

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 15 N. 4 DICEMBRE 2007

DIRETTORE RESPONSABILE

Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Ferruccio Berti

Alberico Catapano

Salvatore Cocuzza

Antonio Curnis

Giovanni Fumo

Francesco Furlanello

Luigi Mansi

Paolo Mormino

Davide Terranova

Bruno Trimarco

Eugenio Uslenghi

Mario Verza

Massimo Volpe

Alfonso Zito

COORDINAMENTO EDITORIALE

Silvia Viglietti

PROGETTO GRAFICO

Roberto De Gregorio

IMPAGINAZIONE

Kino – Torino

STAMPA

Stamperia Artistica Nazionale – Torino

DIREZIONE, AMMINISTRAZIONE,
SEGRETERIA REDAZIONALE

Centro Scientifico Editore

Via Borgone, 57

10139 Torino

Tel. 011 3853656

Fax 011 3853244

E-mail: cse@cse.it

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI

REGIONALI

CARDIOLOGI

AMBULATORIALI

Cardiologia Ambulatoriale è pubblicato trimestralmente. Il costo annuo dell'abbonamento è di € 50 per le persone fisiche e di € 60 per Enti e Società, da versarsi con assegno bancario non trasferibile intestato a: Centro Scientifico Editore s.r.l. Il costo per l'estero è di € 77. I fascicoli singoli arretrati hanno un costo di € 21.

A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72 n. 633 e successivo DM del 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.

Cardiologia Ambulatoriale viene inviato per abbonamento; si prega di comunicare tempestivamente il cambio di indirizzo a:

Centro Scientifico Editore,
Via Borgone 57 - 10139 Torino
Tel. 011.385.36.56 - Fax 011.385.32.44

© 2007 Centro Scientifico Editore

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.

In attesa di registrazione al Tribunale di Torino.



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcanazionale.org>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Rocco D'Amato

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Claudio Esposito

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Orazio Bonaccorso

Lombardia
Maurizio Marconi

Marche
Vito Maurizio Parato

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Ettore Antoncecchi

Sardegna
Tonino Bullitta

Sicilia
Giuseppe D'Antoni

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Giovanni Fumo

Umbria
Gabriella Pinzagli

Veneto
Davide Terranova

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 15 N. 4 DICEMBRE 2007

LA RIVISTA DELLE

A SSOCIAZIONI

R EGIONALI

C ARDIOLOGI

A MBULATORIALI

EDITORIALE

- 125 FOLLOW-UP SU CARDIOLOGIA AMBULATORIALE
Sandro Fontana

RASSEGNE

- 126 EFFETTI PLEIOTROPICI DELLE STATINE
A. Bellis, P. Chivasso, S. Crispo, B. Trimarco
- 138 TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA:
STATO DELL'ARTE SUL RUOLO
DELL'ECOCARDIOGRAFIA
*G. Alunni, M. Giorgi, L. Checco, M. Sicuro,
A. Mazzanti, M. Novara, M. Levis, A.L. Fanelli,
S. Marra*

MANAGEMENT

- 146 DIFFICOLTÀ NELL'APPLICAZIONE
DELLE LINEE GUIDA: ALCUNE RIFLESSIONI
A. Ferrero, M.T. Spinnler

ARTICOLI ORIGINALI

- 150 CORONAROPATIA E GRAVIDANZA
P. Presbitero, V. Lisignoli

CASI CLINICI

- 154 LA DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA NELLA
STENOSI VALVOLARE AORTICA SEVERA:
DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO
*K. Savino, C. Bartolini, V. Giglio, E. Griksaite,
M. Sardone, G. Ambrosio*

ECOCARDIOGRAFIA

- 160 MA IL PACING NASCONDE TUTTO?
L. Oreto, V. Carbone

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 163 UN CASO DI ANGINA VASOSPASTICA
G. Putignano, N. Gaibazzi, C. Reverberi

CARDIOLOGIA FORENSE

- 167 METODOLOGIA DIAGNOSTICA E VALUTATIVA
M. Piccioni, A. Piccioni, S. Castaldo
- 171 LA RESPONSABILITÀ DEL MEDICO DI BASE
M.B. Magro
- 175 IL PROLASSO DELLA MITRALE: METODOLOGIA
DIAGNOSTICA E VALUTATIVA IN AMBITO
MEDICO-LEGALE PREVIDENZIALE
S. Castaldo, A. Piccioni, D. Cullia

NORME PER GLI AUTORI

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
- L'industria informatica
- 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, Atié 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: viglietti@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.

Follow-up su *Cardiologia Ambulatoriale*

Sandro Fontana
Direttore Scientifico

All'inizio del 2005 ho iniziato la mia collaborazione con *Cardiologia Ambulatoriale*, ridefinendone la linea editoriale e la grafica in accordo con il Consiglio Nazionale dell'ARCA e in funzione del progetto di indicizzazione della rivista. Perché una rivista riceva contributi originali e di buon livello è necessario che sia citata in uno dei più importanti indici di argomento medico. Infatti gli autori sono gratificati e valutati dal numero di citazioni che ricevono per i loro articoli pubblicati.

L'inserimento in un indice medico avviene previo l'esame di due annate della pubblicazione da parte di un comitato tecnico-scientifico giustamente rigoroso che prende in considerazione vari aspetti, tra cui gli obiettivi, il target, i motivi della pubblicazione, il metodo di selezione dei manoscritti, la composizione del board editoriale, la regolarità dell'uscita, la costanza della composizione in rapporto al progetto editoriale e altri ancora.

Si tratta di un esame severo, che si può ripetere solo una volta dopo due anni se rimandati. La nostra rivista è pronta per l'esame. In questi tre anni ha pubblicato almeno un editoriale per ogni numero, lavori originali, molte rassegne, articoli di etica e management, numerosi casi clinici emblematici e alcune rubriche che sono un po' la forza della nostra rivista. Esse sono state affidate a persone di riconosciuta competenza, come il Professor Oreto per l'Elettrocardiografia, il Professor Mansi per la Cardiologia nucleare, il Dottor Cocuzza per la Cardiologia forense. Altre rubriche su argomenti come la genetica cardiologica, le vasculopatie periferiche e la prevenzione sono in fase di definizione. Le rubriche sono state l'ossatura della rivista e un grosso impegno per i curatori, che colgo l'occasione per ringraziare.

Sembra andare tutto bene, ma proprio in questi momenti è utile una riflessione "preventiva", per usare un linguaggio cardiologico, prima di dover fare una riflessione su un momento critico. La gestione e il mantenimento di una rivista sono un servizio per gli iscritti di una società scientifica ma richiedono un forte impegno da parte di molti e hanno dei costi economici. Inoltre esistono molte riviste cardiologiche, così come esistono molte società cardiologiche, e la FIC sta valutando la pleora e l'opportunità di integrazione. Bisogna tener conto anche che molte informazioni sono reperibili in rete e che sempre più le riviste e gli editori rendono disponibili i loro contenuti gratuitamente o a costi modesti. Infine, i cardiologi delle ultime generazioni, la cosiddetta "Internet generation", sono sempre più interessati all'interattività, sempre più disponibili alla collaborazione, e per tutto questo la rivista cartacea classica è inadeguata perché ha varie fasi operative e quindi tempi incompressibili oltre un certo livello. Wikipedia, l'enciclopedia on-line cui tutti possono accedere e collaborare liberamente, è la metafora di un nuovo modo di concepire non solo le informazioni ma anche il business. Pertanto, insieme all'editore, abbiamo pensato di inserire la rivista in un portale aperto alla collaborazione di tutti i cardiologi, aperto alla discussione, in grado di gestire i contenuti e indirizzarli opportunamente, cioè sia verso l'informazione sia verso la formazione, sia verso gli adepti sia verso i laici, sia verso il mondo medico sia verso gli amministratori e le industrie che operano nella sanità. La rivista cartacea rappresenterà una parte dell'informazione, quella più meditata, quella che è destinata a entrare nel bagaglio culturale del cardiologo e a informare i suoi comportamenti professionali.

Effetti pleiotropici delle statine

A. Bellis, P. Chivasso,
S. Crispo, B. Trimarco

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

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di morte nel mondo occidentale.¹ Molte evidenze cliniche hanno stabilito il ruolo causativo del colesterolo contenuto nelle lipoproteine a bassa densità (*low-density-lipoprotein*, LDL) nello sviluppo di MCV e l'importanza della riduzione del colesterolo-LDL (LDL-C), inclusi i trial effettuati con gli inibitori della idrossi-metil-glutarilCoA reduttasi (statine) per la prevenzione primaria e secondaria delle MCV.¹ Comunque, in alcuni studi clinici, i benefici osservati con le statine sono risultati largamente indipendenti dai livelli basali di LDL:^{2,3} almeno un'analisi ha suggerito che il vantaggio osservato con le statine eccede quello predetto dal solo abbassamento del LDL-C plasmatico, proponendo la possibilità di importanti effetti clinici di questi farmaci oltre quello ipolipemizzante.⁴ Da allora, le statine hanno mostrato di possedere diverse proprietà benefiche nei pazienti affetti da MCV, tra cui: il miglioramento della funzione endoteliale, la capacità di indurre un aumento della disponibilità di ossido nitrico, le attività anti-infiammatoria, anti-ossidante e anti-trombotica, nonché la stabilizzazione della placca aterosclerotica, l'inibizione dell'ipertrofia miocardica e, seppur in maniera non del tutto codificata, un rallentamento nella progressione dello scompenso cardiaco, rafforzando l'ipotesi dell'esistenza dei propri effetti pleiotropici.⁵⁻⁹

La ricerca indica che alcune delle suddette attività

delle statine non sono direttamente correlate alla riduzione del LDL-C e che altre, addirittura, ne sono completamente dissociate, potendo verificarsi anche a dosaggi molto bassi di farmaco. La spiegazione di ciò risiede nel fatto che da un lato le statine inibiscono un enzima, la idrossi-metil-glutarilCoA (HMG-CoA) reduttasi, che svolge una funzione centrale non solo per il metabolismo del colesterolo, ma anche nel signaling intracellulare mediatore delle risposte infiammatorie, dall'altro, grazie alla propria struttura molecolare, tali farmaci esercitano un effetto inibitorio diretto sui recettori per le molecole di adesione espressi sulla superficie dei linfociti.

Questa review è focalizzata principalmente sugli effetti delle statine che presentano una speciale rilevanza cardiovascolare. Infatti, comprendere lo spettro completo dei benefici associati alla terapia con tali molecole può consentire un loro migliore utilizzo terapeutico e incentivarne un uso precoce nel corso di sindromi coronariche acute (SCA).

FARMACODINAMICA DELLE STATINE

La spiegazione delle multiple azioni delle statine non può prescindere dall'analisi dei meccanismi molecolari alla base del loro funzionamento. Essi possono essere accademicamente distinti in effetti lipido-dipendenti e lipido-indipendenti (Tab. 1).¹⁰

Tabella 1. Meccanismi mediante cui le statine modulano i propri effetti benefici nelle SCA

Effetti HMG-CoA reduttasi-dipendenti		Effetti HMG-CoA reduttasi-indipendenti
Colesterolo-dipendenti	Colesterolo-indipendenti	
↓ LDL-C e ↓ LDL-C ossidato	↓ Prenilazione ↓ Sintesi di isoprenoidi Down-regulation di Rho chinasi ↓ NF-κB e signaling infiammatorio ↓ Espressione di MCP-1 in cellule endoteliali	
↓ Formazione di cellule schiumose	↓ Espressione di MCP-1 in cellule endoteliali alle molecole di adesione ICAM-1 espresse sull'endotelio	Prevenzione del legame dei linfociti
↓ Numero di macrofagi	Riduzione del legame dei linfociti al recettore endoteliale ICAM-1	
↓ Isole di colesterolo per il signaling infiammatorio	Down-regulation dei linfociti Th-1	
↓ Espressione di citochine infiammatorie	Switching dal fenotipo Th-1 a Th-2 nei linfociti ↓ Produzione di citochine infiammatorie/modulazione della PCR	
↑ NO mediante stabilizzazione mRNA di eNOS	↑ Produzione di NO	
↓ Stress ossidativo	↓ Stress ossidativo	
↓ Espressione di molecole di adesione	↓ Espressione delle molecole endoteliali di adesione	
↓ Attivazione piastrinica	Aumentata espressione di TM ↓ Espressione di fattore VII ↑ Rapporto tPA/PAI-1 ↓ Fattori della coagulazione	? Inattivazione fattore Va

MCP, monocyte chemoattractant protein. Si veda il testo per le altre abbreviazioni. Modificata da Ray e Cannon.¹⁰

Effetti lipido-dipendenti

Il LDL-C è intrinsecamente legato al processo aterotrombotico ed è trasformato dai radicali liberi nella sua forma ossidata (ox-LDL-C), che possiede una serie di effetti deleteri sulla progressione del danno vascolare. Per cui, riduzioni nei livelli di LDL-C circolanti potrebbero diminuire il carico di LDL-C nel substrato disponibile per l'ossidazione e, quindi, avere conseguenze potenzialmente benefiche.¹¹ Tuttavia, le terapie ipolipemizzanti che riducono i livelli di LDL-C, come il bypass ileale o l'utilizzo di agenti sequestranti degli acidi biliari, richiedono un periodo compreso tra i cinque e i sette anni per mostrare un effetto clinico,

rispetto ai benefici più precoci osservati nei trial con statine.¹⁰ Sebbene, poi, le statine riducano il LDL-C e i marcatori di infiammazione come la proteina C reattiva (PCR), il coefficiente di correlazione tra LDL-C e PCR è debole (approssimativamente 0,13),¹² suggerendo che le riduzioni nella PCR non possono essere spiegate soltanto con la riduzione del LDL-C: infatti, i pazienti che ricevono statine hanno una frequenza di eventi più bassa rispetto a quella attesa in base ai livelli di LDL-C ottenuti, suggerendo la possibilità di meccanismi distinti oltre alla riduzione del colesterolo (effetti colesterolo-indipendenti).

Questi effetti lipido-indipendenti possono essere particolarmente rilevanti per un precoce beneficio nelle

SCA. Nel trial A to Z, un regime terapeutico intensivo a base di statine si è associato a una differenza di 60 mg/dl di LDL-C a quattro mesi, ma nessun vantaggio clinico è stato osservato (e nessuna differenza di PCR è stata mostrata a un mese). Al contrario, il Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial INfarction 22 (PROVE-IT-TIMI 22) trial ha ottenuto una minor differenza di LDL-C (32 mg/dl), ma una maggiore riduzione di PCR e un precoce beneficio.⁴ Questi dati suggeriscono che i precoci benefici delle statine nelle SCA sono mediati da un processo lipidico-indipendente.

Effetti lipidico-indipendenti

L'inibizione della HMG-CoA reduttasi da parte delle statine riduce la produzione di proteine isoprenoidi (geranil-geranil-pirofosfato e farnesil-pirofosfato) nelle cellule vascolari. Il legame degli isoprenoidi a un numero di proteine signaling (Rho e Ras) ne regola la funzione nei pathway infiammatori: Rho attiva un numero di fattori di trascrizione nucleare come NF- κ B, che promuove un ampio numero di risposte infiammatorie e riduce anche l'espressione di ossido nitrico sintetasi (eNOS), che funge da fattore protettivo nella malattia vascolare. Le statine promuovono meccanismi anti-infiammatori inibendo Rho e aumentando l'espressione proteica di eNOS.¹³⁻¹⁷

Effetti sull'attivazione/funzione endoteliale

L'endotelio normale sintetizza ossido nitrico (NO), che è responsabile della vasodilatazione e possiede una funzione anti-trombotica.¹⁸ In condizioni normali, l'endotelio presenta una superficie su cui è presente una quota molto bassa di molecole di adesione, come la E-selectina e le molecole di adesione intracellulare (ICAM-1). La superficie è anche dotata di un potere anti-trombogeno, esprimendo alti livelli di trombo-modulina (TM) e piccole quote di fattore tissutale (fattore VII). In condizioni fisiologiche, una piccola quan-

tità di fattore di von Willebrand (vWF) viene costitutivamente rilasciata e il bilancio netto tra attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) e inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) è a favore della fibrinolisi.¹⁸

La disfunzione endoteliale è un predittore indipendente di rischio clinico in pazienti con malattia coronarica (MC). L'endotelio normale viene alterato nelle SCA. In risposta alle citochine infiammatorie, l'endotelio riduce l'espressione di TM e aumenta il fattore VII. Esistono anche un aumentato rilascio di vWF e una riduzione del rapporto tPA/PAI-1 che, combinata alla riduzione nel rilascio di NO, favorisce la trombosi e la vasocostrizione. L'aumentata espressione locale di molecole di adesione sulla superficie endoteliale,¹⁹ insieme agli incrementati livelli locali di sostanze chemotattiche, determina l'adesione e la migrazione di cellule infiammatorie a siti potenzialmente vulnerabili nella parete vasale.²⁰ Qui le cellule infiammatorie possono ulteriormente propagare l'infiammazione attraverso il rilascio di citochine infiammatorie.

Le SCA si associano ad aumenti dei marcatori solubili di attivazione endoteliale (vWF, E-selectina e ICAM-1), e una riduzione di questi marker sembra correlare con una riduzione nella mortalità e morbilità cardiovascolare.²¹ Per cui, trattamenti che conducano a una riduzione dell'attivazione endoteliale possono essere biologicamente benefici.

Le statine svolgono effetti migliorativi sulla funzione endoteliale indipendentemente dalla riduzione dei lipidi: essi sono collegati a un rapido aumento della biodisponibilità di NO.²² In pazienti stabili, i miglioramenti nella vasodilatazione flusso-mediata sono stati osservati dopo tre ore,²³ cioè molto più precocemente rispetto agli effetti epatici di riduzione della sintesi del colesterolo. Le statine riducono anche l'espressione di endotelina-1,¹⁶ favorendo ulteriormente la vasodilatazione. Dal momento che la PCR riduce i livelli di eNOS e altera la vasodilatazione flusso-mediata,²⁴ alcuni degli effetti benefici sulla funzione endoteliale possono essere indirettamente mediati dalla capacità delle statine di ridurre la PCR. L'erosione della superficie endoteliale e l'esposizione al sangue

circolante possono indurre trombosi e i pazienti con elevati livelli di fattori della coagulazione circolanti sono esposti a un rischio più elevato. La riparazione dell'endotelio danneggiato è perciò importante e può avvenire in due modi: innanzitutto per migrazione delle cellule endoteliali adiacenti e, secondariamente, per mobilitazione di cellule progenitrici endoteliali circolanti derivate dal midollo osseo.

Le statine aumentano il numero e la sopravvivenza delle cellule progenitrici endoteliali circolanti e le mobilitano verso i siti di danno,²⁵ accelerando così la ri-endotelizzazione²⁶ dopo una settimana di trattamento.²⁷ La senescenza dei progenitori delle cellule endoteliali contribuisce alla ridotta capacità riparatoria endoteliale. Le statine inibiscono anche la senescenza di tali cellule e ne incrementano la proliferazione, agendo sui geni del ciclo cellulare,²⁸ per cui le statine possono ridurre gli eventi ricorrenti ai siti superficiali di erosione avendo effetti favorevoli sulla riparazione cellulare.

In ampi studi prospettici di pazienti con MC, elevati livelli di molecole di adesione predicono eventi clinici avversi in maniera analoga alla PCR.²⁹ Le statine riducono, a livello di trascrizione genica,³⁰ l'espressione di molecole di adesione quali E-selectina e ICAM-1 sulla superficie delle cellule endoteliali in risposta a vari stimoli, determinando un minor legame di cellule infiammatorie a un endotelio attivato e incrementando in questo modo la stabilità delle placche vulnerabili. In piccoli studi clinici, le statine hanno mostrato di ridurre i livelli circolanti di molecole di adesione.³¹ Perciò, parte dei benefici cardiovascolari delle statine può essere mediata dalla riduzione dell'attivazione endoteliale. L'endotelio produce un elevato numero di citochine infiammatorie (IL-1, IL-6, ligando CD40 e il suo recettore), che possono attivare le cellule della serie bianca e le piastrine. Nelle cellule endoteliali, agendo sulla trascrizione genica,³² le statine riducono la produzione di IL-1 e IL-6 e anche l'espressione del ligando CD40 e del CD40 stesso, suggerendo un potente ruolo nella mediazione dell'infiammazione nelle cellule endoteliali, interferendo direttamente con la produzione locale di citochine o inibendo i siti di legame per esse.^{33,34}

Effetti sulla coagulazione

L'infiammazione è intrinsecamente correlata alle SCA e determina una riduzione di TM e un aumento dell'espressione del fattore VII sulla superficie endoteliale, favorendo la trombosi. La riduzione della TM circolante è stata implicata nello sviluppo di MC³⁵ ed è recentemente emerso che il fattore VII rappresenta una possibile concausa di SCA, in base alle osservazioni che i classici fattori di rischio e SCA sono associati con alti livelli di fattore tissutale.^{36,37} Elevati valori di fibrinogeno e di fattore VII sono stati associati a un aumentato rischio cardiovascolare nella MC stabile e instabile.^{38,39} Quindi, i trattamenti che riducono i fattori procoagulanti o incrementano gli anti-coagulanti naturali dovrebbero avere effetti favorevoli sulla trombosi.

Le statine incrementano l'espressione di TM sulla superficie cellulare⁴⁰ e riducono quella di fattore tissutale sulle cellule endoteliali, inibendo direttamente i pathway di Rho/Rho kinasi.⁴¹ Questo evento non solo riduce la formazione di trombina, ma il legame della trombina alla TM attiva anche la proteina C, stimolando la cascata anti-coagulativa intrinseca. In aggiunta, la terapia con statine riduce i livelli circolanti di vWF⁴² e tende ad alterare l'equilibrio tra PAI-1 e tPA nuovamente a favore della fibrinolisi,⁴³ possibilmente attraverso la riduzione dei livelli circolanti di citochine proinfiammatorie.

Il ligando CD40 e la PCR sono potenti induttori dell'espressione di fattore VII da parte del sistema monocito/macrofagico e la riduzione di questi mediatori da parte delle statine rappresenta un secondo meccanismo, indiretto, attraverso cui tali farmaci riducono la concentrazione in circolo di questa molecola.⁴⁴

In aggiunta agli effetti mediati dalla parete vascolare, le statine esercitano effetti sistemici sulla coagulazione, incluse la riduzione dei livelli antigenici di fattore VII,⁴⁵ l'attivazione della trombina, la produzione di fattore Va e l'attivazione del fattore XII, così come un aumentato tasso di inattivazione del fattore Va.⁴⁶ I meccanismi alla base di questi fenomeni non sono ancora del tutto chiari, ma potrebbero riflettere un effetto sulla trascrizione proteica nel fegato, l'attiva-

zione di enzimi catalitici, entrambi i fenomeni o qualche altro meccanismo non ancora identificato. Questi effetti sono colesterolo-indipendenti e possono svolgere un'utile funzione nella stabilizzazione della placca aterosclerotica.

Modulazione dell'infiammazione da parte delle statine

I pazienti con SCA presentano un aumento della componente infiammatoria vascolare, così come una risposta infiammatoria sistemica. In particolare, i linfociti T presenti nella placca producono un numero di proteine infiammatorie, incluso l'interferone- γ , che portano a una ridotta produzione di collagene da parte delle cellule muscolari lisce. I macrofagi attivati producono grandi quantità di metalloproteinasi della matrice ed elastasi, che degradano collagene ed elastina, determinando un indebolimento del cappuccio fibroso della placca. Anche nella circolazione sistemica può esservi evidenza di attivazione immunitaria,⁴⁷⁻⁵¹ esitante nella produzione di citochine proinfiammatorie. Sopprimere l'attività delle cellule infiammatorie, perciò, rappresenta un importante target terapeutico per il management delle SCA.

Le SCA sono associate a un incremento non specifico nei marker di infiammazione, come la PCR, e gli individui con i livelli più alti presentano il peggior outcome clinico.⁵² La produzione epatica di PCR è principalmente guidata dall'aumentato rilascio di citochine (IL-1, IL-6, IL-18) e di tumor necrosis factor (TNF- α), a loro volta predittori indipendenti di rischio cardiovascolare.⁵³⁻⁵⁶ Al contrario, le SCA si associano a bassi livelli circolanti di citochine anti-infiammatorie, come IL-10, e recenti osservazioni suggeriscono che alti livelli di IL-10 attenuano il rischio associato con un'elevata PCR,⁵⁷ slatentizzando una relazione dinamica tra processi pro- e anti-infiammatori.

Un altro marker prognostico emergente elevato in corso di SCA è il ligando CD40,⁵⁸ che è implicato nella regolazione della stabilità di placca:⁵⁹ la sua potenziale modulazione potrebbe rappresentare un interessante target terapeutico per una futura terapia sistemica.

Recentemente, le statine hanno dimostrato di legarsi direttamente ai recettori espressi alla superficie dei linfociti, prevenendo il legame di questi alle ICAM presenti sulle cellule endoteliali attivate.⁶⁰ Inoltre, le statine riducono la produzione di sostanze chemotattiche da parte della parete vasale. Questi effetti anti-infiammatori diretti sono importanti e si distinguono da quelli su LDL-C, determinando una netta riduzione del numero di cellule infiammatorie all'interno delle placche ateromatose.⁶¹ In aggiunta, le statine riducono l'attivazione del sistema monocito/macrofagico, inducendo una riduzione del rilascio di enzimi proteolitici della matrice extra-cellulare (metalloproteinasi).⁶²

Le statine presentano anche molti effetti favorevoli sui linfociti T, tra cui quello di una riduzione della loro cito-tossicità.⁶³ La sottoclasse delle cellule T-helper che promuovono l'infiammazione (Th-1) è inibita dalle statine. Al contrario, la sottoclasse T-helper responsabile degli effetti anti-infiammatori (Th-2) viene stimolata dalle statine, determinando un netto "switching" nella produzione di citochine,⁶⁴ passando dalla sintesi di molecole pro-infiammatorie (interferone- γ) a quella di sostanze dotate di potere anti-infiammatorio, come IL-4 o IL-10.⁶⁵ L'effetto finale dovrebbe essere quello di promuovere la stabilizzazione di placca.

Le statine diminuiscono l'attività pro-infiammatoria dei monociti⁶⁶ e la loro abilità di legarsi alla parte vasale. Quest'ultima funzione è mediata da una riduzione nell'espressione di ICAM-1 sulla superficie endoteliale e del loro ligando (CD11/CD18) sui monociti,⁶⁷ mediata da meccanismi Rho/Rho chinasi dipendenti. Per cui, le statine modificano la risposta immunitaria nelle SCA mediante la riduzione nel numero, nell'adesione e nell'attivazione delle cellule infiammatorie a siti potenzialmente vulnerabili della parete vascolare.

Le statine riducono la produzione e il rilascio di citochine coinvolte nella cascata infiammatoria (IL-6, IL-8, TNF- α , ligando CD40)⁶⁸ e così riducono la PCR indipendentemente dai loro effetti su LDL-C. La PCR presenta un ampio numero di effetti patologici diretti sulla progressione dell'aterosclerosi,¹² della disfunzione endoteliale⁶⁹ e della trombosi.⁷⁰ Per cui, riducendo la PCR, le statine potenzialmente aboliscono molti degli

effetti patologici dell'infiammazione. È poi utile ricordare l'effetto che le statine svolgono sul contenuto di colesterolo nelle membrane plasmatiche. Le "isole" di colesterolo sono regioni delle membrane cellulari ricche di colesterolo, dove molti recettori coinvolti nel signaling cellulare si accumulano preferenzialmente. Un nuovo riconosciuto effetto delle statine è quello di impoverire queste aree del loro contenuto lipidico di colesterolo, alterando in questo modo la funzione dei recettori che ivi sono localizzati e il signaling infiammatorio che essi mediano.⁷¹

A riprova dell'effetto anti-infiammatorio svolto dalle statine, vi è la recente evidenza che esse migliorano le malattie non vascolari a eziologia infiammatoria. Nella sclerosi multipla la terapia con alte dosi di statine ha ridotto, dopo 4 mesi, le lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica.⁷² In modelli animali di encefalomielite l'uso della terapia con statine ha annullato o prevenuto la paralisi cronica.⁷³ Questi benefici effetti sono stati associati con il potere immunomodulatorio di questi farmaci. In pazienti con artrite reumatoide, le statine hanno ridotto l'attività della malattia del 21% a 6 mesi,⁷⁴ il che coincide con una riduzione del 50% della PCR. In studi osservazionali, l'utilizzo di statine si è associato a una riduzione, compresa tra il 60% e il 73%, dell'incidenza di malattia di Alzheimer.⁷⁵ Sebbene i meccanismi non siano ben chiari, si è speculato che le riduzioni nei livelli neuronali di un peptide implicato in tale patologia possano svolgere un ruolo.⁷⁶

Questi dati in malattie non-vascolari rafforzano sempre più l'ipotesi che le statine possiedano effetti LDL-C-indipendenti che diventano clinicamente rilevanti in una finestra di tempo relativamente breve.

Inibizione dell'ipertrofia miocardica

L'ipertrofia ventricolare sinistra è un fattore di rischio per MC e scompenso cardiaco congestizio. L'ipertrofia indotta da stimolazione con angiotensina II nei cardiomiociti di ratto è stata abolita dalla simvastatina, così come l'ipertrofia miocardica indotta in ratti mediante infusione di angiotensina II o dal

"clamp" chirurgico dell'aorta è stata inibita dalla somministrazione di questo farmaco.⁷⁷

Questi dati si aggiungono all'evidenza che le statine esercitano un effetto protettivo sugli organi, come pancreas^{78,79} e rene,⁸⁰ oltre che sul cuore e sull'endotelio dei vasi.

Effetti sullo scompenso cardiaco

Recentemente sono stati descritti risultati che sembrano incoraggiare l'utilizzo delle statine anche in pazienti scompensati. Gli effetti di questi farmaci sullo scompenso cardiaco riguardano la regolazione del sistema autonomico e di quello renina-angiotensina, insieme a una riduzione dell'apoptosi cardiomiocitaria responsabile della progressione della malattia (Tab. 2). Lo scompenso cardiaco congestizio è associato all'attivazione del sistema simpatico e all'inibizione del parasimpatico.⁸¹ Questa disfunzione autonoma è stata correlata a un outcome sfavorevole nei pazienti scompensati. Recenti evidenze cliniche e sperimentali indicano che le statine, in particolare la simvastatina, migliorano lo squilibrio neuro-ormonale e la funzione cardiaca nello scompenso.⁸²⁻⁸⁴ Lo scompenso cardiaco è associato anche all'attivazione del sistema renina-angiotensina. Ciò determina vasocostrizione periferica, aumento dell'afterload e deterioramento dello scompenso cardiaco. Comunque, le statine possono ridurre l'effetto vasocostrittore dell'angiotensina II, riducendo l'espressione dei recettori AT1 sulla superficie delle cellule muscolari lisce.⁸⁵

Esistono, inoltre, evidenze circa il fatto che un anormale tasso di apoptosi possa contribuire alla patogenesi dello scompenso cardiaco congestizio e che lo stress ossidativo sia coinvolto.⁸⁶ Studi sperimentali hanno dimostrato che le statine possono ridurre la morte per apoptosi e contestualmente la progressione dello scompenso.⁸⁷ In aggiunta, la terapia con statine induce mobilitazione dei progenitori cellulari in topi con esteso infarto anteriore del miocardio.⁸⁸

Nonostante le evidenze appena descritte inducano a considerare la scelta delle statine nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, bisogna essere sempre molto

cauti nell'estrapolare dati di laboratorio alla clinica. Le dosi utilizzate negli animali sono più alte rispetto a quelle comunemente somministrate nell'uomo e l'induzione sperimentale dello scompenso cardiaco può differire dai meccanismi fisiopatologici che lo determinano nell'uomo. Infine, non esistono ampi studi clinici randomizzati sull'argomento e le informazioni che ci derivano da trial retrospettivi sono limitate.

Dunque, le recenti evidenze riguardanti i benefici effetti dell'utilizzo delle statine nei pazienti scompensati devono essere valutate alla luce di quelli che sono i "pro" e i "contro" prodotti da tale terapia. In particolare, ci sembra opportuno ricordare che le statine possono ridurre i livelli di ubiquinone: quest'ultimo è un cofattore essenziale degli enzimi mitocondriali e svolge un ruolo chiave nella produzione del composto ad alta energia adenosina trifosfato, da cui dipende la maggior parte delle attività cellulari.⁸⁹ Quindi, le statine potrebbero alterare la funzione mitocondriale e peggiorare la funzione muscolare scheletrica e cardiaca, con importanti sviluppi negativi nei pazienti scompensati. Di fatto, alcuni studi hanno già dimostrato che la deficienza di ubiquinone è associata alla severità dello scompenso. Comunque, questi potenziali effetti negativi possono essere eliminati dal supplemento orale di questo cofattore. Inoltre, altri trial hanno dimostrato che la somministrazione di ubiquinone esercita benefici effetti sui segni e sintomi di scompenso cardiaco.^{90,91} Altri dubbi sull'utilizzo delle sta-

tine nello scompenso cardiaco derivano dai risultati di studi osservazionali, i quali suggeriscono un potenziale effetto pericoloso della riduzione eccessiva del colesterolo circolante in questi pazienti. Il LDL-C e le *high-density-lipoprotein* (HDL) ricche di trigliceridi, infatti, hanno la capacità di purificare l'organismo dall'endotossina. Quest'ultima è aumentata in corso di scompenso, induce il rilascio di citochine infiammatorie e predice un'aumentata mortalità in questi pazienti. In accordo con questa ipotesi, diversi studi hanno indicato che livelli più bassi di LDL-C e HDL-C sono più spesso associati a un outcome negativo.⁹²

In conclusione, per poter esprimere un giudizio preciso circa l'opportunità dell'utilizzo delle statine in corso di scompenso cardiaco è necessario che ci siano dati più ampi da parte di studi clinici randomizzati. Recentemente, sono stati pubblicati il razionale e il disegno di due trial clinici, i quali testeranno gli effetti della somministrazione di statine nello scompenso.

Il GISSI Heart Failure Study è un trial clinico randomizzato in doppio cieco che valuterà l'effetto degli acidi grassi n-3 poli-insaturi e della rosuvastatina su mortalità e morbidità in pazienti con scompenso cardiaco in classe II-IV.⁹³ In questo studio sarà reclutata una popolazione finale di 7000 pazienti scompensati. In aggiunta, è in corso lo studio CORONA (Controlled ROsuvastatin multiNAtional study in heart failure), che arruolerà circa 5000 pazienti.⁹⁴ Questo trial si prefigge di valutare l'impatto della somministrazione di

Tabella 2. Effetti pleiotropici delle statine nello scompenso cardiaco

	Effetto delle statine	Evidenza sperimentale	Studi clinici
Funzione endoteliale	↑	+	+
Stress ossidativo	↓	+	?
Processo infiammatorio	↓	+	+
Trombosi-emosi	↓	+	+
Ipertrofia miocardica	↓	+	+
Attività simpatica	↓	+	+
SRAA	↓	+	+
Apoptosi	↓	+	?

+, dati disponibili. ?, dati non disponibili. Modificata da Tousoulis et al., 2007.⁹

rosuvastatina vs placebo sulla mortalità cardiovascolare e sull'incidenza di infarto e ictus non mortali nei soggetti con scompenso cardiaco. I risultati di questi due studi clinici potranno fornire utili indicazioni per dimostrare la presunta utilità degli inibitori della HMG-CoA riduttasi nello scompenso cardiaco.

SOLUBILITÀ E DOSAGGIO DELLE STATINE: EVIDENZE DAI TRIAL CLINICI

Trattando degli effetti pleiotropici delle statine, non possiamo esimerci dal ricordare che esistono alcune differenze tra i vari membri di questa famiglia, soprattutto per quanto attiene la solubilità di tali molecole. La solubilità di una statina potrebbe, infatti, influenzare l'entità degli effetti LDL-C-indipendenti. In particolare, le statine idrofiliche sono state associate a un aumento del contenuto di collagene e di cellule muscolari lisce nelle lesioni aterosclerotiche rispetto alle statine lipofile, in modelli animali di aterosclerosi.⁶¹ Comunque, le statine lipofile si sono dimostrate superiori a quelle idrofiliche per quanto riguarda la capacità di ridurre la produzione di citochine nelle cellule endoteliali e infiammatorie, mediante l'inibizione di Rho.³²

Differenze, derivanti dalla solubilità del farmaco, negli effetti lipido-indipendenti delle diverse statine sono state suggerite anche da recenti studi clinici. Il primo di questi (MIRACL) ha mostrato che l'atorvastatina 80 mg riduce gli eventi clinici e la PCR dopo 4 mesi di trattamento, rispetto al placebo.^{95,96} In particolare, la riduzione della PCR avviene in eguale misura, indipendentemente dal valore di partenza di LDL-C, testimoniando che l'effetto anti-infiammatorio dell'atorvastatina è svincolato dal metabolismo del LDL-C. È stato anche osservato un trend verso una riduzione nel contenuto di ligando CD40 con atorvastatina 80 mg.

Nel trial PROVE-IT-TIMI 22 l'atorvastatina 80 mg ha ridotto la PCR a 30 giorni, rispetto alla pravastatina 40 mg, e a questo effetto si è associato un evidente beneficio clinico dopo 4 mesi.⁹⁷ Al contrario, nei

pazienti con MC stabile, il beneficio è ritardato. L'analisi delle curve di Kaplan-Meier mostra una piccola separazione nel primo anno (Scandinavian Simvastatin Survival Study [4S] e Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease [LIPID] study) o nei primi due anni. Queste differenze suggeriscono che i benefici clinici della terapia intensiva con statine si manifestano molto precocemente, probabilmente prima che la riduzione dei livelli di LDL-C possa avere effetti sulla riduzione della progressione della malattia aterosclerotica.

Due recenti pubblicazioni hanno intensificato il dibattito circa la scelta e il dosaggio delle statine nelle SCA. Lo studio Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT)⁹⁸ ha indagato gli effetti dell'utilizzo di pravastatina 20 mg o 40 mg vs placebo entro le 24 ore da infarto del miocardio non-ST elevato sull'outcome dei pazienti a 30 giorni dall'evento. Sembra che non ci siano state differenze tra il gruppo in terapia con 20 mg di farmaco e il placebo, mentre un trend positivo è stato osservato per il gruppo in trattamento con il dosaggio più elevato (40 mg). Nella recente fase Z dello studio A to Z⁹⁹ la simvastatina 40 mg non è stata in grado di ridurre la PCR in maniera significativa dopo un mese e nessun beneficio clinico è stato rilevato dopo i primi quattro mesi di terapia. Questo dato assume ancora più rilievo se si considera che in questo trial la riduzione dei livelli di LDL-C plasmatici è stata superiore a quella osservata nel MIRACL. Tale risultato suggerisce che dosaggi elevati di statine somministrati nella fase ischemica acuta possono essere più efficaci per ottenere benefici precoci e che tali effetti sono mediati dal potere anti-infiammatorio delle statine piuttosto che dalla riduzione dei valori plasmatici di LDL-C.

CONCLUSIONI

Le SCA si accompagnano a numerosi eventi sfavorevoli: aumento dell'infiammazione, alterazione del sistema immunitario, disfunzione endoteliale e del sistema coagulativo. La terapia acuta di questi disturbi si basa da sempre sull'utilizzo di farmaci in grado di intervenire sulla componente coagulativa, riducendo

l'aggregabilità delle piastrine e favorendo lo scioglimento del trombo responsabile dell'evento acuto, ma senza alterare la condizione flogistica di partenza, che appare la reale responsabile del fenomeno ischemico. Le statine, nonostante lo scetticismo iniziale, hanno dimostrato, oltre al ben noto potere ipolipemizzante, anche un ruolo anti-infiammatorio dose-dipendente in studi *in vitro* e su animali. Tale caratteristica sembra legata alla loro capacità di inibire una tappa particolarmente precoce nel processo di sintesi del colesterolo, che è alla base di molti altri meccanismi infiammatori intracellulari, ma anche alla loro particolare struttura molecolare, che fornisce loro la possibilità di interagire direttamente con i recettori presenti sulle cellule linfocitarie, stemperando l'intensità dell'infiammazione vascolare.

L'effetto anti-infiammatorio è, dunque, alla base del pleiotropismo delle statine, divenuto ormai uno degli argomenti più fervidi del dibattito scientifico internazionale. Quello che è certo, senza lasciarsi trascinare da facili entusiasmi, è che le statine costituiscono un punto fermo nella terapia della patologia cardiovascolare ischemica e che cominciano anche a essere considerate per le malattie in cui è stata accertata un'importante componente infiammatoria (scompenso cardiaco, Alzheimer). La capacità di questo farmaco di agire a un livello così poco selettivo è il vero segreto del suo successo, anche se va ovviamente considerato che la reale utilità di alcuni effetti è ancora tutta da accertare, dal momento che la riduzione della colesterolemia e delle lipoproteine circolanti può avere anche dei potenziali riscontri negativi. Gli ampi e randomizzati studi clinici, già in corso di svolgimento, potranno dare nel prossimo futuro una risposta più precisa a questi interrogativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421
2. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101:477-484
3. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357
4. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-1445
5. Kinlay S, Egidio J. Inflammatory biomarkers in stable atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2006;98:2P-8P
6. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;98:9P-17P
7. Libby P, Sasiela W. Plaque stabilization: can we turn theory into evidence? *Am J Cardiol* 2006;98:26P-33P
8. Mason RP. Molecular basis of differences among statins and a comparison with antioxidant vitamins. *Am J Cardiol* 2006;98:34P-41P
9. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadi E, et al. Statins in heart failure. Beyond the lipid lowering effect. *Int J Cardiol* 2007;115:144-150
10. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1425-1433.
11. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-1071
12. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38
13. Jantzen F, Koneman S, Wolff B, et al. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced down-regulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial cells. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:503-514
14. Landsberger M, Jantzen F, Konemann S, Felix SB. Blockade of geranylgeranylation by rosuvastatin upregulates eNOS expression in human venous endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;336:1005-1009
15. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998;273:24266-24271
16. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-2719
17. Martinez-Gonzalez J, Raposo B, Rodriguez C, Badimon L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:804-809
18. Pearson JD. Endothelial cell function and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999;12:329-341
19. Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neefjes JJ, et al. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992;77:543-549
20. Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991;88:1121-1127
21. Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, et al. Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome: An ENTIRE-TIMI 23 substudy. *Eur Heart J* 2005;26:440-446

22. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-1135
23. Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y, et al. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increases vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:395-399
24. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-1006
25. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001;108:391-397
26. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002;105:3017-3024
27. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:2885-2890
28. Assmus B, Urbich C, Aicher A, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res* 2003;92:1049-1055
29. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336-1342
30. Dichtl W, Dulak J, Frick M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:58-63
31. Seljeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002;162:179-185
32. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1 beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000;67:863-876
33. Wagner AH, Gebauer M, Guldenzoph B, Hecker M. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-independent inhibition of CD40 expression by atorvastatin in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1784-1789
34. Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, et al. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. *Circulation* 2002;106:2888-2893
35. Salomaa V, Matei C, Aleksic N, et al. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: a case-cohort study. *Lancet* 1999;353:1729-1734
36. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003;107:973-977
37. Misumi K, Ogawa H, Yasue H, et al. Comparison of plasma tissue factor levels in unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;81:22-26
38. Bogaty P, Poirier P, Simard S, et al. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103:3062-3068
39. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-1079
40. Masamura K, Oida K, Kanehara H, et al. Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:512-517
41. Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002;105:1756-1759
42. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Influence of HMG-CoA reductase inhibitors on markers of coagulation, systemic inflammation and soluble cell adhesion. *Int J Cardiol* 2002;82:25-31
43. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:556-562
44. Bruni F, Puccetti L, Pasqui AL, et al. Different effect induced by treatment with several statins on monocyte tissue factor expression in hypercholesterolemic subjects. *Clin Exp Med* 2003;3:45-53
45. Porreca E, Di Febbo C, Amore C, et al. Effect of lipid-lowering treatment on factor VII profile in hyperlipidemic patients. *Thromb Haemost* 2000;84:789-793
46. Undas A, Brummel KE, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001;103:2248-2253
47. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;100:2135-2139
48. Auer J, Berent R, Labetanig E, Eber B. Serum neopterin and activity of coronary artery disease. *Heart Dis* 2001;3:297-301
49. Lee WH, Lee Y, Kim JR, et al. Activation of monocytes, T-lymphocytes and plasma inflammatory markers in angina patients. *Exp Mol Med* 1999;31:159-164
50. Garcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2000;83:346-350
51. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-1445
52. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000;343:1139-1147
53. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079-2084
54. Mallat Z, Henry P, Fressonnet R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-18 in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;88:467-469
55. Balbay Y, Tikiz H, Baptiste RJ, et al. Circulating interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and soluble ICAM-1 in patients with chronic stable angina and myocardial infarction. *Angiology* 2001;52:109-114
56. Yamashita H, Shimada K, Seki E, et al. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91:133-136
57. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Serum level of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:2109-2114
58. Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1049-1052

Effetti pleiotropici delle statine

59. Lutgens E, Cleutjens KB, Heeneman S, et al. Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7464-7469
60. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687-692
61. Sukhova GK, Williams JK, Libby P. Statins reduce inflammation in atheroma of nonhuman primates independent of effects on serum cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1452-1458
62. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:769-775
63. Blanco-Colio LM, Munoz-Garcia B, Martin-Ventura JL, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors decrease Fas ligand expression and cytotoxicity in activated human T lymphocytes. *Circulation* 2003;108:1506-1513
64. Hakamada-Taguchi R, Uehara Y, Kuribayashi K, et al. Inhibition of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase reduces Th1 development and promotes Th2 development. *Circ Res* 2003;93:948-956
65. Shimada K, Miyauchi K, Daida H. Early intervention with atorvastatin modulates Th1/Th2 imbalance in patients with acute coronary syndrome: from bedside to bench. *Circulation* 2004;109:e213-214; author reply e213-214.
66. Neurauter G, Wirleitner B, Laich A, et al. Atorvastatin suppresses interferon-gamma-induced neopterin formation and tryptophan degradation in human peripheral blood mononuclear cells and in monocytic cell lines. *Clin Exp Immunol* 2003;131:264-267
67. Rezaie-Majd A, Prager GV, Bucek RA, et al. Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:397-403
68. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1194-1199
69. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168
70. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-520
71. Hillyard DZ, Jardine AG, McDonald KJ, Cameron AJ. Fluvastatin inhibits raft dependent Fc gamma receptor signalling in human monocytes. *Atherosclerosis* 2004;172:219-228
72. Vollmer T, Key L, Durkalski V, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004;363:1607-1608
73. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002;420:78-84
74. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-2021
75. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-1443
76. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides A beta 42 and A beta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5856-5861
77. Takemoto M, Node K, Nakagami H, et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001;108:1429-1437
78. Arita S, Une S, Ohtsuka S, et al. Prevention of primary islet isograft nonfunction in mice with pravastatin. *Transplantation* 1998;65:1429-1433
79. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-362
80. Buemi M, Senatore M, Corica F, et al. Statins and progressive renal disease. *Med Res Rev* 2002;22:76-84
81. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:72A-84A
82. Node K, Fujita M, Kitakaze M, et al. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:839-843
83. Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol* 2003;95:700-704
84. Pliquett RU, Cornish KG, Peuler JD, Zucker IH. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. *Circulation* 2003;107:2493-2498
85. Strehlow K, Wassmann S, Bohm M, Nickenig G. Angiotensin AT1 receptor over-expression in hypercholesterolaemia. *Ann Med* 2000;32:386-389
86. Rossig L, Haendeler J, Mallat Z, et al. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2081-2089
87. Hasegawa H, Yamamoto R, Takano H, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors prevent the development of cardiac hypertrophy and heart failure in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:953-960
88. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2004;110:1933-1939
89. Gottlieb SS, Khatta M, Fisher ML. Coenzyme Q10 and Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med* 2000;133:745-746
90. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Invest* 1993;71:S134-136
91. Hofman-Bang C, Rehnqvist N, Swedberg K, et al. Coenzyme Q10 as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure. The Q10 Study Group. *J Card Fail* 1995;1:101-107
92. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002;8:216-224
93. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:635-641
94. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1059-1069
95. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;285:1711-1718
96. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin enhances

- ces the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560-1566
97. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504
98. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, et al. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004;148:e2
99. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *Jama* 2004;292:1307-1316

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Bruno Trimarco
Dipartimento di Medicina Clinica,
Scienze Cardiovascolari e Immunologiche,
Università Federico II
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
Tel.: 081-7462256-2250
E-mail: trimarco@unina.it

RASSEGNE

Terapia di resincronizzazione cardiaca: stato dell'arte sul ruolo dell'ecocardiografia

G. Alunni, M. Giorgi, L. Checco, M. Sicuro, A. Mazzanti,
M. Novara, M. Levis, A.L. Fanelli, S. Marra

*S.C. Cardiologia Ospedaliera,
Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista - Molinette, Torino*

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca congestizia costituisce la causa principale di mortalità, morbidità e ospedalizzazione nei pazienti di età >60 anni; in termini di costi rappresenta l'1-2% della spesa sanitaria. Nonostante i progressi ottenuti negli ultimi anni, mediante l'utilizzo di farmaci come i beta-bloccanti, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e lo spironolattone, la mortalità resta ancora elevata.¹

Recentemente, la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si è dimostrata efficace nel migliorare la capacità funzionale e nel ridurre la mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario. Il presupposto fisiopatologico è il rallentamento della conduzione intramiocardica degli impulsi elettrici conseguente alla diffusa fibrosi interstiziale, che si sviluppa nelle fasi avanzate dello scompenso cardiaco per effetto di processi cicatriziali attivati dalla necrosi dei miociti. Questi meccanismi determinano la progressiva perdita della funzione contrattile e il rallentamento della conduzione elettrica. È infatti esperienza clinica comune riscontrare nei pazienti con scompenso cardiaco ritardi di conduzione all'ECG di superficie (ad es., blocco di branca sinistro). Questo nuovo supporto alla terapia farmacologica consente di applicare una stimolazione sincrona a entrambi i ventricoli con notevole recupero della contrattilità miocardica.

Allo stato attuale questa terapia è riservata a pazienti in classe NYHA III-IV, con disfunzione marcata della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro (frazione d'eiezione $\leq 35\%$), durata del QRS ≥ 120 msec e con terapia medica ottimizzata.²

RITARDI DI CONDUZIONE E ASINCRONIA ELETTRO-MECCANICA

La durata del QRS all'ECG di superficie è un parametro semplice e facilmente misurabile per valutare il grado di asincronia elettrica; allo stato attuale rappresenta il principale parametro negli studi clinici per selezionare i pazienti da sottoporre alla CRT. Nella selezione dei pazienti da sottoporre a CRT la durata del QRS è basata sul presupposto che essa rifletta la presenza di dissincronia ventricolare.³ Inoltre, l'asincronia elettrica non corrisponde necessariamente all'asincronia meccanica e la presenza di significativa asincronia meccanica sembra rappresentare uno dei principali fattori predittivi di risposta alla terapia di resincronizzazione. Infatti alcuni pazienti con QRS ampio non mostrano asincronia di contrazione ventricolare, mentre altri pazienti con QRS stretto possiedono al contrario una dissincronia meccanica. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che tale approccio non è del tutto efficiente, poiché circa il 20-30% dei pazienti selezio-

nati sulla base della durata del QRS non risponde alla CRT.^{4,5}

Proprio per la non completa efficacia del solo dato elettrocardiografico, negli ultimi anni si è cercato di "selezionare i pazienti responsivi" alla CRT mediante l'ecocardiografia e le potenzialità che tale metodica possiede, grazie all'evoluzione degli ultimi anni. Proprio per tale motivo i pazienti candidati alla CRT devono essere valutati utilizzando anche le nuove tecnologie come il Doppler tissutale (TDI) con le sue applicazioni (Doppler pulsato, color M-mode, strain e strain rate), il TSI (che permette la codifica delle velocità di attivazione sistolica miocardica con specifici colori a seconda del grado di ritardo di contrazione) e l'ecocardiografia tridimensionale.

Scopo di questa rassegna è quello di riassumere sul ruolo attuale dell'ecocardiografia nella selezione dei pazienti da sottoporre a CRT. Verranno analizzati e valutati i vari tipi di dissincronia cardiaca (atrioventricolare, interventricolare e intraventricolare) e le metodiche ecocardiografiche utili a evidenziarle.

DISSINCRONIA ATRIOVENTRICOLARE

La migliore performance ventricolare si ottiene quando la contrazione atriale precede il periodo di pre-eiezione ventricolare, in modo da aumentare il gradiente ventricolo-atriale e determinare la corretta e completa apposizione dei lembi mitralici. La manifestazione più evidente della dissincronia AV è l'insufficienza mitralica (e tricuspidalica) diastolica, che interferisce con il riempimento ventricolare, riducendone la durata e di conseguenza riducendo la gettata sistolica. Per la valutazione ecocardiografica della dissincronia AV si utilizza il Doppler pulsato (PW) a livello dei lembi mitralici. Il ritardo ottimale corrisponde a una corretta separazione dell'onda E e dell'onda A, purché l'onda A termini prima dell'eiezione ventricolare. Solitamente un ritardo ottimale viene corretto per la durata del ciclo RR ($E-A/RR < 40\%$).^{6,7}

DISSINCRONIA INTERVENTRICOLARE

La dissincronia interventricolare è la risultante di un ritardo di attivazione del ventricolo sinistro rispetto al ventricolo destro. La conseguenza meccanica è che viene invertita la normale sequenza di chiusura delle valvole semilunari e atrioventricolari: in condizioni normali gli eventi meccanici sono più precoci a sinistra che a destra.

Il parametro più utilizzato per valutare tale dissincronia è il ritardo elettromeccanico interventricolare (*interventricular mechanical delay*, IVMD).

Mediante l'utilizzo del Doppler pulsato, il IVMD è definito come l'intervallo di tempo tra l'apertura della valvola aortica (ritardo elettromeccanico del ventricolo sinistro, REMVS), misurato dall'inizio dell'onda Q del QRS all'inizio dell'eiezione aortica, e l'apertura della valvola polmonare (ritardo elettromeccanico del ventricolo destro REMVD), misurato dall'inizio dell'onda Q all'inizio dell'eiezione polmonare. Una differenza tra il REMVS e il REMVD > 40 msec è stata definita quale valore soglia per la dissincronia interventricolare (Fig. 1).⁸⁻¹⁰

Un altro metodo di valutazione è quello di utilizzare il Doppler tissutale. Mediante il Doppler tissutale (TDI) pulsato, il REMVD corrisponde all'intervallo di tempo tra l'inizio dell'onda Q e l'inizio dell'onda Sa del profilo TDI, ottenuto posizionando il volume campione a livello del margine laterale dell'anello tricuspidalico. Il REMVS si ottiene misurando il tempo tra l'inizio dell'onda Q e l'inizio dell'onda Sa del profilo TDI, posizionando il volume campione a livello dei quattro margini dell'anello mitralico (settale, laterale, anteriore e inferiore). La differenza tra il REMVS maggiore e il REMVD corrisponde al IVMD. Un ritardo > 70 msec è considerato affidabile per determinare dissincronia interventricolare (Fig. 2).

Va sottolineato il fatto che a oggi la maggioranza delle evidenze pubblicate in letteratura indica che la dissincronia interventricolare non aiuta a identificare i pazienti che beneficiano della CRT.^{11,12}

Terapia di resincronizzazione cardiaca:
stato dell'arte sul ruolo dell'ecocardiografia

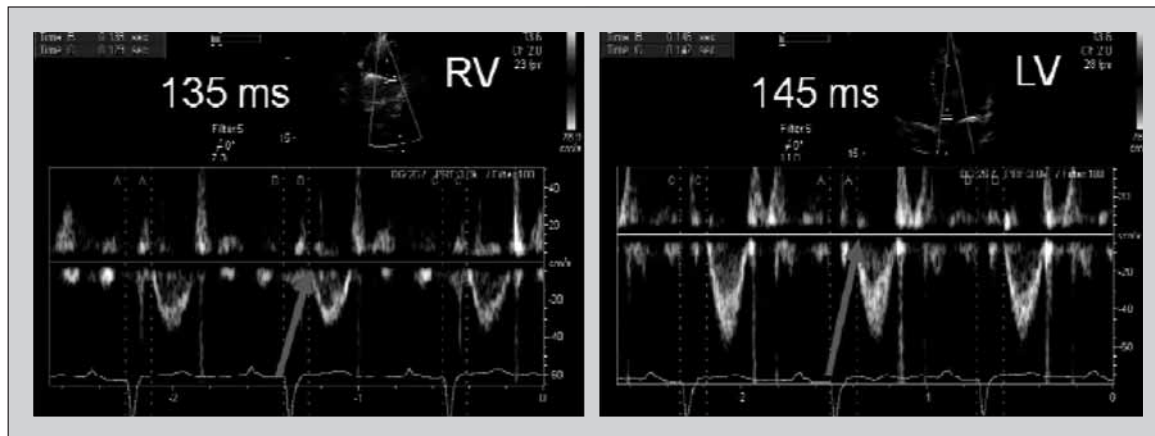


Figura 1. Dissincronia interventricolare calcolata con il Doppler pulsato: a sinistra calcolo del ritardo elettromeccanico del ventricolo destro (REMVD), a destra calcolo del ritardo elettromeccanico del ventricolo sinistro (REMVS). La differenza tra REMVS e REMVD permette di calcolare il ritardo elettromeccanico interventricolare (IVMD).

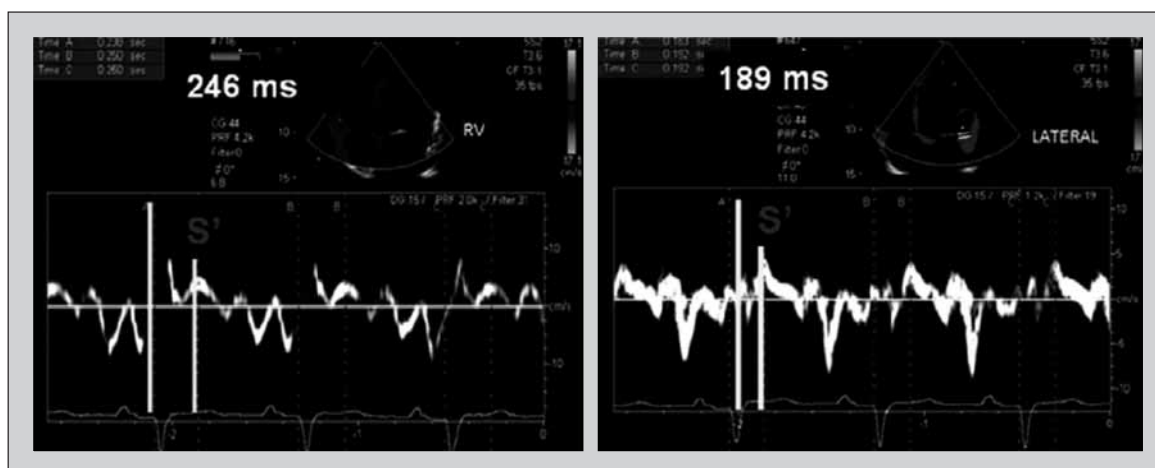


Figura 2. Dissincronia interventricolare calcolata con il TDI-Doppler pulsato.

DISSINCRONIA INTRAVENTRICOLARE

La valutazione della dissincronia intraventricolare può essere effettuata sia con le metodiche convenzionali (ecocardiografia M-mode e Doppler), sia utilizzando le nuove metodiche di imaging (TDI, strain rate derivato dal TDI, ecocardiografia tridimensionale real-time).

Ecocardiografia convenzionale

- Ritardo di movimento setto-parete posteriore (*septal-to-posterior wall motion delay*, SPWMD), valutato in diversi studi da Pitzalis et al.^{12,13} Tale parametro viene calcolato in M-mode asse corto a livello dei muscoli papillari; si misura l'intervallo di tempo più breve tra il massimo spostamento posteriore del setto interventricolare e il massimo spostamento anteriore

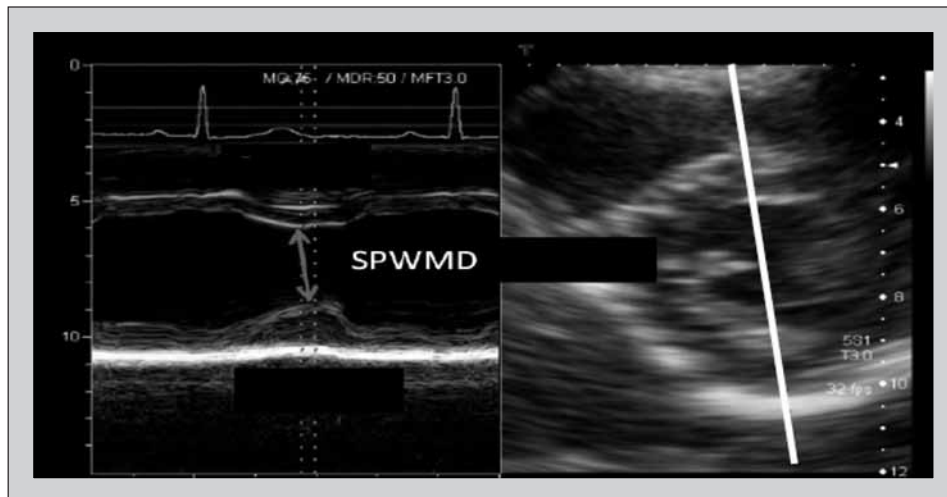


Figura 3.
Dissincronia
intraventricolare
valutata con M-mode.
Un intervallo >130
msec è significativo
di dissincronia
intraventricolare.

della parete posteriore (Fig. 3). Un intervallo di tempo >130 msec è ritenuto significativo di dissincronia intraventricolare. Pitzalis et al. hanno infatti dimostrato che in pazienti con blocco di branca sinistra tale parametro è fortemente predittivo di reverse remodeling.¹⁴ Tuttavia, altri autori¹⁵ hanno riportato una bassa sensibilità e specificità di questo parametro nel predire la risposta alla CRT (24% e 36% rispettivamente). Il SPWMD presenta numerosi limiti. In primo luogo viene presa in considerazione solo la parete basale del ventricolo sinistro, tralasciando la parete laterale che solitamente è la più ritardata in caso di dissincronia. Inoltre, molto spesso è difficile ottenere un tracciato M-mode perfettamente perpendicolare in pazienti che non hanno una finestra acustica ottimale. Quando il setto e la parete posteriore sono acinetici è molto difficile, se non impossibile, identificare correttamente l'acme dello spostamento sistolico di tali pareti. Quindi, nonostante l'apparente semplicità di tale parametro, nella pratica clinica la sua fattibilità è molto bassa.

- Metodo misto: Doppler, M-mode. La valutazione M-mode viene effettuata nella sezione parafernale asse lungo o, più frequentemente, nella proiezione apicale 4 camere a livello della parete latero-basale:⁹ viene misurato il tempo tra l'inizio del QRS e la mas-

sima escursione dello spostamento sistolico della parete postero-laterale (tempo 1). Viene poi misurato il tempo tra l'inizio del QRS e l'inizio dell'onda E del Doppler pulsato a livello dei lembi mitralici (tempo 2).

Se la contrazione della parete postero-laterale continua oltre il riempimento ventricolare ($T1 > T2$) esiste una marcata dissincronia. I limiti di questa valutazione sono la valutazione di una sola parete ventricolare in rapporto al flusso transmitralico e la difficoltà di definire con esattezza la massima escursione sistolica della parete postero-laterale quando tale parete è acinetica. Pertanto, anche questo indice appare poco affidabile.

- Tempo pre-eiettivo aortico, misurato come il tempo tra l'inizio del QRS e l'inizio dell'eiezione ventricolare mediante utilizzo del Doppler del flusso aortico. Una durata >140 msec è predittiva di dissincronia intraventricolare.
- Ecocardiografia bidimensionale mediante l'utilizzo di software specifici che riconoscano i bordi endocardici automaticamente, con o senza mezzi di contrasto. I limiti sono dovuti alla necessità di software specifici, alla difficoltà dell'analisi della cinetica parietale ventricolare e alla necessità di finestre acustiche altamente affidabili.

Terapia di resincronizzazione cardiaca:
stato dell'arte sul ruolo dell'ecocardiografia

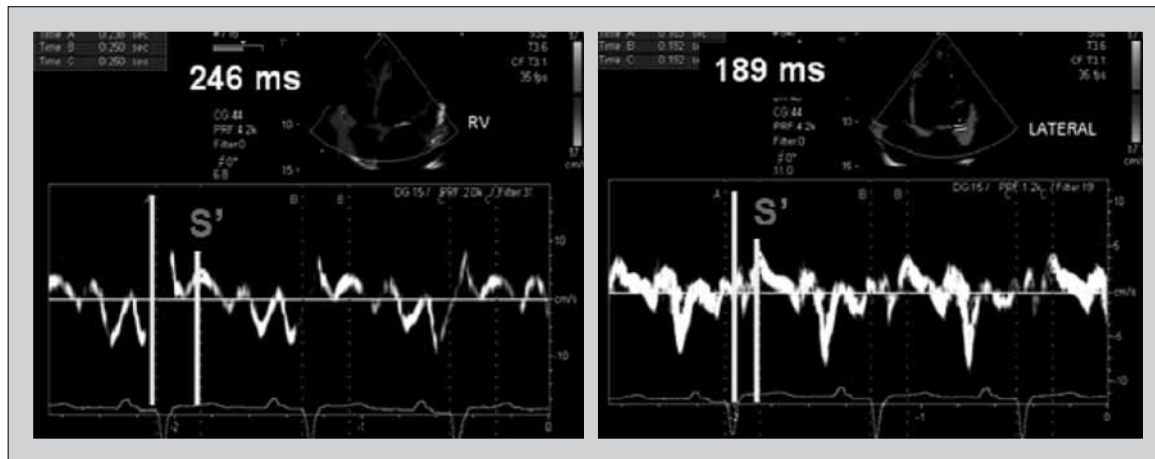


Figura 4. Valutazione TDI-Doppler pulsato del tempo al picco onda S.

Doppler tissutale (TDI)

Il TDI registra la velocità miocardica longitudinale delle pareti ventricolari. Tale informazione può essere rappresentata con curve Doppler (con onda pulsata), con curve di velocità (color TDI bidimensionale) o con immagini color M-Mode.

TDI-Doppler pulsato

- Intervallo CO/RR (intervallo chiusura-apertura della valvola mitralica mediante curve TDI-Doppler pulsato).¹⁶ Questo intervallo è strettamente correlato alla durata regionale della sistole (tempo di contrazione isovolumetrica e tempo di eiezione) e del rilasciamento attivo (tempo di rilasciamento isovolumetrico). Pertanto la differenza tra il valore massimo e il valore minimo, calcolato singolarmente a livello di ogni segmento basale, riflette il ritardo elettromeccanico regionale. Il volume campione viene posizionato al confine tra la porzione basale e media delle sei pareti miocardiche nelle sezioni apicali, e vengono ricavate delle curve spettrali. Un CO/RR >60% è indice di dissincronia.
- Valutazione tempo al picco dell'onda S. Si calcola l'intervallo di tempo tra l'inizio del QRS e il picco dell'onda S delle sei pareti del ventricolo sinistro (ottenute dalle tre proiezioni apicali posizionando

il volume campione a livello basale e medio). Un valore (TS-DS) >33 msec (calcolato come la deviazione standard dei 12 segmenti) è significativo di risposta alla CRT (Fig. 4).

I vantaggi del TDI pulsato sono dati soprattutto dalla semplicità di esecuzione e interpretazione, i limiti sono dovuti al fatto che può essere registrata solo una parete ventricolare per volta (se consideriamo sei pareti si allungano notevolmente i tempi dell'esame), oltre all'influenza del ritmo cardiaco e della situazione emodinamica.

Color TDI bidimensionale

Il color TDI acquisisce e memorizza in formato digitale immagini bidimensionali nelle proiezioni apicali; tali immagini contengono tutte le informazioni relative alle velocità del miocardio del ventricolo sinistro. Si ottengono così curve simili a quelle del Doppler pulsato, che se ne differenziano in quanto rappresentano le velocità medie delle zone interessate.

- Ritardo setto-parete laterale.¹⁷ Tale indice si ottiene calcolando con il color TDI il ritardo tra il tempo al picco (time-to-peak) della velocità sistolica dei segmenti basali del setto e della parete laterale in proiezione apicale 4 camere. Un ritardo ≥ 60 msec è risultato significativo di reverse remodeling dopo CRT (Fig. 5).

- Valutazione dei quattro segmenti basali ottenuti nelle proiezione apicali 2 e 4 camere. È definita come parametro di dissincronia la massima differenza tra i tempi di picco dei quattro segmenti con un cut-off >65 msec.¹⁸
- Valutazione dei segmenti basali e medi ottenuti dalle proiezioni apicali (in totale 12 segmenti), proposto da Yu et al.¹⁹⁻²² L'indice di dissincronia viene ottenuto dalla deviazione standard (DS) dei 12 tempi al picco: un valore >31 msec è in grado di predire il reverse remodeling.

I punti a favore della metodica color TDI sono soprattutto la possibilità di acquisire contemporaneamente le velocità di due pareti contemporaneamente e quella di elaborare successivamente i dati memorizzati per applicazioni digitali, come TSI (*tissue synchronization imaging*), strain e strain-rate.

Tissue synchronization imaging (TSI)

Il TSI è una nuova metodica derivata del TDI, che consente di misurare automaticamente tutti i tempi al picco delle velocità miocardiche del ventricolo sinistro e li rappresenta con una scala di colori: in verde i tempi al picco <200 msec, in giallo-arancio i tempi al picco tra 200 e 300 msec (definiti ritardi medi), in rosso i tempi al picco >300 msec (ritardi severi).

Come si può facilmente intuire tale metodica con-

sente un'immediata valutazione visiva dei ritardi sistolici regionali. L'intervallo entro il quale viene misurato il tempo al picco delle velocità solitamente va dall'apertura della valvola aortica fino al riempimento rapido ventricolare sinistro (tale intervallo viene ricavato dalle curve Doppler dell'efflusso aortico e mitralico).

La scala di colori può essere utilizzata per valutare una determinata regione dei vari segmenti ventricolari (ci si posiziona sul colore che codifica almeno il 70% di quel segmento) e per ottenere tutti i vari parametri di dissincronia: tempi al picco, massimo ritardo tra due segmenti, deviazione standard della media di tutti i segmenti. Un ritardo tra la contrazione del setto anteriore e della parete laterale >64 msec è predittivo di risposta alla CRT con una specificità del 100% e una sensibilità dell'87%.²³

Yu et al. hanno valutato la DS dei tempi al picco della velocità sistolica dei 12 segmenti miocardici (come nel color TDI), segnalando un cut-off >34,4 msec quale predittore di risposta alla CRT.²²

Strain e strain rate imaging

Sia lo strain sia lo strain-rate sono derivati del TDI. Lo strain rappresenta la deformazione miocardica intesa come variazione percentuale della lunghezza telediastolica iniziale, mentre lo strain rate rappresenta la velocità con cui la deformazione avviene.

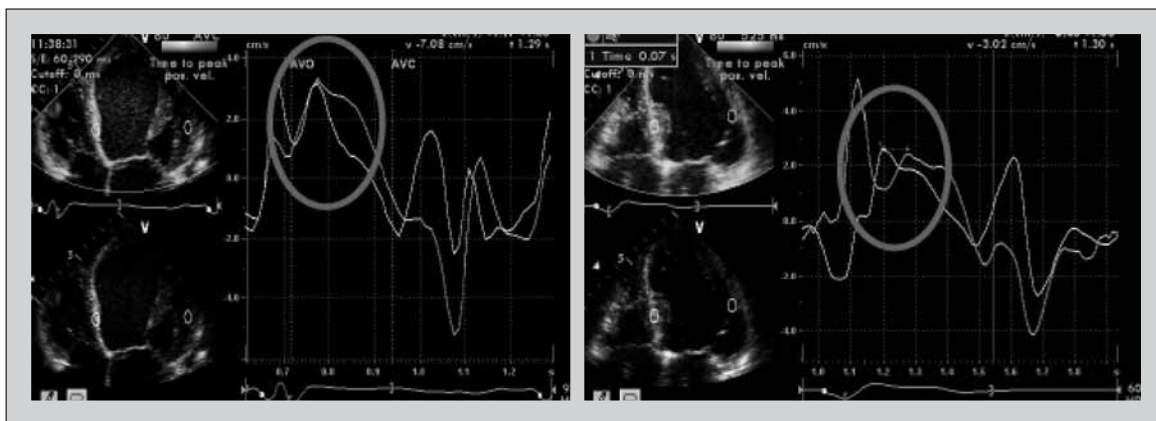


Figura 5. Color TDI a livello del setto basale e della parete laterale basale. A destra, non evidenza di dissincronia intraventricolare; a sinistra, evidenza di dissincronia intraventricolare.

Terapia di resincronizzazione cardiaca:
stato dell'arte sul ruolo dell'ecocardiografia

Lo strain miocardico è stato utilizzato per valutare la dissincronia mediante un parametro definito *time-to-peak strain standard deviation*. Tale parametro si ottiene mediante le curve di strain relative a 12 segmenti miocardici delle tre proiezioni apicali e viene quindi calcolata la deviazione standard della media dei 12 tempi al picco. Un valore >60 msec sembra predire una risposta positiva alla CRT.²⁴ Tuttavia, i dati non sono stati confermati in uno studio di confronto su 55 pazienti con scompenso cardiaco,²⁵ dove al contrario emergeva che il color TDI rimaneva superiore allo strain nel predire la risposta alla CRT. Sogaard et al. hanno dimostrato che il numero di segmenti basali del ventricolo sinistro con contrazione post-sistolica era direttamente correlato con il miglioramento della frazione d'eiezione dopo CRT.²⁶

Alcuni studi sono in corso per validare tale metodica, che sembra molto interessante perché, come detto sopra, analizzando la deformazione e non i picchi di velocità può rappresentare in modo più affidabile quella che è la reale fisiopatologia della contrazione cardiaca, seppur in un muscolo dissincrono.

Ecocardiografia 3D e real-time

I punti di forza della metodica 3D sono dati dalla possibilità di analizzare tutti i segmenti del ventricolo sinistro e dal fatto che la variazione segmentaria tiene conto dei vari elementi della contrazione (radiale, longitudinale e circonferenziale), cosa che non avviene con le metodiche sopra riportate, dove i ritardi elettromeccanici dei vari segmenti sono misurati su immagini raccolte in tempi diversi e quindi corrispondenti a cicli cardiaci diversi. L'acquisizione può essere effettuata anche in modalità TSI con la possibilità di visualizzare in modo tridimensionale l'estensione della dissincronia. La dissincronia è evidenziata graficamente utilizzando le curve volume-tempo dei 16 segmenti di parete (ogni segmento di parete è codificato da un colore diverso). Quindi viene calcolato l'indice di dissincronia sistolica (SDI) derivato dalla deviazione standard della media dei tempi impiegati dai vari segmenti ventricolari a raggiungere il minimo volume sistolico. L'indice viene espresso in valore percentuale rispetto alla durata del ciclo cardiaco. I pazienti che

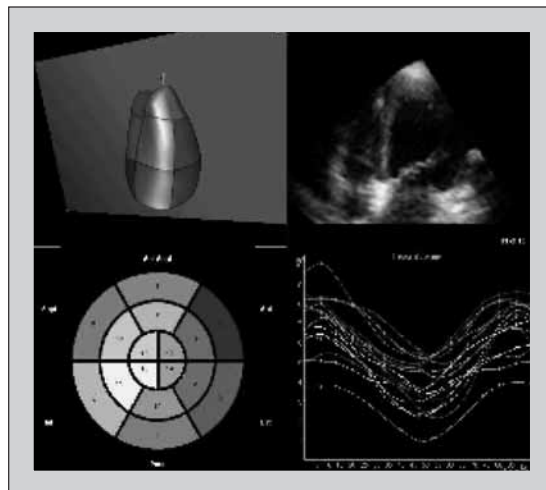


Figura 6. Dissincronia valutata con eco 3D, con calcolo SDI.

beneficiano della CRT hanno mostrato una riduzione del SDI nel tempo.²⁷

Ha lo svantaggio di avere, per ora, una bassa risoluzione temporale, rispetto al TDI; inoltre, per la necessità di dover utilizzare software dedicati, non è accessibile per tutti i laboratori di ecocardiografia. Tuttavia, l'acquisizione dei 16 segmenti è simultanea e con un evidente risparmio di tempo (Fig. 6).

CONCLUSIONI

Numerosi studi hanno documentato la scarsa correlazione esistente tra asincronismo elettrico (durata del QRS) e asincronismo meccanico (valutato mediante ecocardiografia). Vi è accordo in letteratura nel ritenere l'ecocardiografia superiore all'ECG nell'identificare i soggetti che possono trarre beneficio dalla CRT. Tuttavia non si è ancora stabilito quale sia il parametro ecocardiografico ideale per una risposta ottimale alla terapia elettrica dello scompenso cardiaco. Nemmeno lo studio multicentrico PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy), recentemente concluso, che ha preso in esame 426 pazienti candidati a CRT, è riuscito a chiarire le idee. I dati sono stati recentemente illustrati a Vienna,

ed emerge che tutti i parametri ecocardiografici sopra citati contribuiscono a migliorare sensibilità e specificità dei responder a CRT, ma non esiste un parametro che allo stato attuale sia superiore agli altri, e che l'unico criterio rimane per ora la durata del QRS. Sicuramente l'ecocardiografia con le sue nuove applicazioni giocherà un ruolo essenziale nel prossimo futuro, contribuendo a ridurre quella percentuale (20-30%) di non responder, visto anche il notevole impatto che la CRT ha sui costi e sui rischi per il paziente.

BIBLIOGRAFIA

- Cleland JG, Swedberg, et al. The Euroheart failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J* 2003;24:442-463
- Cleland JG, Daubert JC, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549
- Rouleau F, Merhen M, et al. Echocardiographic assessment of the inter-ventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1500-1506
- Abraham WT, Hayes DL, et al. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108:2596-2603
- Lecoq G, Leclercq C, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1094-1100
- Jansen AH, Bracke FA, et al. Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97:552-557
- Jansen AH, Bracke FA, et al. Optimization of pulsed wave tissue Doppler to predict left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:185-191
- Cazeau S, Gras D, et al. Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. *Heart* 2000;84:579-581
- Cazeau S, Bordachar P, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:137-143
- Porciani MC, Dondina C, et al. Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:1108-1110
- Penicka M, Bartunek J, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978-983
- Pitzalis MV, Iacoviello M, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-1622
- Pitzalis MV, Iacoviello M, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:65-69
- Pitzalis MV, Iacoviello M, et al. Echocardiographic left ventricular asynchrony predicts long-term benefit of resynchronization therapy. *Circulation* 2003;108:IV-347
- Marcus GM, Rose E, et al. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2208-2214
- Ansalone G, Giannantonio P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:489-499
- Bax JJ, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238-1240
- Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-1840
- Yu CM, Fung JW, et al. Tissue Doppler imaging in superior to strane rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73
- Yu CM, Fung WH, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:684-688
- Yu CM, Zhang Q, et al. A novel tool assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:677-684
- Yu CM, Chau E, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-445
- Gorcsan J, Kanzaki H, et al. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1178-1181
- Mele D, Pasanisi G, Capasso F, et al. Left intraventricular myocardial deformation dyssynchrony identifies responders to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:1070-1078
- Yu CM, Zhang Q, et al. Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2006;92:1452-1456
- Sogaard P, Egeblad H, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723-730
- S. Kapetanakis. MBBS real-time three-dimensional echocardiography. A novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005;112:992-1000

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Gianluca Alunni
S.C. Cardiologia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera
San Giovanni Battista - Molinette
Corso Bramante, 88
10126 Torino
Tel.: 011-6335564
Fax: 011-6335565
E-mail: galunni@molinette.piemonte.it

MANAGEMENT

Difficoltà nell'applicazione delle linee guida: alcune riflessioni

A. Ferrero, M.T. Spinnler

*S.C. Cardiologia, Ospedale Santa Croce,
Moncalieri, Torino*

Abstract

Negli ultimi decenni si sono diffuse centinaia di linee guida riguardanti moltissime patologie e condizioni cliniche. A fronte di questa proliferazione si registrano tuttavia molte difficoltà nell'applicare questo tipo di raccomandazioni nella pratica clinica quotidiana.

Vengono qui discusse alcune ragioni di tipo culturale, psicologico, sociale, economico e scientifico che possono contribuire al fenomeno in oggetto.

Parole chiave: Linee guida; Pratica clinica quotidiana

In the last decades hundreds of guidelines appeared on the medical scene, regarding many clinical conditions. Nevertheless there are many difficulties to enforce guidelines in the real life.

We discuss some of cultural, psychological, social, economical and scientific reasons of this problem.

Key words: Guidelines; Real life

La pratica medica in era pre-scientifica era basata sull'applicazione di procedure adottate in assenza di qualsiasi dimostrazione di efficacia. Nel Medioevo la cura della peste nera prevedeva, per esempio, l'utilizzo di trito di vipera, corno di cervo e salassi, e si potrebbero fare molti altri esempi di trattamenti tanto fantasiosi quanto inutili. La moderna medicina scientifica si differenzia dai metodi empirici del passato, come dalle pratiche pseudoscientifiche del presente, perché le tecniche diagnostiche e terapeutiche sono passate al vaglio di studi realizzati con l'obiettivo di dimostrare in modo inequivocabile i rischi e benefici. Tuttavia, la semplice dimostrazione scientifica relativa all'efficacia di una procedura medica non sempre si è accompagnata a una sollecita applicazione nella pratica quotidiana. La necessità di applicare in modo rigoroso e organico l'evidenza delle prove scientifiche, in modo da ridurre al minimo la cosiddetta "medicina d'opinione", ha portato da anni alla stesura di indi-

cazioni e raccomandazioni sistematiche, dette linee guida (LG).

Anche l'utilizzo di queste indicazioni incontra però molte difficoltà e sono numerose le pubblicazioni, disponibili in letteratura, che dimostrano l'aderenza per lo meno incompleta, alle indicazioni delle LG in Medicina.¹⁻³ La Cardiologia non fa eccezione, sia per gli aspetti diagnostico-terapeutici in fase acuta, sia in prevenzione primaria o secondaria.^{4,5} Le ragioni di questo fenomeno sono molteplici e di non facile identificazione. Infatti, la pubblicistica e la rete abbondano di articoli ove si cerca soprattutto di individuare i sistemi migliori per "implementare" le LG, lasciando spesso in ombra le ragioni per cui questa diffusione è così difficoltosa.

La comprensione delle complesse ragioni di tipo culturale, psicologico, economico, sociale e scientifico che sono alla base di questo fenomeno richiede studi specifici approfonditi.

Vogliamo, tuttavia, proporre alcune riflessioni, focalizzando l'attenzione su determinati aspetti e sui relativi dati disponibili in letteratura. Abbiamo riunito gli ostacoli all'applicazione delle LG in tre gruppi che potremmo definire di tipo "umano", "sociale" e "scientifico".

Tra gli ostacoli di tipo **umano** possiamo distinguere:

1) **limiti dovuti al medico:** riferibili a situazioni di insicurezza, come la richiesta di accertamenti inutili o inappropriati a scopo cautelare o, al contrario, di eccesso di sicurezza più tipico dei superspecialisti (utilizzo off label di farmaci o device).⁶

L'influenza di colleghi anziani, o comunque ritenuti autorevoli, può inoltre determinare una sorta di condizionamento ambientale tale per cui una data procedura, non indicata, viene eseguita e accettata "per abitudine". Non va dimenticato l'interesse privato che può indurre il ricorso a procedimenti non strettamente raccomandati per motivi personali di tipo professionale, scientifico e, talvolta, anche economico.⁷

Un ulteriore aspetto, inizialmente studiato in ambito finanziario, ma divenuto recentemente oggetto di studi dedicati all'ambito medico è quello delle violazioni dei principi di scelta razionale, ai quali tutti noi siamo più meno soggetti, a causa della fallacia dei percorsi cognitivi utilizzati per scegliere ed elaborare le informazioni utili per una certa decisione.⁸ È infatti dimostrato come ognuno di noi, posto di fronte a una scelta tra due o più opzioni, possa, pur al meglio delle conoscenze scientifiche e statistiche, optare in modo non coerente o addirittura scorretto, a causa di fattori confondenti che funzionano da vere e proprie "illusioni ottiche mentali".⁹

Gli esempi che seguono sono tratti da un testo molto interessante intitolato "Decisioni Mediche", nel quale viene descritta una serie di esperimenti cui sono stati sottoposti medici, infermieri, laboratoristi e altri operatori sanitari, con esiti sorprendenti.

Immaginiamo di disporre di un test che predice il sesso del nascituro con un'attendibilità del 90% in caso di sesso maschile e del 70% in caso di sesso femminile. Due nostre pazienti si presentano a noi: la signora A con diagnosi "maschio" e la signora B con diagnosi

"femmina". Quale delle due ha la maggiore probabilità di avere effettivamente in grembo il bebé con il sesso previsto dal test? La maggior parte degli intervistati tende ad attribuire la maggiore probabilità alla signora A (cioè alla diagnosi "maschio"). In realtà su 100 donne con un bimbo maschio si avranno 90 diagnosi esatte (90 "maschio vero") e solo 10 diagnosi errate di "femmina", mentre su 100 donne con una femmina in arrivo si avranno 70 diagnosi giuste di "femmina" e 30 diagnosi errate di "maschio".

Quindi avremo in tutto 120 diagnosi di "maschio" di cui 30 (1 su 4) sbagliate e 80 diagnosi di "femmina" di cui 10 sbagliate (1 su 8). La maggiore attendibilità della diagnosi "maschio" rende infatti meno probabile che ci siano sorprese per le donne in attesa di una femmina, anche se a prima vista non sembra proprio così.¹⁰

Passando a un caso reale, la specificità e la sensibilità del test HIV sono del 99,9% circa: se un soggetto non a rischio risulta positivo al test qual è la probabilità che sia effettivamente ammalato? La risposta fornita dagli addetti ai lavori intervistati dagli autori è stata sempre superiore al 90%. In realtà, essendo la prevalenza della malattia in questa fascia di popolazione pari a circa 1 su 10.000, il numero dei possibili falsi positivi è molto alto (1 ogni 1000), al punto da aversi 11 risultati positivi su 10.000, di cui soltanto 1 vero; la probabilità vera è quindi del 10%.¹¹

Questi due esempi mostrano come si possa essere fuorviati nel giudizio pur disponendo di dati precisi e come si possa, di conseguenza, agire in modo non appropriato;

2) **limiti dovuti al paziente:** lo stesso tipo di errore di valutazione, forse in misura anche maggiore, può essere commesso dal paziente.

È ben noto come l'adesione dei pazienti alle prescrizioni diagnostiche o terapeutiche sia lontana dall'essere ottimale. La compliance alla terapia è infatti minore per condizioni patologiche paucisintomatiche (ipertensione, diabete)¹² o in condizioni di prevenzione primaria rispetto ai pazienti che, avendo già subito un evento cardiovascolare, sono evidentemente più motivati nel seguire le prescrizioni.^{13,14} All'opposto, spesso i pazienti o i loro congiunti possono esercitare pres-

sioni per ottenere prestazioni sanitarie non necessarie. A questo proposito ricordiamo un articolo del New York Times (2/1/2007), ove si riferiva come negli USA circa il 50% delle donne isterectomizzate continuasse a sottoporsi al PAP test.

L'atteggiamento irrazionale dell'utente, spesso fomentato da un'informazione sanitaria ormai tanto diffusa quanto approssimativa, ci porta alla seconda categoria di ostacoli, definibili di tipo **sociale**:

1) **pressione mediatica**: è noto che l'informazione giornalistica avviene in un clima di forte concorrenza, in cui la necessità commerciale di essere letti o ascoltati male si accorda con un'esposizione equilibrata dei fatti.

Anzi, l'esigenza di "vendere meglio" il proprio servizio richiede che il "fatto" sia trasformato in una "notizia", operazione che avviene secondo canoni ben definiti e descritti.¹⁵ La notizia in ambito sanitario è certamente fra quelle più appetibili e se vi sono numeri da dare, vittime da compiangere e possibilmente colpevoli da individuare lo scoop è assicurato. Ricordiamo come esempio il caso della SARS, patologia che poteva rappresentare un pericolo effettivo, a differenza di altre paventate epidemie, ma che di fatto, nei Paesi occidentali, ha avuto un tasso di letalità inferiore a quello dovuto alle folgorazioni da fulmine.¹⁶

Le possibili ricadute in termini di mancata adesione alle LG secondarie a questo tipo di influenza mediatica appaiono evidenti nel "caso cerivastatina", molecola responsabile secondo i dati della letteratura di 3,16 decessi per milione di prescrizioni nel mondo.¹⁷ Considerate le percentuali di rhabdmiolisi fatale notevolmente più basse conseguenti all'uso delle altre statine, il ritiro della cerivastatina può essere considerato appropriato, ma non si può giustificare l'irrazionale "chiasso" dell'epoca, che ha avuto come effetto l'abbandono da parte di molti pazienti di terapie necessarie, giustappunto indicate dalle LG;

2) **limiti di tipo strutturale o organizzativo**: spesso è difficile se non impossibile aderire alle LG per mancata disponibilità di dispositivi diagnostici, principi terapeutici, risorse umane e limitazioni logistiche.

Valgano come esempio le difficoltà che si incontrano,

nella vita reale, per trasferire nei tempi previsti dalle LG un paziente con infarto miocardico acuto da un ospedale "spoke" a un centro "hub". Esistono inoltre importanti limitazioni di tipo burocratico ed economico: da alcuni anni infatti si è affiancato all'usuale concetto di appropriatezza clinica il principio di appropriatezza economica, il quale, almeno in teoria, non dovrebbe togliere nulla al primo, ma che di fatto non nasce da un'esigenza di efficacia medica bensì da necessità di contenimento della spesa estranee all'atto sanitario in sé (e talvolta addirittura in contrasto).

Consideriamo infine che le LG si basano sui risultati dei trial clinici i quali non sono esenti da difetti:

1) **limiti dei trial**: le possibilità di confondimento nell'interpretazione dei risultati dei trial sono molte ed esulano da questa breve trattazione.

È noto come la popolazione degli studi clinici sia selezionata e possa per questo differire sensibilmente da quella reale; è infatti dimostrato come negli studi clinici venga arruolata una minoranza dei pazienti effettivamente arruolabili secondo i criteri di inserimento. Ai non arruolati si aggiungono i drop out e i pazienti esclusi per criterio. A fronte di questo esiste però la tendenza ad applicare i risultati alla popolazione generale;¹⁸

2) **limiti delle LG**: la stesura di una LG richiede tempo ed è quindi possibile che alla sua uscita risulti almeno in parte superata; spesso inoltre le LG sono piuttosto articolate e complesse, proprio nel tentativo di comprendere tutte le possibili variabili della multiforme realtà clinica.

Questo pone sovente problemi di interpretazione, apprendimento, memorizzazione e, naturalmente di applicazione. Esistono inoltre più LG applicabili allo stesso paziente da punti di vista diversi (ad es., prevenzione/ipertensione), con risultati talvolta sensibilmente diversi.¹⁹ Le LG, infine, sono sempre riferite a una sola patologia (o categoria di patologie di competenza) e non si tiene conto delle probabili comorbidità che impongono, inevitabilmente, l'applicazione di altri provvedimenti e raccomandazioni con effetti talora paradossali.²⁰

Il Programma Nazionale Linee Guida dell'Istituto

Superiore di Sanità (una sorta di LG per fare le LG) definisce i criteri per la stesura di LG chiare, coerenti e applicabili, sulla base dei dati disponibili in letteratura,²¹ proprio nel tentativo di ovviare almeno parzialmente ai notevoli problemi legati alla realizzazione e all'utilizzo delle LG.

Le difficoltà nell'applicazione quotidiana delle LG nascono quindi, almeno in parte, da limiti di tipo culturale e cognitivo del medico, ma accanto a questi aspetti, sui quali ognuno di noi è tenuto a riflettere, esistono altre motivazioni che non dipendono dal singolo operatore sanitario.

Le LG, in ogni caso, sono schemi applicabili a un paziente medio e ideale. Sta a noi domandarci per quante e per quali caratteristiche il nostro paziente reale assomigli a questo paziente ideale.²² Per questa ragione le LG non sono e non dovrebbero mai essere un codice applicato indistintamente a ogni paziente,²³ e quindi non devono essere un'arma impropria in mano a periti, legali, amministratori, burocrati e industria.

BIBLIOGRAFIA

1. Davis DA, Thomson MA, Oxman AW, Haines RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical strategies. *JAMA* 1995;274:700-705
2. Penna A, Labate C, D'Alfonso A, et al. Utilità e limiti delle linee guida: il progetto TRiPPS2 in quattro ospedali del Piemonte. *QA* 2004;3:190-201
3. Lionetto R, Mazzotta G. Le linee guida: alcune considerazioni su uno degli strumenti culturali su cui si potrebbe fondare la svolta del Sistema Sanitario Nazionale. *Ital Heart J Suppl* 2000;1(5):617-631
4. Casella G, Greco C, Maggioni AP, Di Pasquale G. La prevenzione secondaria delle sindromi coronariche acute: stiamo disattendendo le linee guida? *G Ital Cardiol* 2006;7(3):176-185
5. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines, a comparison of EUROASPIRE I and II nine countries. *Lancet* 2001;357:995-1001
6. Grilli R. La promozione dell'uso delle linee guida nelle aziende sanitarie. *ASI Agenzia Sanitaria Italiana* 1997;29:35-38
7. Faergeman O. Challenges to best practice: why are guide-lines not implemented? *Eur Heart J* 1999;(Suppl J):J12-J17
8. Tversky A, Kahneman D. The framing of decision and the psychology of choice. *Science* 1981;211:435-438
9. Motterlini M, Crupi V. *Decisioni mediche*. Raffaello Cortina Editore, Torino, 2005
10. Dawes RM. *Everyday irrationality*. Westview, Boulder, 2001
11. Gigerenzer G, Hoffrage U, Ebert A. AIDS counselling for low risk client. *AIDS Care* 1998;10:197-211
12. Rudd P. Compliance with antihypertensive therapy: raising the bar of expectations. *Am J Managed Care* 1998;4(7):957-966
13. Jackevicius CA, et al. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462-467
14. Benner JS, et al. Long term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-461
15. Carra L, Agenzia di Giornalismo Scientifico Zadig. Media e salute: il veleno di un'informazione di parte e i possibili antidoti. Atti del convegno *L'informazione e la comunicazione come terapia: sanità e sociale a confronto*. <http://www.dors.it/pag.php?idcm=1995>
16. Diano PG. Grandi scoperte in Medicina? *BOLD/AD*, Milano, 16-17
17. Ballantyne CM, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553-564
18. Bobbio M. *Trial clinici. Come interpretare e applicare i risultati di una ricerca scientifica*. Centro Scientifico Editore, Torino, 2000
19. Ferrero A, Spinnler MT. Una storia semplice: studi clinici e carte del rischio come fattori di rischio. *Cardiologia Ambulatoriale* 2006;1:44-48
20. Boyd CM, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid disease. Implication for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-724
21. Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines. A simple, pragmatic strategy for guideline development. *BMJ* 1998;317:427-428
22. Haynes A, Donald A. Getting research findings into practice. Making better use of research findings. *BMJ* 1998;317:72-75
23. Willerson JT. One size does not fit all. *Circulation* 2003;107:2543-2544

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

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

ARTICOLI ORIGINALI

Coronaropatia e gravidanza

P. Presbitero, V. Lisignoli

*Unità Operativa di Emodinamica e Cardiologia Interventistica,
Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano*

Abstract

L'infarto miocardico acuto (IMA) in corso di gravidanza è un evento raro, con un'incidenza pari a 3-10 casi per 100.000 gravidanze. Tale dato è destinato ad aumentare, soprattutto nei Paesi occidentali, per l'aumento dell'età materna e del fumo di sigaretta tra le donne. I meccanismi patogenetici dell'IMA durante la gravidanza sono principalmente la malattia aterosclerotica (43%), la dissezione coronarica (16%), la trombosi e lo spasmo coronarico. L'IMA si verifica più frequentemente durante il terzo trimestre, nel peripartum e nel post-partum. La mortalità materna e fetale negli ultimi anni si è notevolmente ridotta, soprattutto grazie a una diagnosi e a un trattamento precoci mediante angioplastica coronarica. Il trattamento trombolitico è possibile in corso di gravidanza, pur non essendo esente da rischi, anche se tuttavia la coronarografia rappresenta l'approccio iniziale alla paziente gravida con IMA consentendo una diagnosi corretta e permettendo, mediante l'angioplastica coronarica, un rapido trattamento a fronte di un basso rischio radiante fetale e di ottimi risultati a medio e lungo termine.

Parole chiave: Infarto miocardico acuto; Gravidanza

Acute myocardial infarction (AMI) during pregnancy rarely occurs and has been estimated in 3-10 cases per 100.000 pregnancies. It increased in the last few decades particularly in the west countries because of late maternal age and increased smoking habit among women. The pathogenesis of the AMI during pregnancy are coronary atherosclerosis (43%), coronary dissection (16%), thrombosis and coronary spasm. AMI occurs most frequently during last trimester, peripartum and post-partum period. Maternal and foetal mortality in the last few years decreased mainly because of early diagnosis and percutaneous transluminal coronary angioplasty. Thrombolytic treatment is possible carrying however small but definitive risk; coronary angiogram represents the best approach to the pregnant woman with AMI, allowing correct diagnosis and prompt treatment with small radiation foetal risk and excellent outcome.

Key words: Acute myocardial infarction; Pregnancy

L'infarto miocardico acuto (IMA) in corso di gravidanza è un evento raro, con un'incidenza riportata dai 3 ai 10 casi per 100.000 gravidanze.¹ La sua frequenza è andata aumentando negli anni, verosimilmente legata al fatto che, negli ultimi due decenni, le donne che partoriscono con un'età tra i 40 e i 45 anni sono più che raddoppiate e il fumo di sigaretta tra le donne è nettamente aumentato. Altre modificazioni dello stile di vita nei Paesi occidentali sono lo stress e l'utilizzo di droghe simpaticomimetiche quali la cocaina. I fattori di rischio per IMA nelle giovani donne generalmente includono: storia familiare di malattia coronarica, ipercolesterolemia familiare, bassi livelli di HDL e alti livelli di LDL o entrambi, diabete mellito,

fumo di sigaretta e uso di contraccettivi orali. I fattori di rischio delle donne gravide sono, in ordine di importanza, ipertensione (25% dei casi), fumo di sigaretta (20% dei casi), diabete mellito (3-5% dei casi) e trombofilia. Anche le complicanze ostetriche, quale la pre-eclampsia, sono fattori di rischio per IMA durante la gravidanza.²

Il periodo in cui più facilmente si manifesta l'IMA è nel corso del terzo trimestre (38%), nel periodo peripartale (21%) o nelle prime 6 settimane successive al parto (41%).² Inoltre è stata documentata un'incidenza più alta nelle multipare e nelle gravidanze multigestive. La sede più frequentemente infartuata è rappresentata dalla parete anteriore (occlusione dell'ar-

teria coronarica discendente anteriore). La mortalità materna una volta era riportata molto alta, intorno al 20%; attualmente le serie più recenti riportano valori di mortalità materna che variano dal 5,1% al 7,3%,¹ verosimilmente dovuti alla migliore e più precoce identificazione dei casi e a un immediato trattamento anche mediante angioplastica coronarica. La mortalità fetale varia dal 13% al 17%² ed è anch'essa migliorata nel corso degli ultimi anni, in gran parte grazie alla diminuzione della mortalità materna.

I meccanismi principali alla base dell'occlusione coronarica sono: dissezione coronarica, malattia aterosclerotica, trombosi e spasmo coronarico. Una causa aggiuntiva può essere rappresentata dall'embolia paradossa in pazienti con forame ovale pervio (infatti come è ben noto durante la gravidanza il rischio di trombosi venosa è incrementato di quattro volte rispetto alla popolazione generale).³

Secondo un'ampia revisione della letteratura sull'argomento, l'evidenza di malattia coronarica aterosclerotica con o senza trombosi associata è presente nel 35-43%, trombosi senza apparente malattia nel 21%, dissezione spontanea nel 16%, mentre le coronarie appaiono angiograficamente normali nel 29% dei casi studiati.⁴ Sono stati descritti numerosi casi di dissezione coronarica spontanea durante la gravidanza e il puerperio; più dei due terzi dei casi avvengono durante il parto o nel post-parto, solitamente entro 2 settimane dal parto stesso. Inoltre anche la multiparità e l'età avanzata sono correlate a un'incidenza maggiore di dissezione coronarica spontanea. Le alterazioni della parete vascolare sotto il controllo ormonale (proliferazione delle cellule muscolari lisce, sintesi di collagene, alterazioni delle proteine e dei mucopolisaccaridi contenuti nella media) sono alla base della patogenesi della dissezione aortica e di quella coronarica.⁵ L'ipertensione, attraverso lo stress emodinamico, può danneggiare la parete vasale già indebolita e contribuire alla dissezione.

L'incremento del rischio trombotico durante la gravidanza è dovuto a profonde alterazioni del sistema emocoagulativo e fibrinolitico. Infatti, durante il periodo gestazionale c'è un aumento nella sintesi di molti fattori procoagulanti, quali il fattore di von Willebrand,

il fattore VIII, il fattore V e il fibrinogeno, che provocano un aumento della resistenza nei confronti di anticoagulanti endogeni (resistenza acquisita verso la proteina C attivata, riduzione dei livelli ematici di proteina S, co-fattore della proteina C). Inoltre, si ha una riduzione dell'efficacia del sistema fibrinolitico attraverso l'incremento degli inibitori 1 e 2 del fattore attivante del plasminogeno, l'ultimo dei quali è sintetizzato dalla placenta. Questi cambiamenti all'interno del sistema emo-coagulativo non sono altro che la risposta normale dell'organismo alla preparazione fisiologica al parto.

L'ipercoagulabilità è ulteriormente aumentata durante il parto e il post-partum al momento della separazione della placenta, che è la maggior sorgente di inibitori del fattore tissutale del plasminogeno (t-PA).

Il vasospasmo è stato riportato come una possibile, anche se più rara, causa di infarto durante la gravidanza. Le possibili cause sono un'aumentata reattività vascolare all'angiotensina II e alla norepinefrina e una disfunzione endoteliale soprattutto negli stati di pre-eclampsia o ipertensione indotta dalla gravidanza. Altre cause di spasmo coronarico nell'immediato post-partum possono essere il rilascio di renina dal corion transitoriamente ischemico o l'uso di derivati ergotamici per controllare il sanguinamento post-partum.⁶

La coronarografia rappresenta l'approccio iniziale nelle pazienti con IMA, essendo in mani esperte una procedura minimamente invasiva e permettendo una diagnosi corretta, associata a risultati eccellenti acuti e a lungo termine. La diagnosi differenziale che può essere fatta con la coronarografia tra dissezione spontanea, placca aterosclerotica e spasmo coronarico è essenziale per determinare la strategia terapeutica.

L'angioplastica coronarica primaria costituisce oggi il trattamento di scelta in tutti i casi di occlusione coronarica acuta durante la gravidanza. La somministrazione di eparina e aspirina è fondamentale durante la procedura, tenendo anche conto che l'eparina non attraversa la parete placentare e non è quindi teratogena. In caso di trombosi coronarica massiva l'uso di farmaci trombolitici intracoronarici o di inibitori IIb/IIIa può essere contemplato, anche se i dati in letteratura a nostra disposizione sono pochi. L'angioplastica coro-

narica transluminale per via percutanea e l'impianto di stent sono la terapia di scelta in caso di dissezione di un singolo vaso coronarico o di coronaropatia aterosclerotica stenosante.

In caso di dissezione della discendente anteriore o di coinvolgimento multivasale, può essere considerato l'intervento di bypass aorto-coronarico, anche se l'impianto di stent multipli può essere praticato senza alcuna controindicazione.

Il fattore più importante in una giovane donna in gravidanza con IMA è la rapidità di intervento: l'accesso immediato a un laboratorio di cardiologia interventistica è fondamentale per evitare un danno miocardico irreversibile e preservare la funzionalità miocardica. Il cateterismo cardiaco nelle pazienti in gravidanza comporta ovviamente l'esposizione del feto a radiazioni ionizzanti. Gli effetti delle radiazioni dipendono innanzitutto dalla dose radiante erogata e dall'epoca gestazionale della madre. La dose massima consentita di radiazioni a cui una donna gravida può essere sottoposta è 0-5 rad, anche se alcuni autori hanno suggerito che fino a una dose di 10 rad non ci sono rischi per il feto. Se la dose supera i 25 rad il rischio di eventi avversi per il feto è molto alto, per cui l'interruzione della gravidanza può essere consigliata.

L'effetto delle radiazioni in una donna in gravidanza può essere classificato in tre fasi in base all'età gestazionale. L'esposizione alle radiazioni durante la fase di pre-impianto dell'ovulo fecondato (0-9° giorno) provoca nella maggior parte dei casi la morte dell'embrione più che anomalie congenite. L'incidenza di morte dell'embrione varia approssimativamente dal 25% al 50% nelle prime due settimane di gestazione. Durante il periodo dell'organogenesi (dal 9° al 42° giorno) le radiazioni causano severe anomalie strutturali. Durante il secondo e terzo trimestre, i rischi correlati all'esposizione radiante comprendono l'insorgenza di leucemia durante l'infanzia e altre patologie tumorali, per esposizioni dirette di 50-200 rad. Sebbene la maggior parte degli organi si sviluppino tra la 9ª e la 12ª settimana, lo sviluppo cerebrale continua e questo lo rende maggiormente sensibile alle radiazioni per tutta la durata della gravidanza. In

alcuni casi è stata documentata una correlazione tra esposizione a radiazioni ionizzanti e ritardo mentale e microcefalia.

Il cateterismo cardiaco causa l'esposizione a una dose media di radiazioni a livello cutaneo di circa 47 rad, a una dose media toracica di 0-5 rad e di 0-15 rad a livello dell'addome se non protetto. Quando esiste un'esposizione diretta alle radiazioni della pelvi di una donna gravida, meno del 20% della dose totale raggiunge il feto, grazie all'attenuazione dei tessuti circostanti.⁷

Durante il cateterismo cardiaco di una donna in gravidanza bisogna adottare alcune precauzioni, in modo tale da minimizzare il rischio fetale. L'utero materno dovrebbe essere schermato con una protezione piombata che circonda tutto l'addome, dal diaframma alla sinfisi pubica.

L'approccio brachiale è preferito per minimizzare l'esposizione radiante dell'addome durante il posizionamento dei cateteri. Il tempo di fluoroscopia deve essere ridotto al minimo indispensabile. Se possibile, la procedura dovrebbe essere rimandata successivamente al periodo di maggiore organogenesi (oltre la 12ª settimana). Il rischio fetale di ipotiroidismo per l'utilizzo di mezzo di contrasto iodato compare dopo la 25ª settimana, quando la tiroide comincia a essere funzionalmente attiva e, quindi, il mezzo di contrasto da usare deve essere ridotto al minimo.

Le modalità del parto dipendono dal recupero funzionale del miocardio: se la frazione d'eiezione ventricolare sinistra è >40-45% può avvenire per via naturale. Se questa è invece bassa, deve essere programmato un taglio cesareo.

In conclusione, sebbene l'infarto miocardico acuto in gravidanza e nel puerperio sia un evento molto raro, conferisce un alto rischio di mortalità e morbidità sia per la madre sia per il feto. I fattori predisponenti sono l'età, l'ipertensione, il fumo, il diabete mellito, la trombofilia e le complicanze ostetriche. Grande attenzione dev'essere posta nella prevenzione controllando i fattori di rischio, soprattutto nelle donne con età superiore ai 40 anni e multipare. La diagnosi precoce è essenziale per poter individuare la patogenesi dell'infarto e trattarlo in maniera adeguata.

BIBLIOGRAFIA

1. James AH, Jamison MG, Biswas MS, et al. Acute myocardial infarction in pregnancy. A United States population-based study. *Circulation* 2006;113:1564-1571
2. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2005;105:480-484
3. Agostoni P, Gasparini G, Destro G. Acute myocardial infarction probably caused by paradoxical embolus in a pregnant woman. *Heart* 2004;90:e12
4. Politi A, Mameli S, Acquati F, et al. Infarto miocardico acuto durante travaglio di parto: descrizione di un caso e revisione della letteratura. *Ital Heart J Suppl* 2001;2(7):795-798
5. Aliyary S, Mariani M, Verhorst PMJ, et al. Staged Therapeutic approach in spontaneous coronary dissection. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1879-1881
6. Iadanza A, Del Pasqua A, Barbati R, et al. Acute ST elevation myocardial infarction in pregnancy due to coronary vasospasm: a case report and review of literature. *Internat J Cardiol* 2007;115:81-85
7. Presbitero P, Prever SB, Brusca A. Interventional cardiology in pregnancy. *Eur Heart J* 1996;17:182-188

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Patrizia Presbitero
Unità Operativa di Emodinamica
e Cardiologia Interventistica
Istituto Clinico Humanitas Mirasole Spa
Via Manzoni, 56
20089 Rozzano (MI)
Tel.: +39-(0)2.8224.3601/02.8224.4619
Fax: +39-(0)2.8224.3690
E-mail: patrizia.presbitero@humanitas.it

CASI CLINICI

La disfunzione ventricolare sinistra nella stenosi valvolare aortica severa: descrizione di un caso clinico

K. Savino*, C. Bartolini*, V. Giglio*, E. Grikstaite*, M. Sardone**, G. Ambrosio*

*Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università e Azienda Ospedaliera di Perugia.

**U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Perugia

Abstract

La stenosi valvolare aortica è una patologia di frequente riscontro soprattutto nella popolazione anziana. L'ecocardiografia è tecnica diagnostica utile per la diagnosi e il follow-up dei pazienti che ne sono affetti. La sintomatologia clinica e la valutazione anatomica e funzionale concorrono al corretto decision-making chirurgico di questa valvulopatia. Esiste tuttavia un gruppo di pazienti che arrivano all'attenzione del cardiologo con stenosi valvolare aortica e disfunzione ventricolare sinistra. In questi casi l'associazione dell'ecostress con dobutamina consente di stratificare quel sottogruppo di pazienti che si gioveranno dell'intervento di sostituzione valvolare. Nel presente case report gli autori descrivono il caso clinico di un soggetto con stenosi valvolare aortica severa e grave disfunzione ventricolare sinistra.

Parole chiave: Stenosi aortica; Disfunzione ventricolare sinistra; Ecostress; Dobutamina

Aortic stenosis is a common disease, especially among older people. Ecocardiography is a useful diagnostic and follow-up tool for affected patients. Clinical symptoms and an anatomical and functional assessment concur in taking the most appropriate surgical decision for this valvular disease. However, there is a group of patients who present to the cardiologist with aortic stenosis and left ventricular dysfunction. In such cases, the dobutamine echo stress test allows for the stratification of a subgroup of patients who will benefit from valvular substitution. In this case report, the authors describe a patient with severe aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction.

Key words: Aortic stenosis; Left ventricular dysfunction; Eco-stress; Dobutamine

INTRODUZIONE

La stenosi valvolare aortica (SA) è attualmente la valvulopatia più frequente nel mondo occidentale, e l'ecocardiografia è l'indagine strumentale più utilizzata per la diagnosi e il follow-up dei pazienti che ne sono affetti.¹ Grazie alla metodica ultrasonografica sono sempre più frequenti il suo riconoscimento precoce e l'indirizzo all'intervento chirurgico al momento dell'insorgenza dei sintomi o quando la SA diventa serrata (area valvolare $<0,7 \text{ cm}^2$), con estese calcificazioni valvolari e rapido incremento del gradiente transvalvolare ($0,3 \text{ m/s/anno}$).^{1,2}

Esiste, tuttavia, un sottogruppo di pazienti con SA

sintomatica che arrivano all'osservazione del cardiologo con basso gradiente pressorio e disfunzione ventricolare sinistra. La definizione di SA con basso gradiente e ridotta gittata cardiaca è data da una frazione di eiezione (FE) depressa associata a un gradiente medio $<30 \text{ mmHg}$ e a un'area valvolare $<1,0 \text{ cm}^2$.¹ In questi soggetti, il problema fondamentale è stabilire se ci si trovi di fronte a una SA severa ("vera" o "fissa") in cui la disfunzione ventricolare è secondaria all'elevato postcarico, oppure se la disfunzione miocardica sia primitiva (da cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, ecc.) e la ridotta gittata cardiaca impedisca una normale apertura valvolare, facendo apparire severamente stenotica una valvola che in realtà è solo moderatamente

stenotica ("pseudostenosi" o "stenosi aortica relativa"). Il ruolo dell'ecocardiografia è importante sia per verificare l'entità della stenosi sia per valutare la presenza di riserva contrattile ventricolare.

Il calcolo ecocardiografico dell'area valvolare aortica (AVA) ha un ruolo centrale, tuttavia in alcuni casi non è possibile determinarlo in modo accurato, soprattutto in presenza di grossolane calcificazioni dell'apparato valvolare aortico o per difficoltà di allineamento del volume campione nel cono di efflusso ventricolare sinistro. In questi pazienti sono di aiuto tre indici corretti per la funzione e la pressione ventricolare sinistra: l'ejection fraction velocity ratio (EFVR), il fractional shortening velocity ratio (FSVR) e il percent stroke work loss (PSWL).³ Questi parametri hanno dimostrato una buona correlazione con l'AVA severa e i valori di cut-off sono i seguenti: EFVR $\leq 0,80$, FSVR $\leq 0,50$ e PSWL $\geq 23\%$.^{3,4}

Le recenti linee guida dell'ACC/AHA¹ per la gestione delle valvulopatie raccomandano l'utilizzo dell'ecostress con dobutamina sia per distinguere i pazienti con SA fissa da quelli con pseudo-SA (attraverso le modificazioni del gradiente pressorio e dell'AVA), sia per valutare la presenza di riserva contrattile (definita come incremento della FE $\geq 30\%$ o aumento dello stroke volume $\geq 20\%$). In alternativa alla dobutamina può essere utilizzato anche un test farmacologico con un vasodilatatore periferico come il nitroprussiato di sodio.

Nei pazienti con SA severa, basso gradiente e ridotta funzione ventricolare sinistra l'ecostress con dobutamina può definire tre possibili risposte:⁵⁻⁷

- La **stenosi aortica "fissa"**: in questi casi durante l'esame si verifica un aumento del gradiente pressorio e dello stroke volume, senza modificazioni dell'AVA. Questo gruppo di soggetti ha degli eccellenti risultati in seguito alla sostituzione valvolare aortica e una bassa mortalità operatoria.⁸⁻¹¹ In tali individui la sintomatologia e la FE del ventricolo sinistro migliorano con il trattamento chirurgico, poiché l'intervento elimina l'aumento cronico del post-carico, e inoltre la presenza di riserva contrattile è associata a un buon recupero funzionale postoperatorio.
- La **"pseudostenosi" o "stenosi aortica relativa"**: durante stress si verifica un incremento dello stroke volume e dell'area valvolare (generalmente $>0,3 \text{ cm}^2$ o area finale $>1,0 \text{ cm}^2$) senza aumento del gradiente pressorio. In questi soggetti il meccanismo prevalente della disfunzione ventricolare è la cardiomiopatia in sé e il trattamento ottimale rimane quello farmacologico.^{12,13}
- La **disfunzione ventricolare sinistra severa associata a SA significativa**: in cui l'ecostress non induce aumento né dello stroke volume né della funzione ventricolare, definendo così un sottogruppo senza riserva contrattile. Questi pazienti presentano da una parte una pessima prognosi se lasciati in terapia medica ma, dall'altra, anche un'elevata mortalità operatoria se confrontata con i pazienti con riserva contrattile. Nonostante ciò, recentemente viene sempre più spesso considerato l'intervento di sostituzione valvolare in quanto anche in questo sottogruppo è possibile assistere, dopo l'intervento chirurgico, a una ripresa contrattile del ventricolo sinistro, a un miglioramento dei sintomi e a un incremento della sopravvivenza.^{12,14-16}

Nel presente articolo illustriamo il caso di un paziente con SA severa, basso gradiente pressorio e disfunzione ventricolare sinistra, che in seguito a ecostress con dobutamina mostra i criteri di SA "fissa" con minimo incremento della FE e assenza di riserva contrattile.

CASO CLINICO

Il caso clinico si riferisce a un uomo di 70 anni portatore di PMK DDD per malattia del nodo del seno e storia di valvulopatia aortica. Giunge alla nostra osservazione per un episodio di scompenso cardiaco congestizio con segni e sintomi di congestione venosa polmonare e sistemica. Al momento del ricovero la PA era di 120/80 mmHg e l'esame obiettivo metteva in evidenza un soffio sistolico aortico rude di intensità 3/6, irradiato ai vasi del collo. Era presente reflusso epato-giugulare di 3 cm. L'obiettività toracica evi-

La disfunzione ventricolare sinistra
nella stenosi valvolare aortica severa: descrizione di un caso clinico



Figura 1. ECG basale: ritmo sinusale (FC 72 bpm). Ipertrofia ventricolare sinistra. BBS.

denziava rantoli crepitanti in campo basale bilateralmente.

Gli esami ematobiochimici risultavano nella norma. Il tracciato ECGrafico metteva in evidenza ritmo sinusale (72 bpm), ipertrofia ventricolare sinistra e ritardo di conduzione della branca sinistra (Fig. 1). All'ecocardiogramma era presente una notevole dilatazione delle camere di sinistra con funzione sistolica compromessa (FE biplana = 20%) (Fig. 2). L'apparato valvolare aortico era marcatamente sclero-calcifico con lembi notevolmente ipomobili. L'AVA, determinata

Tabella 1. Variazione dei gradienti transvalvolari, dell'area valvolare aortica e della frazione di eiezione durante ecostress con dobutamina

Indici studiati	Basale	Picco dello stress
Gradiente aortico massimo	48 mmHg	73 mmHg
Gradiente aortico medio	25 mmHg	49 mmHg
Area valvolare aortica	0,7 cm ²	0,7 cm ²
Frazione di eiezione VS	20%	25%

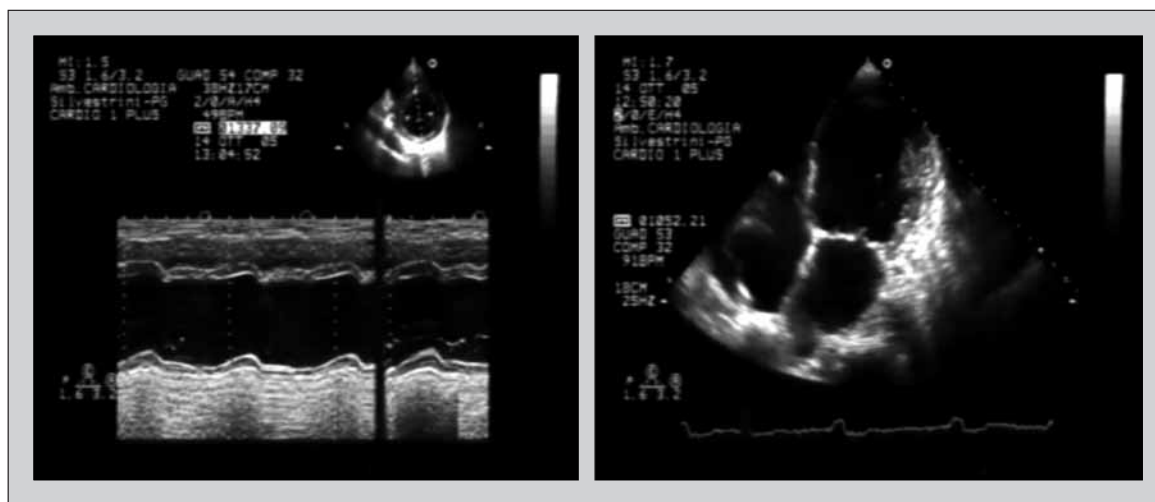


Figura 2. Ecocardiografia transtoracica. A sinistra: M-mode del ventricolo sinistro sotto controllo bidimensionale di sezione parasternale asse corto a livello dei muscoli papillari. Si notano le notevoli dimensioni del ventricolo sinistro, l'ipocinesia moderata-severa del setto interventricolare e della parete posteriore del ventricolo sinistro. È inoltre presente setto interventricolare paradossale. A destra: sezione 4 camere apicale che evidenzia dilatazione di entrambi gli atri e del ventricolo sinistro. In atrio e ventricolo destri si nota il catetere del PMK.

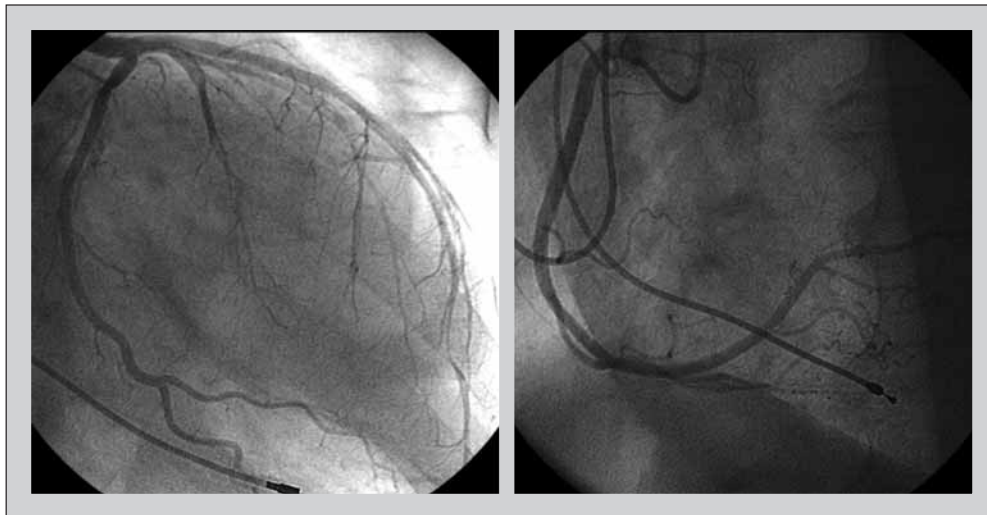


Figura 3.
*Coronarografia
selettiva: assenza
di stenosi
coronariche.*

mediante equazione di continuità, sembrava essere di $0,7 \text{ cm}^2$ con gradiente massimo di 48 mmHg e gradiente medio di 25 mmHg. Per meglio valutare la severità della stenosi valvolare venivano valutati anche FSVR (0,58), EFVR (0,30) e PSWL (29%). L'esame veniva concluso con la diagnosi di stenosi valvolare aortica severa con basso gradiente pressorio e disfunzione ventricolare.

Per valutare l'anatomia del circolo coronarico, il paziente veniva inviato alla coronarografia selettiva, che metteva in evidenza un circolo privo di stenosi significative; l'aortografia mostrava insufficienza aortica di lieve entità, con bulbo aortico di dimensioni lievemente aumentate (Fig. 3). Per confermare la severità della stenosi valvolare aortica e per verificare la riserva contrattile, il paziente veniva sottoposto a ecostress con dobutamina con protocollo di infusione di 5, 10 e 15 $\gamma/\text{Kg}/\text{min}$ in step di 5 minuti ognuno. Durante il test si ottenevano un incremento dei gradienti transvalvolari aortici massimo e medio e un aumento lieve ma non significativo della funzione sistolica ventricolare (Tab. 1).

Il caso veniva discusso con i colleghi della Cardiocirurgia e, nonostante l'elevato rischio operatorio, si decideva per l'intervento di sostituzione valvolare. Dopo un periodo di stabilizzazione delle con-

dizioni cliniche del paziente (riduzione del peso corporeo, assenza di stasi del circolo polmonare e sistemico), il paziente veniva sottoposto a intervento cardiocirurgico con impianto di protesi valvolare aortica biologica stentless Sorin Freedom-SOLO n° 27.

Dopo 1 anno dall'intervento il paziente è in buone condizioni di salute, non ha più avuto dispnea e, all'ecocardiogramma, la FE ventricolare sinistra è del 30%.

DISCUSSIONE

I risultati della sostituzione valvolare aortica nei pazienti con SA severa, disfunzione ventricolare sinistra e basso gradiente pressorio sono contrastanti. Questi pazienti, anche se rappresentano <5% dei soggetti con SA, hanno una prognosi peri- e postoperatoria decisamente peggiore rispetto a coloro che vengono operati con funzione ventricolare conservata. Sin dall'iniziale descrizione di Carabello et al. nel 1980,¹⁷ la gestione ottimale di questi soggetti per i cardiologi è stata sempre un problema controverso dal punto di vista sia diagnostico sia terapeutico.

L'ecostress con dobutamina permette di distinguere una SA fissa da una pseudo-SA e rappresenta il più importante strumento per stratificare il rischio opera-

La disfunzione ventricolare sinistra
nella stenosi valvolare aortica severa: descrizione di un caso clinico

torio.^{6,15,18} Ancora oggi, alla luce degli ultimi lavori pubblicati in letteratura sui pazienti con SA e basso gradiente, non sono pochi gli interrogativi.

1) Nella SA con ridotta funzione ventricolare sinistra e basso gradiente, può l'ecostress con dobutamina definire se la FE depressa sia dovuta all'afterload mismatch o se sia il risultato di una disfunzione contrattile primitiva del ventricolo sinistro?¹⁸

Durante ecostress con dobutamina, la presenza di riserva contrattile, definita da un incremento della velocità di picco ($>0,6$ m/s), dello stroke volume ($>20\%$) o del gradiente transvalvolare medio (>10 mmHg), evidenzia i soggetti che possono beneficiare dell'intervento di sostituzione valvolare. Al contrario, l'assenza di questi cambiamenti durante l'esame identifica un sottogruppo di pazienti senza riserva contrattile, nei quali il rischio operatorio è alto e la sintomatologia potrebbe non migliorare dopo chirurgia. Fino a vent'anni fa la SA rappresentava una controindicazione assoluta all'esecuzione del test da sforzo al cicloergometro, in quanto si riteneva che l'incremento della pressione arteriosa sistolica durante sforzo determinasse un eccessivo incremento dello stress ventricolare, potendo innescare aritmie minacciose e disfunzione acuta del ventricolo sinistro con edema polmonare. Attualmente, nei centri che hanno acquisito una certa esperienza, l'ecostress può essere eseguito con un elevato grado di sicurezza.¹⁹ Ancora oggi tuttavia, nonostante i numerosi lavori pubblicati in letteratura che testimoniano l'indiscusso valore della metodica, questo test viene scarsamente utilizzato.

2) Nei soggetti con SA severa e basso gradiente, la presenza o l'assenza della riserva contrattile aiuta a predire la mortalità perioperatoria?²⁰

Il primo studio multicentrico in una grande coorte di pazienti con SA severa e basso gradiente suddivide la popolazione in due sottogruppi in base alla presenza o assenza di riserva contrattile durante ecostress con dobutamina, ed evidenzia una mortalità perioperatoria del 5% e del 32% rispettivamente. La mortalità operatoria comunque dipende anche da altri parametri, come il gradiente pressorio medio basale, la presenza di malattia coronarica e/o di comorbidità.^{15,21}

3) Nei pazienti con SA severa e basso gradiente presso-

rio che vengono sottoposti all'intervento di sostituzione valvolare, la presenza o l'assenza della riserva contrattile preoperatoria aiuta a predire la sintomatologia clinica postoperatoria, la prognosi a medio-lungo termine e il recupero della FE del ventricolo sinistro?²⁰

In un recente lavoro, i pazienti con o senza riserva contrattile che sopravvivono all'intervento di sostituzione valvolare aortica hanno un simile status sintomatico postoperatorio, sovrapponibile sopravvivenza a due anni e stesso aumento della FE ventricolare sinistra.²² Il caso clinico da noi descritto conferma come nei soggetti sintomatici con SA severa e basso gradiente l'assenza della riserva contrattile, pur selezionando il gruppo di pazienti a maggior rischio operatorio, non precluda l'indicazione al trattamento chirurgico. In conclusione, anche se l'assenza della riserva contrattile provoca un incremento della mortalità operatoria, la maggior parte dei pazienti che sopravvive alla sostituzione valvolare aortica manifesta, rispetto a quelli lasciati in terapia medica, un miglioramento della prognosi, dei sintomi e della FE del ventricolo sinistro. In questi soggetti l'intervento chirurgico appare pertanto il trattamento di scelta.^{12-16,22}

BIBLIOGRAFIA

1. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2006;48:3
2. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease, the Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2007;28:230-268
3. Sciomer S, Badagliacca R, Vizza CD, Fedele F. Il ruolo dell'ecocardiografia nel processo decisionale del paziente con stenosi valvolare aortica. Ital Heart J Suppl 2004;5(6):457-465
4. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, et al. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. J Am Coll Cardiol 2003;41:142-145
5. Lin SS, Roger VL, Pascoe R, et al. Dobutamine stress Doppler hemodynamics in patients with aortic stenosis: feasibility, safety, and surgical considerations. Am Heart J 1998;136:1010-1016
6. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, et al. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function. The clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. Circulation 2002;106:809-813
7. Zuppiroli A, Mori F, Olivetto J, et al. Therapeutic implications of contractile reserve elicited by dobutamine echocardiography in symptomatic, low gradient aortic stenosis. Ital Heart J 2003;4:264-270

8. Ross JJ. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;18:255-264
9. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction: prognostic indicators. *Circulation* 1997;95:2395-2400
10. Croke RP, Pifarre R, Sullivan H, et al. Reversal of advanced left ventricular dysfunction following aortic valve replacement for aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1977;24:38-43
11. Smith N, McNulty JH, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. *Circulation* 1978;58:255-264
12. Schwammenthal E, Vered Z, Moshkowitz Y, et al. Dobutamine echocardiography in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: predicting outcome as a function of management strategy. *Chest* 2001;119:1766-1777
13. DeFilippi CR, Willett DL, Brickner MF, et al. Usefulness of Dobutamine echocardiography in distinguishing severe from non-severe valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995;75:191-194
14. Monin JL, Monchi M, Gest V, et al. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2101-2107
15. Monin JL, Quere JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-324
16. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1356-1363
17. Carabello BA, Green LH, Grossman W, et al. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980;62:42-48
18. Grayburn PA, Eichhorn EJ. Dobutamine challenge for low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2002;106:763-765
19. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262-2270
20. Lange RA, Hillis D. Dobutamine stress echocardiography in patients with low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2006;113:1718-1720
21. Powell DE, Tunick PA, Rosenzweig BP, et al. Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 2000;160:1337-1341
22. Quere JP, Monin JL, Levy F, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2006;113:1738-1744

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Ketty Savino
Str. P. Rio - Montelaguardia, 41B
06125 Perugia
Tel.: 075/5782394
Fax: 075/5271244
E-mail: kettysavino@hotmail.com

ECOCARDIOGRAFIA

Il lavoro presentato vuole evidenziare da una parte il rigorismo accertativo in ambito cardiologico-forense e, dall'altra, il percorso necessario per giungere a una valutazione medico-legale nei vari ambiti normativi. Anche se può sembrare ovvio, non sempre l'analisi di tutti gli elementi diagnostici a disposizione conduce a una univocità di risultato, motivo per cui i segni, i sintomi e gli esami impiegati o disponibili devono essere filtrati attraverso un ragionamento critico che escluda altre alternative. Per far ciò è necessario che non ci si limiti a una mera raccolta di dati quanto, piuttosto, a un severo esame sia formale sia sostanziale della documentazione. Anche la valutazione medico-legale che seguirà deve essere improntata non tanto sulla constatazione "rigida" del danno, quanto, piuttosto, su criteri "prognostico-funzionali" finalizzati a determinare l'impatto della menomazione sul rischio tutelato. In linea di massima l'iter accertativo-diagnostico è molto simile a quello impiegato in clinica, tuttavia ne differisce non solo per le finalità (terapeutiche o medico-legali), ma soprattutto per l'approccio critico della metodologia diagnostica e per le variabili prognostico-funzionali che da tale metodologia derivano, includendo anche le possibili alternative terapeutiche finalizzate alla riduzione del danno. Il lavoro, apparentemente complesso ma condensato, può essere di valido ausilio a quanti, specialisti cardiologi, quotidianamente hanno l'occasione di affrontare problematiche valutative medico-legali che, molto spesso, si discostano da quelle finalizzate al semplice riscontro clinico e all'approntamento di un piano terapeutico.

S. Cocuzza

Ma il pacing nasconde tutto?

Pacing e infarto

L. Oreto, V. Carbone

*Dipartimento di Medicina e Farmacologia,
Università di Messina*

È un'idea diffusa che l'elettrocardiogramma dei portatori di pacemaker (PM) non consenta il riconoscimento dell'infarto miocardico, poiché l'attivazione e la ripolarizzazione ventricolare dipendono esclusivamente dall'impulso erogato dal PM e sono scarsamente influenzate dalla sottostante patologia miocardica. Ma si tratta di un pregiudizio, poiché l'analisi attenta del tracciato può consentire, anche se non sempre, la diagnosi d'infarto, come si evince dal caso qui riportato.

L'ECG della Figura 1 è stato registrato in un portatore di pacemaker VVI e mostra battiti elettrostimolati in tutte e 12 le derivazioni. Non vi sono onde P evidenti, per cui si può affermare che il ritmo atriale di base sia una fibrillazione atriale; per quanto riguarda i ventricoli, ogni spike è seguito, come atteso, da un

QRS elettroindotto: la funzione di pacing appare normale. L'analisi attenta del tracciato, tuttavia, rivela ulteriori elementi.

La morfologia dei complessi ventricolari è tipica di stimolazione ventricolare destra, essendo caratterizzata da un aspetto simile a quello di un blocco di branca sinistra, ma i QRS in V2-V4 presentano una profonda incisura al nadir della S, con un intervallo di 0,04 secondi fra le due punte dell'onda. Questo fenomeno è assolutamente anormale nel pacing ventricolare destro e testimonia una necrosi anteriore.

La presenza di una larga incisura sulla branca ascendente o al nadir della S in V3-V4 era stata proposta da Cabrera¹ come segno di necrosi anteriore associata a blocco di branca sinistra. Più di recente questo segno è stato ripreso, riportandone la presenza in portatori

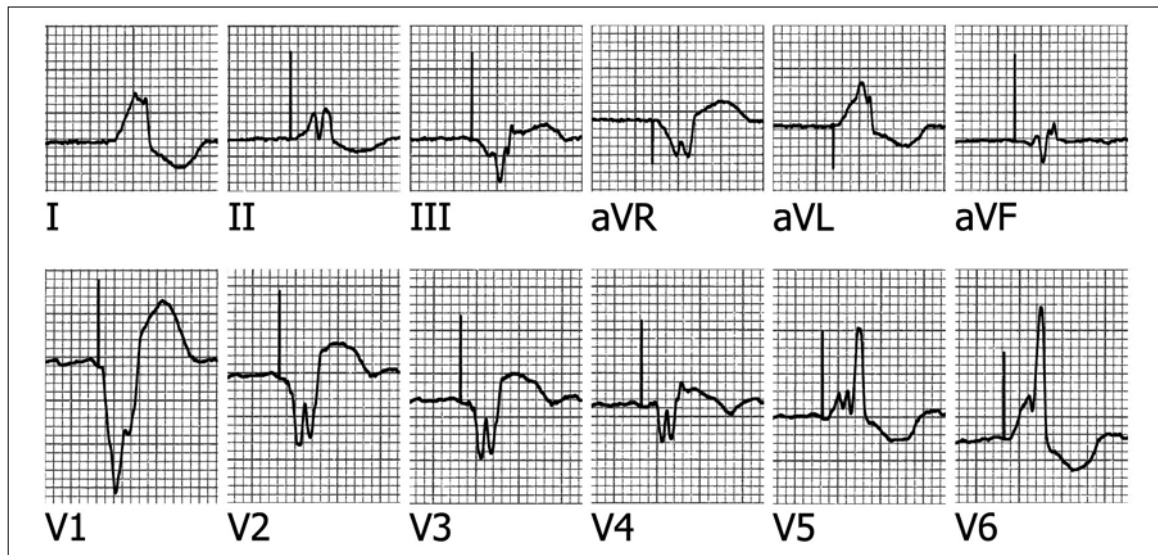


Figura 1.

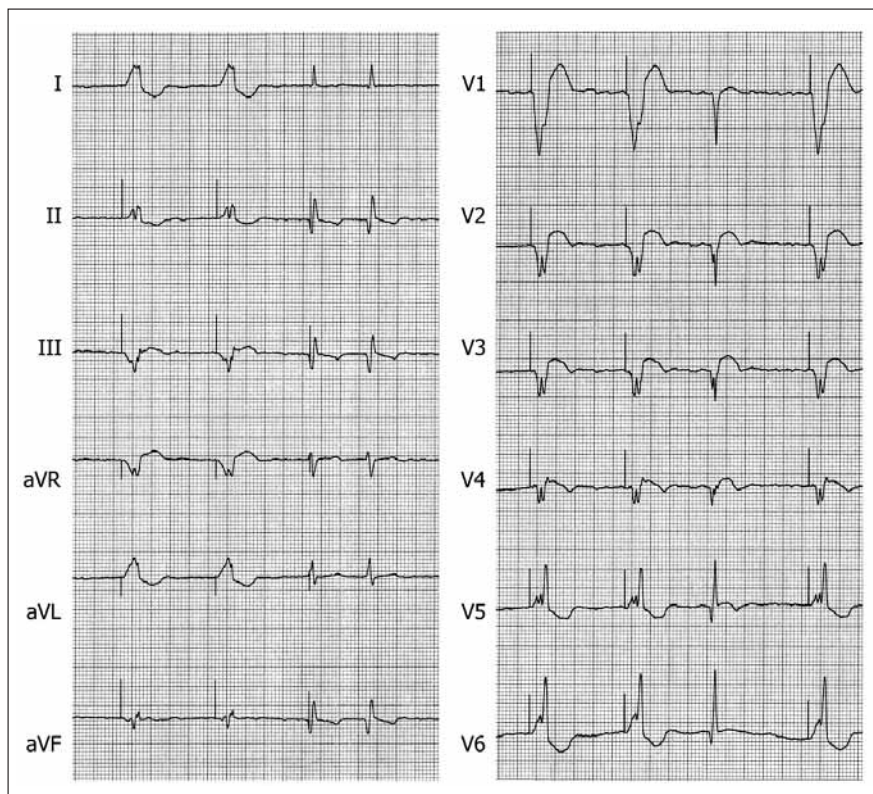


Figura 2.

Ma il pacing nasconde tutto?

di PM i quali erano andati incontro a infarto anteriore.² Uno studio eseguito in pazienti con pregresso infarto miocardico sottoposti a pacing ventricolare destro ha messo in evidenza come il segno di Cabrera sia il più frequente e affidabile reperto osservabile in pazienti con necrosi anteriore e stimolazione ventricolare destra.³ A volte i portatori di PM che sono andati precedentemente incontro a infarto miocardico presentano, nelle precordiali di mezzo, QRS larghi prevalentemente negativi con al nadir una serie di piccole incisure (non un'incisura singola), che conferiscono al complesso un aspetto "a cresta di gallo". Nella Figura 2 si osserva un alternarsi di battiti spontanei ed elettrostimolati, e si può facilmente riconoscere nei primi un quadro di necrosi anteriore (complessi QS in V1-V4 e qR, con q larga e profonda, in V5-V6) e anche una necrosi inferiore (onde Q nelle derivazioni inferiori), non evidenziabile nei battiti elettroindotti. Inoltre, il sopraslivellamento di ST da V1 a V6 nei complessi spontanei suggerisce un'evoluzione aneurismatica dell'infarto.

Questo caso dimostra come nei portatori di pacemaker l'analisi dell'ECG non si debba limitare solo a riconoscere il meccanismo di pacing e il corretto o anor-

male funzionamento del dispositivo, ma sia necessario anche lo studio morfologico dei complessi elettrostimolati, per quanto non sempre si possa dedurre dal loro aspetto la patologia da cui il paziente è affetto.

BIBLIOGRAFIA

1. Cabrera E, Friedland C. La onda de activación ventricular en el bloque de rama izquierda con infarto (un nuevo signo electrocardiográfico). Arch Inst Cardiol Mexico 1953;23:441-460
2. Dodinot B, Kubler L, Aliot E, Rio A. Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction and coronary insufficiency in the pacemaker patient. In: Thalen HJT, Harthorne JW (eds): *To pace or not to pace*. The Hague, Martinus Nijhoff, 1978: 295.
3. Kindwall KE, Brown JP, Josephson ME. Predictive accuracy of criteria for chronic myocardial infarction in pacing-induced left bundle branch block. Am J Cardiol 1986;57:1255-1260

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

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

Un caso di angina vasospastica

G. Putignano, N. Gaibazzi, C. Reverberi

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Dipartimento Cardio-Polmonare, S. S. Dipartimentale per il Coordinamento delle Attività Specialistiche Ambulatoriali Cardiologiche

RIASSUNTO

In questo articolo descriviamo il caso clinico di un paziente, sottoposto a ecocardiografia da stress con il nostro protocollo combinato dipiridamolo-dobutamina, che ha sviluppato sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni anteriori e inferiori, approssimativamente 3 minuti dopo la fine di un'infusione di dipiridamolo antagonizzata da infusione di amminofillina.

Sottoposto in urgenza a coronarografia, non vi è stata evidenza di lesioni coronariche, ma si è potuto osservare flusso molto lento (TIMI 2) nel territorio dell'arteria interventricolare anteriore, consensuale con le derivazioni che hanno mostrato sopraslivellamento del tratto ST, parzialmente migliorato dall'infusione intracoronarica di nitrato.

Durante l'esame angiografico non è stato possibile evidenziare spasmo delle arterie epicardiche, coerentemente con le teorie secondo cui lo spasmo microvascolare può essere sufficiente a provocare slow-flow e angina vasospastica.

INTRODUZIONE

I protocolli per l'ecocardiografia da stress che utilizzano l'infusione di dipiridamolo rappresentano una valida alternativa all'esercizio fisico per la diagnosi di ischemia correlata a malattie delle arterie coronariche. L'ischemia nei pazienti con stenosi coronariche emodinamicamente significative è comunemente attribuita a redistribuzione del flusso coronarico dovuta alla vaso-

dilatazione indotta dal dipiridamolo. Tutti i protocolli attualmente in uso per l'ecocardiografia da stress comprendono, dopo l'infusione di dipiridamolo, un secondo stressor che sia in grado di incrementare il consumo miocardico di ossigeno, al fine di aumentare la sensibilità dell'esame che risulterebbe bassa sfruttando solo il fenomeno della redistribuzione del flusso sanguigno. L'atropina è il farmaco più comunemente usato come secondo stressor, malgrado spesso non sia in grado di incrementare in maniera significativa la frequenza cardiaca. Nel nostro laboratorio preferiamo utilizzare come secondo stressor una dose media di dobutamina (massimo 20 µg/kg/min) a causa della sua capacità di incrementare in maniera significativa il consumo miocardico di ossigeno.¹

Tuttavia l'infusione di dipiridamolo può provocare ischemia attraverso un secondo e non ben conosciuto meccanismo, che è il vasospasmo provocato dall'amminofillina a causa della rapida regressione della precedente vasodilatazione coronarica indotta dal dipiridamolo. Tale fenomeno è stato precedentemente dimostrato in almeno un terzo dei pazienti con angina vasospastica.²

CASO CLINICO

Un paziente di 66 anni è stato ricoverato presso la Medicina d'Urgenza del nostro Ospedale per ripetuti episodi di dolore toracico, di tipo oppressivo, che duravano pochi minuti e che regredivano del tutto e prontamente con la nitroglicerina sublinguale. Questi

episodi erano cominciati un mese prima, non erano correlati a sforzo o a emozioni e avevano una frequenza di circa uno alla settimana; tali episodi regredivano sempre con la nitroglicerina sublinguale, che gli era stata prescritta dal medico di base, il quale non aveva ritenuto necessario approfondire il sintomo con ulteriori esami.

Quando il paziente si è presentato in Pronto Soccorso era asintomatico per angina e il suo elettrocardiogramma era normale; dopo qualche ora si è potuto rilevare un lieve incremento ematico della troponina I (0,08 ng/ml, con range normale nel nostro laboratorio <0,04 ng/ml). Alla luce di tali rilievi è stato deciso di richiedere ecocardiografia da stress come approfondimento diagnostico-strumentale; tale esame è stato condotto mediante un protocollo standard con dipiridamolo (0,84 mg/kg in 10 minuti) e dobutamina (20 µg/kg/min).

Durante i vari step dell'esame il paziente è rimasto asintomatico e sia l'ECG sia l'ecocardiografia non si sono modificati in maniera significativa, pertanto il test era giudicato negativo per ischemia miocardica inducibile. Nella fase del recupero è stata successivamente somministrata amminofillina (120 mg ev in 1 minuto) per contrastare la vasodilatazione indotta dal dipiridamolo.

Sorprendentemente, circa 3 minuti dopo la fine dell'infusione di amminofillina, si è sviluppato improvvisamente un sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni anteriori e inferiori, con immagine speculare in I e Avl (Fig. 1); il paziente ha lamentato severa angina e all'ecocardiogramma si è manifestata acinesia della parete anteriore e inferiore del ventricolo sinistro. La sintomatologia è completamente regredita e l'ECG e l'ecocardiogramma si sono immediatamente normalizzati con la somministrazione di nitroglicerina sub-

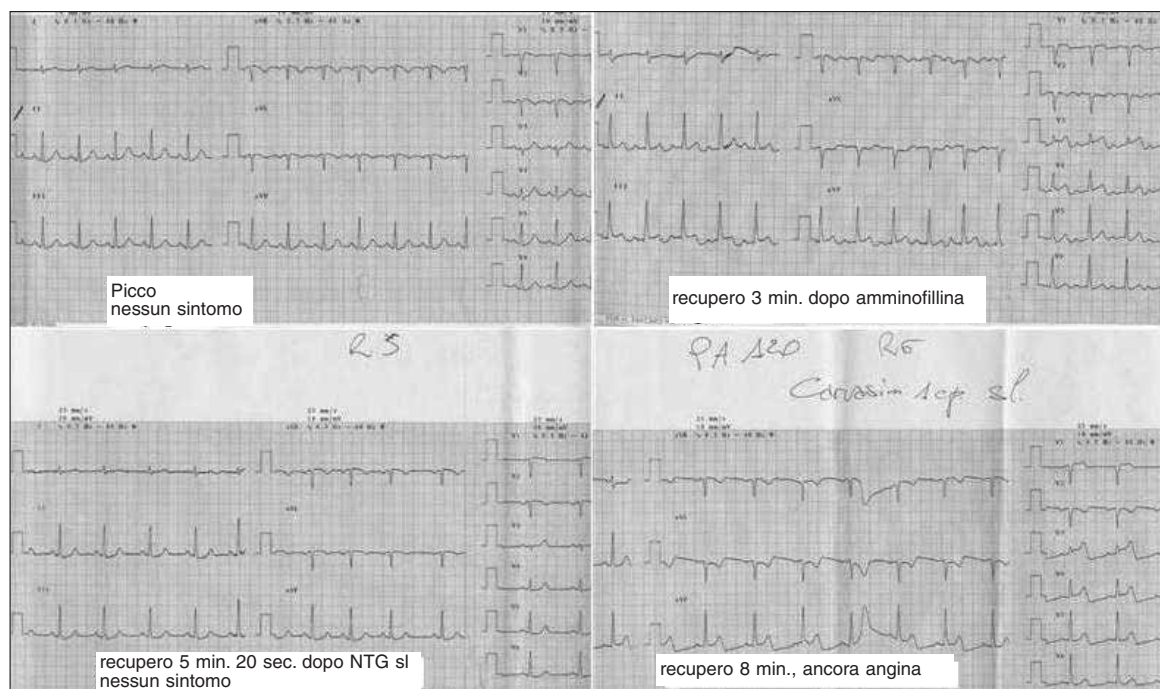


Figura 1.

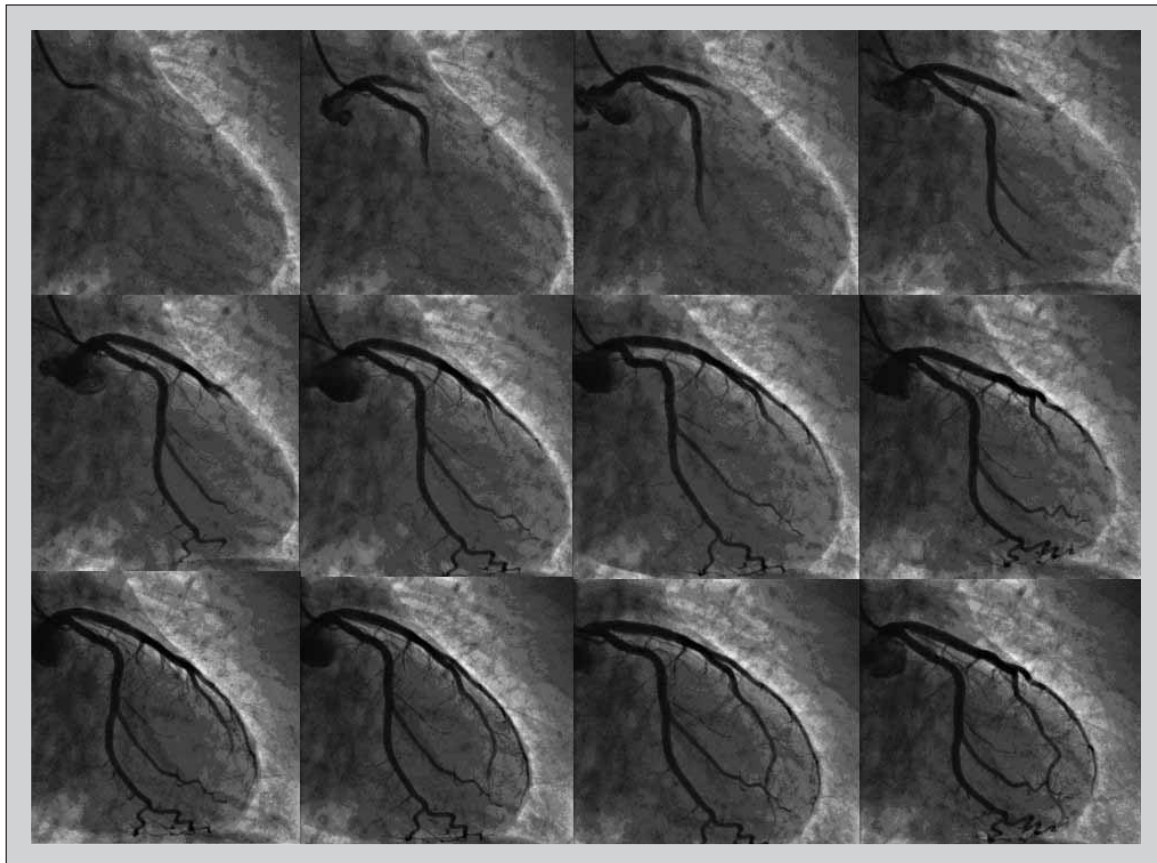


Figura 2.

linguale. Dopo 2 minuti vi è stato un episodio analogo, nuovamente regredito con la somministrazione di nitroglicerina sublinguale. Il paziente è stato immediatamente sottoposto a indagine emodinamica: l'esame angiografico non ha rilevato lesioni coronariche, ma si è riscontrato un flusso marcatamente rallentato (TIMI 2, definito come tempo superiore ai 3 battiti per opacizzare i vasi distali) nel territorio coronarico consensuale al sopraslivellamento del tratto ST (arteria discendente anteriore, Fig. 2); lo slow-flow è solo parzialmente migliorato dopo infusione intracoronarica di nitrati.

DISCUSSIONE

In letteratura sono riportati altri casi di vasospasmo indotto dall'amminofillina; un piccolo studio ha valutato il ruolo della rapida interruzione della vasodilatazione causata dall'amminofillina dopo ecocardiografia con dipiridamolo nell'induzione di ischemia in pazienti con diagnosi accertata di angina vasospastica.^{2,3} Tale studio ha dimostrato la comparsa di sopraslivellamento del tratto ST e di dissinergia sempre da 2 a 4 minuti dopo l'infusione di amminofillina in un terzo dei pazienti con una diagnosi accertata di angina vaso-

spastica.² Quello che invece è singolare nel nostro caso clinico è la dimostrazione di flusso TIMI 2 nell'arteria colpevole dell'onda di lesione, un riscontro che sarebbe rimasto probabilmente non conosciuto se l'angiografia non fosse stata eseguita nei primi minuti dopo l'episodio di angina. Tale rilievo accredita la teoria dello spasmo microvascolare dei vasi di resistenza, il quale potrebbe anche contribuire a chiarire alcuni aspetti non ben conosciuti della fisiopatologia delle sindromi coronariche acute.⁴ Il fenomeno del rallentato flusso a livello coronarico è stato chiaramente dimostrato associato all'aumento del tono dei piccoli vasi e a ridotto flusso coronarico.⁵ È stato inoltre dimostrato che lo spasmo delle arterie epicardiche non è necessario per lo sviluppo di sopraslivellamento del tratto ST, come si riteneva comunemente; d'altro canto l'angina microvascolare (ad es., la sindrome X) e lo spasmo delle arterie epicardiche (angina di Prinzmetal) sono probabilmente due aspetti clinici differenti con la stessa patogenesi.⁶ Tali rilievi indicano che gli stimoli vasocostrittori possono scatenare una diffusa risposta anomala sia delle arterie epicardiche sia dei piccoli vasi di resistenza in alcuni pazienti con dolore toracico e arterie coronarie angiograficamente indenni da lesioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Hees PS, Fleg JL, Mirza ZA, et al. Effects of normal aging on left ventricular lusitropic, inotropic and chronotropic responses to dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(7):1440-1447. Epub 2006 Mar 20
2. Picano E, Lattanzi F, Masini M, et al. Aminophylline termination of dipyridamole stress as a trigger of coronary vasospasm in variant angina. *Am J Cardiol* 1988;62(10 Pt 1):694-697
3. Baldini U, Dini FL, Marchetti M, et al. Dipyridamole-echocardiography test in the diagnosis of vasomotor angina. *G Ital Cardiol* 1997;27(11):1169-1173
4. Hellstrom HR. Can the premises of the spasm of resistance vessel concept permit improvement in the treatment and prevention of ischemic heart disease? *Med Hypotheses* 2003;60(1):36-51
5. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003;146(1):84-90
6. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, et al. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(2):417-425

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Claudio Reverberi
Segreteria Divisione di Cardiocirurgia
Azienda Ospedaliera di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma

Il lavoro presentato vuole evidenziare da una parte il rigorismo accertativo in ambito cardiologico-forense e, dall'altra, il percorso necessario per giungere a una valutazione medico-legale nei vari ambiti normativi. Anche se può sembrare ovvio, non sempre l'analisi di tutti gli elementi diagnostici a disposizione conduce a una univocità di risultato, motivo per cui i segni, i sintomi e gli esami impiegati o disponibili devono essere filtrati attraverso un ragionamento critico che escluda altre alternative. Per far ciò è necessario che non ci si limiti a una mera raccolta di dati quanto, piuttosto, a un severo esame sia formale sia sostanziale della documentazione. Anche la valutazione medico-legale che seguirà deve essere improntata non tanto sulla constatazione "rigida" del danno, quanto, piuttosto, su criteri "prognostico-funzionali" finalizzati a determinare l'impatto della menomazione sul rischio tutelato. In linea di massima l'iter accertativo-diagnostico è molto simile a quello impiegato in clinica ma ne differisce non solo per le finalità (terapeutiche o medico-legali) quanto, soprattutto, per l'approccio critico della metodologia diagnostica e per le variabili prognostico-funzionali che da tale metodologia derivano, includendo anche le possibili alternative terapeutiche finalizzate alla riduzione del danno. Il lavoro, apparentemente complesso ma condensato, può essere di valido ausilio a quanti, specialisti cardiologi, quotidianamente hanno l'occasione di affrontare problematiche valutative medico-legali che molto spesso si discostano da quelle finalizzate al semplice riscontro clinico e all'approntamento di un piano terapeutico.

S. Cocuzza

Metodologia diagnostica e valutativa

M. Piccioni*, A. Piccioni**, S. Castaldo***

Consiglio nazionale AICAF

**Coordinamento Generale Medico legale INPS*

***Medico interno Istituto di Cardiologia, Policlinico Gemelli, Roma*

****Coordinamento Sanitario Regionale INPS della Campania*

Uno dei campi di azione della cardiologia forense è rappresentato dalla valutazione dell'invalidità nei diversi ambiti normativi, dall'invalidità INPS all'invalidità civile, alla causalità di servizio; e ancora, dalla responsabilità civile e penale del medico alla valutazione delle malattie dipendenti da lavoro. In questa attività è indispensabile un corretto approccio metodologico che si basa su due momenti sequenziali e strettamente interdipendenti: la diagnosi e la valutazione medico-legale. La formulazione di una diagnosi corretta a indirizzo anatomico-clinico-prognostico-funzionale è un presupposto irrinunciabile. Incompletezze, approssimazioni e ambiguità inficiano le conclusioni medico-legali e talvolta, purtroppo, sono il frutto di una scelta deliberata per avallare valutazioni medico-legali precostituite. Viceversa, una diagnosi chiara ed esaustiva consentirà sempre in maniera lineare e con-

sequenziale l'elaborazione della fase valutativa.¹

In cardiologia forense è generalmente richiesta la conferma di una diagnosi già nota attraverso l'acquisizione e l'esame di una documentazione clinica. I progressi registrati dalle tecniche diagnostiche rendono il cardiologo sempre più dipendente dal risultato degli esami strumentali. L'attenzione va quindi focalizzata su due punti:

- 1) valutazione della correttezza formale e della qualità della documentazione acquisita;
- 2) individuazione dei parametri su cui basare l'orientamento diagnostico (e la successiva valutazione medico-legale).

Sulla correttezza formale sembra quasi superfluo soffermarsi. Appare scontato che i referti debbano contenere gli elementi necessari per individuare l'identità del paziente, la data e il luogo dell'accertamento.

Tabella 1. Caratteristiche di un esame ecocardiografico utile ai fini medico-legali

• Identificazione del paziente
• Qualità tecnica dell'esame
• Documentazione iconografica (foto, cd-rom)
• Proiezioni utilizzate, misure!
• Parametri utilizzati (per calcolo EF, massa VS, funzione diastolica, stenosi o insufficienze valvolari, ecc.)
• Conclusioni diagnostiche: congruità con la metodica e con i parametri utilizzati

È importante poi che sia presente una documentazione iconografica che corrobori la refertazione. Ed è parimenti importante che la refertazione sia descrittiva e in linea con le potenzialità diagnostiche della metodica.

Esempio:

A un ecocardiogramma dovrebbe essere allegata una documentazione iconografica da cui si evidenzino la qualità tecnica dell'esame, le proiezioni utilizzate e le misure effettuate. In questo ambito l'informatizzazione rappresenta un indubbio progresso: le immagini possono essere registrate non solo sul classico supporto cartaceo, ma salvate come filmati e rese disponibili su cd-rom, qualora non vengano allegate alla documentazione clinica. Il referto dovrebbe essere coerente con le alterazioni morfo-strutturali e funzionali che la

metodica consente di evidenziare (Tabella 1). Conclusioni diagnostiche tipo "cardiopatía ischemica", "cardiomiopatia dilatativa", "ingrandimento del ventricolo sinistro" sono affermazioni generiche senza alcun impatto valutativo.

Rispetto all'individuazione dei parametri su cui basare l'orientamento diagnostico, e la successiva valutazione medico-legale, l'errore più comune e più pericoloso in cardiologia forense è quello di prendere in considerazione quei dati clinici e/o strumentali che consentono di giungere a una determinata diagnosi o a una determinata valutazione medico-legale trascurando gli elementi in contrasto con il proprio "teorema". È invece necessario confrontare il risultato degli esami effettuati e il loro differente "peso" nel ragionamento diagnostico.

Esempio 1:

La coronarografia viene a tutt'oggi considerata il *gold standard* nella diagnosi di cardiopatía ischemica e si ritiene che una stenosi coronarica $\geq 50\%$ sia emodinamicamente significativa.²⁻⁵ Quindi, in assenza di tale dato, un ECG da sforzo e/o una scintigrafia miocardica che evidenzino un deficit di captazione reversibile dovrebbero essere considerati "falsi positivi", il che, in linea di principio, è corretto. Ma questa discordanza può avere (e in effetti ha, nella maggior parte dei casi) altre spiegazioni (Tabella 2).

Esempio 2:

In una donna obesa con anamnesi negativa o dub-

Tabella 2. Test provocativi di ischemia positivi e coronarografia negativa. Contraddizione reale o apparente?

Quadro strumentale	Elementi diagnostici aggiuntivi	Spiegazione alternativa
• ECG da sforzo positivo • Scintigrafia miocardica da sforzo dubbia o negativa	• Sesso femminile • Postmenopausa • Durata estremamente variabile degli episodi anginosi • Risposta incostante e parziale alla NTG sublinguale • Attacchi di panico	• Sindrome X (angina da sforzo a coronarie angiograficamente normali)
• ECG da sforzo dubbio o positivo • Scintigrafia miocardica da sforzo positiva	• Diabete mellito • Ipertensione arteriosa	• Angina microvascolare
• Scintigrafia miocardica da sforzo positiva	• Stenosi coronariche borderline • Ecografia intracoronarica (IVUS) e/o Doppler intracoronarico positivi	• Coronaropatia occulta (proiezione inadeguata alla coronarografia) • Stenosi lunghe anche se $< 50\%$

Fonti: voci bibliografiche 2-7

bia per cardiopatia ischemica viene evidenziato alla scintigrafia miocardica un lieve difetto di captazione reversibile in sede antero-settale, mentre l'ECG da sforzo per un test massimale è negativo. In questi casi ci si trova presumibilmente di fronte a un falso positivo per attenuazione dipendente dalla adiposità mammaria e la conferma verrà se la scintigrafia è condotta con la metodica GATED SPECT che evidenzia la conservata cinesi del segmento miocardico.^{6,7}

Ci si domanda allora: l'esame obiettivo tradizionale ha ancora nell'accertamento medico-legale un ruolo e un significato? Evidentemente, gli esami strumentali, in particolare per diffusione, ripetibilità e attendibilità, tendono a fare accantonare la tradizionale semeiotica fisica e questo può essere vero in linea di massima. Tuttavia, un esame obiettivo semplificato, concentrato su poche manovre semeiologiche, rappresenta ancora un riscontro oggettivo di esami strumentali che il cardiologo forense può non effettuare personalmente. Si pensi, ad esempio, al rilievo palpatorio dell'itto puntale; oppure al classico reperto ascoltorio del prolasso della mitrale; o, infine, al soffio della stenosi aortica o a quello della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva quando è presente già a riposo un gradiente significativo a livello del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.⁸

Una volta raggiunta una diagnosi soddisfacente, lo snodo successivo è rappresentato dalla valutazione medico-legale. Questa deve fare riferimento all'impegno funzionale di una data cardiopatia. In alcune tabelle è previsto il riferimento esplicito alle classi funzionali NYHA. Questo approccio può essere utile, a patto che l'attribuzione a una classe avvenga in base a parametri oggettivi, risultanti da esami strumentali.⁹ Inoltre, il giudizio medico-legale non può prescindere da valutazioni prognostiche. Il riferimento prognostico è importante per due motivi:

- 1) se bisogna pervenire a un giudizio di invalidità permanente, il rischio di eventi sfavorevoli diventa parte integrante del giudizio stesso;
- 2) i risultati della terapia hanno modificato significativamente la storia naturale della malattia, anche se spesso il miglioramento della sopravvivenza non si associa a un miglioramento della qualità della vita.

Due esempi potranno chiarire questi punti.

Nei pazienti con cardiopatia ischemica, gli interventi di rivascolarizzazione miocardica hanno modificato sia la sintomatologia sia la sopravvivenza dei pazienti con stenosi coronariche emodinamicamente significative;¹⁰ ma è evidente che la correzione della stenosi può dare risultati favorevoli se persiste una quota di miocardio vitale. Solo così potrà essere prevenuto o rallentato il *remodeling* del ventricolo sinistro che è alla base della progressione verso lo scompenso. È poi evidente che il ricorso alla PTCA o al bypass ha un differente impatto sui tempi di recupero, sulla completezza della rivascolarizzazione e sull'incidenza di complicanze maggiori (restenosi, in particolare) a distanza.¹⁰

Nei pazienti sottoposti a impianto di defibrillatore per profilassi secondaria di episodi di tachicardia ventricolare sostenuta, la sopravvivenza è aumentata,¹¹ ma le scariche del defibrillatore e/o la prospettiva di rivivere questa esperienza provocano gravi ripercussioni sulla qualità della vita, con limitazioni dell'autonomia personale o la comparsa di franchi disturbi psichiatrici.¹² Inoltre esiste, sia pure in misura ridotta, il rischio di un malfunzionamento del dispositivo impiantato.¹³

Pertanto, il riferimento al rischio cardiovascolare per stabilire la compatibilità del paziente con certi lavori è stato proposto per alcune categorie, come i piloti di aereo che, per la loro attività, sono gravati da un rischio di morte (legato prevalentemente alle manovre di decollo e atterraggio) dell'1%. Se la cardiopatia da cui sono affetti prevede una mortalità $\geq 2\%$, il rischio di proseguire l'attività è ritenuto inaccettabile.¹⁴

Infine un'ultima annotazione: diagnosi e valutazione medico-legale sono figlie del loro tempo. Esse nascono dalle conoscenze disponibili al momento della decisione e in particolare, come si è detto, dalle tecniche diagnostiche e dalle terapie concretamente proponibili. Nuove tecniche potranno, in un prossimo futuro, condizionare l'approccio diagnostico e la valutazione prognostico-funzionale. Ad esempio, la risonanza magnetica cardiaca con gadolinio permette di evidenziare nei pazienti con cardiopatia ischemica presenza e quantità di tessuto miocardico cicatriziale in maniera più precisa della scintigrafia miocardica e/o

dell'ecocardiografia. Ma, in particolare, questo dato ha un impatto prognostico molto più importante sulla prognosi di questi pazienti.¹⁵

È dunque parte integrante di una corretta metodologia un costante aggiornamento da parte del cardiologo forense su procedure diagnostiche e terapie che garantisca un risultato valido e trasparente alla sua attività di consulenza.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Massimo Piccioni
Coordinamento Generale Medico legale INPS
Via Chopin, 12-14
00144 ROMA
Tel. 06-59057382
E-mail: massimo.piccioni@inps.it

Bibliografia

1. Castaldo S, Cullia D, Piccioni M, Fiori A. Aspetti medico-legali in cardiologia. *It J Pract Cardiol* 2004;2:28-32
2. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-2342
3. Crea F, Lanza G. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004;90:457-463
4. Katerndahl D. Panic plaques; panic disorder & coronary artery disease in patients with chest pain. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:114-126
5. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830-840
6. Schuijff JD, Shaw LJ, Wijns W et al. Cardiac imaging in coronary artery disease: differing modalities. *Heart* 2005;91:1110-1117
7. Sabharwal NK, Lahiri A. Role of myocardial perfusion imaging for risk stratification in suspected or known coronary artery disease. *Heart* 2003;89:1291-1297
8. Castaldo S, Cullia D. L'esame obiettivo cardiovascolare in medicina previdenziale: tra retaggio storico e ritorno di fiamma. *Rass Med Leg Prev* 2002;1:46-55
9. Castaldo S, Cullia D, Ramagli V, Piccioni M. Cardiopatia ischemica: valutazione funzionale e prospettive di riabilitazione in ambito medico legale previdenziale. *Med Leg Quad Cam* 2004;2:331-344
10. Castaldo S, Antonelli F, Piccioni M. Valutazione medico-legale previdenziale dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica. *Med Leg Quad Cam* 2005;1:89-102
11. Honhloser SH, Kuck KH, Dorian P et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488
12. Sears SF, Conti JB. Quality of life and psychological functioning of ICD patients. *Heart* 2002;87:488-493
13. Amin MS, Matchar DB, Wood MA, Ellenbogen KA. Management of recalled pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *JAMA* 2006;296:412-420
14. Petch MC. Heart disease, guidelines, regulations, and the law. *Heart* 2002;87:472-479
15. Kwong RY, Chan AK, Brown KA et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:2733-2743

Il lavoro, prettamente giuridico e presentato sotto forma di commento, fa riferimento a una recente sentenza della IV sezione della Suprema Corte di Cassazione penale che si consiglia vivamente di leggere in forma integrale, se non altro per conoscere l'articolazione dei fatti e le motivazioni che hanno spinto il Giudicante a non ravvisare elementi di colpa in capo al medico. Sebbene al momento attuale sembrino ovvie le conclusioni cui è pervenuta la Suprema Corte, non appare invece scontata la soluzione in ambito giuridico e giudiziario, specie dopo i recenti clamori mediatici in tema di autodeterminazione alle cure da parte di pazienti terminali o affetti da patologie inesorabilmente evolutive in senso peggiorativo. L'importanza del lavoro risiede anche nel fatto che il caso giudiziario svincola da scrupoli deontologici, etici e legali il medico che ha operato con cognizione di causa e che si è adoperato per assicurare il miglior trattamento possibile al paziente. In questo caso, a nulla vale che le probabilità di evento nefasto siano elevate qualora il paziente, accuratamente informato, rifiuti i suggerimenti del medico. È importante, invece, che tale rifiuto risulti provato e che provata risulti anche l'accurata informazione. Per "estensione" tale principio può essere anche riferito alla prescrizione di presidi terapeutici o semeiologici implicanti particolari e possibili effetti collaterali e/o complicanze (anticoagulanti, antiaritmici, test ergometrico, ecc.) per i quali il paziente deve essere informato e consenziente.

S. Cocuzza

La responsabilità del medico di base

Un caso di corretta diagnosi di incipiente infarto del miocardio e di rifiuto del paziente di immediato ricovero

M.B. Magro*Docente di diritto penale e penale commerciale, Università degli Studi di Catania – Università di Roma La Sapienza*

IL CASO

In un ambulatorio di un medico di base, convenzionato con l'SSN, giunge un paziente che accusa dolori al petto e una sensazione di forte indolenzimento al braccio sinistro. Il medico curante, dopo aver valutato i sintomi – ovvero il dolore toracico retrosternale, il pallore, la sudorazione fredda – e dopo aver effettuato un esame elettrocardiografico, trattandosi di paziente fumatore e iperteso formula la sua diagnosi di infarto del miocardio e consiglia contestualmente l'immediato ricovero.

Il padre del medico e un'altra paziente, presenti nella sala d'aspetto, assistono al colloquio e alle ripetute e insistenti indicazioni di ricovero immediato, prestate solo oralmente, da parte del medico, finché il paziente

non esce dall'ambulatorio. Tuttavia, a quei suggerimenti e indicazioni il paziente oppone ripetutamente un ostinato e netto rifiuto. Si reca, pertanto, presso la propria abitazione, che si trova poco distante dall'ambulatorio medico. Nell'arco di un'ora dalla visita ambulatoriale, viene colto da un episodio di shock a seguito del quale avviene il decesso.

Il medico, imputato in un procedimento penale per omicidio colposo, viene assolto dal Gip di Pordenone perché il fatto non sussiste.

La sentenza di proscioglimento viene tuttavia impugnata dal PM davanti alla Suprema Corte di Cassazione, adducendo che il medico non si era attenuto ai comportamenti minimi emergenziali richiesti, in quanto avrebbe dovuto obbligare con la forza il paziente al ricovero, chiamando l'autoambulanza o accompa-

gnando personalmente l'ammalato in ospedale, e ciò anche se probabilmente l'evento letale si sarebbe comunque verificato, o, quantomeno, avrebbe dovuto informare personalmente i familiari. Il PM contestava, inoltre, la validità di quel rifiuto, che avrebbe dovuto essere redatto per iscritto, secondo le indicazioni contenute nel codice di deontologia medica.

La Suprema Corte di Cassazione, chiamata ad analizzare il comportamento colposo omissivo del medico, tuttavia rigetta il ricorso, ritenendo insussistente un rimprovero a titolo di colpa, e quindi per imperizia e negligenza, dal momento che il medico aveva espletato i suoi doveri di diagnosi eccellentemente, nonché il dovere di cura, non potendo somministrare alcuna terapia in ambulatorio ed escludendo la sussistenza del nesso causale tra l'omissione del medico e il decesso dell'ammalato che, con ogni probabilità logica, si sarebbe verificato prima dell'arrivo in ospedale.

Inoltre, la Suprema Corte coglie l'occasione per ribadire il principio, già più volte enunciato, del divieto di coercibilità della volontà del paziente che coscientemente oppone un consapevole e informato rifiuto alla somministrazione di terapie.

La presenza, dimostrabile in giudizio, di un netto rifiuto all'esecuzione della prestazione medica esclude in radice ogni ipotesi di responsabilità penale, evitando quindi a monte un accertamento sia sotto il profilo oggettivo causale sia sotto il profilo soggettivo colposo.

(Corte di Cassazione penale, Sez. IV penale, sentenza del 4 luglio 2005, n. 38852.)

LE PREMESSE CULTURALI

Il caso in questione fornisce un'interessante occasione per affrontare il dibattito tema relativo alla validità, efficacia e vincolatività del c.d. consenso/dissenso del paziente adeguatamente informato.

Infatti, la soluzione assolutoria della Suprema Corte di Cassazione si incentra soprattutto nel riconoscere che, in presenza di un dissenso al ricovero, debba essere esclusa in radice la possibilità di muovere un rim-

provero per quella omissione, non configurandosi affatto, nel nostro ordinamento, un dovere di intervenire a oltranza contro la volontà del paziente e, conseguentemente, escludendo la colpa per imperizia (il medico, malgrado fosse un generico convenzionato con l'SSN, ha diagnosticato prontamente la malattia) e la colpa per negligenza, non essendovi un comportamento alternativo doveroso.

Siffatta soluzione deve essere collocata nel contesto giuridico in cui attualmente viene valutato il rapporto tra medico e paziente, il suo ambito di discrezionalità, il livello di specializzazione e competenza richiesto.

Nel dibattito giuridico più risalente, la questione della responsabilità penale del medico non era affatto ignota. Ma, per la verità, si trattava più che altro di meri "esercizi di stile" che non fuoriuscivano dal semplice *pour-parler* del dibattito dottrinario, senza mai intaccare la quotidianità dell'applicazione giurisprudenziale.

Inaspettatamente rispetto a questo *trend*, oggi la classe medica si vede esposta al "rischio penale", ovvero sottoposta al giudizio della magistratura che valuta la corretta esecuzione della sua attività professionale, nel caso di evento lesivo, sia sotto il profilo dell'individuazione del nesso causale che lega l'azione o l'omissione del medico e l'evento, sia sotto il profilo del coinvolgimento decisionale del paziente, ovvero la sussistenza della volontà a sottoporsi a trattamento medico, e infine sotto il profilo soggettivo, qualora la prestazione sanitaria sia stata eseguita con imperizia o con negligenza.

Si assiste quindi a una sempre maggiore attenzione verso la classe medica, investita da una sorta di rivoluzione copernicana che vede il paziente, una volta oggetto inerte e passivo all'azione del medico, divenire soggetto capace e competente al centro della relazione terapeutica, pronto a essere partecipe delle scelte che vengono effettuate sul suo corpo.

A questo processo culturale non è estraneo il medico cardiologo nella formulazione della diagnosi e nell'esecuzione del trattamento cardiologico, soprattutto quando questo è finalizzato a fronteggiare un imminente o attuale collasso cardiaco con conseguente rischio di vita.

Responsabilità per omesso impedimento colposo della morte. Il dovere di impedire la morte intervenendo anche contro la volontà del paziente

Come si accennava, il rifiuto cosciente e responsabile alla somministrazione di terapie è stato solo in epoca recente considerato la soglia che vincola la decisione medica, oltre la quale il trattamento terapeutico diviene arbitrario, e quindi illecito.

L'idea che una persona, anche se cosciente e in grado di autodeterminarsi, possa esprimere una sua volontà in direzione opposta alla cura non è mai stata considerata minimamente persuasiva e ragionevole. Ciò spiega la scelta assolutamente interventista diffusa a livello culturale tra medici e giuristi, improntata sul "fare tutto ciò che è possibile", anche contro la volontà del paziente, soprattutto nei casi di pericolo di vita, e per altro verso l'impegno dei giuristi alla ricerca di giustificazioni a sostegno di quella prassi, affinché fossero intrapresi tutti i tentativi di cura, anche nel caso di una sola probabilità di sopravvivenza, o nel caso in cui l'evento mortale si sarebbe comunque, di lì a breve, verificato.

Questa concezione faceva sì che di fronte al pericolo di morte venissero giustificati, anzi imposti al medico, interventi coattivi contro la volontà dell'ammalato.

LA LEGITTIMAZIONE DELL'INTERVENTO COATTIVO: LA NECESSITÀ MEDICA

L'orientamento citato negava dunque che l'esercizio del potere di autodeterminazione del paziente potesse estendersi *ad libitum*, fino a comprendere anche la libertà di rifiutare terapie necessarie a salvare la vita. Pertanto, seguendo questa impostazione, che ha goduto in passato di maggior seguito, il principio consensualistico dovrebbe sparire del tutto e lasciare spazio ad altri argomenti, ad altre ragioni legittimanti, quali, ad esempio, quelle che puntano sulla necessità medica

ovvero sullo stato di necessità, in modo da giustificare trattamenti anche contro la volontà dell'ammalato (art. 54 c.p.).

Seguendo quest'ordine di idee, l'ufficio della Procura della Repubblica di Pordenone ha ritenuto che il medico di base, che correttamente ha diagnosticato un insorgente infarto, oltre a informare l'ammalato sul suo stato di salute e a suggerirgli il ricovero immediato, avrebbe dovuto, in presenza del rifiuto del paziente, chiamare il servizio di 118, obbligandolo con la forza a ricoverarsi immediatamente in Pronto Soccorso.

Ma il generalizzato richiamo allo stato di necessità ex articolo 54 del codice penale, se giustifica l'intervento del medico in assenza del consenso, rendendo lecito l'intervento del medico contro o in assenza della volontà del paziente, certamente non risolve il problema delle conseguenze penali nel caso, come quello descritto, in cui vi è una omissione e mancanza di intervento coattivo.

IL CONSENSO/DISSENSO AL TRATTAMENTO CHIRURGICO E I REQUISITI DI FORMA

In contrasto con questo assunto, fatto proprio dal procuratore della Repubblica del Tribunale di Pordenone, la Corte di Cassazione valorizza il contenuto di libertà e disponibilità del diritto alla salute sancito dall'articolo 32 della Costituzione. Si afferma, pertanto, che la condotta del medico deve conformarsi ai limiti di efficacia dell'eventuale consenso preventivo del paziente e, in ragione di ciò, presupposto dell'acquisizione del consenso è il dovere di completa ed esauritiva informazione del paziente, che deve essere reso edotto, con completezza e riservatezza, tatto e rispetto, dei rischi del trattamento, sulla natura della patologia e sulle eventuali conseguenze legate a un'omissione di terapia.

Deve quindi ritenersi che l'obbligo di garanzia del medico sul paziente, che si tramuta in un dovere di impedirne la morte, trovi fondamento e limite nel principio di autoreponsabilità ovvero nella manifestazione

di volontà a gestire in modo autonomo e personale il proprio stato di salute.

Dunque, così come la necessità dell'acquisizione preventiva del consenso del paziente all'esecuzione di un trattamento medico discende da una lettura in positivo dell'articolo 32 comma 2 della Costituzione, da cui si evince una configurazione del diritto alla salute come libertà individuale oltre che come interesse collettivo e pubblico, allo stesso modo deve concludersi a proposito del dissenso a sottoporsi a trattamenti sanitari.

Ne segue che se il paziente è adeguatamente informato, il medico, in base al principio *voluntas aegroti suprema lex*, è esonerato dall'obbligo di impedire l'evento. Di più: il medico è obbligato a interrompere ogni iniziativa terapeutica o di altro genere.

Sulla base di tale principio costituzionale, dunque, si suole affermare ormai pacificamente che qualora un paziente, adeguatamente informato e capace di intendere e di volere, abbia esplicitamente e fermamente rifiutato un trattamento medico, questa volontà costituisce un limite invalicabile oltre il quale lo sforzo e il dovere del medico si devono arrestare.

Passando poi all'analisi del secondo motivo di

impugnazione della sentenza, concernente i requisiti di forma scritta del consenso o dissenso così come il nuovo codice di deontologia medica richiede, occorre mettere in chiaro come la Suprema Corte abbia palesemente affermato che essi non assumono rilevanza giuridica ai fini dell'attribuzione della responsabilità per omissione.

Trovando fondamento nei principi costituzionali, e in particolare nei diritti e libertà dell'individuo, l'esercizio del potere di autodeterminazione non incontra alcun limite di forma. Non è quindi richiesta, se non ai soli fini probatori, una particolare forma in cui la manifestazione di volontà deve essere espressa: anche una dichiarazione orale, purché sia poi dimostrabile in giudizio e avvenga alla presenza di testimoni attendibili e disinteressati, può giustificare l'omissione del medico.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Maria Beatrice Magro
Via Flaminia, 322
00196 Roma
E-mail: magrob@interfree.it

Il lavoro che viene presentato rappresenta da una parte lo stato delle conoscenze attuali di un'anomalia valvolare tra le più diffuse e tra le più enfatizzate, grazie anche all'introduzione delle tecniche ultrasonografiche, e, dall'altra, una razionale applicazione delle evidenze fisiopatologiche, insite nel difetto valvolare, sulla capacità lavorativa del soggetto che ne è portatore. In maniera schematica ma esaustiva vengono delineate l'eziologia, la classificazione, la semeiotica fisica e strumentale e la sintomatologia per approdare a una valutazione in chiave previdenziale e adattata alla capacità lavorativa del singolo. Un lavoro, in definitiva, esaustivo nelle sue linee essenziali, che ragionevolmente può essere la base per una discussione più approfondita di tutte le varianti del difetto valvolare trattato.

S. Cocuzza

Il prollasso della mitrale: metodologia diagnostica e valutativa in ambito medico-legale previdenziale

S. Castaldo¹, A. Piccioni², D. Cullia³

¹Coordinatore Sanitario Regionale INPS della Campania, ²Medico interno Istituto di Cardiologia, Policlinico Gemelli, Roma,

³Dirigente Medico di I livello, Servizio di Fisiopatologia Cardiovascolare, Sede Regionale INPS della Campania

Abstract

In questo articolo gli autori passano in rassegna la metodologia diagnostica e valutativa del prollasso della mitrale in ambito medico-legale previdenziale. Una diagnosi corretta è oggi possibile mediante il ricorso all'esame ecocardiografico, ma occorre utilizzare parametri rigorosi per distinguere le forme patologiche e tendenzialmente evolutive da semplici varianti della norma. La valutazione medico-legale del paziente non deve poi tenere conto solo dell'entità del rigurgito, ma anche della possibile coesistenza di aritmie, di turbe psichiche e, nelle forme associate a malattie ereditarie del tessuto connettivo o in quelle secondarie, alla presenza di altre alterazioni strutturali a carico del cuore e/o di altri organi e apparati.

Parole chiave: Prollasso della mitrale; Valutazione medico-legale

In this issue we discuss diagnosis and medico legal evaluation of work disability of patients with mitral valve prolapse. Echocardiography is the examen of choice for diagnosis, but rigorous criteria are required to distinguish pathological and tendentially evolutive types from normal or nearly normal protrusions. Medico legal evaluation is then based not only on severity of regurgitation, but we must consider, if necessary, the presence of arrhythmias or psychiatric disorders and finally, in secondary forms, is associated to other cardiovascular and/or multiorgan disorders.

Key words: Mitral valve prolapse; Medico legal evaluation

Il prollasso della mitrale pone in ambito medico-legale numerosi problemi sia diagnostici sia valutativi. Una diagnosi corretta è oggi possibile con metodiche strumentali non invasive, ma è necessario il ricorso a una rigorosa criteriologia che consenta di separare le forme con evidenti alterazioni morfo-strutturali, emodinamicamente significative e tendenzialmente evolutive, da quelle a scarsa incidenza funzionale. L'ecocardiografia ha rappresentato e rappresenta tuttora l'esame

di riferimento, ma ha anche provocato un autentico boom diagnostico del prollasso della mitrale.

Con l'uso della sola metodica M-mode si sono riscontrate prevalenze in alcune casistiche superiori al 30%,¹⁻⁴ e questo appare dovuto a tecniche o parametri inappropriati.

Con il ricorso alla metodica bidimensionale e a criteri più rigorosi, questi dati sono stati ridimensionati drasticamente. Attualmente, si ammette che la preva-

Il prollasso della mitrale: metodologia diagnostica e valutativa in ambito medico-legale previdenziale

lenza del prollasso della mitrale non sia superiore al 3-4% nei Paesi industrializzati.⁵

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Anzitutto, è importante una corretta definizione. Per prollasso della mitrale si intende abitualmente “la protrusione sistolica in atrio sinistro di uno o ambedue i lembi valvolari mitralici, associata o meno a insufficienza mitralica”.⁵ Una classificazione legata all’eziopatogenesi e alle alterazioni morfologiche dell’apparato valvolare mitralico è quella esposta nella Tabella 1.¹⁻⁶ Infatti, il prollasso può essere causato da una degenerazione mixoide dei lembi valvolari e presentarsi isolatamente (prollasso mitralico “classico”) oppure nell’ambito di malattie ereditarie del tessuto connettivo come la s. di Marfan o la s. di Ehlers-Danlos.^{1-3,6} Altrimenti, può verificarsi in assenza di degenerazione mixoide, anche in questi casi *isolatamente* (prollasso mitralico “non classico”), oppure secondariamente a cardiopatia ischemica, malattia reumatica, cardiomiopatia ipertrofica, ecc. Alcuni casi possono essere “riclassificati” come il risultato di un’auscultazione non accurata o di una diagnosi ecocardiografica inappropriata (“malattia ecocardiografogena”).

Sarebbe quindi opportuno restringere il termine di “prollasso della mitrale” ai casi sostenuti da degenerazione mixoide dei lembi valvolari, oppure usare i termini di prollasso mitralico “classico” o “non classico” per le forme pri-

mitive e specificare per le forme secondarie la patologia a cui il prollasso si associa.

DIAGNOSI

Quadro clinico

È nozione consolidata, fino a diventare luogo comune, che il prollasso della mitrale si associa abitualmente a una *sintomatologia* che, unitamente ai reperti auscultatori, costituisce quella che viene ancora definita “sindrome da prollasso della mitrale”.⁷ Questi sintomi sono caratterizzati da:^{5,7,8}

- precordialgie atipiche di durata variabile da secondi a ore, non necessariamente in rapporto a sforzi fisici;
- sensazione di cardiopalmo o di battito irregolare, a riposo, o talvolta durante sforzo;
- disturbi d’ansia e talora franchi attacchi di panico;
- facile stancabilità.

Studi recenti hanno messo in dubbio questa associazione, in quanto hanno dimostrato che l’incidenza di tali sintomi non era significativamente diversa rispetto a soggetti normali. I disturbi quali palpitazioni, astenia e affaticabilità sembrano più correlati con la severità del rigurgito che con il prollasso mitralico di per sé.^{2,3}

Il reperto auscultatorio classico è rappresentato da click mesotesistolico seguito da soffio mesotesistolico generalmente in crescendo.

Caratteristico, più della presenza di questi reperti

Tabella 1. Prollasso della mitrale: classificazione

Tipologia	Morfo-patogenesi
Prollasso mitralico “classico”, isolato o associato a malattie ereditarie del tessuto connettivo (s. di Marfan, s. di Ehlers-Danlos, osteogenesi imperfetta)	Degenerazione mixoide dei lembi valvolari
Prollasso mitralico “non classico” (variante della norma?), isolato o secondario	Cardiopatia ischemica (disfunzione m. papillare). Malattia reumatica. Riduzione delle dimensioni del VS (cardiomiopatia ipertrofica, difetto interatriale, ipertensione polmonare, anoressia nervosa, disidratazione, sindrome della schiena dritta/pectus excavatum)

Tabella 2. Modificazioni dinamiche dei reperti auscultatori nel prollasso della mitrale e nella IM reumatica

Alterazioni dinamiche dei reperti auscultatori	Prollasso della mitrale	IM reumatica
Variazioni respiratorie	Inspirazione: click e soffio si spostano verso il I tono (il volume VS diminuisce!) Espirazione: click e soffio si spostano verso il II tono (il volume VS aumenta!) Effetti variabili sull'intensità del soffio	Inspirazione: il soffio diminuisce di intensità Espirazione: il soffio aumenta di intensità
Modificazioni posturali	Passaggio dal clino- all'ortostatismo: click e soffio si spostano verso il I tono (il volume VS diminuisce!). Il soffio aumenta di intensità Passaggio dall'orto- al clinostatismo/squatting: click e soffio si spostano verso il II tono (il volume VS aumenta!). Il soffio diminuisce di intensità	Passaggio dal clino- all'ortostatismo: il soffio diminuisce di intensità. Passaggio dall'orto- al clinostatismo/squatting: il soffio aumenta di intensità
Manovra di Valsalva	Durante la fase dello sforzo: click e soffio si spostano verso il I tono (il volume VS diminuisce!). Il soffio aumenta di intensità	Durante la fase dello sforzo: il soffio diminuisce di intensità
Esercizio isometrico (handgrip)	Click e soffio si spostano verso il II tono (il volume VS aumenta!). Effetti variabili sull'intensità del soffio	Il soffio aumenta di intensità

auscultatori, è il loro comportamento durante manovre dinamiche (Tab. 2).^{7,9,10}

Implicazioni medico-legali: la presenza di un click mesotesistolico associata o meno a soffio (e con le caratteristiche modificazioni dinamiche descritte nella Tab. 4) è un reperto suggestivo ma non diagnostico da solo di prollasso della mitrale (la diagnosi è ecocardiografica!). È stato dimostrato, confrontando i reperti auscultatori con i risultati dell'ecocardiogramma, che il click e/o il soffio mesotesistolico possono essere presenti in soggetti con cuore strutturalmente normale (per movimento anterogrado delle corde tendinee in sistole e per presenza di un rigurgito mitralico "fisiologico").⁶ D'altra parte, è anche vero il contrario: molto raramente, l'ecocardiogramma evidenzia un prollasso clinicamente silente.

Ecocardiografia

È ormai oggi accettato che la diagnosi di prollasso della mitrale si basa sull'esame ecocardiografico bidi-

mensionale: devono essere soddisfatti i rigorosi criteri diagnostici elencati nella Tabella 3.^{1-3,10-12} Al riguardo c'è da aggiungere che proprio l'uso della proiezione 4 camere apicale è alla base di molte false diagnosi di prollasso della mitrale. La ragione di tutto ciò sta nella configurazione "a sella" dell'annulus mitralico, per cui in proiezione 4 camere apicale i lembi valvolari mitralici sembrano apparentemente protrudere in atrio sinistro.¹⁰

Quindi, una protrusione uniforme dei lembi valvolari in atrio sinistro solo in 4 camere apicale non deve essere etichettata come prollasso. L'unica eccezione può essere rappresentata dal prollasso che interessa una sola delle tre festonature, o valve ("scalops"), in cui si suddivide il lembo posteriore, in particolare quella laterale, ma talvolta anche quella mediale. Solo in questo caso (coinvolgimento parziale del lembo posteriore), la diagnosi di prollasso potrà essere posta in proiezione 4 camere apicale (prollasso della festonatura laterale) o 2 camere apicale (prollasso della festonatura mediale), ma va comunque confermata nelle proiezioni in asse lungo.¹⁰

Il prollasso della mitrale: metodologia diagnostica
e valutativa in ambito medico-legale previdenziale

Tabella 3. Prolasso della mitrale: criteri diagnostici ecocardiografici

Eocardiografia bidimensionale
<i>Prolasso mitralico "classico"</i> *
1. Protrusione sistolica ("doming") di uno o ambedue i lembi valvolari mitralici in atrio sinistro >2 mm oltre il piano dell'annulus mitralico
2. Spessore dei lembi valvolari mitralici in diastole ≥ 5 mm
<i>Prolasso mitralico "non classico"</i>
1. Protrusione sistolica ("doming") di uno o ambedue i lembi valvolari mitralici in atrio sinistro >2 mm oltre il piano dell'annulus mitralico
2. Normale spessore dei lembi valvolari mitralici in diastole
<i>Il reperto all'esame M-mode di prollasso mesotelesistolico con aspetto "a cucchiaio" dei lembi valvolari mitralici in sistole è un criterio affidabile (bassa percentuale di falsi positivi), ma deve essere confermato all'esame bidimensionale</i>

*Altre importanti anomalie strutturali: lunghezza del lembo mitralico anteriore >27 mm; lunghezza del lembo mitralico posteriore >15 mm; diametro dell'annulus mitralico >32 mm; distanza lembo anteriore-muscolo papillare >32 mm.

PATOLOGIE ASSOCIATE E COMPLICANZE

Prolasso della mitrale e cardiopatia ischemica

Nel prollasso della mitrale l'accertamento o l'esclusione di una cardiopatia ischemica associata sono difficili per numerose ragioni:¹³

- 1) la presenza di precordialgie che a volte è difficile classificare come sicuramente atipiche;
- 2) bassa prevalenza di cardiopatia ischemica (definita come presenza di stenosi coronariche >50% alla coronarografia), del 13,5% in uno studio su 96 pazienti;¹³
- 3) nel caso frequente di soggetti di sesso femminile, il test ergometrico è gravato da una significativa percentuale di falsi positivi; inoltre, se sono presenti all'ECG di base anomalie della fase di ripolarizzazione, queste rendono il tracciato non interpretabile in un test ergometrico.¹⁴

In effetti, nei pazienti con prollasso della mitrale, l'ECG da sforzo ha una sensibilità del 50% e una specificità del 69% (in pazienti che raggiungevano l'85% della frequenza cardiaca massimale), mentre l'eco-stress nelle stesse condizioni (raggiungimento dell'85%

di frequenza cardiaca massimale) ha una sensibilità del 69% e una specificità del 98%. L'eco da sforzo sarebbe da preferire alla scintigrafia miocardica, anche perché evidenzia anomalie riconducibili a stenosi emodinamicamente significative dei vasi epicardici, a differenza della scintigrafia, dove i difetti di captazione reversibili possono essere dovuti anche ad alterazioni del microcircolo.¹³

Prolasso della mitrale e aritmie

I nuovi criteri ecocardiografici, più restrittivi, hanno ridimensionato la prevalenza del prollasso della mitrale nella popolazione generale e hanno permesso di evidenziare che nei pazienti con prollasso della mitrale, "classico" o "non classico", una maggiore incidenza di aritmie è correlata alla gravità del rigurgito mitralico associato.^{1-4,7} Allo stato, una valutazione aritmologica dei pazienti con prollasso della mitrale va ristretta a quei casi in cui è giustificata dalla storia clinica (anamnesi familiare positiva per morte improvvisa, anamnesi di palpitazioni ricorrenti, specie se associate a lipotimie e/o sincope, riscontro di ricoveri per crisi di tachicardia parossistica sopraventricolare, fibrillazione atriale, ecc.).²

Prollasso della mitrale ed endocardite

Il prollasso della mitrale "classico" si associa a una maggiore incidenza di endocardite infettiva, pari a 1 su 5725 pazienti/anno, sensibilmente più elevata rispetto a quella registrata nella popolazione generale (1 su 20.000/anno).¹⁵ Tuttavia, tra i pazienti con prollasso della mitrale, in quelli con insufficienza mitralica diagnosticata all'auscultazione l'incidenza di endocardite è di 1 su 1920/anno, mentre in quelli senza soffio sistolico da rigurgito è sovrapponibile alla popolazione generale.¹⁵ Di qui la raccomandazione di limitare la profilassi antibiotica dell'endocardite batterica solo ai pazienti con soffio sistolico udibile¹⁵ oppure riscontrabile all'esame Doppler.⁵

Infine, non bisogna dimenticare che un prollasso della mitrale da degenerazione mixomatosa della valvola può essere riscontrato nell'ambito di malattie ereditarie del tessuto connettivo, come la s. di Marfan, che danno luogo a manifestazioni cardiache ed extracardiache da non trascurare in un ambito valutativo medico-legale.

STORIA NATURALE E PROGNOSI

Il prollasso della mitrale da degenerazione mixoide dei lembi valvolari (prollasso "classico") tende ad associarsi a un'insufficienza mitralica a carattere progressivo, è più frequente in alcune casistiche nei soggetti di sesso maschile e presenta un aumentato rischio di endocardite, specie se è presente rigurgito.^{15,16} L'incidenza di ictus embolico, almeno nella popolazione giovanile¹⁷ non è dissimile da quella riscontrata nei soggetti senza prollasso. Il prollasso mitralico "non classico", viceversa, sembra avere una maggiore prevalenza nei soggetti di sesso femminile, non presenta rigurgito oppure presenta un rigurgito lieve non evolutivo e probabilmente non è una condizione morbosa ma una variante della norma.^{2,3} Il prollasso del lembo posteriore della mitrale si associa con maggiore frequenza a insufficienza mitralica di grado medio o severo rispetto al prollasso del lembo anteriore (61% vs 25%),

così come alla comparsa di complicanze come la fibrillazione atriale e la rottura di corde tendinee.¹⁸ È stato evidenziato che la progressione dell'insufficienza mitralica si associa a una maggiore incidenza di complicanze (52% vs solo l'8% nei pazienti in cui la gravità del rigurgito era stazionaria).¹⁸

VALUTAZIONE MEDICO-LEGALE

Mettendo insieme le informazioni discusse nei precedenti paragrafi, è possibile riassumere i **punti qualificanti** su cui deve basarsi la valutazione del prollasso della mitrale in ambito previdenziale. Anzitutto, la diagnosi si basa attualmente sull'ecocardiogramma, che deve confermare il reperto auscultatorio.

I criteri su cui si basa la diagnosi ecocardiografica devono essere rigorosi (si veda il relativo paragrafo). È importante individuare la forma da degenerazione mixoide dei lembi valvolari (prollasso "classico"), per le sue caratteristiche prognostiche (tendenziale progressione del rigurgito valvolare e rischio di endocardite batterica). Vanno poi determinate la severità del rigurgito (mediante esame Doppler e volumetria dell'atrio sinistro e del ventricolo sinistro) e la funzione sistolica del ventricolo sinistro, come per qualsiasi forma di insufficienza mitralica. Va ricercata la presenza di malattie associate (s. di Marfan, s. di Ehlers-Danlos, ecc.). Bisogna infine considerare alcuni problemi specifici:

- Una valutazione del carico aritmico (presenza di aritmie ipercinetiche sopraventricolari e/o ventricolari) è giustificata soltanto in base a precisi riscontri clinico-anamnestici ed eventualmente strumentali e non va fatta "a tappeto" su tutti i pazienti, come si sarebbe potuto ipotizzare in passato. Un ECG dinamico va proposto in sottogruppi di pazienti a rischio per la presenza di:
 - 1) riscontro anamnestico di episodi sincopali o pre-sincopali (documentazione di ricovero ospedaliero) e storia familiare di morte improvvisa;
 - 2) anomalie al tracciato ECG di base (QT lungo, aritmie ventricolari complesse);
 - 3) storia di sintomi (lipotimia, cardiopalmo) in sog-

Il prollasso della mitrale: metodologia diagnostica
e valutativa in ambito medico-legale previdenziale

Tabella 4. Prolasso della mitrale: linee guida valutative in ambito previdenziale

Classificazione	Rigurgito mitralico	Sintomatologia	Complicanze cardiache ed extracardiache	Valutazione medico-legale
Prolasso non classico	Assente o lieve	Assente	Assenti	NON INVALIDITÀ
Prolasso classico	Assente o lieve	Assente	Presenza di battiti ectopici sopraventricolari o ventricolari monomorfi	NON INVALIDITÀ*
		Presente	Aritmie sopraventricolari e/o ventricolari complesse Ridotta tolleranza allo sforzo Disturbi d'ansia	VALUTAZIONE CORRELATA ALLE COMPLICANZE
	Medio o severo			COME PER L'INSUFFICIENZA MITRALICA

*In caso di compatibilità con lavori pesanti o mediamente pesanti, valutare le risultanze del test ergometrico e il calcolo della frazione di eiezione dopo sforzo con metodiche ecocardiografiche o radioisotopiche. In alcuni pazienti sintomatici sono stati documentati una disfunzione sistolica ventricolare sinistra a riposo e un mancato incremento della frazione di eiezione durante sforzo.²⁰

getti senza documentazione clinica, ma con rigurgito emodinamicamente significativo, oppure adibiti a lavori che comportino responsabilità verso terzi (ad es., autisti).

- Circa la presenza di disturbi d'ansia e/o attacchi di panico, abbiamo visto che questi non hanno una prevalenza significativamente più elevata rispetto alla popolazione generale, per cui non vi è necessità di sottoporre a un sistematico screening psichiatrico i pazienti. Peraltro, molti dei disturbi associati, sia quelli ansiosi sia le precordialgie, insorgono dopo che il prollasso è stato diagnosticato (incautamente e inadeguatamente in passato), per cui si tratta di somatizzazioni su base iatrogena o "ecocardiografogena". Nei pazienti sintomatici per aritmie può comunque coesistere un disturbo d'ansia reattivo più o meno marcato.
- Va infine tenuto conto che nelle forme di prollasso con insufficienza in cui si pone un'indicazione chirurgica, l'intervento di valvuloplastica consente di ottenere soddisfacenti risultati a breve e medio termine (il 95% dei pazienti non presenta significativo rigurgito residuo a 1 mese dall'intervento), ma non ancora a lungo termine (più del 20% dei pazienti operati presentava dopo 7 anni un rigurgito emodinamicamente significativo).¹⁹

BIBLIOGRAFIA

1. Schneider A, Sorrentino MG. Definition and diagnosis of mitral valve prolapse. UptoDate June 20, 2000
2. Freed LA, Levy DL, Larson MG, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. N Engl J Med 1999;341:1-7
3. Nishimura RA, McGoon MD. Perspectives on mitral valve prolapse. N Engl J Med 1999;341:48-50
4. Mennuni M, Bianconi L. Quale comportamento seguire in presenza di un paziente con prollasso valvolare mitralico e aritmie ventricolari complesse? <http://www.aston.it/einthoven/eint0064.htm>
5. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. Mitral valve prolapse. In: ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 1998;32(5):1525-1530
6. Levine RA. Prolasso della valvola mitrale. In Rakel RE (ed): *Conn's current therapy*. Verduci Editore, 1998: 256-260
7. Otto CM. Mitral valve prolapse. In Otto CM (ed): *Valvular heart disease*. WB Saunders Company, 1999: 323-339
8. Boudoulas H, Wooley CF. The floppy mitral valve, mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. In Boudoulas H, Wooley CF (eds): *Mitral valve: floppy mitral valve, mitral valve prolapse, mitral valvular regurgitation*. Second revised edition. Futura Publishing Company, 2000: 617-671
9. Delman AJ, Stein E. Prolasso della mitrale. In Delman AJ, Stein E (eds): *Ascoltazione cardiaca dinamica e fonocardiografia*. Piccin, 1990: 888-919
10. Weyman AE. Mitral valve prolapse. In Weyman AE (ed): *Principles and practice of echocardiography*. Lea & Febiger, 1994: 446-456
11. Feigenbaum H. Prolasso della valvola mitrale. In Feigenbaum H (ed): *Ecocardiografia*. Quinta Edizione. Centro Scientifico Editore, 1994: 262-273
12. Malkowski MJ, Pearson AC. The echocardiographic assessment of the floppy mitral valve: an integrated approach. In Boudoulas H, Wooley

- CF (eds): *Mitral valve: floppy mitral valve, mitral valve prolapse, mitral valvular regurgitation. Second revised edition*. Futura Publishing Company, 2000: 231-252
13. Leung DY, Dawson IG, Thomas JD, Marwick TH. Accuracy and cost-effectiveness of exercise echocardiography for detection of coronary artery disease in patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1997;134(6):1052-1058
14. Alpert JS. Insufficienza mitralica da prolasso della valvola. In Dalen JE, Alpert JS (eds): *Cardiopatie valvolari*. Centro Scientifico Torinese, 1982: 151-167
15. Schneider A, Sorrentino MG. Nonarrhythmic complications of mitral valve prolapse. *UptoDate* July 14, 1999.
16. Bella JN, Devereux RB. Mitral valve prolapse: clinically relevant aspects. *ACC Current Journal Review* 1998;7:80-81
17. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, et al. Lack of evidence of an association between mitral valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341:8-13
18. Kim S, Kuroda T, Nishinaga M, et al. Relationship between severity of mitral regurgitation and prognosis of mitral valve prolapse: echocardiographic follow-up study. *Am Heart J* 1996;132(2 Pt 1):348-355
19. Flameng W, Herijgers P, Bogaerts K. Recurrence of mitral valve regurgitation after mitral valve repair in degenerative valve disease. *Circulation* 2003;107:1609-1613
20. Tikiz H, Balbay Y, Kural T, Goksel S. Assessment of left ventricular systolic function in patients with idiopathic mitral valve prolapse using dobutamine stress echocardiography. *Clin Cardiol* 2000;23:781-785

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Stefano Castaldo
INPS, Direzione Regionale della Campania
Via Medina, 61
80133 Napoli
Tel.: 081-7948177
Fax: 081-7948064
E-mail: stefano.castaldo@inps.it



Novità gennaio 2008

*Thomas B. Garcia
Neil E. Holtz*

ECG

L'arte dell'interpretazione

Edizione tascabile

**Il testo di elettrocardiografia più diffuso al mondo.
Tutto a colori.** Ora anche in **edizione tascabile**.

- Imparare a interpretare un elettrocardiogramma passo per passo
- Esempi reali!
- Metodo didattico progressivo

Un testo introduttivo e allo stesso tempo completo sull'ECG a 12 derivazioni, pensato per i principianti che non hanno ancora alcuna conoscenza di elettrocardiografia e vogliono avere una base per iniziare a interpretare gli ECG.

Due sezioni: la prima parte fornisce i concetti basilari per la comprensione delle diverse componenti di un ECG; la seconda parte introduce all'interpretazione dei tracciati ECG a 12 derivazioni e delle strisce di ECG.

GLI AUTORI

I due Autori vantano anni di esperienza nell'insegnamento dell'ECG e della rianimazione cardiaca: Thomas B. Garcia, Emergency Department del Brigham and Women's Hospital di Boston, Emory Medical School di Atlanta; Neil E. Holtz, Emergency Medical Training Academy di Loganville, Georgia.

CARATTERISTICHE EDITORIALI

Brossura in formato: 12,6 × 16,6 cm
Pagine: 264
Prezzo: 16,00 euro
ISBN: 978-88-7640-811-3



Via Borgone, 57
10139 Torino
Tel. 011 385.36.56
Fax 011 385.32.44
E-mail: info@cse.it
Web: <http://www.cse.it>

Novità gennaio 2008

MANUALE DI ACLS

A cura di American Heart Association

La nuova edizione del Manuale ACLS include le più aggiornate informazioni tratte dalle ultime Linee Guida sulla Rianimazione Cardiopolmonare ed Emergenze Cardiovascolari redatte dall'American Heart Association in collaborazione con l'ILCOR (Comitato Internazionale per la Rianimazione).

L'ACLS, supporto vitale cardiovascolare avanzato, offre agli operatori sanitari linee guida e informazioni aggiornate sulle tecniche di rianimazione in caso di emergenze cardiovascolari quali arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare, asistolia, sindromi coronariche acute, ictus.

Testo riccamente illustrato, con capitoli strutturati in box di attenzione, flow-chart, tabelle riassuntive, indicazioni di procedure da eseguire o evitare.

La nuova edizione del Manuale di ACLS è principalmente rivolta agli operatori sanitari che svolgono il corso come studenti.

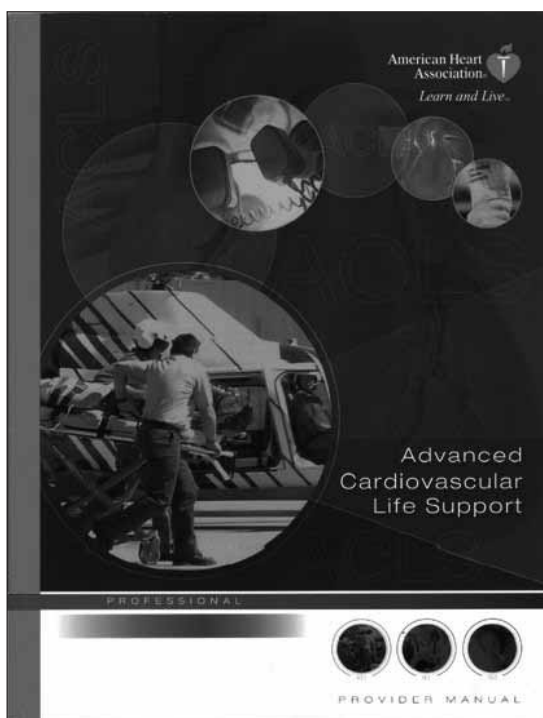
CARATTERISTICHE EDITORIALI

Brossura in formato: 21 × 28 cm

Pagine: 148

Prezzo: 19,50 euro

ISBN: ISBN 978-88-7640-801-4



Edizione italiana a cura di

GIUSEPPE FRADELLA

Coordinatore Nazionale Corsi RCP ANMCO
Cardiologia Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

DANILO NEGLIA

Coordinatore Scientifico Corsi RCP ANMCO,
Responsabile ANMCO-AHA ITO - International Training
Organization - Istituto di Fisiologia Clinica - CNR Pisa



Via Borgone, 57
10139 Torino
Tel. 011 385.36.56
Fax 011 385.32.44
E-mail: info@cse.it
Web: <http://www.cse.it>

Novità marzo 2008

APPROPRIATEZZA in CARDIOLOGIA

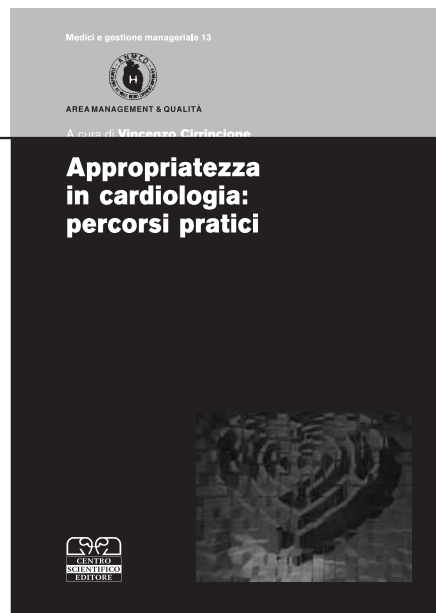
Percorsi pratici

a cura di
Vincenzo Cirrincione

Il volume è un manuale rivolto a medici di Medicina Generale, cardiologi, medici di Medicina d'Urgenza e internisti.

L'obiettivo è offrire un testo che indirizzi alla prescrizione di esami diagnostici, ricoveri e terapie appropriate evitando così richieste poco coerenti o con un rapporto costo/beneficio non giustificabile. Prescrizioni appropriate, infatti, conducono inevitabilmente a risolvere la questione dei tempi di attesa, a razionalizzare il consumo delle risorse e a ridurre la variabilità della risposta assistenziale sui casi analoghi.

Sono stati scelti i percorsi diagnostici-terapeutici più comuni dividendoli in tre grandi categorie: paziente de novo, paziente a rischio e paziente con patologia nota.



CARATTERISTICHE EDITORIALI

Brossura cucita in formato: 17 × 24 cm
Pagine: 420
Prezzo: 38,00 euro
ISBN 88-7640-731-6



AREA MANAGEMENT E QUALITÀ



Via Borgone, 57
10139 Torino
Tel. 011 385.36.56
Fax 011 385.32.44
E-mail: info@cse.it
Web: <http://www.cse.it>