa nota neanche ai terzi legittimati (cfr. Carta dei servizi pubblici sanitari, dPCM 19 maggio 1995). Come per le prestazioni di pronto soccorso, questo genere

di informazioni riguarda la sola presenza nel reparto e non anche informazioni sullo stato di salute. Possono essere fornite informazioni sullo stato di salute a soggetti diversi dall'interessato quando sia stato manifestato un consenso specifico e distinto al riguardo, consenso che può essere anche manifestato da parte di un altro soggetto legittimato, in caso di impossibilità fisica, incapacità di agire o incapacità di intendere o di volere dell'interessato (art. 82).

e) Distanza di cortesia (art. 83, comma 2, lett. b)

Le strutture sanitarie devono predisporre apposite distanze di cortesia in tutti i casi in cui si effettua il trattamento di dati sanitari (ad es., operazioni di sportello, acquisizione di informazioni sullo stato di salute), nel rispetto dei canoni di confidenzialità e della riservatezza dell'interessato. Vanno in questa prospettiva prefigurate appropriate soluzioni, sensibilizzando gli utenti con idonei inviti, segnali o cartelli.

f) Ordine di precedenza e di chiamata (art. 83, comma 2, lett. a)

All'interno dei locali di strutture sanitarie, nell'erogare prestazioni sanitarie o espletando adempimenti amministrativi che richiedono un periodo di attesa (ad es., in caso di analisi cliniche), devono essere adottate soluzioni che prevedano un ordine di precedenza e di chiamata degli interessati che prescindano dalla loro individuazione nominativa (ad es., attribuendo loro un codice numerico o alfanumerico fornito al momento della prenotazione o dell'accettazione). Ovviamente, tale misura non deve essere applicata durante i colloqui tra l'interessato e il personale medico o amministrativo. Quando la prestazione medica può essere pregiudicata in termini di tempestività o efficacia dalla chiamata non nominativa dell'interessato (ad es., in funzione di particolari caratteristiche del paziente anche legate a uno stato di disabilità), possono essere utilizzati altri accorgimenti adeguati ed equivalenti (ad es., con un contatto diretto con il paziente). Non risulta giustificata l'affissione di liste di pazienti nei locali destinati all'attesa o comunque aperti al pubblico, con o senza la descrizione del tipo di patologia sofferta o di intervento effettuato o ancora da erogare (ad es., liste di degenti che devono subire un intervento operatorio). Non devono essere, parimenti, resi facilmente visi-

bili da terzi non legittimati i documenti riepilogativi di condizioni cliniche dell'interessato (ad es., cartelle infermieristiche poste in prossimità del letto di degenza) (artt. 22, comma 8, e 26, comma 5, del Codice).

g) Correlazione fra paziente e reparto o struttura (art. 83, comma 2, lett. h)

Gli organismi sanitari devono mettere in atto specifiche procedure, anche di formazione del personale, per prevenire che soggetti estranei possano evincere in modo esplicito l'esistenza di uno stato di salute del paziente attraverso la semplice correlazione tra la sua identità e l'indicazione della struttura o del reparto presso cui si è recato o è stato ricoverato. Tali cautele devono essere orientate anche alle eventuali certificazioni richieste per fini amministrativi non correlati a quelli di cura (ad es., per giustificare un'assenza dal lavoro o l'impossibilità di presentarsi a una procedura concorsuale). Analoghe garanzie devono essere adottate da tutti i titolari del trattamento, ivi comprese le farmacie, affinché nella spedizione di prodotti non siano indicati, sulla parte esterna del plico postale, informazioni idonee a rivelare l'esistenza di uno stato di salute dell'interessato (ad es., indicazione della tipologia del contenuto del plico o del reparto dell'organismo sanitario mittente).

h) Regole di condotta per gli incaricati (art. 83, comma 2, lett. i)

Il titolare del trattamento deve designare quali incaricati o, eventualmente, responsabili del trattamento i soggetti che possono accedere ai dati personali trattati nell'erogazione delle prestazioni e dei servizi per svolgere le attività di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, nonché quelle amministrative correlate (artt. 30 e 29 del Codice). Fermi restando, in quanto applicabili, gli obblighi in materia di segreto d'ufficio, deve essere previsto che, al pari del personale medico e infermieristico, già tenuto al segreto professionale (art. 10 del Codice di deontologia medica del 2006; art. 4 del Codice deontologico per gli infermieri del maggio del 1999), gli altri soggetti che non sono tenuti per legge al segreto professionale (ad es., personale tecnico e ausiliario) siano sottoposti a regole di condotta analoghe (cfr. anche art. 12 del Codice di deontologia medica). A tal fine, anche avvalendosi di iniziative di forma-

zione del personale designato, occorre mettere in luce gli obblighi previsti dalla disciplina in materia di protezione dei dati personali con particolare riferimento all'adozione delle predette misure organizzative (artt. 30 e 35 del Codice e punto 19.6 del disciplinare tecnico – allegato B al Codice), evidenziando i rischi, soprattutto di accesso non autorizzato, che incombono sui dati idonei a rivelare lo stato di salute e le misure disponibili per prevenire effetti dannosi.

COMUNICAZIONE DI DATI ALL'INTERESSATO

Gli esercenti le professioni sanitarie e gli organismi sanitari possono comunicare all'interessato informazioni sul suo stato di salute solo per il tramite di un medico (individuato dallo stesso interessato, oppure dal titolare del trattamento) o di un altro esercente le professioni sanitarie che, nello svolgimento dei propri compiti, intrattenga rapporti diretti con il paziente (ad es., un infermiere designato quale incaricato del trattamento e autorizzato per iscritto dal titolare).

La necessità di rispettare queste modalità andrebbe menzionata nelle istruzioni impartite agli incaricati del trattamento (art. 84, comma 2, del Codice). Nel caso in cui l'interessato riceva una comunicazione dalla struttura sanitaria che documenti gli esiti di esami clinici effettuati, l'intermediazione può essere soddisfatta accompagnando un giudizio scritto con la disponibilità del medico a fornire ulteriori indicazioni a richiesta. Il personale designato deve essere istruito debitamente anche in ordine alle modalità di consegna a terzi dei documenti contenenti dati idonei a rivelare lo stato di salute dell'interessato (ad es., referti diagnostici). Va anche rilevato che le certificazioni rilasciate dai laboratori di analisi o dagli altri organismi sanitari possono essere ritirate anche da persone diverse dai diretti interessati, purché sulla base di una delega scritta e mediante la consegna delle stesse in busta chiusa.

ALTRI ADEMPIMENTI DA RISPETTARE

I titolari del trattamento in ambito sanitario devono infine rispettare gli obblighi che attengono:

- a) alla notificazione al Garante, dovuta nei soli casi di cui all'art. 37 del Codice (cfr. anche provvedimento del Garante n. 1/2004 del 31 marzo 2004 recante i casi da sottrarre all'obbligo di notificazione, pubblicato sulla G.U. n. 81 del 6 aprile 2004 e disponibile sul sito dell'Autorità www.garanteprivacy.it – doc. web n. 852561);
- b) alla predisposizione dell'informativa da fornire agli interessati (art. 13 del Codice);
- c) all'acquisizione del consenso per i trattamenti di dati personali connessi all'erogazione delle prestazioni e dei servizi per svolgere attività di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione (artt. 22, 26 e 76 del Codice);
- d) per gli organismi sanitari pubblici, al rispetto delle disposizioni contenute nel regolamento per il trattamento dei dati sensibili per finalità amministrative correlate a quelle di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione adottato ai sensi dell'art. 20 del Codice (cfr. Prov. del 30 giugno 2005);
- e) al rispetto delle autorizzazioni generali rilasciate dal Garante e, in particolare, dell'autorizzazione generale al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale (artt. 26 e 76 del Codice);
- f) alle misure di sicurezza (artt. 31-36 del Codice e allegato B al Codice).

Questa è la disciplina di carattere generale applicabile alle strutture pubbliche e private. Vediamone ora le ricadute pratiche per i sanitari operanti in studi medici privati. Si è detto che essi non sono tenuti – né lo potrebbero materialmente – a rispettare la disciplina stabilita per le strutture sanitarie e che tuttavia debbono ottemperare ai principi ispiratori del Codice e, dunque, predisporre misure idonee a garantire il rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali e della dignità degli interessati e il segreto professionale, secondo modalità adeguate a garantire un rapporto personale e fiduciario con gli assistiti. Così, pur nella

semplificazione organizzativa, dovranno certamente rendere inaccessibile a terzi, mediante password, il computer nel quale avranno inserito i dati anamnestici dei singoli pazienti. Ovviamente idonee cautele dovranno essere adottate nell'ipotesi che il sanitario non utilizzi il computer ma sia dotato di uno schedario cartaceo. Analogamente potranno adottare un criterio di riservatezza nella redazione e consegna delle ricette o delle prescrizioni di analisi e, ovviamente, nel caso di diagnosi scritte. Qualora si avvalgano dell'opera di una segretaria allocata nella sala d'aspetto potranno indicare sul pavimento una linea che distanzi il paziente che si rivolge alla segretaria da quelli in attesa. Risultano applicabili la norma sul divieto di comunicare a terzi informazioni sulla salute del paziente, con i debiti correttivi nel caso di familiari, il rispetto della dignità della persona nell'espletamento delle visite e delle altre prestazioni e la sottoposizione degli eventuali collaboratori al segreto professionale.

IL PROBLEMA DEL CONSENSO INFORMATO

Un tempo, e sino alla fine degli anni '70, non soltanto nella coscienza sociale, ma anche nell'interpretazione giurisprudenziale, "il medico aveva seco la presunzione di capacità nascente dalla laurea" e dunque era l'unico titolare del diritto-dovere di scegliere quale fosse la scelta terapeutica più adatta per il paziente. Il tema del consenso informato costituisce il frutto di una lenta evoluzione dottrinarie e giurisprudenziale del rapporto tra sanitario e paziente, elaborata negli ultimi venti anni anche se radicata nell'ambito della tradizione illuministica, e trova la sua scaturigine normativa nelle già vedute norme costituzionali (artt. 13 e 32 Cost.) e nell'art. 1 legge 13 maggio 1978, n. 180 sulla riforma dei manicomi, per la quale gli accertamenti e trattamenti sanitari sono volontari, salvo i casi espressamente previsti dalla legge 23 dicembre 1978, n. 833, istitutiva del servizio sanitario nazionale, che ha ribadito il principio della normale volontarietà di accertamenti e trattamenti sanitari.

Secondo la nuova concezione il paziente è l'unico ed

esclusivo "proprietario" della propria salute, quindi il solo soggetto cui spetti decidere se, come e quando curarsi. Geneticamente il consenso è stato ricavato da una costola degli artt. 50 e 51 c.p., che prevedono cause di giustificazione del reato rispettivamente nelle ipotesi di consenso dell'avente diritto e di adempimento di un dovere. Esso, già ricavabile dalla normativa su indicata e, quindi, già ritenuto necessario e operante dall'interpretazione giurisprudenziale che si andava formando, ha avuto la sua consacrazione formale in alcune norme ordinarie quali, oltre alle già menzionate, l'art. 4 legge 26 giugno 1967, n. 458, sul trapianto di rene tra persone viventi, l'art. 14 legge 22 maggio 1978, n. 194, norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione della gravidanza, art. 2 legge 14 aprile 1982, n. 164, norme in materia di rettificazione di attribuzione di sesso, l'art. 121 D.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309, testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, e nell'art. 2 legge 30 luglio 1998, n. 281, disciplina dei diritti dei consumatori e degli utenti. L'obbligo di informare il paziente e di ottenerne il libero consenso è previsto anche da un rilevante numero di accordi internazionali. Mi limiterò a ricordare il Principio 4 dei Principi concernenti la procreazione umana artificiale, l'art. 5 della Convenzione sui diritti umani e la biomedicina del 1996 e il principio della Dichiarazione europea sulla promozione dei diritti del paziente del 1994. Naturalmente esso ha trovato vasta eco anche negli artt. 29-35 del Codice di deontologia medica del 1998 e in quello del 2006, che lo tratta specificamente con l'art. 16 e con gli artt. 33-39.

La giurisprudenza si è affannata a stabilire se l'omissione o l'insufficienza delle informative prodromiche alla prestazione del consenso determini ipotesi di responsabilità precontrattuale ovvero contrattuale. A me sembra che le indicazioni terapeutiche seguano alla formulazione di una diagnosi e, quindi, intervengano nella fase esecutiva di un contratto di prestazione d'opera intellettuale già concluso. Occorre considerare, in tema di informativa e di consenso, che l'art. 2 della Cost. e l'art. 5 del c.c. hanno introdotto il diritto di autodeterminazione terapeutica del paziente, il quale non

incontra limiti neppure allorché da esso consegua il sacrificio della vita (Cass. I sez. n. 21748 del 2007, Englaro). Infatti in caso di rifiuto della cura da parte del diretto interessato c'è spazio – nel quadro dell'alleanza terapeutica che tiene uniti il malato e il medico, alla ricerca, insieme, di ciò che è bene, nel rispetto dei percorsi culturali di ciascuno – per una strategia della persuasione, poiché il compito dell'ordinamento è anche quello di offrire il supporto della massima solidarietà concreta nelle situazioni di debolezza e di sofferenza. Prima ancora c'è il dovere di verificare che quel rifiuto sia informato, autentico e attuale. Ma allorché esso abbia tali connotati non c'è possibilità di disattenderlo in nome di un dovere di curarsi come principio di ordine pubblico. Né il rifiuto delle terapie medico-chirurgiche, anche quando conduce alla morte.

In quali casi, dunque, e con quali modalità occorre informare il paziente e ottenerne il consenso? Certamente ciò non sarà necessario per alcune prestazioni mediche che, per la loro ordinarietà, possono essere ritenute conosciute dai pazienti essendo entrate a far parte della comune esperienza di ciascuno: ad esempio l'applicazione di un gesso, il prelievo del sangue per le analisi, un'iniezione antitetanica. Sotto diverso profilo, non occorrerà il consenso in ipotesi astrattamente inquadrabili nella previsione dello stato di necessità (art. 54 c.p. e 36 cod. deont.), allorché il sanitario si trovi nella situazione di dover salvare il paziente dal pericolo attuale di un grave danno non altrimenti evitabile. In questa ipotesi occorrerà, tuttavia, tenere conto della volontà precedentemente manifestata dal paziente (art. 36 cod. deont.), a condizione che tale volontà sia stata espressa in modo certo e documentato.

Sotto un ulteriore profilo, nell'ipotesi, ad esempio, di un intervento chirurgico urgente, l'informazione e, quindi, il consenso consapevole in ordine ai rischi che esso comporta prestato dal paziente che l'ha richiesto si considerano estesi anche alle operazioni "complementari" (ad es., quella di sostegno, durante l'intervento, delle risorse ematiche del paziente) assolutamente necessarie, non sostituibili con tecniche più sicure (Cass. Sez. III; n. 20832 del 2006). Il consenso sarà, dunque, implicito nelle ipotesi di prestazioni sanitarie prive

di rischi e di controindicazioni. Dovrà, invece, essere esplicito, quindi redatto in forma scritta (art. 35 cod. deont.), qualora sussista il concreto pericolo di una menomazione dell'integrità psicofisica del paziente.

Il dovere di informazione comporta per il sanitario la necessità di rappresentare con precisione al paziente il suo stato di salute e il tipo di trattamento conseguentemente consigliato, prospettandogli i benefici sperabili, ma nel contempo richiamandone l'attenzione sugli eventuali rischi e sui costi, non solo economici, da sostenere; in questo ambito il sanitario informerà il paziente, soprattutto in presenza di un'elevata percentuale di rischio, dell'eventuale possibilità di interventi alternativi e delle relative indicazioni e controindicazioni sul piano del rapporto benefici-costi (ovviamente in senso lato).

Da quanto sopra si evince che l'informazione deve essere offerta in termini leali (non vanno sottaciuti possibili rischi e controindicazioni), esaustivi (al paziente va detto tutto quanto è necessario e opportuno che egli sappia), attuali (cioè in connessione temporale con il trattamento da eseguire) e facilmente comprensibili (occorre, quindi, che il dire del sanitario si adegui al livello socioculturale del paziente). Naturalmente legittimato a ricevere l'informativa e a prestare il consenso è il paziente cui deve essere praticato l'intervento terapeutico, fatta salva l'ipotesi in cui egli abbia espressamente chiesto di non essere informato (art. 33 cod. deont.). Nell'ipotesi di minore o di interdetto il consenso sarà prestato dal legale rappresentante. Qualora vi fosse opposizione al trattamento, l'unica via percorribile sarebbe il ricorso all'autorità giudiziaria.

Come già sopra accennato, ove si versi in una situazione di imminente pericolo di vita, il medico potrà interpellare i prossimi congiunti, ma potrà intervenire anche indipendentemente dalla loro volontà. Infatti in tale situazione prevale il principio di autoconservazione in virtù del quale deve presumersi che ogni individuo, in presenza di un comprovato e imminente pericolo di vita, scelga il trattamento più idoneo a garantirgli la sopravvivenza. Un problema che si pone con una certa frequenza è rappresentato dal rifiuto, dettato dalle loro convinzioni religiose, dei Testimoni di Geova di sottostare a trattamenti trasfusionali. Il tema

è delicato anche sotto il profilo giuridico perché vengono in discussione – e in posizione antagonista – diritti costituzionalmente garantiti: quello alla salute formalizzato nell'art. 32 della Costituzione e quelli di inviolabilità della persona, autodeterminazione e libertà religiosa ricavabili dagli artt. 2, 3 e 13. In mancanza di una norma che imponga il trattamento rifiutato, il contrasto tra diritti costituzionalmente garantiti può essere risolto esclusivamente dall'individuo che di essi ha la titolarità e a cui essi si riferiscono, cioè dal paziente. Ne consegue che il rifiuto da parte del Testimone di Geova di ricorrere alle emotrasfusioni non è superabile. Probabilmente a conclusioni diverse si può pervenire (e di fatto si è pervenuti nella pratica quotidiana) nel caso di minorenni e di soggetti che versino in uno stato di incoscienza e che, quindi, non possano esprimere il loro rifiuto. Ciò sulla base del principio di autoconservazione di cui si è sopra detto. La recente Cass. Sez. III, n. 4211 del 2007 ha affermato che, in presenza di un espresso rifiuto preventivo di cure da parte del paziente, il medico può comunque legittimamente intervenire dinanzi a un peggioramento imprevisto e imprevedibile delle condizioni del paziente, quando – pur essendo costui incapace di intendere e di volere – possa ritenere certo o altamente probabile che il dissenso precedentemente manifestato non fosse più valido. Concludo sul punto citando la recentissima Cass. Sez. III, n. 15 settembre 2008, n. 23676 che ha ribadito il principio che il paziente ha sempre il diritto di rifiutare le cure mediche che gli vengono somministrate, anche quando tale rifiuto possa cagionarne la morte e ha precisato che il dissenso alle cure mediche, per essere valido ed esonerare così il medico dal potere/dovere di intervenire, deve essere espresso, inequivoco e attuale: non è sufficiente, dunque, una generica manifestazione di dissenso formulata *ex ante* e in un momento in cui il paziente non era in pericolo di vita, ma è necessario che il dissenso sia manifestato *ex post*, cioè dopo che il paziente sia stato pienamente informato sulla gravità della propria situazione e sui rischi derivanti dal rifiuto delle cure.

Questa sentenza ha affrontato anche il problema del paziente incapace di intendere e volere, affermando che in tal caso egli ha l'onere di conferire a un terzo

una procura *ad hoc* nelle forme di legge, ovvero di far constare il proprio dissenso attraverso una dichiarazione scritta che sia puntuale e inequivoca, e nella quale dichiarare espressamente di volere rifiutare le cure quando anche venisse a trovarsi in pericolo di vita.

Questione di fondamentale importanza è il problema del “come” il consenso debba essere prestato. Si è detto della forma scritta. Nella pratica è invalso l'uso di ricorrere a moduli prestampati. Sarei indotto a ritenerne l'insufficienza e, quindi, l'inadeguatezza a garantire gli scopi perseguiti, ma anche al sanitario l'adempimento del proprio obbligo, in quanto una modulistica generalizzata e uguale per tutti contrasta con la necessaria personalizzazione dell'informazione. Indubbiamente vige in materia il principio della libertà delle forme, ma esse debbono garantire l'aspetto sostanziale dell'informazione e del conseguente consenso. Il modulo prestampato finisce per dire nello stesso tempo troppo (può contenere informazioni che non riguardano il caso concreto) e troppo poco (omette di offrire informazioni specifiche in relazione alla patologia e al paziente concreto), può risultare di non facile comprensione per il singolo paziente e non è “personalizzato”. Questo non significa che il modulo debba essere sempre e comunque rifiutato, ma il ricorso a esso dovrà avvenire *cum grano salis*. In altri termini, in casi particolari occorrerà che il sanitario si sobbarchi il peso di redigere un'informativa costruita su misura per la situazione concreta. Nella generalità dei casi egli potrà utilizzare la modulistica predisposta, apportandovi però gli adeguamenti e le precisazioni (cancellando informazioni non pertinenti o irrilevanti nello specifico, aggiungendo a penna quelle necessarie) suggeriti dal caso di specie. Lo scopo di tutto ciò è consentire al paziente di decidere liberamente e consapevolmente se accettare o meno il trattamento terapeutico che gli viene prospettato. La soluzione del problema risulta particolarmente difficile nell'ipotesi di diagnosi infauste. Anche in questi casi occorrerà ottemperare al dovere di informazione (art. 33 cod. deont.), ma dovrà ricorrere ai possibili correttivi terminologici e all'omissione di dati matematicamente precisi. Per concludere l'argomento, è bene precisare che nel caso di interventi chirurgici in varie fasi, che assumano una

propria autonomia gestionale e diano luogo a scelte operative diversificate, ognuna delle quali con rischi diversi, l'obbligo di informazione si estende alle singole fasi e ai rispettivi rischi. Per esemplificare si pensi, in questo ambito, alla scelta del tipo di anestesia cui fare ricorso anche in riferimento alla tipologia dell'intervento da praticare.

Resta da esaminare il tema della responsabilità del medico nell'ipotesi di omessa informazione e di mancanza del consenso. Va subito precisato che l'inottemperanza all'obbligo si verifica non solo nell'ipotesi di informazione totalmente assente, ma anche allorché essa sia stata insufficiente o quando siano state fornite assicurazioni errate in ordine ai rischi o alle complicità derivanti dall'intervento (Cass. Sez. III, n. 24742 del 2007). Ciò perché in tal modo il paziente non sarebbe stato posto nella condizione di esprimere un valido ed effettivo consenso informato. Tali situazioni omissive comportano, sul piano contrattuale, la violazione dell'art. 1338 c.c. e, a livello extracontrattuale, la violazione del principio del *neminem laedere* e, quindi, dell'art. 2043 c.c. Tuttavia la risarcibilità non sarà automatica, in quanto non ha il significato e il valore di una sanzione, ma dipenderà dal verificarsi di un evento dannoso che sia eziologicamente ricollegabile all'omissione. Occorre, cioè, accertare il nesso di causalità, nel senso che il paziente ha subito un danno (aggravamento delle condizioni di salute) per effetto dell'informazione omessa, o insufficiente o non veritiera, indipendentemente dalla correttezza o meno dell'intervento, essendo il suo risultato del tutto indifferente ai fini della configurazione della condotta omissiva e dell'ingiustizia del fatto, la quale sussiste per la semplice ragione che il paziente, a causa del deficit di informazione, non è stato messo in condizione di assentire al trattamento sanitario con una volontà consapevole delle sue implicazioni (Cass. Sez. III, n. 5444 del 2006).

In sede penale ricorderò che Cass. Sez. VI n. 5369 del 1994 ha ritenuto responsabile di omicidio preterintenzionale il medico che, in assenza di una situazione di necessità e urgenza, aveva eseguito un intervento diverso e più devastante rispetto a quello per cui aveva acquisito il consenso, dal quale era derivata la morte del paziente, contrastata da Cass. Sez. IV, n.

28132 del 2001, secondo cui il dolo dell'omicidio preterintenzionale, dovendo essere intenzionalmente diretto a provocare un'alterazione lesiva dell'integrità fisica della persona offesa, è di fatto incompatibile con la volontà del medico di curare il paziente. Cass. Sez. IV, 11 luglio 2001, imp. Firenzani, ha ritenuto responsabile di lesioni personali colpose il medico che aveva eseguito un intervento chirurgico senza il consenso del paziente, nella erronea convinzione, a lui imputabile per negligenza o imprudenza, dell'esistenza di un valido consenso, malgrado l'esito favorevole del trattamento sanitario (nello stesso senso Cass. Sez. I n. 26446 del 2002 e Cass. Sez. IV n. 16375 del 2008).

L'ultima questione attiene all'onere probatorio in materia. Non vi è dubbio (la giurisprudenza è costante sul punto) che la prova di avere somministrato l'informazione e ottenuto il consenso gravi sul sanitario (e, ovviamente, sulla struttura di appartenenza). Diverso e più articolato è il discorso sul tema, più controverso, della prova della responsabilità. Un'approfondita indagine in materia è stata eseguita da Cass. Sez. III n. 7997 del 2005, della cui massima desidero darvi lettura perché va oltre la stessa materia odierna. Essa ha affermato che, in tema di responsabilità professionale del medico chirurgo, una accurata ricognizione del complesso rapporto intercorrente tra la fattispecie del nesso causale e quella della colpa, con specifico riferimento ai rispettivi, peculiari profili probatori, consente la enunciazione dei seguenti principi:

"1) il nesso di causalità è elemento strutturale dell'illecito, che corre – su di un piano strettamente oggettivo e secondo una ricostruzione logica di tipo sillogistico – tra un comportamento (dell'autore del fatto) astrattamente considerato (e non ancora utilmente qualificabile in termini di "damnum iniuria datum") e l'evento;

2) nell'individuazione di tale relazione primaria tra condotta ed evento, si prescinde, in prima istanza, da ogni valutazione di prevedibilità, tanto soggettiva quanto "oggettivata", da parte dell'autore del fatto, essendo il concetto logico di "previsione" insito nella categoria giuridica della colpa (elemento qualificativo dell'aspetto soggettivo del torto, la cui analisi si col-

loca in una dimensione temporale successiva in seno alla ricostruzione della complessa fattispecie dell'illecito);

3) il nesso di causalità materiale tra condotta ed evento è quello per cui ogni comportamento antecedente (prossimo, intermedio, remoto) che abbia generato, o anche solo contribuito a generare, tale obbiettiva relazione col fatto deve considerarsi "causa" dell'evento stesso;

4) il nesso di causalità giuridica è, per converso, relazione eziologica per cui i fatti sopravvenuti, di per sé soli idonei a determinare l'evento, interrompono il nesso con il fatto di tutti gli antecedenti causali precedenti;

5) la valutazione del nesso di causalità giuridica, tanto sotto il profilo della dipendenza dell'evento dai suoi antecedenti fattuali, quanto sotto l'aspetto dell'individuazione del "novus actus interveniens", va compiuta secondo criteri a) di probabilità scientifica, ove questi risultino esaustivi; b) di logica, se appare non praticabile (o insufficientemente praticabile) il ricorso a leggi scientifiche di copertura; con l'ulteriore precisazione che, nell'illecito omissivo, l'analisi morfologica della fattispecie segue un percorso affatto speculare – quanto al profilo probabilistico – rispetto a quello commissivo, dovendosi, in altri termini, accertare il collegamento evento/comportamento omissivo in termini di probabilità inversa, onde inferire che l'incidenza del comportamento omesso si pone in relazione non probabilistica con l'evento (che, dunque, si sarebbe probabilmente avverato anche se il comportamento fosse stato posto in essere), a prescindere, ancora, dall'esame di ogni profilo di colpa intesa nel senso di mancata previsione dell'evento e di inosservanza di precauzioni doverose da parte dell'agente. Di talché, a titolo esemplificativo: 1) la morte caratterizzata da sintomatologia da avvelenamento e l'ingestione di diossina da parte del defunto sono vicende legate da un nesso causale predicabile sulla – sola – base di leggi di tipo chimico-scientifico; 2) la morte da infezione tetanica di un paziente operato per discopatia sarà, viceversa, casualmente collegata all'erronea diagnosi dell'infezione stessa e all'omesso intervento terapeutico/farmacologico sol che, al momento dell'insorgere della patologia, risulti probabile, ancora

secondo regole scientifiche, che diagnosi e cure tempestive avrebbero potuto scongiurare l'esito letale – se risulti, cioè, specularmente improbabile, anche se solo possibile, che l'omissione sia stata causa dell'evento, sicché la risposta negativa a tale quesito si pone come ostativa a ogni ulteriore valutazione degli aspetti soggettivi del comportamento, quantunque predicabili in termini di gravissima negligenza, non essendo lecito procedere a una sorta di "compensatio culpa cum causa"; 3) la mancata, opportuna sorveglianza di un paziente ricoverato per un "night-hospital" perché soggetto a crisi di epilessia – ricovero funzionale a prevenire tali crisi ovvero a impedirne più gravi conseguenze – sarà, secondo un criterio logico (in assenza di una legge scientifica di copertura) la causa probabile di eventuali lesioni che il soggetto si procuri se assalito da una crisi improvvisa;

6) il positivo accertamento del nesso di causalità, che deve formare oggetto di prova da parte del danneggiato, consente il passaggio, logicamente e cronologicamente conseguente, alla valutazione dell'elemento soggettivo dell'illecito, e cioè della sussistenza, o meno, della colpa dell'agente, che, pur in presenza di un comprovato nesso causale, potrebbe essere autonomamente esclusa secondo criteri (storicamente elastici) di prevedibilità ed evitabilità;

7) criteri funzionali all'accertamento della colpa medica – la prova della cui assenza grava, nelle fattispecie di responsabilità contrattuale, sul professionista/debitore – risultano quelli a) della natura, facile o non facile, dell'intervento del medico; b) del peggioramento o meno delle condizioni del paziente; c) della valutazione del grado di colpa di volta in volta richiesto (lieve, nonché presunta, in presenza di operazione "routinarie"; grave, se relativa a interventi che trascendono la preparazione media ovvero non risultino sufficientemente studiati o sperimentati, con l'ulteriore limite della particolare diligenza e dell'elevato tasso di specializzazione richiesti in tal caso); d) del corretto adempimento dell'onere di informazione e dell'esistenza del conseguente consenso del paziente".

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

E-mail: m.massera@alice.it

