



Organo Ufficiale
dell'ANCE

Periodico
Anno 1, Numero 0
Ottobre 2012

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

on-line

Italian Journal of Practice Cardiology

on-line

EDITORIALE

Carlo Fernandez

Il nostro XXII Congresso

Pag. 4

Alberto Dolara

Le cardiopatie rare nella pratica clinica

Pag. 5

Pasquale Perna, Salvatore Di Palma, Dario Caputo,
Francesco Silvestri, Antonello Pansa, Sabatino Raimo,
Marta Marracino, Pasquale Predotti

Mixoma atriale

Pag. 10

Antonino Di Franco, Maria Milo, Marianna Laurito, Ro-
berto Nerla, Gaetano Antonio Lanza

**Confronto delle caratteristiche cliniche e del dolore
anginoso tra pazienti con sindrome X cardiaca e
pazienti con malattia coronarica aterosclerotica**

Pag. 15

Daniele Masarone, Giuseppe Limongelli, Valeria Madda-
loni, Raffaella D'Alessandro, Fabio Valente, Andrea Bu-
ono, Rossella Vastarella, Vera Longo, Vittorio Pazzanese,
Claudia Calvanese, Antonio Scotto Di Minico, Rita Gravi-
no, Alessandra Rea, Gemma Salerno, Raffaella Scarafile,
Giuseppe Del Giorno, Ernesto Ammendola, Lucio Santan-
gelo, Raffaele Calabro', Giuseppe Pacileo

**La Morte Cardiaca Improvvisa:
cosa il cardiologo deve sapere**

Pag. 22

Silvia Travaglini, Ferdinando Maria Massari,
Sonia Khirani, Fabio Magrini

**Informazioni dalla pratica quotidiana
in un ambulatorio di ergometria.**

Conferme Dubbi Perplessità

Pag. 36

Carla Montaina, Giuseppe Vadalà, Michelangelo Mon-
taina, Enerina Gagliardi, Rita Bellanca,
Gaia Sinatra, Antonio Micari

**Rottura di un aneurisma
dell'aorta addominale sottorenale**

Pag. 44

CASO CLINICO

D. Monizzi, N. Capozza, R. Capparelli, N. Cortese,
R. Nicoletta

**Pitfalls in ecocardiografia. Un insolito spazio
ecoprivo in età avanzata**

Pag. 48

Giornale
Italiano di
Cardiologia
Pratica
on-line

*Italian
Journal of
Practice
Cardiology
on-line*

Periodico

Anno I, Numero 0
Ottobre 2012

Direttore Responsabile:
Carlo Fernandez

Organo Ufficiale
dell'ANCE

Sede Nazionale:
Via Dora, 2
00198 Roma
Tel. 06 844691
Fax 06 84469243
segreteria@ancecardio.it

SITO WEB:
www.sicex.it

Editore e pubblicità:
Editorial offices
Sicex s.r.l.
Via Arno, 76
00198 Roma
E-mail: segreteria.direzione
@ancecardio.it
Presidente
Prof. V. Romano

Grafica ed Impaginazione:
Litho Gar srl
80040 Cercola (Na)
Tel. 081.7748985
Fax 081.7738694
e-mail: info@lithogar.it

Inviare
la corrispondenza
e i lavori a:
Giornale Italiano di
Cardiologia Pratica On Line
Via Dora, 2
00198 Roma
Tel. 06.94354924
Fax 06 94354928
E-mail: segreteria.direzione
@ancecardio.it

Impaginato il
10 09 2012

Editor-in-Chief

Carlo Fernandez

Scientific Editor

Pasquale Perrone Filardi,
Antonio Rebutti

Co-Editors

Giuseppe Calcaterra, Ottavio Di Cillo, Giuseppe Nicotra

Associate Editors

S. Castaldo, C. de Gregorio, F. Enia, A. Finzi, R. Guglielmi, F.M. Massari,
M. Piccioni, P. Predotti, M. Romano, F. Sarullo

Deputy Editors

C. Fabris, V. Panno, P.V. Santoro, P. Teoni, P. Vivona

Consulting Editors

A. Cristiano, A. Gombacci, L. Greco, P. Martini

Scientific Board

E. Agabiti Rosei	L. Dei Cas	M. Marzilli	F. Rovelli
G. Ambrosio	P. Di Pasquale	A. Maseri	S. Scardi
G. Andreozzi	M. Disertori	G. Mercurio	M. Scherillo
E. Arbustini	M. Fedele	M. G. Modena	G. Schillaci
D. Ardissino	R. Ferrari	R. Nami	P. J. Schwartz
F. Arrigo	M. Fini	G. G. Neri Serneri	G. Sesti
G. Bellieni	F. Gaita	A. Notarbartolo	G. Sinagra
A. Boccanelli	G. Galanti	S. Novo	F. Sonntag
C. Borghi	A.R. Galassi	G. Oreto	Pl. Stefano
F. Camerini	G.F. Gensini	L. Pagliaro	L. Tavazzi
S. Carery	E. Geraci	R. Paoletti	G. Thiene
A. Castello	G. Giuffrida	S. Pede	G. Tognoni
A.L. Catapano	M. Guazzi	M. Penco	B. Trimarco
G. Cerasola	E. Hoffman	G. P. Perna	P. Verdecchia
L. Chiariello	S. Iliceto	A. C. Pessina	F. Violi
M. Chierchia	A. L'Abbate	A. Pezzano	O. Visioli
V. Cirrincione	R. Lauro	E. Piccolo	M. Volpe
S. Coccheri	B. Lefèvre	A. Poli	A. Zanchetti
V. Costa	G. Licata	C. Poli	P. Zardini
F. Crea	F. Lombardi	P. Puddu	C. Zoccali
S. Dalla Volta	B. Magnani	P. Recalcati	A. Zuccalà
G. Davi	G. Mancina	G. Reforzo	A. Zuppiroli
R. De Caterina	M. Mancini	M. Rocchi	
G. de Gaetano	M. Mariani	V. Romano	

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica *Italian Journal of Practice Cardiology*

Il *Giornale Italiano di Cardiologia Pratica* è l'Organo Ufficiale dell'ANCE - *Cardiologia Italiana del Territorio*, con Sede Nazionale: Via Dora, 2 - 00198 Roma - Tel. 06 94354924 – Fax 0694354928.

Direttore Responsabile
Carlo Fernandez

Editorial office
Via Dora, 2 - 00198 ROMA

Chief of Secretary
Laura Vecchi

On-line
Gli abstract ed i lavori in extenso pubblicati sul *Giornale Italiano di Cardiologia Pratica* sono disponibili sul sito www.ancecardio.it

COPYRIGHT

Copyright©2005 by ANCE. All rights reserved. No part of the published material can be reproduced in any form without prior written permission from the Publisher. The Publisher does not hold himself responsible for opinions, data and the contents in general of the articles published in the *Italian Journal of Practical Cardiology* which express only the views of the authors.

Photocopying. Single photocopies of single articles may be made for noncommercial use without obtaining permission. Permission of the Publisher and payment of a fee are required for all other use, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery.

NORME REDAZIONALI PER GLI AUTORI

I lavori dovranno essere originali e mai pubblicati e dovranno essere accompagnati in allegato dalla seguente dichiarazione firmata da tutti gli autori:

"I sottoscritti autori... cedono tutti i diritti dell'articolo..., qualora questo venga pubblicato, alla ANCE".

Senza il permesso scritto dell'editore, nessuna parte del lavoro pubblicato potrà essere riprodotto altrove. L'Autore potrà indicare i nomi di possibili Revisori.

Norme di citazione bibliografica: 1. Le voci bibliografiche devono essere indicate nel testo con numeri arabi ed elencate in una sezione separata, usando la doppia spaziatura, in numero progressivo secondo l'ordine di comparsa nel testo; 2. Citare tutti gli autori se sono 6 o meno di 6, altrimenti citare solo i primi 3 ed aggiungere et al.; 3. Comunicazioni personali, dati o osservazioni non pubblicati, siti internet e articoli inviati per la possibile pubblicazione non possono essere inclusi nella lista delle voci bibliografiche, ma devono essere citati solo nel testo; 4. le abbreviazioni delle riviste devono essere conformi a quelle usate da *Index Medicus*, National Library of Medicine. Per lo stile e la punteggiatura delle voci bibliografiche seguire gli esempi riportati.

Articoli da riviste: Cosin J, Gimeno V, Alegre S, Breto M, Perez-Gomez F. Reflex cardiovascular response to acute myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1984; 18:555-60

Capitoli di libro: Lown B. Cardiovascular collapse and sudden death. In: Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1980: 778-817.

Libri: Pujadas G. Coronary angiography. New York, NY: McGraw-Hill, 1980:10.

Abstracts: Ferrari R, Nayler WG. The protective effect of nifedipine on ischaemic and reperfused heart muscle. (abstr) In: Abstracts of the International Congress of Pharmacology. Tokyo, 1981: 265.

Testi: i manoscritti dovranno corrispondere a criteri di sinteticità e dovranno essere redatti a interlinea 2 e con 3 cm di margine, in cartelle (massimo 7) da 2000 battute, eventualmente corredate da iconografia.

Dopo il titolo dovranno essere indicate da una a cinque parole chiave.

Dovrà essere indicato l'indirizzo completo del primo autore, da pubblicare a piè di pagina.

I testi completi di eventuale iconografia devono essere inviati in due copie cartacee a:

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica: Segreteria ANCE, Via Dora, 2 - 00198 ROMA

Insieme al manoscritto dovrà essere inviato il relativo floppy o CD Rom composto in Word.

Unità standard di misura e simboli chimici saranno abbreviati secondo le norme indicate dall'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors, elaborate dall'International Committee of Medical Journal Editors, pubblicate da *ANN Intern Med* 1982; 96: 766-71 e *BMJ* 1982; 284: 1766-70.

Pagina del testo: la pagina del titolo deve comprendere: titolo, nome per esteso e cognome degli Autori, nome della Istituzione presso la quale il lavoro è stato eseguito, indirizzo postale completo, numero di telefono, di fax e indirizzo e-mail dell'Autore cui va indirizzata la corrispondenza.

Abstract: ogni lavoro dovrà essere accompagnato da un breve abstract di non più di 200 parole in italiano e in inglese.

Figure: le figure, anch'esse in duplice copia, dovranno essere spedite in originale, non superando il formato 22 x 28 cm.

Ogni figura in originale recherà sul retro il numero progressivo e il nome del primo Autore.

Se l'invio delle immagini originali dovesse essere impossibile, si può inviare un file separato dal testo, formato TIFF, corredate da una bozza a colori.

La risoluzione di fotografie e immagini digitali (foto originali, scansioni, riproduzione etc.) deve essere di almeno 300 dpi.

Non sono utilizzabili immagini salvate anche ad alta risoluzione ma all'interno di un documento Word.

Per la pubblicazione di figure già utilizzate occorre allegare l'autorizzazione da parte dell'autore e della Casa Editrice.

Tabelle: per la pubblicazione di tabelle già utilizzate occorre allegare l'autorizzazione da parte dell'autore e della Casa Editrice.

Indice

EDITORIALE

Il nostro XXII Congresso

Carlo Fernandez

Pag. 4

Le cardiopatie rare nella pratica clinica

Alberto Dolara

Pag. 5

Mixoma atriale

Pasquale Perna, Salvatore Di Palma, Dario Caputo, Francesco Silvestri, Antonello Pansa, Sabatino Raimo, Marta Marracino, Pasquale Predotti

Pag. 10

Confronto delle caratteristiche cliniche e del dolore anginoso tra pazienti con sindrome X cardiaca e pazienti con malattia coronarica aterosclerotica

Antonino Di Franco, Maria Milo, Marianna Laurito, Roberto Nerla, Gaetano Antonio Lanza

Pag. 15

La Morte Cardiaca Improvvisa: cosa il cardiologo deve sapere

Daniele Masarone, Giuseppe Limongelli, Valeria Maddaloni, Raffaella D'Alessandro, Fabio Valente, Andrea Buono, Rossella Vastarella, Vera Longo, Vittorio Pazzanese, Claudia Calvanese, Antonio Scotto Di Minico, Rita Gravino, Alessandra Rea, Gemma Salerno, Raffaella Scarafile, Giuseppe Del Giorno, Ernesto Ammendola, Lucio Santangelo, Raffaele Calabro', Giuseppe Pacileo

Pag. 22

Informazioni dalla pratica quotidiana in un ambulatorio di ergometria. Conferme Dubbi Perplessità

Silvia Travaglini, Ferdinando Maria Massari, Sonia Khirani, Fabio Magrini

Pag. 36

Rottura di un aneurisma dell'aorta addominale sottorenale

Carla Montaina, Giuseppe Vadalà, Michelangelo Montaina, Enerina Gagliardi, Rita Bellanca, Gaia Sinatra, Antonio Micari

Pag. 44

CASO CLINICO

Pitfalls in ecocardiografia. Un insolito spazio ecoprivo in età avanzata

D. Monizzi, N. Capozza, R. Capparelli, N. Cortese, R. Nicoletta

Pag. 48

Il nostro XXII Congresso

Carlo Fernandez
Editor in Chief

L'ANCE (Associazione Nazionale dei Cardiologi del Territorio) celebra quest'anno il suo XXII Congresso.

Che cosa è un Congresso? L'etimologia della parola è complessa e può derivare da termini latini di origine contadina "cum gregis" ovvero il momento in cui si riunisce il gregge" per portarlo al chiuso; o termini dinamici in quanto riferiti al participio passato di "cum gredi" muovere il passo, andare avanti insieme. In entrambi i casi il significato concreto indica il desiderio di più persone motivate dall'esigenza di comunicare tra loro, su argomenti predeterminati, su i quali ascoltare le varie opinioni per trovare insieme soluzioni comuni.

Indipendentemente da quanto fin qui accennato, la reale conclusione sull'evento non può distaccarsi dal pensare che si miri a trovare il messaggio atto a sviluppare momenti di riflessione su i tanti temi inerenti l'esser oggi medici specialisti in cardiologia.

L'elemento che sta alla base delle cosiddette civiltà industriali è oggi la "comunicazione". Attraverso questa l'individuo viene costretto (anche se apparentemente in modo inconscio) ad effettuare le scelte che incidono pressochè totalmente sul suo modo di essere e di operare.

Tutto quanto attiene alla salute, e quindi alla medicina, non è sfuggito a questa regola ed il rapporto esclusivo tra medicina e paziente, determinante fino a qualche decina di anni fa, è stato via via sostituito da tutta una serie di messaggi manifesti o subliminali che hanno finito con il dare vita ad una medicina "universale" che ha scavalcato il medico per raggiungere direttamente l'individuo malato o quello sano che teme di diventarlo.

I mezzi con i quali si è diffuso questo nuovo rapporto sono quelli della comunicazione.

Nel nostro Congresso costituiscono perno fondamentale: la rappresentazione del lavoro svolto dai Gruppi di Studio, la scelta di alcuni Temi di grande attualità e ricchi di controversie, di non sempre facile soluzione, il desiderio di volgere lo sguardo verso quello che è e che potrà divenire Elemento di attualità della cardiologia di domani.

Concludo utilizzando il recente messaggio del Prof. Panos Vardas, attuale Presidente della Società Europea di Cardiologia che così si è espresso "mantenere ciò che ha dato lustro alla Società come, il Congresso, le Linee Guida e la Formazione permanente".

Le cardiopatie rare nella pratica clinica

Rare cardiovascular diseases in the clinical practice

Alberto Dolara

Direttore dell'Unità Cardiovascolare di S.Luca. Ospedale di Careggi, Firenze dal 1969 al 2002

La cardiopatia coronarica e quella ipertensiva sono le malattie dell'apparato cardiovascolare incontrate di solito nella pratica clinica. Talora i cardiologi sono chiamati a prendersi cura di pazienti con malattie rare costituite da sindromi complesse in cui vi è anche un interessamento cardiaco, ma anche trovarsi di fronte a pazienti in cui il quadro clinico è dominato dalla cardiopatia rara apparentemente isolata. In questi casi possono insorgere difficoltà nella diagnosi e nel trattamento. Inoltre malattie cardiache considerate rare possono essere in realtà incluse in una "zona grigia" della frequenza, compresa tra malattie comuni e non comuni. E' utile pertanto rivedere l'argomento dal punto di vista epidemiologico e clinico.

Coronary artery and hypertensive diseases are the most commonly diseases encountered in the clinical practice. Cardiologists are sometimes called to the care of patients with rare complex syndromes with cardiovascular involvement, but they may also face for the first time with patients in whom the rare cardiac disease dominates the clinical picture. Difficulties may ensue in the diagnosis and treatment of these patients. Moreover many cardiac diseases considered rare may be located in a "grey zone" of frequency between common and uncommon diseases. It is therefore worth while to review this topic from an epidemiological and clinical point of view.

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

INTRODUZIONE

*Vi sono più cose in cielo
e in terra e cielo, Orazio, di quante
se ne sogna nella vostra filosofia.
Amleto, Atto I, Scena IV*

Nella pratica clinica il cardiologo si confronta di solito con le più comuni malattie cardiovascolari quali la cardiopatia ischemica o ipertensiva, più raramente con le malattie valvolari. In presenza di pazienti con una malattia rara con manifestazioni multiple a carico dei vari organi ed apparati la diagnosi non offre di solito difficoltà e vengono di solito svolte dai cardiologi compiti di consulenza interdisciplinare per un eventuale interessamento dell'apparato cardiovascolare. Quando tuttavia il quadro clinico è dominato dalla malattia cardiaca rara che si presenta apparentemente "isolata" la diagnosi e la cura possono presen-

tare difficoltà diagnostiche e terapeutiche notevoli. Verranno presi in considerazione gli aspetti epidemiologici e clinici di questo sottogruppo di pazienti, ed in particolare quelli appartenenti alla "zona grigia" della frequenza nella quale è ancora incerto se le malattie cardiache devono essere considerate comuni o non comuni o rare.

LE MALATTIE RARE

In Europa una malattia viene definita rara se il rapporto con la popolazione generale è di un paziente ogni 2000 individui. La definizione è apparentemente impropria in quanto il concetto "raro" riguarda, di fatto, un problema che colpisce in Italia 1-2 milioni di soggetti. Secondo la WHO il numero complessivo di malattie rare risulta compreso tra 7-8 mila. Le malattie rare sono state un problema di sanità pubblica a lungo ignorato (1), ma attualmente vi è un

Key words:
Rare cardiovascular
diseases, Epidemiology

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 2/11/2011
accettato il 20/2/2012

Corresponding author:

DOLARA ALBERTO
VIA STEFANO TURR, 7
50137 FIRENZE
TEL. 055/588806
E-MAIL: ELISA.DOLARA@TIN.IT

notevole impegno nella lotta a queste malattie con la creazione di strutture organizzative sanitarie sia a livello internazionale che nazionale (2).

Le malattie cardiovascolari rare "isolate"

I dati di prevalenza delle malattie cardiovascolari rare "isolate", possono essere utili per indicare la probabilità che il cardiologo incontri tali pazienti nella pratica clinica. La prevalenza, definita come il numero di casi presenti in un dato momento nella popolazione generale, può variare notevolmente per i criteri usati per la diagnosi e per diversa popolazione in esame. La fibrosi endomiocardica, endemica nell'Africa equatoriale dove è la causa più frequente di scompenso congestizio e morte, è estremamente rara nei Paesi industrializzati, anche se potenzialmente "importabile" con i flussi migratori (3). La reale incidenza della miocardite rimane incerta considerando i numerosi metodi diagnostici usati, (risonanza magnetica, immunologia, biopsia endomiocardica). La forma acuta viene tuttavia ritenuta una malattia non comune nella pratica clinica (4). La sindrome di Brugada (5), caratterizzata dal blocco di branca, slivellamento in alto dell'ST nelle derivazioni precordiali destre e da morte improvvisa per fibrillazione ventricolare, viene adesso considerata una cardiomiopatia aritmogena rara con una prevalenza di 5 casi su 10.000 soggetti (6), mentre in passato era stata riportata in percentuali più elevate dallo 0.22% al 6.1% dei casi, probabilmente in rapporto ai diversi criteri diagnostici adottati (7,8). Rimangono tuttavia ancora incertezze sulla sua reale prevalenza che sembra molto bassa nella popolazione europea e più elevata in quella asiatica (9,10). La prevalenza della sindrome del QT lungo, anch'essa appartenente al gruppo delle cardiomiopatie aritmogene, valutata in 1:5000 casi, si ritiene invece sotto-stimata (11). Vengono considerate molto rare, se non eccezionali la sindrome del QT breve, descritta recentemente (12), il mixoma dell'atrio sinistro (13) e l'ipertensione polmonare idiopatica con una prevalenza <1:100.000 (14).

La "Zona grigia" della frequenza

Si può definire "zona grigia" della frequenza quella in cui è difficile stabilire se si tratta di cardiopatie rare, meno frequenti o frequenti; essa comprende le cardiopatie congenite dell'adulto e le cardiomiopatie primitive. L'incidenza (prevalenza) delle malformazioni cardiovascolari alla nascita è ormai nota ed oscilla sui 7-10 per mille nati vivi (3-4 per mille lesioni gravi) (15-17). Meno nota è quella dei pazienti con "Grown-up Congenital Heart disease" (GUCH), termine europeo per indicare i casi degli adolescenti e degli adulti con cardiopatia congeni-

ta, operati e non operati (18). Il loro numero è comunque elevato: negli Stati Uniti, all'inizio degli anni '90 è stato stimato intorno ai 500-600mila pazienti con un numero di 20.000 nuovi casi all'anno (19). Nel Regno Unito la crescita annuale è stata valutata in 2500 pazienti ed il loro numero è stato stimato in 148.778 pazienti nel 2000 ed in 185.023 nel 2010 (18). Alcuni dati di prevalenza tratti da uno studio nella popolazione canadese permettono, per estrapolazione, di valutare la situazione anche nel nostro Paese (20) (Tabella).

La prevalenza delle cardiomiopatie primitive, escludendo la cardiomiopatia restrittiva estremamente rara (vedi sopra), è stata stimata per la cardiomiopatia ipertrofica in uno studio di popolazione in 19.7 casi per 100.000 abitanti; ciò equivarrebbe ad 1 persona colpita su 5076 (21). Si tratterebbe quindi di una malattia rara, ma uno studio ecocardiografico successivo ha individuato un'anomalia ipertrofica idiopatica del miocardio in 2:1000 soggetti giovani esaminati consecutivamente (22). Anche sulla base di studi genetici si ritiene oggi che la malattia sia tutto altro che infrequente (23,24). Per la cardiomiopatia dilatativa primitiva viene riportata una prevalenza di 36.5 pazienti per 100.000 abitanti, equivalente ad 1 caso su 2739 soggetti (21), ma l'elevata frequenza con la quale sono colpiti i familiari dei pazienti, valutata fino al 48% dei casi esaminati (25) può indurre a ritenere che la prevalenza sia molto più elevata. Anche la cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro, la cui prevalenza viene stimata da 1:2000 a 1:5000, potrebbe essere compresa nella "zona grigia" della frequenza (26).

COME SOSPETTARE UNA MALATTIA CARDIOVASCOLARE RARA

Nelle malattie rare costituite da sindromi complesse la diagnosi dell'interessamento cardiovascolare non offre di solito difficoltà. Per es. la presenza di anomalie dello scheletro e dell'apparato oculare nella sindrome di Marfan (prevalenza 1:20.000) indirizzano la ricerca della compromissione cardiovascolare anche in assenza di segni e sintomi a carico di questo apparato (27). I disturbi neurologici nell'ataxia di Friedreich (prevalenza 1:50.000) possono orientare verso la diagnosi di alterazioni miocardiche evidenti clinicamente o riscontrate in modo strumentale (28).

Il riconoscimento di una malattia cardiovascolare rara "isolata" presenta gradi variabili di difficoltà. Se un paziente è stato operato o comunque riscontrato affetto da cardiopatia congenita in età infantile, come di solito avviene nei Paesi industrializzati, la diagnosi della malattia o dei suoi postumi non presenta di solito difficoltà nell'età adolescenziale o adulta (29). La diagnosi di cardiomiopatia primitiva

Cardiopatie rare "isolate" ("zona grigia" della frequenza)	Prevalenza secondo la letteratura	N° pazienti in Italia (Per estrapolazione)
GUCH	4.09:1000 (tutte le malformazioni)* 0.38:1000 (malformazioni gravi)*	247.961 23.038
CMI	1:5076 ** 2:1000 ***	11.943 121.232
CMD	1: 2739 **	22.132
ARVC/D	1:2000-1:5000****	30.313-12.125

Popolazione italiana al 1° gennaio 2011: 60.626.442 abitanti (Dati ISTAT) ;

* Dati di prevalenza nella popolazione canadese (19);

** Dati di prevalenza della Clinica Mayo(20);

***Dati di Maron et al (21);

**** Dati di Thiene et al (25). GUCH Congenital Adult Heart Disease; CMI cardiomiopatia ipertrofica; CDM cardiomiopatia dilatativa; ARVC/D cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro

può essere sospettata quando vi siano sintomi e segni carico dell'apparato cardiovascolare, quali per esempio la presenza di soffi cardiaci nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva o dispnea da sforzo ed aritmie in quelli con cardiomiopatia dilatativa. In alcuni pazienti tuttavia il quadro clinico ed anche strumentale può essere relativamente "muto" o simulare altre affezioni: in una percentuale notevole di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva il paziente è asintomatico, i reperti obbiettivi sono assenti, ed anche l'elettrocardiogramma può essere del tutto normale in oltre il 10 per cento dei casi (30). In questi casi la presenza di altre componenti della famiglia con la malattia può essere la chiave di diagnosi. La cardiomiopatia peripartum, un'affezione rara, ma non eccezionale, calcolata negli Stati Uniti, in 1:3189 nati vivi (31), ma con incidenza variabile nelle diverse popolazioni studiate, può essere di difficile diagnosi in quanto molte pazienti possono mostrare sintomi simili all'insufficienza cardiaca nell'ultimo mese di gravidanza (32). La interpretazione di anomalie nell'ECG, presenti nelle cardiomiopatie aritmogene (sindrome di Brugada, QT lungo e QT breve) può richiedere una notevole esperienza e prudenza nell'evitare inutili allarmismi sul comportamento terapeutico (vedi oltre).

Ancora più difficile è la diagnosi in pazienti con malattie cardiovascolari molto rare o eccezionali, con reperti obbiettivi negativi. Per es. i pazienti con ipertensione polmonare primitiva possono presentare solo un crescente disagio generale (33) ed essere considerati come affetti da nevrosi ansiosa, errore evitabile con l'attento ascolto del paziente. Per le malattie rare, incluse quelle cardiovascolari, l'unione della "medicina narrativa (ascolto del racconto) con quella basata sull'evidenza risulta indi-

spensabile (34). Essa deve essere considerata anche come un "fronte avanzato" per una medicina personalizzata, sempre più necessaria nella pratica clinica (35).

LA "GESTIONE" DEL PAZIENTE

La "gestione" del paziente può apparire un termine improprio, ma indica la difficoltà del prendersi cura di un paziente con malattia cardiovascolare rara. Le difficoltà sono comunque molto variabili: es. per non tutti i pazienti adulti con cardiopatia congenita (GUCH) sopra ricordati richiedono lo stesso livello di esperienza in termini assistenziali. Secondo il rapporto della British Cardiac Society del 2002 nel 20%-25% si tratta di casi complessi, che richiedono durante l'arco della loro vita una supervisione esperta e/o un intervento chirurgico; un ulteriore 35%-40% necessita di una consulenza esperta; il rimanente 40% ha una malattia semplice e completamente corretta e richiede una esperienza specializzata ridotta o non necessaria (18). Gli stessi criteri possono essere applicati ai pazienti con cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica che possono avere gradi variabili d'impegno clinico, dalla modesta dispnea trattabile con le terapie correnti alla necessità di trapianto cardiaco. Il riscontro di alterazioni elettrocardiografiche riferibili alla sindrome di Brugada, o di un reperto di QT lungo o breve in soggetti asintomatici può porre di fronte a difficili scelte per quanto riguarda l'impianto di un defibrillatore che rappresenta attualmente il solo trattamento efficace per prevenire la morte improvvisa in questi pazienti (11). I centri di riferimento (vedi oltre) rappresentano d'altra parte un ausilio indispensabile nella gestione per i pazienti con malattie cardiovascolari rare.

I CENTRI DI RIFERIMENTO

L'organizzazione di centri di riferimento per le malattie rare, incluso quelle cardiovascolari, è indispensabile in una moderna organizzazione sanitaria (2). Il centro di riferimento dovrebbe essere organizzato in modo da avere esperienze consolidate da un numero adeguato di casi, essere in grado di svolgere ricerca, avere il supporto di adeguate risorse economiche ed una opportuna localizzazione geografica per evitare continui spostamenti del paziente. Dovrebbe inoltre essere collegato in modo efficiente con la rete dei servizi sanitari di secondo livello e di base per evitare l'afflusso di casistica non selezionata ed i controlli di routine (36).

CONCLUSIONI

Anche se la cardiopatia ischemica ed ipertensiva sono preponderanti nella pratica clinica la somma di tutte le malattie cardiovascolari considerate rare, comprese quelle nella "zona grigia" della frequenza, è tutto altro che trascurabile. Vi è quindi la concreta possibilità che clinici e cardiologi incontrino e debbano prendersi cura di un paziente con una malattia cardiovascolare rara o ritenuta tale. La diagnosi e la gestione corretta risultano talora difficili. Le moderne tecniche di "medicina narrativa" possono essere di notevole ausilio. Riveste una grande importanza il rapporto del medico e del cardiologo di fiducia col centro di riferimento a cui il paziente viene indirizzato per un approfondimento della diagnosi e relativa terapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Aymé S. Les maladies rares: un problème de santé publique longtemps ignoré. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2001;49:329-30.
- 2) Taruscio D, Vittozzi L, Stefanov R. National plans and strategies on rare diseases in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:475-91
- 3) Grimaldi A, Alfieri O, Camici PG, La Canna G, Zoppi G, Olivetto J. "Mal d'Africa": i misteri della fibrosi endomiocardica. *G Ital Cardiol* 2011;12:484-91
- 4) Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:274-88
- 5) Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1391-6
- 6) Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Progr Cardiovasc Dis* 2008;51:1-22
- 7) Surawicz B. Brugada syndrome: manifest, concealed, "asymptomatic", suspected and simulated. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:775-7
- 8) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005;2:429:40
- 9) Sinner MF, Pfeufer A, Perz S, Schulze-Bahr E, Monnig G, Eckardt L et al. Spontaneous Brugada electrocardiogram patterns are rare in the German general population: results from the KORA study. *Europace* 2009;11:1338-44
- 10) Probst V, Le Marec H. Copenhagen city heart study: more mermaids than Brugada's patients in Copenhagen. *Europace* 2010;12:923-4
- 11) Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;2291-300
- 12) Patel C, Yan GX, Antzelevitch C. Short QT syndrome: from bench to bedside. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:401-8
- 13) Cecchi F, Dolara A, Magi Diligenti L, Manetti A. Mixoma atriale sinistro. Descrizione di 3 casi e revisione critica della letteratura. *G Ital Cardiol* 1978;8:534-43
- 14) Dolara A, Camerini F, Menotti A, Thiene G. Primary Pulmonary Hypertension: an Italian multicenter study: A retrospective epidemiological survey in the period 1975-85. *G Ital Cardiol* 1988;18:115-20.
- 15) Dolara A, Manetti A, Carbone C, Cianciulli D, Cambi R, Mainardi G et al. Epidemiologia delle cardiopatie congenite. I. Incidenza delle malformazioni cardiovascolari in 11.584 nati vivi nella Provincia di Firenze. *G Ital Cardiol* 1978; 8:135-44
- 16) Manetti A, Pollini I, Cecchi F, De Simone L, Cianciulli D, Carbone C, Romanelli A, Dolara A. Epidemiologia delle malformazioni cardiovascolari .II. Prevalenza e decorso in 46.895 nati vivi alla Maternità di Firenze nel periodo 1975-1984. *G Ital Cardiol* 1993; 23: 145-52
- 17) Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1890-1900
- 18) Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart* 2002 ;88 (Suppl. 1): i1-i14
- 19) Perloff J.K. Congenital heart disease in adults: A new cardiovascular subspecialty. *Circulation* 1991; 84:1881-90
- 20) Marelli AJ, Mackie AS, Jonescu-Iltu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution *Circulation* 2007;115:163-72
- 21) Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ 3rd. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989, 80: 564-72.
- 22) Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE.. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. Coronary artery risk development in (young) adults *Circulation* 1995; 92: 785-9
- 23) Maron BJ, Moller J H, Seidman CE, Vincent GM, Dietz HC, Moss AJ et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomyopathy, long QT syndrome, and Marfan syndrome: A statement for health care professionals from the councils on clinical cardiology, cardiovascular disease in the young, and basic science, American heart association. *Circulation* 1998; 98:1460-71.
- 24) Maron B J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-20
- 25) Startari U, Taylor MR, Sinagra G, Di Lenarda A, Mestroni

- L. Cardiomiopatia dilatativa: eziologia, criteri clinici di diagnosi e screening della forma familiare. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3:378-85
- 26) Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:45
- 27) Yuan S M, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. *San Paulo Med J* 2010;128:360-6
- 28) Cecchi F, Favilli S, Squillanti G, Zuppiroli A, Masini M, De Simone L, De Scisciolo B, Dolara A. Caratteristiche dell'ipertrofia miocardica nell'atassia di Friedreich: Studio clinico di 10 pazienti e revisione della letteratura. *G Ital Cardiol* 1987;17:160-3.
- 29) Daliento L, Mazzotti E, Mongillo E, Rotundo M, Dalla Volta S. Life expectancy and quality of life in adult patients with congenital heart disease. *Ital Heart J* 2002; 3: 339-47.
- 30) Cecchi F, Squillanti G, Zuppiroli A, Ciaccheri M, Favilli S, Dolara A. Correlazioni tra reperti elettrocardiografici e quadri ecocardiografici in 116 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. *G Ital Cardiol* 1986; 16:755-61
- 31) Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, Tang AS, Lemery R, Green MS et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97:1765:8
- 32) Pyatt J, Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad Med J* 2011;87:34:9
- 33) Ghamra ZW, Dweik RA et al. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. *Clev Clin J Med* 2003 Suppl 1; S 2-8
- 34) Silva SA, Charon R, Wyer PC. The marriage of evidence and narrative: scientific nurturance within clinical practice. *J Ev Clin Pract* 2011;17:585-93
- 35) Dolara A. La variabilità individuale in medicina. Un vecchio concetto e nuovi strumenti per medici e cardiologi. *Giornale Italiano di Cardiologia Pratica*. 2010, anno 8, N° 1, pag 22-25
- 36) Dolara A. Cardiopatie congenite dell'età adulta e malattie primitive del miocardio. I centri di riferimento. *Minerva Cardioangiologica* 2004; 52:1-2

COMMENTO

Per fortuita coincidenza il 29, Febbraio del 2012, a Roma, si è celebrata la "Giornata mondiale delle malattie rare".

La Giornata, coordinata a livello internazionale da Eurordis (European Organization for Rare Disease) e da Uniamo (Federazione italiana malattie rare onlus), nel 2011 ha coinvolto 56 Paesi in tutto il mondo.

La solidarietà è il principio che alimenta la ricerca di una strategia unitaria che accomuni coerentemente misure politiche ed economiche nei vari Paesi comunitari, per affrontare in maniera innovativa ed efficace le malattie rare, definite in Europa priorità di sanità pubblica, attraverso Piani nazionali. Su questo percorso, in questi anni, tutti portatori di interesse, a partire dai pazienti, si stanno confrontando e convergendo in progetti e iniziative coordinate, condivise e partecipate.

Il lavoro di Alberto Dolara, su questo argomento, è completo ed interessante; riteniamo che anche questo capitolo vada proposto al Cardiologo del Territorio al quale può sfuggire nella sua pratica quotidiana la patologia "rara" o infrequente.

Un plauso va all'aggiornatissima e completa bibliografia.

Mixoma atriale

Atrial Myxoma

Pasquale Perna*, Salvatore Di Palma^o, Dario Caputo*, Francesco Silvestri^o, Antonello Pansa#, Sabatino Raimo*, Marta Marracino*, Pasquale Predotti**

* Dipartimento Area Critica - S.C. di Medicina Interna. A.O.U. Salerno

^o Dipartimento Cuore S.C. di Cardiologia. A.O.U. Salerno

Dipartimento Cuore S.C. di Cardiocirurgia. A.O.U. Salerno

** Responsabile Nazionale Gruppo di Studio Ipertensione ANCE. A.O.U. Salerno

Il mixoma atriale rappresenta circa il 50% dei tumori benigni del cuore negli adulti; l'incidenza è massima tra la terza e la sesta decade di vita; generalmente è localizzato nel 75% dei casi nell'atrio sinistro, nel 10-20% nell'atrio destro e nel 6-8% nelle camere ventricolari.

Nel presente lavoro viene descritto un caso di mixoma atriale, localizzato nell'atrio sinistro, con presentazione clinica non comune. Viene sottolineata l'importanza dell'indagine ecocardiografica trans toracica e trans esofagea, della la tomografia computerizzata (TC), infine della risonanza magnetica, specialmente se eseguita con il contrasto del gadolinio.

The atrial myxoma accounts for approximately 50% of benign tumors of the heart in adults; the incidence is highest between the third and sixth decade of life and, generally, is localized in 75% of cases in the left atrium, while the right atrium involvement in 10-20%, 6-8% in the ventricular chambers.

In this paper we describe a case of atrial myxoma, located in the left atrium, with unusual clinical presentation. Emphasizes the importance of the trans-thoracic and trans-esophageal echocardiography, the computed tomography (CT), magnetic resonance especially if performed with gadolinium contrast.

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

INTRODUZIONE

I tumori primitivi del cuore sono generalmente rari. McAllister e Fenoglio riportarono un'incidenza variabile dallo 0.0017% allo 0.28% in serie autoptiche (1).

In metanalisi successive, Virmani e Burke hanno calcolato che i sarcomi rappresentano il 10% dei tumori primitivi del cuore, mentre il 77% è costituito da mixomi (2).

Il mixoma costituisce il più frequente dei tumori cardiaci primitivi, a carattere benigno. Predilige la IV-VI decade di età ed il sesso femminile.

Fino all'introduzione dell'ecocardiografia, le neoplasie cardiache erano oggetto della sola osservazione autoptica.

Non è un caso che nell'esperienza della Mayo Clinic, pubblicata nel 1980, il 23% dei mixomi, resecati chirurgicamente, sulla base di segni auscultativi e sintomi clinici, fossero andati all'intervento con la diagnosi, non appropriata, di stenosi mitralica (3).

BACKGROUND

Il mixoma è una neoplasia di origine endocardica, a crescita esclusivamente endocavitaria. Nella maggior parte dei casi (75%) è localizzato nell'atrio sinistro meno frequentemente nell'atrio destro (20%), eccezionalmente nelle camere ventricolari (5%). Il setto interatriale a livello del forame ovale è la sede preferenziale. Macroscopicamente il mixoma appare come una massa gelatinosa di forma ovalare, fragile, con superficie plurilobata; le sue dimensioni possono variare da 1 a 10 centimetri. Non rara è la presenza di stratificazioni trombotiche sulla superficie del tumore. Tali tumori sono fissati nella sede di origine mediante un peduncolo che ne consente ampie escursioni durante le fasi cardiache (4).

Nel 5% dei casi sono rilevabili delle forme familiari ricorrenti con trasmissione autosomica dominante e x-linked, il 20% delle quali può essere associata ad altre neo-

Key words:
Atrial Myxoma

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 27/2/2012
accettato il 2/3/2012

Corresponding author:

PASQUALE PERNA
TELEF: 089672523
CELL: 3938208358
3408698499
E-MAIL
PASQUALEPERNA52@TISCALI.IT

plasie ghiandolari (ipopituitarismo, adenomi surrenalici, neoplasie testicolari) (5, 6, 7).

CLINICA

I mixomi, più spesso, si manifestano con un quadro clinico simile ad una valvulopatia mitralica: nel corso della diastole il tumore prolassa nell'orifizio mitralico e così simula l'emodinamica della stenosi mitralica; più raramente si osserva un quadro simile a quello dell'insufficienza mitralica a causa delle lesioni valvolari traumatiche prodotte dal tumore (8).

I mixomi ventricolari possono provocare un'ostruzione all'efflusso e quindi simulano, emodinamicamente, stenosi subaortiche o sottopolmonari.

Meno frequentemente il quadro clinico è rappresentato da sintomi e segni di embolie arteriose periferiche o polmonari. Solo in rarissimi casi il paziente riferisce disturbi aspecifici (quali febbre, calo ponderale, cachessia, astenia, artralgie, eruzioni cutanee, dita a bacchetta di tamburo, fenomeno di Raynaud, aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES), trombocitopenia o trombocitosi) che possono indirizzare ad errate diagnosi di endocardite, collagenopatia o tumore non cardiaco (vedi tab.2) (9, 10).

E' tipico nei mixomi il riscontro di elevate concentrazioni plasmatiche di immunoglobuline G (IgG), mentre le immunoglobuline A (IgA) sono raramente coinvolte.

Sintomi	Incidenza (%)
Dispnea	70
Dispnea Parossistica	25
Sincope	20
Palpitazioni	20
Dolore Toracico	10
Eventi embolici	30
Febbre	20
Calo ponderale	15
Segni	
Insufficienza mitralica	50
Stenosi Mitralica	40
Tumor Plop (Tonfo del Tumore)	15
Rinforzo del 1° Tono	40
Rx del torace - slargamento atrio sn.	10
Dati di Laboratorio	
Aumento della VES	30
Anemia	30

Tabella 2: Principali segni e sintomi clinici indotti dal Mixoma

Sono stati descritti casi in cui si riscontravano contemporaneamente l'associazione: mixoma cardiaco, aumentate Ig G da mieloma multiplo ed amiloidosi sistemica (11). La sindrome da mixoma o complesso di Carney è caratterizzata dalla presenza di mixoma cardiaco associato a macchie cutanee iperpigmentate e neoplasie periferiche ed endocrine (12).

Tale sindrome sembra essere inoltre correlata alla mutazione del gene che codifica per una protein-kinasi di tipo A in grado di regolare la subunità 1-alfa (PRKAR1alfa) (13,14) ed, inoltre, sembra che sia contraddistinta da una trasmissione di tipo autosomico dominante, che, tuttavia, può risentire di un'espressione fenotipica a penetranza incompleta con ampia variabilità di espressione nella stessa famiglia (15).

L'embolizzazione sistemica del tumore è più frequente nei mixomi con superfici irregolari, papillari e ramificate. I frammenti tumorali possono embolizzare il circolo cerebrale, quello periferico, sporadicamente quello renale. L'embolizzazione neoplastica in un'arteria retinica si può manifestare con un deficit visivo transitorio o permanente (16). L'infarto del miocardio può essere, occasionalmente, la prima manifestazione di un mixoma (17).

PROCEDURE DIAGNOSTICHE

In pazienti con mixoma atriale sinistro la vecchia metodica ecocardiografica M-mode evidenzia la tipica una riduzione della pendenza del lembo anteriore della valvola mitrale; il "tumor plop" (tonfo del tumore) coincide con il compimento di questo movimento in avanti degli echi prodotti dal tumore che prolassa in ventricolo sinistro; un simile quadro di echi si può osservare anche nell'atrio sinistro durante la sistole ventricolare.

Attualmente l'ecocardiografia bidimensionale transtoracica tradizionale e la recente metodica tridimensionale (18), unitamente a quella transesofagea (19), rappresentano l'esame fondamentale nella diagnostica del mixoma atriale perché ci permette di definire la sede d'impianto, le dimensioni, la morfologia, ma anche le caratteristiche cinetiche del tumore. In particolare quando lo stesso prolassa in ventricolo sinistro simulando, emodinamicamente, una stenosi atriale o una insufficienza quando non permette la completa chiusura dei lembi valvolari mitralici.

Più recentemente la diagnostica si è ulteriormente perfezionata con l'utilizzo di nuove metodiche di imaging, la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la risonanza magnetica nucleare (RMN) (20) che permettono un'elevata risoluzione della sede e delle dimensioni della neoplasia.

Il cateterismo cardiaco delle camere non è usato frequentemente, poiché le informazioni sono facil-

mente ottenute dagli studi ecocardiografici. L'eventuale cateterismo delle camere destre del cuore viene effettuato solo per misurare la pressione capillare polmonare e/o per la conferma di ipertensione arteriosa polmonare.

Il progresso tecnologico della cardiocirurgia attualmente consente l'escissione dei tumori intrapericardici in off-pump (21).

CASO CLINICO

Il paziente P.G., maschio di 49 anni, viene ricoverato dal P.S. della nostra Azienda Ospedaliera presso la Struttura Complessa di Medicina Interna poiché, da circa 2 mesi, lamentava, mai da sforzo, in maniera del tutto occasionale e spesso durante le ore notturne una dispnea, che si accentuava rapidamente e che altrettanto rapidamente regrediva spontaneamente. Per tale sintomatologia, il paziente si era sottoposto, ambulatorialmente, ad un esame spirometrico, che aveva evidenziato un pattern, non estremamente accentuato, di tipo restrittivo. Anamnesticamente, il paziente non aveva presentato alcuna patologia significativa; modesto fumatore fino a 10 anni prima del ricovero. Da circa sei mesi, per la presenza di ipertensione arteriosa I grado, era in trattamento con telmisartan e cardioaspirina, con ottimale controllo dei valori pressori sistolo-diastolici.

Al pronto soccorso le prime indagini di routine, radiografia del torace ed elettrocardiogramma non mostravano alcuna anomalia.

La PA era pari a 120/80 mmHg e la FC era di 70 b/m', ritmica.

L'esame ecocardiografico transtoracico (M e B-Mode) eseguito con sonda multiplana (3MHz software Toshiba Aplio 50) evidenziava un ventricolo sinistro di normali dimensioni endocavitari e spessori di parete. Non erano evidenti aree di ipocinesia regionale, la funzione sistolica era conservata. L'atrio sinistro era di dimensioni aumentate. Le camere destre ed il pericardio erano nella norma. In scansione parasternale destra, in asse lungo, si evidenziava una massa ovalare di 4.5 x 5.5 cm., iperecogena con alcune zone ipoecogene, a partenza dall'atrio sinistro, pedunculata, con impianto sul setto interatriale, che prolapsava durante la diastole nel ventricolo sinistro.

La proiezione apicale delle 4 camere confermava il reperto, mostrando le caratteristiche cinetiche del mixoma. Veniva formulata, pertanto, la diagnosi di mixoma atriale. (Foto 1 e 2)

Il paziente era così trasferito presso la S.C. di Cardiocirurgia e sottoposto ad intervento cardiocirurgico in circolazione extracorporea per asportazione del mixoma, mediante accesso, secondo Guiraudon, modificato, con incisione dell'atrio destro, del tetto dell'atrio sinistro e quindi del setto interatriale in cor-



Figura 1: E' visibile, all'ecocardiografia, la formazione mixomatosa in atrio sinistro

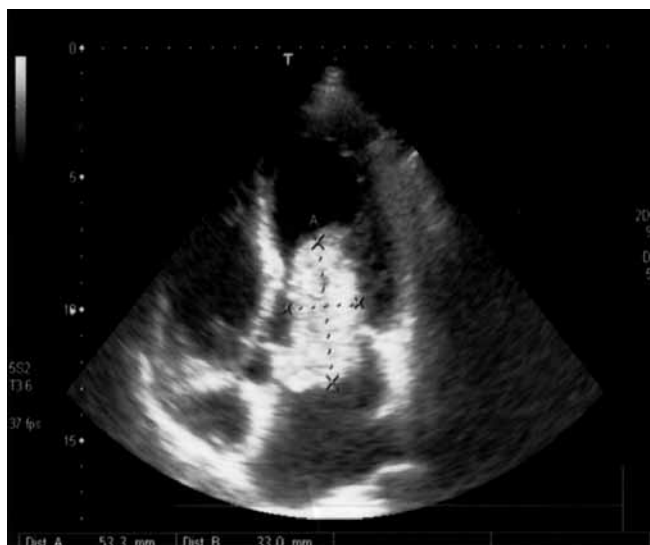


Figura 2: Si individua la formazione mixomatosa, che prolapsa attraverso la valvola mitralica, durante le fasi di sistole e diastole, tra camera atriale e ventricolare sinistra.

rispondenza della fossa ovale (22).

Il mixoma veniva asportato unitamente alla sua base d'impianto. Le sue dimensioni corrispondevano precisamente a quelle evidenziate in corso di ecocardiografia transtoracica. Il successivo esame istologico confermava la diagnosi di mixoma.

Il paziente era successivamente trasferito, in condizioni emodinamiche stabili, in Unità di Terapia Intensiva (U.T.I.) e, successivamente, nel reparto di degenza ordinario. Dopo qualche ulteriore giorno di degenza, veniva dimesso con prescrizione di continuare il trattamento antipertensivo, già in atto con telmisartan ed cardioaspirina (ASA) e con l'indicazione ad un follow-up clinico-strumentale ad un mese di distanza.

DISCUSSIONE

Le manifestazioni cliniche del mixoma sono variabili e numerose, in relazione alle dimensioni, alla localizzazione, alle caratteristiche morfologiche e di mobilità della neoplasia.

Infatti, questa neoplasia ha sempre posto notevoli problemi diagnostici per la variabilità, l'aspecificità dei sintomi e dei segni clinici e solo l'introduzione delle tecniche ecocardiografiche ha reso più facile la diagnosi del mixoma cardiaco, tanto da essere stata definita da Roberts, come una "malattia ecocardiografica" (23).

Le manifestazioni cliniche ampiamente descritte in letteratura comprendono segni di scompenso congestizio (67% dei casi), embolizzazione periferica (29%) e manifestazioni sistemiche quali febbre (19%), perdita di peso (17%), artromialgie (5%), segni di infezioni ricorrenti e/o disturbi del ritmo.

Nel caso di localizzazione della neoplasia nelle camere destre, i segni sono quelli tipici dello scompenso destro: ipertensione venosa, epatomegalia, ascite, edemi declivi. Nei pazienti, con forame ovale pervio, sono altresì possibili fenomeni di cianosi ed embolizzazione paradossa; in assenza di una comunicazione delle camere cardiache in genere non sono presenti fenomeni di embolizzazione periferica nei tumori a localizzazione destra, ma sono invece presenti segni di ipertensione polmonare ed ostruzione delle arterie polmonari; più rare sono invece le alterazioni del ritmo cardiaco e le infezioni endocarditiche.

Nel caso in esame, l'esordio è stato silente ed insidioso (24), con la comparsa di una fastidiosa, lieve dispnea, occasionalmente presente e tendente a regredire spontaneamente, a volte, avvertita dal paziente come la sensazione più che altro di un'ambascia respiratoria. Tale dato clinico si discosta, pertanto, dai sintomi comunemente riscontrabili nelle classiche presentazioni d'esordio del mixoma, in cui, come riportato nella tabella 2, la dispnea classica, con i suoi caratteri di continuità e frequenza, compare nel 70 % dei casi, mentre, almeno in parte, può rientrare nel 25 % dei casi di parossismo dispnoico. L'esclusione di una concomitante patologia broncopneumologica ha condotto il paziente a delle valutazioni clinico-strumentali che hanno consentito la diagnosi di mixoma.

Viene confermata in questo caso l'importanza elettiva della valutazione ecocardiografica al fine di identificare la massa e di permettere la visione di dettagli importanti come la sede, la motilità, le dimensioni e la presenza di eventuali soluzioni di continuità della neoplasia che identifica le masse tumorali a maggior rischio embolico.

In questa patologia l'ecocardiografia transesofagea ha una risoluzione migliore dell'ecocardiografia trans toracica; nonostante questo indubbio vantaggio,

spesso, e in particolar modo nel caso dei mixomi, l'ecocardiografia transesofagea non porta informazioni aggiuntive rilevanti ai fini dell'indicazione chirurgica. Infatti soltanto per ciò che riguarda le masse in atrio destro, è da ricordare che l'auricola destra e la parete superiore dell'atrio destro non sono completamente visualizzabili con l'ecocardiografia transtoracica e che i dettagli anatomici della vena cava inferiore e superiore sono meglio definiti con l'ecocardiografia transesofagea (24,25,26).

Il follow-up ecocardiografico è importante al fine di evidenziare precocemente la possibile, anche se rara (1-3 %), recidiva tumorale omo e/o eterosede.

Relativamente all'utilizzazione della Tomografia Computerizzata in tale tipo di diagnosi, bisogna sottolineare come esistano dei limiti a tale metodica, specie per gli alti dosaggi di radiazioni ionizzanti, anche pari a 600 radiografie del torace. L'unica vera indicazione all'uso della TAC multislice è lo studio dell'albero coronarico in maniera non-invasiva in pazienti portatori di tumore cardiaco con età superiore ai 40 anni, in preparazione all'intervento chirurgico di exeresi della massa tumorale (27).

Per tale motivo, se necessario, è preferibile la risonanza magnetica che tranne rari casi, non ha particolari controindicazioni e che permette la corretta valutazione della massa tumorale. Le immagini dinamiche consentono di valutare con grande accuratezza i rapporti con i tessuti circostanti durante la dinamica cardiaca e di evidenziare i rapporti con il flusso ematico (28).

Si tratta in generale di studi assai lunghi, ma che possono condurre molto vicini alla diagnosi di istotipo, anche se della resezione chirurgica e/o della biopsia. Alcuni tessuti tumorali, invero, come può essere il caso del tessuto adiposo, di quello mixoide o del tessuto fibroso, posseggono delle caratteristiche piuttosto peculiari e quindi, con la combinazione delle informazioni provenienti dalle diverse tipologie di immagine, essi possono venir identificati con una notevole accuratezza, anche se la diagnosi di certezza è ottenibile solo tramite l'esame istopatologico.

CONCLUSIONI

Il tumore, che spesso decorre in maniera asintomatica, è facilmente diagnosticabile con l'impiego dell'ecocardiografia e l'intervento chirurgico deve essere eseguito in maniera tempestiva per prevenire soprattutto i rischi di embolizzazione o fenomeni occlusivi o danno mitralico. L'intervento può essere considerato curativo e a basso rischio, ma data la possibilità, anche se rara, di recidiva, è importante un costante follow-up clinico e strumentale dei soggetti operati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Mc Allister HA, Fenoglio JJ. Tumors of the cardiovascular system. In: Hartmann WH, Cowan WR (eds): Atlas of Tumor Pathology. Second Series, Fascicle 15, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, pp. 1-3, 1978.
- 2) Virmani R, Burke A, Farb A, Atkinson JB: Cardiovascular Pathology Problems in Pathology. Vol. 40. Philadelphia, 2eds. WB Saunders, 2001.
- 3) Wold LE, Lie JT. Cardiac myxomas: a clinicopathologic profile. Am J Pathol, 101: 219-240, 1980.
- 4) Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma: a series of 112 consecutive cases. Medicine (Baltimore), 80:159-172, 2001.
- 5) Images in clinical medicine: Large Atrial myxoma N Engl J Med 361;22 november 26, 2009.
- 6) Suzuki J, Takayama K, Mitsui F. In situ interleukin-6-trascrption in embryonic nonmuscle myosin heavy chain expressing immature mesenchyme cells of cardiac myxoma. Cardiovasc Pathol, 9: 33-37, 2000.
- 7) Chu PH, Jung SM, Yeh TS, Lin HS, Chu JJ. MUC1, MUC5AC expressions in cardiac myxoma. Virchows Archiv, 446: 52-55, 2005.
- 8) Reynen K. Cardiac Myxomas. N Engl J Med, 333: 1610-1617, 1995.
- 9) Peters MN, Hall RJ, Cooley DA. The clinical syndrome of atrial myxoma. JAMA, 230: 695-701, 1974.
- 10) Pucci A, Gagliardotto P, Zanini C et al: Histopathologic and clinical characterization of cardiac myxoma: Review of 53 cases from a single institution. Am Heart J 140:134-138, 2000.
- 11) Molstad P, Smith G, Aukrust P. Left atrial myxoma and systemic AL-amyloidosis. Eur Heart J, 13: 143-144, 1992.
- 12) Carney JA. Carney complex. The Complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schannomas. Semin Dermatol, 14: 90-98, 1995.
- 13) Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Jing-Ping L, Carney A, Stratakis CS. Genetic heterogeneity and spectrum of the PRKAR1A gene in patients with the Carney Complex. Hum Mol Genet, 9: 3037-3046, 2000.
- 14) Stergiopoulos SG, Stratakis CA. Human neoplasms associate with carney complex, and germline PRKAR1A mutations: a protein kinase A disease! FEBS Lett, 546: 59-64, 2003.
- 15) Mc Carthy PM, Schaff HV, Winkler HZ. Deoxyribonucleic acid ploidy pattern og cardiac myxomas. J Thorac Cardiovasc Surg, 98: 108-112, 1989.
- 16) Rafuse PE, Nicolle DA, Hutnick CM. Left atrial myxoma causing ofthalmic artery occlusion. Eye, 11: 25-29, 1997.
- 17) Cheitlin MD, Mc Allister HA, de Castro CM. Myocardial infarction without atherosclerosis. JAMA, 231: 1951-1959, 1975.
- 18) Mehmood F, Nanda NC, Vengala S, Winokur T, Dod HS, Ebenezer F, Patel V, Bodiwala K, Upendram S, Kirklin JK, Mc Giffin DC, Pacifico AD. Live three-dimensional transthoracic echocardiographic assessment of left atrial tumors. Ecocardiography, 22: 137-143, 2005.
- 19) Tighe DA, Rousou JA, Kenia S. Transesophageal echocardiography in the management of mitral valve myxoma. Am Heart J, 130:627-629, 1995.
- 20) Matsuoka H, Hamada M, Honda T. Morphologic and histologic characterization of cardiac myxomas by magnetic resonance imaging. Angiology, 47: 693-698, 1996.
- 21) Panagiotou M, Panagopoulos N, Ravazoula P, Kalimanis L, and Koletsis M. Large asymptomatic left atrial myxoma with ossification: case report. Journal of Cardiothoracic Surgery 2008, 3:19.
- 22) Guiraudon GM, ofiesh JG, Kaushik R. Extended vertical transatrial septal approach to the mitral valve. Ann Thorac Surg, 52:1058-62,1991.
- 23) Roberts WC. The echocardiographic diseases. Am J Cardiol, 64:1084,1989.
- 24) Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A, Ciglia C. Mixoma striale sinistro asintomatico nell'anziano. Ital Heart j Suppl, 4 (2): 136-137, 2003.
- 25) Leibowitz G, Keller NM, Daniel WG, Freedberg RS, Tunica PA, Stottmeister C, Kronzon I. Transesophageal versus transthoracic echocardiography in the evaluation of right atrial tumors. Am Heart J, 130: 1224-1227, 1995.
- 26) Perez de Isla, De Castro R, Zamorano JL, Almeida C, Moreno R, Moreno M, Lima P, Garcia Fernandez MA. Diagnosis and treatment of cardiac myxomas by transesophageal echocardiography. Am J Cardiol, 90: 1419-1421, 2002.
- 27) Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CAG, Runza G, Mc Fadden EP, Baks T, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. High-resolution spiral computer tomography angiography: Circulation, 112: 2318-2323, 2005.
- 28) Lombardi M, Bartolozzi C. Risonanza magnetica del cuore e dei vasi. Milano, Springer Verlag, 2004.

COMMENTO

La diagnosi di "Mixoma atriale" fa paura sia a chi la deve comunicare ma molto di più a chi, da paziente, l'ascolta. Ciò in quanto questa malattia è, nella più gran parte dei casi "asintomatica" e l'evidenza della stessa è spesso accidentale.

Quindi ci sembra qui opportuno pregare i colleghi, tutti, d'esser prudenti e diplomatici nel dare questa sentenza al nostro paziente.

Nel contempo possiamo o dobbiamo subito tranquillizzarlo, dicendogli che l'intervento chirurgico deve essere eseguito tempestivamente, ma che è a basso rischio ed assolutamente privo di conseguenze spiacevoli, che non vi sono recidive e l'unica cosa che gli chiediamo è il successivo periodico controllo, per sua e nostra tranquillità.

Il lavoro è molto chiaro sia nella revisione che nella descrizione del caso clinico qui esposto.

Il mixoma atriale raramente produce sintomi fino a quando non raggiunge almeno i 13 cm di larghezza. Oggi i test di imaging possono essere numerosi ed includono la Radiografia del torace, la TAC del torace, l'Ecocardiogramma, la Risonanza Magnetica ed il Cateterismo cardiaco con mezzo di contrasto. In questo lavoro le immagini sono eloquenti e spingono il lettore a pensare alle malattie rare quale mezzo utile per la diagnosi differenziale.

Confronto delle caratteristiche cliniche e del dolore anginoso tra pazienti con sindrome X cardiaca e pazienti con malattia coronarica aterosclerotica

Comparisons of Clinical and Angina Characteristics between Patients with Cardiac Syndrome X and Patients with Coronary Artery Disease

Antonino Di Franco, Maria Milo, Marianna Laurito, Roberto Nerla, Gaetano Antonio Lanza

Istituto di Cardiologia Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

Introduzione - Nel presente studio abbiamo confrontato le principali caratteristiche cliniche e del dolore anginoso di pazienti con sindrome X cardiaca (CSX) con quelle di pazienti con malattia coronarica aterosclerotica (CAD) al fine di valutare la loro utilità circa la possibilità di distinguere tra le due diverse condizioni.

Metodi - Abbiamo studiato 133 pazienti con CSX e 107 pazienti con CAD. E' stato loro somministrato un questionario strutturato per la raccolta dei dati clinici generali e delle caratteristiche dettagliate degli episodi anginosi (localizzazione, irradiazione, durata, frequenza e qualità del dolore anginoso), dei sintomi associati, dei fattori precipitanti e allevianti.

Risultati - Le principali differenze riguardo le caratteristiche dell'angina tra i due gruppi di pazienti sono state rilevate in merito alla durata spontanea degli episodi, maggiore nei pazienti con CSX, e al tempo di risoluzione del dolore anginoso a seguito dell'assunzione di nitrati sublinguali, significativamente inferiore nei pazienti con CAD rispetto a quelli con CSX.

Conclusioni - Le caratteristiche sintomatologiche dei pazienti con angina stabile dovuta a CAD o a CSX presentano molti punti in comune. Tuttavia, una accurata valutazione della storia clinica e, in particolare, della risposta del dolore anginoso alla somministrazione di nitrati potrebbe essere d'aiuto nell'identificazione dei pazienti con CSX.

Background - In this study we compared the main clinical and angina characteristics of patients with cardiac syndrome X (CSX) with those with obstructive coronary artery disease (CAD) in order to assess whether they can help in distinguishing between the two kinds of conditions.

Methods - We studied 133 CSX patients and 107 CAD patients. Patients were administered a structured questionnaire for the collection of general clinical data and detailed characteristics of angina episodes (site, radiation, duration, frequency and quality of chest pain), associated symptoms, precipitating and relieving factors.

Results - The most important differences in angina characteristics between the two group of patients were in the spontaneous duration of angina episodes, which was longer in CSX patients and in the time of resolution of chest pain after assumption of sublingual nitrates which was significantly shorter in CAD patients than in those with CSX.

Conclusions - The characteristics of symptoms in patients with stable effort angina related to obstructive CAD or CSX present most common findings. However, an accurate assessment of clinical history and, in particular, of the response of chest pain to administration of nitrates seems helpful to identify those with CSX.

Key words:
angina, cardiac
syndrome X,
coronary artery disease

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 22/11/2011
accettato il 8/2/2012

Corresponding author:

GAETANO A. LANZA
ISTITUTO DI CARDIOLOGIA
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE
LARGO A. GEMELLI, 8
00168 ROMA
TEL +39 06 30154187
FAX +39 06 3055535
E-MAIL
G.A.LANZA@RM.UNICATT.IT

INTRODUCTION

A relevant proportion of patients undergoing coronary angiography because of typical chest pain presents normal coronary arteries at angiography (1). These patients, however, often impose an economical burden to the health system, using facilities, including emergency and coronary care units, because of frequent relapsing episodes of chest pain. Most of these patients have the typical clinical picture of cardiac syndrome X (CSX), which is known to be associated with an excellent prognosis (2). The identification of CSX patients by simple clinical findings and non invasive methods would be very important as it could avoid the risks and

costs associated with invasive diagnostic procedures. Previous studies have tried to distinguish among patients with angina pectoris those with CSX, mainly on the basis of diagnostic investigation, including electrocardiographic exercise stress test and stress echocardiography (3,4), whereas there are scant data about the possibility to identify CSX patients through a careful assessment of clinical history.

Thus, in this study, we compared the main clinical features and angina characteristics of patients with CSX with those of patients with stable angina caused by obstructive coronary artery disease (CAD) in order to assess whether they can help in distinguishing between the two kinds of conditions.

	CSX (n=133)	CAD (n=107)	p
<i>General data</i>			
Age (years)	56.4±8.4	64.3±9.3	<0.001
Gender (M:F)	40:93	85:22	<0.001
<i>Cardiovascular risk factors</i>			
Family history of coronary heart disease	52 (39.1%)	50 (46.7%)	0.23
Hypertension	54 (40.6%)	63 (58.9%)	0.005
Active smoking	18 (13.5%)	43 (40.2%)	<0.001
Hypercholesterolemia	51 (38.4%)	61 (57.0%)	0.004
Glucose intolerance/diabetes mellitus	6 (4.5%)	23 (21.5%)	<0.001
Obesity (BMI >30 kg/m ²)	15 (11.3%)	9 (8.4%)	0.46
<i>Associated conditions</i>			
Gastro-oesophageal disorders	46 (34.6%)	42 (39.3%)	0.46
Headache	27 (20.3%)	8 (7.5%)	0.006
Asthma	8 (6.0%)	4 (3.7%)	0.42
Other	22 (16.5%)	51 (47.7%)	<0.001
<i>Coronary angiography</i>			
0-vessel	133 (100%)	-	-
1-vessel	-	33 (30.8%)	-
2-vessel	-	41 (38.3%)	-
3-vessel	-	33 (30.8%)	-
<i>Therapy</i>			
Antiplatelets	43 (32.3%)	92 (86.0%)	<0.001
Nitrates	39 (29.3%)	62 (57.9%)	<0.001
Beta-blockers	41 (30.8%)	58 (54.2%)	<0.001
Calcium channels blockers	48 (36.1%)	50 (46.7%)	0.1
Statins	6 (4.5%)	59 (55.1%)	<0.001
ACE-inhibitors	23 (17.3%)	47 (43.9%)	<0.001

Table 1: Main clinical characteristics of patients with cardiac syndrome X (CSX) and obstructive coronary artery disease (CAD) enrolled in the study.

	CSX (n=93)	CAD (n=22)	p
<i>Patients still menstruated</i>	19 (20.4%)	0 (0%)	0.02
Irregular courses	9 (47.4%)	-	-
Association of menses with angina	5 (26.3%)	-	-
<i>Menopause</i>	74 (79.6%)	22 (100%)	0.02
Natural	54 (73%)	14 (63.6%)	0.40
Surgical	20 (27%)	8 (36.4%)	0.40
bilateral oophorectomy	14 (70%)	6 (75%)	0.79
Mean age of natural menopause	49.3±4.8	51.6±3.2	0.08
Mean age of surgical menopause	45.5±11.8	42.5±6.1	0.50
Hormone replacement therapy	10 (13.5%)	3 (13.6%)	0.99
<i>Menopause-associated symptoms</i>			
None	32 (43.2%)	8 (36.4%)	0.57
Hot flushes	34 (45.9%)	12 (81.8%)	0.42
Headache	36 (48.6%)	8 (36.4%)	0.31
Sleep disorders	15 (18.9%)	6 (27.3%)	0.49
Irritability	15 (20.3%)	2 (9.1%)	0.23
Other	10 (13.5%)	2 (9.1%)	0.58
Association angina-menopause symptoms	11 (14.8%)	2 (9.1%)	0.49
Symptoms onset >1 year after menopause	65 (87.8%)	20 (90.9%)	0.69

Table 2: Menstrual status of female patients with cardiac syndrome X (CSX) and obstructive coronary artery disease (CAD) enrolled in the study.

METHODS

Patients

We studied 133 consecutive patients admitted to our hospital because of effort angina and having a final diagnosis of CSX and 107 consecutive patients admitted to our hospital because of effort angina and found to have obstructive CAD. All patients had stable angina symptoms for ≥ 6 months and had undergone at least one symptom/sign limited exercise stress test with electrocardiographic evidence of exercise-induced ischemia, defined as horizontal or downsloping ST segment depression of at least 1 mm in 1 or more ECG leads. All CSX patients had completely normal coronary arteries at angiography, whereas CAD patients showed a significant (>50%) stenosis of at least one of the 3 major epicardial coronary arteries. All patients gave informed consent to participate in the study.

Clinical assessment

All patients were administered a structured questionnaire for the collection of general clinical data and detailed characteristics of angina episodes, including site, radiation, duration, frequency and quality of chest pain, as well as associated symptoms and precipitating and relieving factors. The frequency for

angina to be precipitated by a specific trigger (e.g. exercise, emotional stress) or conditions (e.g. at night, meal) was graded 1 to 10. Similarly, the ability of short-acting nitrates to relieve chest pain was graded 1 to 10. Data on medical therapy and, in female patients, on menstrual status were also collected.

Statistics

Proportions were compared by chi-square test whereas continuous variables were compared by unpaired t-test or Mann-Whitney test as appropriate. Data are reported as mean±standard deviation, unless indicated otherwise. A $p < 0.05$ was always required for statistical significance. Statistical analyses were performed by the SPSS 12.01 statistical package.

RESULTS

Clinical features of patients

The main clinical characteristics of the two groups of patients are summarized in Table 1. Patients in group CSX were younger than those in group CAD ($p < 0.001$) whereas a lower proportion of women was found among patients with CAD compared to those with CSX ($p < 0.001$).

The rates of major cardiovascular risk factors in the 2 groups are shown in **Table 1**. Most of cardiovascular risk factors were significantly less frequent in CSX patients than in CAD patients. Headache was more frequently reported by CSX patients ($p<0.006$) whereas the occurrence of asthma and of gastro-oesophageal disorders was not different between the two groups.

Other extracardiac conditions (the more prevalent being thyroid and renal disease) were instead more frequent in CAD patients. Anti-ischemic drugs were significantly more frequently used by CAD patients than by CSX patients ($p<0.001$ for all), with the exception of calcium-channel blockers which were used by a similar proportion of patients.

Coronary angiography

According to inclusion criteria, all patients with CSX had completely normal coronary arteries at angiography. In CAD group, 1-vessel, 2-vessel and 3-vessel disease was detected in 33 (31%), 41 (38%) and 33 (31%) patients, respectively.

Female patients

Data related to the menstrual status of women in the 2 groups are summarized in **Table 2**. At the time

of assessment, all female patients in the CAD group were in post-menopausal state versus 80% of CSX patients.

The onset of angina symptoms was associated with peri-menopausal state (in the last year before and/or in the 6 months following menopause) by 11 (15%) patients in CSX group and 2 (9%) patients in CAD group, respectively.

The proportions of surgical menopause and of bilateral oophorectomy were similar in the two groups.

Natural and surgical menopause occurred at comparable ages in both groups of patients. Hormone replacement therapy with estrogens was taken by 13.5% of patients in the CSX group and 13.6% of patients in the CAD group ($p=0.99$). Menopause-associated symptoms were equally present in both groups.

The association between angina and menopause symptoms was reported by 14.8% of CSX patients and 9.1% of CAD patients ($p=0.49$). In most women, menopause occurred before angina onset.

Characteristics of angina

Detailed characteristics of angina episodes in the two groups of patients are summarized in **Table 3** and in **Table 4**.

	CSX (n=133)	CAD (n=107)	p
<i>Main Site</i>			
Retrosternal	99 (74.4%)	83 (77.6%)	0.57
Left hemithorax	56 (42.1%)	40 (37.4%)	0.46
Epigastrium	10 (7.5%)	25 (23.4%)	<0.001
Left shoulder	16 (12%)	21 (19.6%)	0.11
Back	4 (3%)	3 (2.8%)	0.93
Other	4 (3%)	5 (4.7%)	0.5
<i>Radiation</i>			
Neck	31 (23.3%)	35 (32.7%)	0.11
Left shoulder	13 (9.8%)	8 (7.5%)	0.53
Left arm	40 (30.0%)	46 (43%)	0.05
Other	10 (7.5%)	27 (25.2%)	<0.001
<i>Quality</i>			
Oppressive	64 (48.1%)	34 (31.8%)	0.01
Constrictive	16 (12.0%)	31 (29.0%)	0.001
Weight sensation	32 (24.1%)	21 (19.6%)	0.41
Discomfort	14 (10.5%)	23 (21.5%)	0.02
Burning	10 (7.5%)	7 (6.5%)	0.77
Prickling	22 (16.5%)	4 (3.7%)	0.002
Other, atypical	8 (6%)	7 (6.5%)	1.00

Table 3: Localization and quality of chest pain in patients with cardiac syndrome X (CSX) and coronary artery disease (CAD).

	CSX (n=133)	CAD (n=107)	p
<i>Duration</i>			
<10 min	72 (54.1%)	92 (86%)	
10-30 min	37 (27.8%)	12 (11.2%)	<0.001
>30 min	24 (18%)	3 (2.8%)	
<i>Frequency</i>			
<1/week	40 (30.1%)	37 (34.6%)	
1/week	16 (12%)	9 (8.4%)	
2-3/week	36 (27.1%)	25 (23.4%)	0.67
4-7/week	22 (16.5%)	20 (18.7%)	
>7/week	18 (13.5%)	16 (15%)	
<i>Associated symptoms</i>			
Dyspnoea	52 (39.1%)	56 (52.3%)	0.04
Palpitations	35 (26.3%)	21 (19.6%)	0.22
Flushing	7 (5.3%)	12 (11.2%)	0.09
Headache	8 (6%)	5 (4.7%)	0.65
<i>Precipitating factors</i>			
Exercise	107 (80.5%)	105 (98.1%)	<0.001
Emotional stress	38 (28.6%)	18 (16.8%)	0.03
Pain at rest	67 (50.4%)	33 (30.8%)	0.002
Pain at night	31 (23.3%)	18 (16.8%)	0.22

Table 4: Other main characteristics of chest pain in patients with cardiac syndrome X (CSX) and coronary artery disease (CAD) enrolled in the study.

No differences were observed between the 2 groups with regard to the site of chest pain, with the exception of epigastric discomfort that was referred by 7.5% of CSX patients and 23% of CAD patients ($p<0.001$), respectively. In both groups, the most frequent site of anginal pain was retrosternal. The most frequent site of radiation of anginal pain was the left arm in both groups. Radiation to less typical sites, including right shoulder and right arm, were more common in CAD patients than in those with CSX (27.2% vs. 7.5%, $p<0.001$). The groups differed significantly with regard to duration of angina episodes. Indeed, a duration of angina shorter than 10 min was more frequent in CAD patients than in CSX patients (86% vs. 54.3%) whereas a longer duration of angina episodes was more frequently referred by CSX patients (duration between 10 and 30 min and >30 min in 27.9% and 17.8% of CSX patients vs. 11.2% and 2.8% CAD patients, respectively).

The 2 groups did not differ in the weekly number of angina episodes, with one or more episodes a day being reported by 15.4% of CSX patients and 13.7% of CAD patients.

Patients with CSX were significantly different from those with CAD in relation to the quality of pain referred during angina attacks. Angina was most commonly experienced by CSX patients as prickling, tearing, tightening and as oppression. On the other hand, CAD patients more frequently reported angina as being gripping and troublesome. Other common qualities of angina pain did not differ significantly between the 2 groups of patients. Dyspnoea was more frequently referred by CAD patients than by CSX patients (52.3% vs. 38.9%, $p=0.039$) whereas other associated symptoms were not significantly different between the two groups.

Some triggers other than effort (e.g. meals, cold exposure) more frequently precipitated angina in CAD patients, but emotional stress was more frequent trigger of angina in CSX patients than in CAD patients. Episodes of apparently unprovoked angina (rest angina) were also more frequently reported by CSX patients. Angina at night however occurred rarely in both groups of patients.

At subjective rating from 1 to 10 of the strength of the association between a precipitating factors and

	CSX (n=133)	CAD (n=107)	p
Patients assuming nitrates	108 (81.2%)	73 (68.2%)	0.02
Nitrate efficacy	4.9±4.1	6.6±4.4	0.003
<i>Time to resolution without nitrates</i>			
<5 min	35 (26.3%)	68 (68.2%)	
5-10 min	34 (25.6%)	20 (18.7%)	<0.001
>10 min	64 (48.1%)	14 (13.1%)	
<i>Time to resolution with nitrates</i>	(n=108)	(n=73)	
<5 min	57 (52.8%)	65 (89%)	
5-10 min	27 (25%)	4 (5.5%)	<0.001
>10 min	24 (22.2%)	3 (4.1%)	

Table 5: Duration and response to nitrates of angina in patients with cardiac syndrome X (CSX) and coronary artery disease (CAD) enrolled in the study.

pain, emotional stress was more frequently associated with pain in CSX patients than in CAD patients (3.3 ± 3.4 vs. 1.6 ± 2.9 , $p<0.001$) whereas the contrary was seen for exercise (5.4 ± 3.5 vs. 6.7 ± 3.3 , $p=0.003$).

Table 5 shows data on the resolution of angina episodes by nitrate in patients with CSX and CAD. Relieving factors were significantly different among patients. Spontaneous resolution was more prevalent in patients with CSX, whereas in CAD patients, angina episodes were mainly relieved by the cessation of the stimulus and by sublingual nitrates. More patients with CSX than those with CAD had assumed sublingual nitrate although nitrates efficacy was rated significantly higher by CAD patients than those with CSX (6.6 ± 4.4 vs. 4.9 ± 4.1 , $p=0.003$). In the CSX group the resolution of angina without nitrates was significantly slower, requiring less than 5 min in 26.5% of patients but more than 10 min in 47.9% of patients, versus respectively 68.5% and only 13% of patients in the CAD group ($p<0.001$).

After assuming sublingual nitrates the time for resolution of angina episodes was significantly shorter in CAD patients than in those with CSX (<5 min in 89.6% vs. 52.9% of patients, respectively). Of note, after assuming nitrate, the average time of resolution of angina episodes was reported to increase by 2 patients with CSX (1.9%).

DISCUSSION

The distinction, among patients with chest pain typical enough to suggest an ischemic cardiac origin, of those with obstructive CAD from those with CSX would be important in clinical practice, as it would avoid the risks and costs of coronary angiography in

the latter group of patients.

There have been poor attempts, however, to fully define the characteristics of chest pain in order to establish whether some differences exist that might reliably predict the presence of obstructive CAD or of CSX at least in a subset of patients (5). The prevalence of women in CSX patients is an established finding (6), but it does not significantly help in differentiating between the two kinds of diseases. The possibility of a poor response to nitrates is one of the most recognized features in CSX patients (2,6), who have been reported to not promptly respond to short-acting forms of these drugs in about 50% of patients.

A direct comparison of the response to nitrates between patients with obstructive CAD and CSX, however, was never assessed. Furthermore, no other clinical characteristics have been accurately looked for in the attempt to identify CSX patients. In this study we performed a detailed analysis of the characteristics of chest pain attacks in a large number of patients with CSX and in a consecutive sample of CAD patients with stable angina. Although some differences emerged, no finding seems in fact completely accurate in distinguishing between the 2 groups. Yet some characteristics, when present, seem to be particularly helpful in identifying CSX patients, and should therefore raise a strong suspicion of CSX in clinical practice.

The most reliable finding to this scope seems to be duration of chest pain after assumption of short acting nitrates for more than 5 minutes. Indeed, only less than 1 out of 10 patients with stable obstructive CAD reported a persistence of pain for more than 5 minutes, whereas about a half of CSX patients reported such a long duration, with 22% reporting a duration longer than 10 minutes.

Although a little less accurate, also a spontaneous

resolution of pain requiring more than 10 minutes seems highly suspicious for CSX, as it indeed occurred in 48% of these patients vs. only 13% of CAD patients only.

In contrast with current beliefs (7), instead, we did not find significant differences in the menopausal state of female patients with obstructive CAD and CSX. Indeed, features as age at menopause and need for surgical menopause were similar in the 2 groups.

However, 20% of CSX patients still had their menses at the time of the study vs. none of CAD female patients, who were also older. Taken together, therefore, these findings suggest that occurrence of angina chest pain in regularly menstruated women should raise the suspect of CSX, particularly when other clinical features, as the lack of significant cardiovascular risk factors and/or a poor response of pain to nitrates (as discuss above) are present. According to previous studies (7), we suggest that when the characteristics of chest pain are strongly suspicious of CSX, a diagnosis can be achieved with sufficient reliability by echocardiographic stress test (4,8) and/or assessment of the ECG stress test results after nitrate administration (9,10).

Indeed, the lack of transient regional wall motion abnormalities and/or the lack of improvement of ST-segment depression on the two tests, respectively might indeed add relevant support to the diagnosis of CSX.

CONCLUSIONS

The characteristics of symptoms in patients with stable effort angina related to obstructive CAD or

CSX present most common findings. An accurate assessment of clinical history and, in particular, of the response of chest pain to administration of nitrates seems helpful to identify those with CSX.

REFERENCES

- 1) Patel MR, Peterson ED, Dai D et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
- 2) Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol.* 2010 Apr 15;140:197-9.
- 3) Pupita G, Kaski JC, Galassi AR et al. Similar time course of ST depression during and after exercise in patients with coronary artery disease and syndrome X. *Am Heart J* 1990;120:848-54.
- 4) Picano E, Lattanzi F, Masini M et al. Usefulness of a high-dose dipyridamole-echocardiography test for diagnosis of syndrome X. *Am J Cardiol* 1987;60:508-12.
- 5) Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart.* 2007;93:159-66.
- 6) Kaski JC, Rosano GMC, Collins P et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807-14.
- 7) Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* 2006; 92(Suppl 3)5-9.
- 8) Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T et al. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1463-70
- 9) Lanza GA, Manzoli A, Bia E et al. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X: clinical and pathophysiological implications. *Circulation* 1994;90:2695-700.
- 10) Radice M, Giudici V, Albertini A et al. Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerin in identifying patients with syndrome X. *Am Heart J.* 1994 Mar;127(3):531-5.

COMMENTO

La Sindrome X è un disturbo che sta interessando un numero sempre crescente di pazienti specialmente di sesso femminile.

La sindrome X è caratterizzata da dolore anginoso abbastanza tipico, con prove da sforzo spesso positive ed assenza di lesioni dei vasi coronarici anche al controllo con angiografia coronarica. La malattia sembra causata da un disordine funzionale ed anatomico a livello dei piccoli vasi coronarici intramurali. Dal punto di vista funzionale dipende da eccessiva sensibilità alle stimolazioni vasocostrittrici e da ridotta risposta alle stimolazioni vasodilatatrici.

La diagnosi non è facile e rimane una sfida sia diagnostica e soprattutto terapeutica. Attualmente il trattamento dei pazienti con Sindrome X da disfunzione coronarica microvascolare, come ci spiegano gli autori del lavoro, dovrebbe essere rivolto al conseguimento di due importanti fattori: il primo riguarda l'aspetto anti-ischemico ed anti-aterosclerotico, per ridurre gli eventi avversi; ed il secondo invece è rivolto all'aspetto sintomatologico (antianginoso) per migliorare la qualità della vita. L'uso di antianginosi standard è ovviamente raccomandato specialmente beta bloccanti, calcio-antagonisti e nitrati. Possono trovare spazio, inoltre, ACE-inibitori, la Ranolazina, i derivati della xantina (aminofillina), nonché terapie comportamentali, antidepressivi e la neurostimolazione. Si raccomanda di non confondere la sindrome X "angina con coronarie sane" da sindrome X o sindrome metabolica.

Lo studio è ben condotto e la sua lettura può essere assai utile per il cardiologo del Territorio che sempre più spesso incontra nel suo ambulatorio donne, molto preoccupate per la loro sintomatologia anginosa.

La Morte Cardiaca Improvvisa: cosa il cardiologo deve sapere

Sudden Cardiac Death: what a cardiologist should know

Daniele Masarone, Giuseppe Limongelli, Valeria Maddaloni, Raffaella D'Alessandro, Fabio Valente, Andrea Buono, Rossella Vastarella, Saveria Longo, Vittorio Pazzanese, Claudia Calvanese, Antonio Scotto Di Minico, Rita Gravino, Alessandra Rea, Gemma Salerno, Raffaella Scarafile, Giuseppe Del Giorno, Ernesto Ammendola, Lucio Santangelo, Antonello D'Andrea, Raffaele Calabro', Giuseppe Pacileo

Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, AORN "Azienda ospedaliera dei Colli" Monaldi-Cotugno-CTO, Napoli

La morte cardiaca improvvisa resta oggi una delle maggiori sfide nel campo della medicina cardiovascolare. I tassi di incidenza annuale di morte cardiaca improvvisa sono compresi tra 0,36 e 1,28 per 1000 abitanti.

La causa più importante di morte improvvisa nella popolazione adulta del mondo industrializzato è rappresentata dalla malattia coronarica. Infatti circa il 75-80% delle morti cardiache improvvise riconoscono questa eziologia, tuttavia altre malattie cardiache come le cardiomiopatie e le canalopatie rappresentano cause ben definite.

La stratificazione del rischio basata sui parametri clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici è in uso corrente, ma l'efficacia di questo approccio può essere migliorata utilizzando altre variabili. Per esempio, i test genetici possono essere utilizzati non solo per la diagnosi ma anche per la stratificazione del rischio sulla base della correlazione genotipo-fenotipo. In aggiunta una nuova valutazione post mortem, l'autopsia molecolare può essere utilizzata per una corretta identificazione di una malattia cardiaca con normale struttura del cuore e quindi per la stratificazione del rischio familiare.

Infine l'uso di farmaci antiaritmici e non antiaritmici e del defibrillatore cardioverter impiantabile può essere utilizzato per la prevenzione primaria e secondaria della morte cardiaca improvvisa, ma le vere sfide rimangono la prevenzione e l'identificazione precoce della malattia correlata a morte improvvisa

Sudden cardiac death remains one of the major challenges in cardiovascular medicine today. Annual incidence rates of SCD ranging between 0.36 and 1.28 per 1000 inhabitants have been reported. The single most important cause of sudden death in the adult population of the industrialized world is due to coronary artery disease.

In fact approximately 75–80% of sudden cardiac deaths are due to this one underlying aetiology, however other cardiac disease such cardiomyopathy and channelopathies are well established causes. Risk stratification based on clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters is current use but the efficacy of this approach can be enhanced using other variables.

For example genetic testing can be used not only for diagnosis but also for risk stratification based on genotype-phenotype correlation. In addition a new post mortem analysis the molecular autopsy can be used for a correct identification of a disease with normal structural heart and then evidence based family risk stratification.

Finally the use of antiarrhythmic and non antiarrhythmic drugs and implantable cardioverter defibrillator can be use for primary and secondary prevention of sudden cardiac death; however the real challenges remain the prevention or the early identification of sudden death related disease.

Key words:
sudden death,
cardiomyopathy,
channelopathies,
molecular autopsy

@ 2011 ANCE
Ricevuto il 20/5/2012 -
accettato il 2/08-2012

Corresponding author:

LIMONGELLI
VIA LEONARDO BIANCHI
80131 NAPOLI

(It. J. Practice cardiol 1/ 2012- [ttp://www.ancecardio.it](http://www.ancecardio.it)

Introduzione

La definizione di morte cardiaca improvvisa (MCI) universalmente accettata ed usata da tutte le linee guida è "una morte naturale (così da escludere tutte le cause violente ed accidentali), in presenza o meno di malattie cardiache preesistenti e conosciute".

Si tratta di un evento rapido ed inaspettato, preannunciato eventualmente da sintomi acuti che esordiscono entro circa un'ora l'arresto cardiaco. La maggior parte dei casi di morte cardiaca improvvisa è istantanea (entro 5 minuti dall'insorgenza dell'eventuale sintomatologia) e presenta un meccanismo fisiopatologico di tipo aritmico (1). Nonostante la maggior parte dei casi di morte improvvisa si verifichino in pazienti in cui sono note malattie cardiache, in circa un terzo dei pazienti la prima manifestazione della malattia cardiaca è la MCI.

In questo articolo verranno trattate le ultime acquisizioni sull'incidenza, sulle cause nonché gli aspetti genetici e di stratificazione del rischio della MCI.

Verranno inoltre trattati gli aspetti di terapia, farmacologica e non (devices), per la prevenzione di tale drammatico evento.

Epidemiologia

I dati in letteratura indicano un'incidenza globale di MCI compresa tra 0.36 e 1.28 per 1.000 abitanti anno. Tuttavia, poiché nella maggior parte degli studi sono inclusi solo gli eventi testimoniati o i casi resuscitati dai servizi di emergenza, l'incidenza della MCI nella popolazione generale appare sottostimata (2).

Una precisa stima epidemiologica dell'evento MCI è di non facile esecuzione, in quanto la definizione dell'evento MCI non è univoca negli studi in letteratura, e la stima dell'evento (incidenza, prevalenza) cambia a seconda del tipo di popolazione studiata (basso e alto rischio) e della collocazione geografica (livello economico/sociale dei paesi/regioni oggetto di studio).

Negli Stati Uniti la MCI colpisce circa 300.000-350.000 individui/anno con una incidenza annuale stimata di 100-200 casi /100.000 (3). L'incidenza in Europa è simile anche se si registrano significative differenze nei singoli Stati. Esiste anche una notevole variabilità di tale evento in rapporto alle diverse età. Dopo un picco iniziale nell'incidenza di MCI tra il quarto ed il sesto mese di vita (sudden infant death syndrome, SIDS) essa si riduce drasticamente raggiungendo valori pari a 1/100.000 anno (4) (valore che aumenta nel giovane atleta competitivo a 2.3/100.000 anno). Si registra poi un nuovo incremento dell'incidenza dopo i trent'anni con un picco tra i 45 e i 75 anni quando si arriva a valori pari a 1-2/1.000 anno (5). Esiste inoltre anche una variabilità

tra i sessi, con un rapporto M/F globalmente pari a 4:1, con una tendenza alla riduzione di tale rapporto con l'aumentare dell'età, passando da un rapporto 7:1 nella fascia di età al di sotto dei 65 anni fino ad arrivare ad un rapporto 2:1 nel gruppo di età compreso tra i 65 e i 74 anni (6).

Tale andamento si correla alla diversa incidenza di cardiopatia ischemica, la principale causa di MCI, tra i due sessi.

L'insorgenza della morte improvvisa mostra, inoltre, un ritmo circadiano con una prevalenza tra le ore 6 del mattino e mezzogiorno. Anche se il meccanismo di questo picco mattutino non è noto, si è osservato come molti dei fenomeni potenzialmente coinvolti nella genesi delle sindromi ischemiche acute (aumento del tono adrenergico, vasocostrizione coronarica, aumento della adesività piastrinica) abbiano un comportamento analogo.

Nella popolazione degli atleti la morte improvvisa presenta una prevalenza più bassa rispetto alla popolazione generale con una incidenza stimata nella fascia di età compresa tra i 18 e i 35 anni di 1/200.000 (7). Infine i dati sulla sopravvivenza per MCI che troviamo in letteratura variano dal 2 al 44% a seconda dell'adeguatezza e della rapidità dell'intervento terapeutico, con una mortalità del 100% se il paziente non viene rianimato (8). In presenza di un arresto cardiaco l'esecuzione di una corretta procedura di rianimazione cardiopolmonare entro pochissimi minuti dall'evento rappresenta l'unica possibilità di sopravvivenza per il paziente.

E' perciò evidente quanto sia importante un sistema che consenta una diffusione capillare delle conoscenze di rianimazione cardiopolmonare (anche nella popolazione generale), nonché l'intervento nei tempi più brevi possibili del sistema d'emergenza territoriale.

In tabella 1 sono schematizzati "i dati numerici" della MCI.

I NUMERI DELL'ARRESTO CARDIACO	
Casi per anno	1 su 100000 abitanti
Casi in Italia per anno	50000
Casi negli Stati Uniti per anno	350000
Sopravvivenza dopo arresto cardiaco	2%
Sopravvivenza se Defibrillazione Precoce	20-35%
Sopravvivenza se Defibrillazione in 5 min.	50%
Tempo utile per defibrillare (BLS-D)	max 5-8 min
Diagnosi corretta del Defibrillatore s.a.	99%
Arresto cardiaco con testimoni	65%
Arresto cardiaco nelle abitazioni	60%
Numero telefonico di Emergenza	118

Tabella 1: I numeri dell'arresto cardiaco. BLS-D:Based Life Support-Defibrillation, Defibrillatore s.a: Defibrillatore semi-automatico

Eziologia della morte cardiaca improvvisa

Le principali patologie determinanti morte cardiaca improvvisa sono elencate in tabella (Tab.2). Oltre il 75% dei casi di morte cardiaca improvvisa è causato da malattia coronarica aterosclerotica (9) (Fig. 1) con o senza precedente comparsa di sintomatologia ischemica.

MALATTIE CARDIOVASCOLARI E MORTE CARDIACA IMPROVVISA	
Malattia arteriosa coronarica Cardiomiopatia dilatativa	Insieme, queste due patologie causano più del 90% di tutte le morti cardiache improvvise
Altre cardiomiopatie	Cardiomiopatia ipertrofica Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
Disordini elettrici primitivi	Sindrome del QT lungo Sindrome di Brugada Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica Disturbi della condizione del nodo seno-atriale e del nodo AV Sindrome di Wolff- Parkinson -White
Malattie cardiovascolari meccaniche	Stenosi aortica Prolasso della valvola mitrale Ponti miocardici Anomala origine delle arterie coronarie
Miscellanea	Miocarditi Traumi toracici Torsioni di punta indotte da farmaci e morte cardiaca improvvisa Cuore d'atleta Morte improvvisa cardiaca nel cuore sano

Tabella 2: Cause cardiovascolari di morte cardiaca improvvisa.

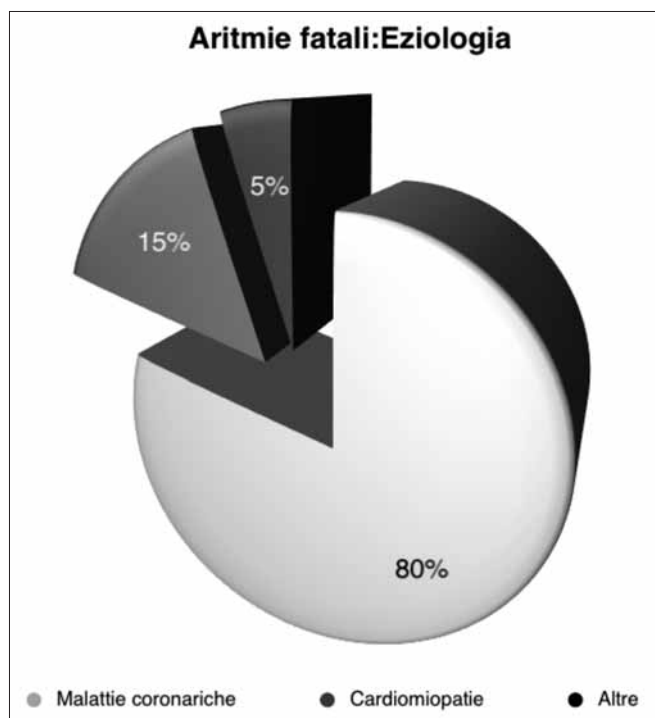


Figura 1: Frequenza (espressa in percentuale) delle principali cause di SD (adattata da Heiky et al. N Eng J. of Med, Vol. 345, No 20, 2001)

In tali condizioni la MCI può verificarsi in corso di sindrome coronarica acuta o nell'ambito di una cardiopatia ischemica cronica.

Tra le cause coronariche non aterosclerotiche di MCI si riconoscono le arteriti coronariche e le origini anomale delle arterie coronarie.

Queste ultime, in particolare la origine dell'IVA dalla coronaria destra o dal seno non coronarico di Val-salva, sono rara causa di MCI soprattutto tra i giovani pazienti che lamentano angina da sforzo (10).

Nell'ambito delle cardiomiopatie la MCI da substrato aritmico è la causa più comune di morte nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa (CMD) con classe funzionale NYHA I-II, mentre nei pazienti con una più grave compromissione emodinamica, classe NYHA III-IV, l'exitus del paziente è legato ad un substrato fisiopatologico relato allo scompenso cardiaco congestizio (11).

La MCI può verificarsi anche nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (CMI) o con cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra (CAVD), in quest'ultimo caso tale evento è più frequente nei pazienti con esteso interessamento ventricolare destro o con interessamento biventricolare (12).

Nei pazienti in assenza di cardiopatia strutturale la MCI può riconoscere numerosi meccanismi.

Nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, la MCI si verifica in una minoranza dei pazienti per degenerazione di una fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare in fibrillazione ventricolare (13).

Tra le canalopatie la principale causa di MCI è rappresentata dalla sindrome del QT lungo congenito una rara sindrome con fenotipi variabili e dalla sindrome di Brugada, una canalopatia responsabile di MCI soprattutto in pazienti di mezza età (14).

Tra le altre rare patologie aritmogene ereditarie si annoverano la sindrome del QT corto (15) e la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (16).

La prima è una patologia associata a mutazioni di geni codificanti per i diversi sottotipi di canale del potassio, che può riscontrarsi a tutte le età e che si associa a disturbi aritmici, la seconda sottende mutazioni di geni codificanti per il canale del calcio e si associa ad aritmie ventricolari caratteristicamente associate allo sforzo fisico.

Meccanismi elettrofisiologici della morte improvvisa nelle diverse condizioni cliniche

Affinché possa verificarsi la MCI richiede la contemporanea presenza di una serie di fattori che siano in grado di scatenare le aritmie che determinano l'exitus del paziente (Fig. 2)

Le alterazioni del ritmo cardiaco in grado di determinare MCI sono rappresentate da:

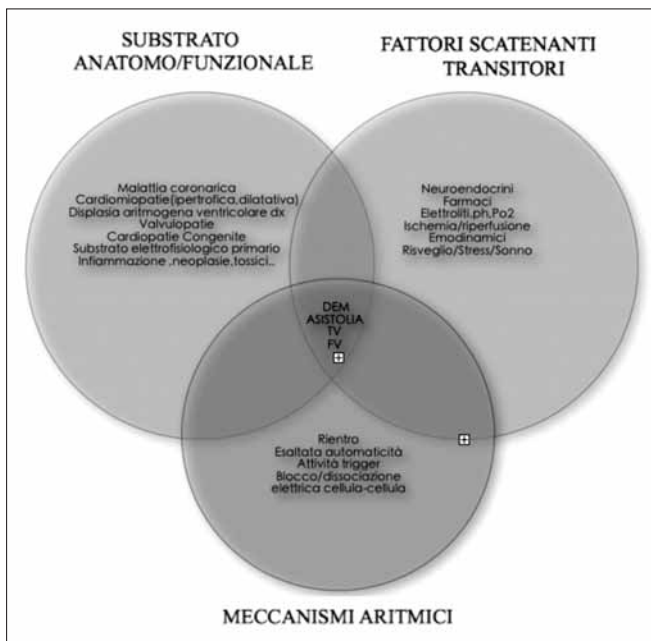


Figura 2: Teoria patogenetica della MCI. DEM: dissociazione elettro-meccanica; FV: fibrillazione ventricolare; TV: tachicardia ventricolare.

- Tachiaritmie ventricolari (tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare)
- Bradiaritmia
- Dissociazione elettromeccanica

Il ritmo di più frequente riscontro nei pazienti con MCI è la tachicardia ventricolare con degenerazione in fibrillazione ventricolare (Fig. 3), tuttavia si evidenziano delle differenze nel meccanismo aritmico a seconda del substrato fisiopatologico (17). Nei pazienti con un substrato miocardico che favorisce la formazione di circuiti di rientro (pregresso infarto miocardico, cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro) il ritmo iniziale è rappresentato da una tachicardia ventricolare monomorfa che poi evolve in fibrillazione ventricolare. In-



Figura 3: Ritmi più frequenti in corso di arresto cardiaco.

vece, in presenza di ischemia miocardica acuta il ritmo che insorge più frequentemente è una fibrillazione ventricolare (spesso innescata da una extrasistole ventricolare precoce che cade prima dell'apice dell'onda T: fenomeno "R su T"). Infine nei pazienti con malattie dei canali ionici (sindrome del QT lungo, sindrome di Brugada), la modalità di insorgenza tipica è una tachicardia ventricolare polimorfa tipo "torsione delle punte" che degenera in una fibrillazione ventricolare (18).

Raramente la bradicardia e la dissociazione elettromeccanica rappresentano i substrati fisiopatologici di una MCI avendo una rilevanza solo in un piccolo sottogruppo di pazienti rappresentati da soggetti con scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA IV) e pazienti in lista per trapianto cardiaco (19). Queste ultime cause di MCI determinano peraltro una prognosi peggiore, in quanto è stato ampiamente dimostrato che la migliore sopravvivenza nei pazienti colpiti da arresto cardiaco extraospedaliero si riscontra negli arresti sottesi a ritmi defibrillabili (tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare).

Genetica della morte improvvisa

L'autopsia molecolare ha permesso di comprendere che nel 40% dei casi la mutazione responsabile del fenotipo è alla base di una patologia cardiaca ereditaria presente nella famiglia: si pensa che CMI e CMD siano le maggiori responsabili di morte improvvisa nei giovani.

La genotipizzazione dei familiari di un individuo vittima di MCI è essenziale per due motivi: 1) permette di stratificare il rischio nei casi in cui la mutazione trovata è notoriamente associata ad una scarsa sopravvivenza (come nel caso delle mutazioni a carico della lamina A/C nella CMD); 2) consente di migliorare l'approccio terapeutico (20).

Verranno adesso brevemente descritti gli aspetti genetici essenziali delle malattie responsabili di morte improvvisa necessari al cardiologo clinico per una più accurata comprensione della MCI.

Sindrome del QT lungo e Sindrome del QT corto

La sindrome del QT lungo (LQTS) esiste in una variante autosomica dominante ed una autosomica recessiva e ad oggi sono noti diversi geni responsabili della malattia (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, CACNA1c, CAV3, SCN5A, SCN4B) che causano l'allungamento della durata del potenziale d'azione. La variante di LQTS più rilevante (LQT1) si presenta in circa il 50% dei pazienti ed è dovuta a mutazioni nel gene KCNQ1 (21).

I kit attualmente disponibili per l'analisi molecolare dei pazienti affetti da LQTS comprendono le Open

Reading Frame (ORF), nonché i siti di splicing di cinque principali geni causa della patologia, il che permette di identificare circa il 75% delle mutazioni responsabili di questo fenotipo: purtroppo in circa il 25% dei casi LQTS non si conosce ancora la possibile causa genetica.

Nel 2004 Chugh et al. hanno selezionato, su 270 casi adulti di MCI, 12 pazienti con cuore strutturalmente sano (autopsia negativa) da sottoporre a studio molecolare per i geni di suscettibilità per LQTS (studio autoptico-molecolare). Dallo studio si evidenziò una mutazione nel gene KCNH2 presente in due diversi pazienti negativi all'autopsia (17%) (22). Nello stesso periodo il gruppo di Di Palo pubblicava un lavoro su 12 casi di MCI in giovani adulti nel quale si riscontravano mutazioni nel gene KCNQ1 nel 20% dei casi. Dall'indagine molecolare a carico del gene RyR2 in giovani pazienti vittime di morte improvvisa inspiegabile, Tester et al. hanno trovato 6 mutazioni missenso (di cui tre mai descritte prima) in 7 campioni diversi (23). Arnestad et al nel 2007 hanno effettuato uno studio sulla prevalenza delle mutazioni nei 7 geni associati a LQTS in 201 vittime di SIDS e 182 soggetti di controllo. Essi hanno concluso che nel 9.5% dei loro casi era presente una variante genetica nei geni dell'LQTS (24). Essi hanno effettuato anche uno studio sul polimorfismo T3394C del mtDNA già noto per la sua associazione con anomalie all'ECG dopo esercizio in famiglie con LQTS, riportando che la frequenza con la quale il polimorfismo si presentava in 245 soggetti con diagnosi di SIDS non differisce in maniera significativa da quella riscontrata nei soggetti sani, per cui il polimorfismo non poteva ritenersi un fattore di aumento del rischio di SIDS (25). Skinner et al. hanno recentemente pubblicato un lavoro prospettico sulla MCI di 52 giovani (10-40 anni). L'analisi genetica post mortem ha individuato in 5 casi delle rare varianti missenso nei geni LQT: variante T96R nel gene KCNQ1 (maschio di 11 anni), P968L nel gene KCNH2 (femmina di 32 anni), P2006A in SCN5A (femmina di 34 anni) e R67H e R98W nel gene KCNE1 (femmine di 17 e 38 anni, rispettivamente) (26).

Le mutazioni nei geni responsabili della sindrome del QT lungo congenita, e soprattutto quelle a carico del gene SCN5A, sono state individuate in alcuni casi di SIDS. Nel 2007, Wang et al. hanno presentato una caratterizzazione funzionale di 7 varianti missenso (S216L, R680H, T1304M, F1486L, V1951L, F2004L e P2006A) e di una delezione in-frame (de-IAL586-587).

Tutte le varianti si associavano a difetti della cinetica e dell'inattivazione dipendente dal voltaggio. Cinque varianti (S216L, T1304M, F1486L, F2004L e P2006A) mostrano un aumento delle correnti di sodio persistenti, caratteristica delle mutazioni di SCN5A associate alla sindrome del QT lungo. Tre al-

Linee guida per l'impianto di ICD (ACC/AHA/NASPE)	
CLASSE	CONDIZIONI
Prevenzione Secondaria	
I	Arresto cardiaco dovuto a VF o VT (livello di evidenza A) VT spontanea sostenuta associata a disordine strutturale cardiaco (livello evidenza B) Sincope ad etiologia indeterminata con VT sostenuta clinicamente rilevante, emodinamicamente significativa o VF inducibile in corso di esami elettrofisiologici, quando la terapia farmacologica è inefficace, non tollerata o controindicata (livello di evidenza B) VT spontanea sostenuta non associata a disordine strutturale cardiaco e non sensibile ad altri trattamenti (livello di evidenza C)
Prevenzione Primaria	
I	VT non-sostenuta in pazienti con coronaropatia, pregresso MI, disfunzione LV, VF inducibile o VT sostenuta in corso di esame elettrofisiologico, non controllabili con farmaci antiaritmici di classe I (livello di evidenza A)
IIa	Pazienti con EF ventricolare sx <30%, ad almeno 1 mese da un MI e 3 mesi da un CABG (livello di evidenza B)
IIb	Condizioni familiari o ereditarie ad elevato rischio di VT maligne, come la sindrome del QT lungo o la cardiomiopatia ipertrofica (livello di evidenza B) Sincope di origine inspiegata o familiarità con inspiegata morte cardiaca improvvisa associata a blocco branca dx del fascio di His, tipico o atipico, e elevazione del segmento ST (S.Brugada) (livello evidenza C)
Controindicazioni	
III	Sincope ad etiologia indeterminata in assenza di disordine strutturale cardiaco e VT inducibile VT o VF continua VT o VF trattabili chirurgicamente o reversibili Disturbi psichiatrici potenzialmente aggravabili dall'impianto del device o che possono precludere la possibilità di un follow-up sistematico Malattie terminali con aspettativa di vita <6 mesi Pazienti in classe IV NYHA con scompenso cardiaco congestizio refrattario ai farmaci e non candidati a trapianto cardiaco Pazienti coronaropatici con disfunzione LV e durata del QRS prolungata in assenza di VT sostenuta spontanea o inducibile o VT non sostenuta che devono essere sottoposti a CABG

* Classe di raccomandazione: nella classe I vengono comprese le condizioni per le quali c'è evidenza e/o generale accordo sull'efficacia o sull'utilità della procedura o del trattamento. La classe II comprende condizioni per le quali ci sono prove contraddittorie e/o divergenza di opinioni sull'utilità o sull'efficacia. Nella classe III vengono comprese le condizioni per le quali c'è evidenza e/o generale accordo che la procedura o il trattamento non sia efficace ed utile, in alcuni casi dannoso.

Tabella 3: Indicazioni all'impianto di ICD. CABG: Bypass aorto-coronarico; EF: Frazione di eiezioni; VF: Fibrillazione Ventricolare; LV: Ventricolo sinistro; MI: infarto del miocardio; TV: Tachicardia ventricolare.

leli (del AL586-587, R680H, e V1951L) si associano ad un aumento della corrente persistente solo in condizioni di acidosi (R680H), indicando un fenotipo disfunzionale latente (27).

Tra i geni meno frequenti quali causa di LQTS c'è il gene della Caveolina-3 (CAV3) responsabile di alcuni casi di morte improvvisa infantile dopo i 6 mesi: le mutazioni a carico di CAV3 potrebbero essere la causa di SIDS che riconosce come meccanismo patogenetico l'incremento della corrente tardiva del sodio (INa), fenotipo comune ai mutanti del gene SCN5A nella variante 3 della sindrome (LQT3). Nel 2007 Cronk et al. hanno descritto i risultati dell'analisi molecolare post mortem di 134 casi di SIDS. In questo studio le tre varianti trovate nei piccoli pazienti, V14L, T78M ed L79R, vennero poi testate in uno studio funzionale al fine di determinare il reale coinvolgimento nella patologia. Gli autori, mediante mutagenesi sito diretta, produssero i cloni da trasferire in linee cellulari Hek293. Dallo studio è emerso che mutazioni a carico di tale gene erano riscontrabili in 3 piccole vittime di razza nera (6% della popolazione studiata), mentre nessuno dei bambini bianchi era portatore di una mutazione in tale gene (28).

Altri studi si sono invece concentrati sull'analisi molecolare a carico di altri geni noti quali responsabili di altre patologie cardiovascolari. Nel 2005, Tester et al.

hanno riportato che in alcuni casi di morte per annegamento si osservano mutazioni nel gene che codifica per il recettore cardiaco per la rianodina (RYR2) associato a CPVT1 (29).

Attualmente l'indagine genetica è indicata in tutti i pazienti con sospetto clinico di sindrome del QT lungo siano essi sintomatici o asintomatici (30).

La sindrome del QT corto si trasmette con modalità di trasmissione autosomica dominante ed è causata da mutazioni nei geni che codificano per canali ionici cardiaci del potassio, KCNQ1, KCNH2, KCNJ2 (31). Recentemente sono state inoltre identificate mutazioni a carico dei geni codificanti per i canali del calcio di tipo L (CACNA1C, CACNB2b), responsabili della sindrome del QT corto (32). Tuttavia ad oggi solo il 25% dei pazienti con diagnosi elettrocardiografica di sindrome del QT corto presentano una mutazione a carico dei canali del potassio o dei canali del calcio tipo L, tale dato suggerisce la presenza di altri difetti genetici coinvolti nella sindrome ma non ancora identificati.

Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

La Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica esiste sia in una variante autosomica dominante (50-60% dei casi) che in una forma recessiva, molto meno frequente della prima: nella maggior parte dei casi in cui è nota la causa genetica si riscontra una mutazione nel gene che codifica per la rianodina (RYR2) o, molto più raramente, nel gene CASQ2 che codifica per la Calsequestrina (33).

I test disponibili per lo studio molecolare della CPVT comprendono l'analisi degli esoni del gene RYR2 e dei canali per il rilascio del calcio (34).

Ad oggi l'indagine genetica è indicata in tutti i soggetti in cui l'indagine clinico-anamnestica ponga il fondato sospetto clinico di CPVT (35).

Sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada è frequentemente dovuta a mutazioni nel gene SCN5A che codifica per una subunità del canale cardiaco del sodio, ma altri 7 geni (CACNA1C, CACNB2, GPD1L, HCN4, KCNE3, SCN1B, SCN3B, codificanti rispettivamente per le proteine Subunità 1C del canale del Calcio voltaggio dipendente, Subunità beta-2 del canale del Calcio voltaggio dipendente, glicerolo 3-fosfato deidrogenasi 1, Hyperpolarization activated Cyclic Nucleotide-gated potassium channel 4, potassium voltage-gated channel Isk-related family member 3, Subunità beta-1 del canale del sodio, Subunità beta-3 del canale del sodio) sono stati associati alla patologia (36). In effetti le mutazioni nel gene SCN5A spiegano solo il 20% dei casi di sindrome di Brugada (37).

Come visto il gene SCN5A molto studiato dal punto di vista molecolare e funzionale è causa non solo

della S. di Brugada ma anche di altre patologie associate a morte improvvisa come, la cardiomiopatia dilatativa associata a fibrillazione atriale e difetti della conduzione e la Sindrome del QT lungo. Se è vero quindi che un singolo gene può essere causa di diverse malattie è anche vero che la stessa malattia può essere causata da mutazioni di molteplici geni.

L'ampliamento delle conoscenze genetico-molecolari delle malattie causa di morte improvvisa ha ampliato enormemente lo spettro dei geni da screenare in un'eventuale autopsia molecolare; poiché l'analisi di tutti i geni richiederebbe un notevole sforzo economico e di tempo, sarebbe di grande aiuto avere a disposizione una corretta caratterizzazione genotipo-fenotipo sulla quale basarsi per decidere quali tra i diversi geni potenzialmente implicati è opportuno studiare con l'indagine molecolare.

L'indagine genetica può essere utile in tutti i pazienti con sospetto clinico-anamnestico-strumentale di S. di Brugada con pattern di tipo I spontaneo o evocabile con il test alla flecainide (classe di raccomandazione II A secondo il documento di consenso HRS/EHRA) mentre non è indicato nei soggetti con pattern di tipo II o di tipo III (classe di raccomandazione III) (38).

Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

La Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro è caratterizzata da una ricorrenza familiare con trasmissione autosomica dominante, ma sono state anche osservate forme recessive associate a cheratoderma palmo-plantare e capelli lanosi (sindrome di Naxos). La patologia è caratterizzata da una certa eterogeneità genetica, nonché da penetranza ed espressività variabili: ad oggi sono stati identificati già 9 geni responsabili della malattia, DSC2, DSG2, DSP, JUP, LDB3, PKP2, RYR2, TGFB3, TMEM43, codificanti rispettivamente per la Desmocollina 2, la Desmogleina 2, la Desmoplachina, la Placoglobina, la Proteina del dominio LIM, la Placofilina, il Recettore cardiaco per la Rianodina, il Transforming Growth Factor - beta 3, la Proteina transmembrana 43 (39).

Sia le linee guida americane che quelle canadesi ritengono potenzialmente utile l'indagine genetica nei pazienti con diagnosi clinica di cardiopatia aritmogena del ventricolo destro al fine di identificare una mutazione familiare e quindi di facilitare lo screening genetico dei familiari del probando, e nei pazienti con fondato sospetto clinico di cardiopatia aritmogena non soddisfanti i criteri diagnostici.

Cardiomiopatia dilatativa

La cardiomiopatia dilatativa è una patologia geneticamente eterogenea e si presenta in forme familiari generalmente autosomiche dominanti nel 25% dei casi circa; essa si riscontra nel 30% dei casi di MCI negli adulti, mentre è causa di morte cardiaca im-

provvisa nell'infanzia solo in casi sporadici. Ad oggi sono stati identificati circa 40 loci associati a CMD e, tra questi, in più di 30 è stato anche identificato il gene malattia. Alcuni dei geni ad oggi noti quali causa di CMD sono: LDB3, sul cr. 10q22-q23; TNNT2, sul cr. 1q32; SCN5A, cr. 3p; TTN, cro. 2q31; DES, cr. 2q35; EYA4, cr. 6q23-q24; SGCD, cr. 5q33; CSRP3, cr. 11p15.1; TCAP, cr.17q12; ABCC9, cr. 12p12.1.

Particolare sottogruppo nell'ambito delle cardiomiopatie dilatative di origine non ischemica è rappresentato dalle laminopatie, tali patologie sono relate a mutazioni del gene LMNA codificante per la Laminina A/C. Ad oggi sono note molte mutazioni a carico del gene LMNA ma la mutazione p.R644C è la più frequente in caso di interramento cardiaco (40). Si stima inoltre che le mutazioni a carico dell'LMNA si riscontrino in circa 5-8% dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa familiare, rappresentando la principale causa di cardiomiopatia dilatativa ad eziologia non ischemica (41).

In ogni caso lo screening genetico è in grado per ora di dare una risposta solo nel 20-30% dei casi di CMD. I geni fino ad oggi noti quale causa di CMD codificano per proteine del sarcomero delle cellule muscolari cardiache, del citoscheletro, del sarcolemma e del nucleo. Trattandosi spesso di geni estremamente grandi, lo studio molecolare è lungo e costoso e, nei casi in cui viene effettuato, il ritrovamento di una mutazione nuova non è di per sé indice di patogenicità. La nuova mutazione dovrà infatti essere presente in tutti i membri affetti della famiglia e dovrà essere invece assente in tutti gli individui non affetti e nei soggetti di controllo.

Il cuore affetto da CMD è ben caratterizzabile già all'autopsia tradizionale, di seguito la genotipizzazione che voglia comprendere tutti i geni ad oggi noti quali causa di CMD si rende spesso impraticabile per gli alti costi di realizzazione e la consapevolezza di poter trovare una mutazione che spieghi il fenotipo solo in un quinto dei casi. Tuttavia le linee guida indicano necessaria l'indagine genetica nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa e disturbi della conduzione A-V (al fine di identificare mutazioni a carico del gene LMNA) o nei pazienti con evidenza di trasmissione familiare della patologia.

Cardiomiopatia ipertrofica familiare

La Cardiomiopatia ipertrofica familiare è una tipica patologia monogenica. L'indagine genetica è però molto complessa, ad oggi sono infatti noti più di 20 geni responsabili della malattia e più di 400 mutazioni. Attualmente si conosce la causa genetica di CMI solo nei 2/3 dei pazienti (42,43). I geni maggiormente coinvolti sono MYH7 e MYBPC3 che codificano rispettivamente per la catena pesante della Beta Miosina e per la Proteina C legante la miosina: le mutazioni a carico di questi due geni coprono circa il 50-

60% del totale dei casi in cui è nota la genetica. Nel 10% circa dei casi si riscontrano mutazioni a carico dei geni TNNT2, TNNT3, TPM1, ACTC1 (che codificano rispettivamente per la troponina T cardiaca, la troponina I, l'alfa tropomiosina, l'alfa actina cardiaca), mentre meno frequentemente le mutazioni colpiscono i geni del disco Z come MYOZ2 e TCAP che codificano rispettivamente per la Miozenina 2 e la Teletonina (44). Molto raramente si osservano poi mutazioni nei geni che codificano per la Catena leggera della miosina-3 MYL3, Catena leggera della miosina-2 MYL2, la proteina Lim CSRP3, l'alfa-miosina MYH6, la Troponina C TNNT1, la Titina TTN ed altri. Purtroppo nel 40% dei pazienti con CMI non si conosce la causa genetica e questo potrebbe essere in parte dovuto al fatto che i geni da studiare sono molto grandi, spesso vengono sottoposti ad indagine solo gli esoni e le regioni di splicing, quindi le mutazioni nelle regioni introniche e le regioni regolative potrebbero risultare "invisibili" allo screening molecolare.

La maggior parte delle mutazioni causa di CMI creano dei dominanti negativi che danno origine a peptidi maligni con funzione alterata. La quantità di "proteina maligna" espressa nel cuore è però inferiore al teorico 50%: una quantità maggiore sarebbe probabilmente letale. Infatti, in topi transgenici che esprimono più del 5% di Troponina T tronca del C-terminale si è dimostrato che questa variante risulta letale.

Nella maggior parte dei casi, le mutazioni che colpiscono i geni sarcomerici sono di tipo puntiforme, mentre solitamente le mutazioni che colpiscono MYBPC3 creano dei codoni di stop prematuri.

I difetti funzionali prodotti dalle mutazioni a carico dei geni implicati nella CMI producono molecole di segnale ("signaling") per fattori trofici, mitotici e pro-fibrotici (45).

Mutazioni a carico dei due geni maggiori responsabili di CMI sono state più volte trovate in associazione a morte improvvisa cardiaca: la M982T e la Gly5Arg nel gene MYBPC3 sono state riportate in soggetti la cui storia familiare riportava casi di morte improvvisa (46). Successivamente Allegue et al. hanno riportato la M982T in eterozigosi in un uomo morto improvvisamente all'età di 22 anni. La delezione del nucleotide 814 (K814del) nel gene MYBPC3 è stata riscontrata in eterozigosi in un uomo morto improvvisamente a 23 anni durante l'attività sportiva (47).

Nonostante negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi nella comprensione dei meccanismi genetico-molecolari della cardiomiopatia ipertrofica, l'estrema variabilità genotipica e la penetranza incompleta del fenotipo non sempre consentono di effettuare una precisa correlazione genotipo-fenotipo e pertanto l'esatta identificazione di sottogruppi

specifici di pazienti ad elevato rischio di morte improvvisa.

Le recenti linee guida americane (48) concordano con la position statement canadese sulla indicazione al test genetico nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica solo nelle presentazioni atipiche di malattia (ad esempio CMI e pre-eccitazione ventricolare) e qualora sia necessario utilizzare l'indagine genetica nello screening familiare.

Stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa

La prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa prevede sia una prevenzione delle malattie cardiache causa di tale evento, sia una terapia ottimale una volta che una malattia cardiaca sia stata riconosciuta. Ovviamente le strategie di prevenzione e di stratificazione del rischio variano in rapporto ai substrati fisiopatologici:

Cardiopatía ischemica e cardiomiopatia dilatativa: La disfunzione ventricolare sinistra è il principale fattore di rischio per la morte cardiaca improvvisa nei pazienti con aterosclerosi coronarica. La semplice valutazione della frazione di eiezione (FE) con il metodo biplano secondo Simpson ha infatti importanti implicazioni prognostiche. Nel VHFT la mortalità totale era 8% nei pazienti con normale FE mentre saliva al 19% nei pazienti con FE ridotta, ulteriore stratificazione prognostica viene effettuata dal valore di FE < 35 % che identifica una fascia di pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra e quindi con una prognosi più sfavorevole (49).

Anche nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica la FE rappresenta il principale parametro per la stratificazione del rischio aritmico.

Tuttavia nell'ambito di subset genetici specifici quali le cardiolaminopatie la frazione di eiezione non rappresenta un parametro affidabile di stratificazione del rischio di morte improvvisa (50), per tale motivo le recenti linee guida sullo scompenso cardiaco giustificano l'impianto di un ICD anche nei pazienti con FE > 35% qualora siano riconosciuti genotipi associati ad un aumento del rischio aritmico (51).

Cardiomiopatia ipertrofica: In tale patologia sono attualmente ben codificati i fattori da prendere in considerazione per la stratificazione del rischio aritmico:

- TVNs all'ECG Holter delle 24 ore
- Risposta pressoria piatta all'ECG da sforzo
- Familiarità per MCI
- Sincope inspiegata
- Spessore parietale massimo superiore a 30 mm

Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro: In tale patologia è difficile eseguire una corretta stratificazione del rischio a causa del carattere evolutivo della malattia e dei pochi dati in letteratura sull'argomento. Una recente review sull'argomento (52) identifica i seguenti parametri come predittivi di alto rischio di MCI:

- Diagnosi in età giovanile
- Storia familiare di MCI
- Dispersione QRS > 40 msec
- Onde T negative diffuse
- Estensione della malattia nel ventricolo destro e/o interessamento biventricolare

Sindrome del QT lungo e Sindrome di Brugada: La stratificazione del rischio aritmico in tale canalopatie è essenzialmente basata sulla storia familiare e sulla sintomatologia del paziente.

In entrambi le patologie la presenza di una anamnesi familiare positiva per morte improvvisa e/o di una anamnesi personale di sincope non spiegata pone il paziente ad un elevato rischio di MCI.

Ruolo dell'autopsia molecolare nella diagnosi etiologica della MCI e nella stratificazione del rischio intrafamiliare

In molti casi, la causa e le modalità della morte improvvisa possono essere stabilite con una completa indagine medico-legale: l'autopsia. La classica analisi della morfologia resta una procedura chiave nell'indagine post mortem, ma altre procedure ausiliarie si possono oggi affiancare ad essa per aggiungere ulteriori dettagli.

Le anomalie cardiovascolari strutturali sono spesso evidenti all'autopsia: dall'esame si possono riscontrare patologie quali la cardiomiopatia ipertrofica (CMI), le anomalie congenite delle arterie coronariche, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) e la miocardite. Eppure, non sempre l'autopsia può svelare le cause della MCI, infatti quasi un terzo delle autopsie eseguite su bambini, adolescenti e giovani adulti morti improvvisamente, non portano all'identificazione di anomalie morfologiche. Infatti sindromi aritmiche potenzialmente letali ed ereditabili (canalopatie) non lasciano indizi rintracciabili in sede autoptica (53). Il 70%-80% dei casi etichettati come morti improvvise inspiegate negative all'autopsia nella prima infanzia non hanno alcuna causa identificabile e sono etichettati come SIDS (Sindrome della morte improvvisa del lattante), ma si ritiene che un decimo di essi sia dovuto proprio a canalopatie.

Negli ultimi anni gli studi molecolari hanno già risposto a diversi quesiti sull'eziologia delle patologie cardiovascolari. L'applicazione delle nuove tecniche

di biologia molecolare ci potrebbero quindi permettere, attraverso studi retrospettivi, anche una migliore comprensione delle cause che sono alla base della morte improvvisa.

La conoscenza delle cause molecolari che hanno portato alla morte improvvisa di un soggetto rende inoltre possibile lo screening molecolare dei suoi familiari al fine di prevenire altri episodi simili all'interno della stessa famiglia (54).

I recenti sviluppi nella biologia molecolare hanno permesso di mettere a punto delle procedure per l'investigazione delle basi genetiche delle patologie responsabili della morte improvvisa: l'insieme di tali procedure è appunto detto "autopsia molecolare".

Fino a qualche anno fa, purtroppo, uno dei principali problemi riscontrati nell'applicazione dell'autopsia molecolare era legato al recupero degli acidi nucleici dai campioni fissati in formalina e inclusi in paraffina (FFPE): questa è infatti la metodica di elezione che permette di mantenere la struttura dei tessuti e prevenire putrefazione ed è per questo che viene utilizzata per studi istologici e immunoistochimici. Dai tessuti FFPE si ricavano acidi nucleici degradati sui quali non era possibile effettuare una fine indagine molecolare. Si poneva quindi il problema di poter lavorare solo su tessuti imbibiti di sostanze conservanti come l'RNA later e correttamente congelati, ma trattandosi di un protocollo non comune per i medici legali, l'applicazione di queste tecniche risultava piuttosto indaginosa.

Esistono oggi nuove tecnologie che permettono l'estrazione degli acidi nucleici totali di buona qualità anche dai campioni conservati in formalina e paraffina al fine di effettuare diversi tipi di indagini molecolari sul campione quali PCR quantitativa, qRT-PCR, screening di mutazioni, e analisi di microarray. E' quindi oggi possibile non solo effettuare studi di genomica, ma anche studi di espressione genica.

Ultimamente l'uso della Real-time reverse transcription-PCR ha permesso la quantificazione delle molecole di mRNA presenti nei campioni autoptici e quindi lo studio della patologia molecolare post mortem: questo nuovo approccio viene definito "autopsia molecolare avanzata".

Resta il problema della grande eterogeneità genetica di alcune patologie responsabili della morte improvvisa. Per la CMI, ad esempio, ad oggi sono stati individuati più di 20 geni probabilmente implicati nella fisiopatologia della malattia, alcuni dei quali estremamente impegnativi per lo studio molecolare in quanto molto estesi. Fortunatamente in questo caso esistono delle indicazioni morfologiche a carico del setto ventricolare che possono offrire un'indicazione sul tipo di gene coinvolto: in un lavoro del 2006, Binder et al. riportarono che circa l'80% dei cuori con un'inversione della curvatura settale presentano una o più mutazioni nei geni sarcomerici,

mentre questa tendenza si inverte (8%) nell'analisi genetica dei cuori con il contorno del setto di forma sigmoidale (55). Al contrario, la maggior parte dei cuori che si presentano con una curvatura sigmoidale provengono da pazienti affetti da una mutazione nei geni del disco Z (56).

Il primo lavoro che riportava il caso di un'autopsia molecolare fu pubblicato nel 1999: si trattava di una donna di 19 anni morta in seguito ad annegamento che presentava una mutazione nel gene *KCNQ1* (57). Nello stesso anno è riportato l'episodio di una madre di un ragazzo deceduto improvvisamente all'età di 17 anni che si presentava alla Mayo Clinic per la valutazione di un altro figlio, allora tredicenne. Ella chiedeva se fosse possibile che il figlio di 13 anni potesse essere affetto dalla stessa patologia che aveva inspiegabilmente ucciso il figlio diciassettenne mesi prima. Al figlio morto improvvisamente ed agli altri membri della famiglia erano state fatte tutte le indagini cliniche, risultate negative per LQTS (elettrocardiogrammi normali).

In effetti in quel caso proprio l'autopsia molecolare permise di dare una risposta a questo quesito: il giovane deceduto presentava una delezione di 5bp nel gene *KCNQ1* (58).

L'esame molecolare post mortem offre una spiegazione alla morte improvvisa nel 35% dei casi e permette di salvare altri membri della stessa famiglia affetti dalla stessa mutazione.

Prevenzione della morte cardiaca improvvisa: ruolo degli agenti farmacologici

L'utilizzo del defibrillatore impiantabile e dei farmaci antiaritmici rappresenta il cardine della terapia di prevenzione della MCI. Tuttavia sempre più fondate evidenze tendono a dimostrare il ruolo di una serie di agenti farmacologici non antiaritmici nella prevenzione della MCI.

Nonostante tali farmaci non abbiano un diretto effetto elettrofisiologico sui miocardiociti, le loro pleiotropiche azioni agiscono sulla complessa interazione tra substrato, triggers e modulatori che come visto in precedenza rappresentano le basi fisiopatologiche della MCI.

Beta-bloccanti: Attraverso molteplici azioni (azione antiischemica, riduzione della frequenza cardiaca, riduzione dell'attività di foci ectopici, riduzione del drive simpatico, azione anti rimodellamento ventricolare) tali farmaci sono in grado di ridurre significativamente la mortalità cardiovascolare. Negli studi post-infarto miocardico, i beta-bloccanti hanno dimostrato di diminuire la mortalità totale e la morte cardiaca improvvisa. Una metanalisi (59) ha mostrato una riduzione di MCI dal 43 al 51% nei pazienti

trattati con beta-bloccanti rispetto al gruppo non trattato.

Modulatori diretti del sistema renina-angiotensina-aldosterone: L'attuale teoria neuroormonale della patogenesi dello scompenso cardiaco pone l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) come centrale nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco, se da un lato è quindi ormai acclarato il ruolo di tale sistema nella progressione del rimodellamento ventricolare è altrettanto ampiamente documentato il ruolo degli ACE inibitori, dei bloccanti recettoriali delle angiotensina e degli antagonisti dell'aldosterone nel ridurre la mortalità cardiovascolare.

Nello studio SMILE (60) la riduzione della MCI è stata del 30% nel gruppo trattato con zofenopril rispetto al gruppo di controllo. I più recenti trials HOPE (61) ed EUROPA (62) confermano la netta riduzione della mortalità per MCI nei pazienti in trattamento con ACE inibitori (rispettivamente ramipril e perindopril) rispetto al gruppo placebo.

Anche per quanto riguarda gli antagonisti recettoriali della angiotensina II gli studi CHARM (63) e CHARM-added (64) documentano una netta riduzione della MCI in seguito all'introduzione in terapia di un AT II (nei trials citati il candesartan in aggiunta ad un ACE-inibitore o come unico farmaco) della MCI soprattutto nel sottogruppo di pazienti con FE < 40 %.

Infine il trial RALES (65) ha mostrato che la terapia con spironolattone nei pazienti in trattamento con diuretici, ACE-inibitori e, nella maggior parte dei casi digossina, era associata ad una significativa riduzione della mortalità per scompenso cardiaco progressivo e morte cardiaca improvvisa.

I reali meccanismi dell'azione di prevenzione della MCI dei modulatori diretti del SRAA non sono ancora perfettamente conosciuti ma un ruolo fondamentale è svolto dalla loro azione di contrasto sul rimodellamento ventricolare.

Statine e N- 3 PUFA: L'azione pleiotropica delle statine determina, a prescindere dalla riduzione dei livelli di colesterolemia, una riduzione della sintesi di citochine pro-infiammatorie e una aumentata produzione di ossido nitrico che rende ragione della netta riduzione degli eventi cardiovascolari che si registra in seguito all'uso di tali farmaci. In particolare tre grandi trials sulle statine hanno mostrato una riduzione della mortalità per tutte le cause nei pazienti assegnati al trattamento con agenti ipolipemizzanti con una riduzione concomitante della MCI (66,67,68).

Anche gli N-3-PUFA sono in grado di determinare attraverso una serie di azioni, una netta riduzione della MCI. Come documentato dai dati del GISSI (69) prevenzione nel post-infarto che evidenziano

come l'aggiunta di N-3-PUFA sia in grado di determinare una riduzione del 45% dell'incidenza di MCI.

Farmaci antiaritmici: L'uso di tali farmaci nella prevenzione della MCI è giustificato solo per alcune classi.

I farmaci di classe I C (flecainide, propafenone) e quelli di classe IV (calcio-antagonisti), non hanno dimostrato di ridurre bensì di aumentare l'incidenza di morte cardiaca improvvisa nel post-infarto e nei pazienti con cardiopatia associata a riduzione della funzione di pompa (70).

Invece l'uso di farmaci di classe III (amiodarone) determina una importante azione di prevenzione della MCI. Infatti gli studi CAMIAT (71) ed EMIAT (72) hanno mostrato una significativa riduzione di tale evento nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa in terapia con amiodarone rispetto ai pazienti nel gruppo placebo.

Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica l'uso di amiodarone ha dimostrato in alcuni studi di ridurre l'incidenza di eventi aritmici ed il rischio di morte improvvisa (73). Anche nei pazienti già sottoposti ad impianto di ICD la terapia con amiodarone può essere efficacemente utilizzata al fine di ridurre l'insorgenza di tachicardie ventricolari sostenute (e quindi gli shock appropriati) e per la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale (causa talvolta di shock inappropriati). Il sotalolo è invece ampiamente utilizzato nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro avendo dimostrato una netta riduzione di eventi aritmici in tale gruppo di pazienti, con un effetto antiaritmico migliore rispetto a quello esercitato dall'amiodarone (74).

In entrambe tali patologie l'approccio migliore al fine di ridurre il rischio di morte improvvisa, nei pazienti con eventi aritmici nonostante terapia farmacologica adeguata o con profilo clinico di elevato rischio è rappresentato dall'impianto di ICD.

Si è già detto del ruolo dei farmaci di classe II (beta-bloccanti) nella prevenzione primaria della MCI.

Prevenzione della morte cardiaca improvvisa: ruolo del defibrillatore impiantabile

Fin dal suo primo impianto 25 anni fa, il defibrillatore impiantabile (ICD) è diventato la prima scelta terapeutica in prevenzione primaria e secondaria nel prevenire la MCI.

La terapia con ICD ha dimostrato di essere superiore ai farmaci antiaritmici nella riduzione della mortalità in molti gruppi di pazienti. Diversi studi hanno valutato il ruolo preventivo dell'impianto di ICD in pazienti nel post infarto miocardico. Nel trial MADIT condotto in pazienti con precedente infarto miocardico, FE_≤35%, e tachicardia ventricolare non soste-

nuta l'impianto di ICD ha ridotto il rischio di MCI in modo statisticamente significativo (75).

Successivamente il trial MADIT II ha documentato un miglioramento della sopravvivenza anche nei pazienti affetti da cardiopatia dilatativa post-ischemica, con FE < 30% in cui non era documentabile la presenza di una tachicardia ventricolare (76).

Inoltre il ruolo dell'ICD è validato anche nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica. Nel trial SCD-HeFT erano inclusi pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, indipendentemente dalla causa (52% ischemi ca) e una FE del ventricolo sinistro inferiore al 36%.

La terapia con ICD è stata associata ad un ridotto rischio di morte del 23% ed a un decremento assoluto di riduzione della mortalità di 7,2 punti percentuali dopo 5 anni nella popolazione generale. Gli autori hanno osservato che il beneficio dell'ICD sembra essere più marcato nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio e minore compromissione emodinamica (classe NYHA I-II) e che il beneficio dell'impianto di ICD non variava in base alla causa dell'insufficienza cardiaca (77).

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) con e senza back-up di defibrillazione (CRT-D) è stata studiata nel COMPANION (78) che includeva pazienti con cardiomiopatia ischemica o non ischemica, classe NYHA III-IV, e severa disfunzione ventricolare sinistra (< FE 35%) con blocco di branca sinistra completo (QRS \geq 120 ms). Nel gruppo con CRT-D si è registrato una riduzione del rischio combinato di morte cardiovascolare e morte per qualsiasi causa rispetto al gruppo assegnato a terapia medica e al solo ICD.

Recentemente lo studio REVERSE (79) ha documentato come l'uso della CRT-D in aggiunta alla terapia medica ottimale sia in grado di determinare un miglioramento anche nei pazienti con sintomi moderati (classe NYHA II) una riduzione delle ospedalizzazioni della mortalità per tutte le cause.

Da tali evidenze scientifiche sono tratte le raccomandazioni delle linee guida internazionali per l'impianto di ICD (tab. 2).

Tali raccomandazioni sono valide per la maggioranza dei pazienti. Tuttavia si è già sottolineato come in alcuni sottogruppi la frazione di eiezione non rappresenti un metodo affidabile per la stratificazione del rischio aritmico. Sulla base di tale presupposto le linee guida della società americana dello scompenso cardiaco considerano giustificabile l'impianto di ICD in prevenzione primaria anche in pazienti con lieve-moderata riduzione della frazione di eiezione e profilo clinico genetico ad alto rischio di morte improvvisa.

In tale ambito l'indagine genetica può avere un ruolo dirimente. Nell'ambito dello stesso fenotipo si possono infatti riscontrare specifiche mutazioni che determinano un elevato rischio di morte improvvisa:

- CMD dovuta a mutazioni gene LMNA (80)
- CMI causata da mutazioni del gene cTNT (81).
- Sindrome di Brugada associata a mutazioni del gene SC5NA determinati la comparsa di proteine troncate con completa perdita di funzione del canale del sodio (82)
- Pazienti con Sindrome del QT lungo associata mutazioni missenso a localizzazione trans membrana del gene KCNQ1 (83)

Conclusioni

Negli ultimi venti anni enormi progressi sono stati compiuti nella comprensione della fisiopatologia della MCI, nella stratificazione dei pazienti a rischio, nelle tecniche di rianimazione cardiopolmonare e nello sviluppo di nuovi device per prevenire tale drammatico evento.

Tuttavia il futuro presenta ancora molte sfide da affrontare, quali una più efficace strategia di stratificazione del rischio che consenta di evitare inutili interventi terapeutici (in particolar modo impianti inappropriati di ICD), un maggiore profilo di sicurezza e di efficacia degli ICD stessi e un approfondimento dei substrati genetici che contribuiscono alla MCI.

Tuttavia la sfida più importante è rappresentata sicuramente dalla prevenzione delle patologie cardiovascolari che causano la MCI, non possiamo che concordare con le parole di Bernard Lown (uno dei pionieri nella ricerca sulla MCI) *"The best way to reduce death from heart disease is through prevention, not action with a defibrillator after a sudden cardiac arrest"* (84).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden death. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 890-931
- 2) Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 86-91
- 3) Report of the Working Group on Arteriosclerosis of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Vol 2. Patient Oriented Research - Fundamental and Applied, Sudden Cardiac Death. NIH Publication no. 83-2035. Washington, DC: US Government Printing Office, 1981: 114-22
- 4) Hohnloser S., Capucci A. Schwartz P.J. Sudden Cardiac Death and Resuscitation In: The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 1th edn. London: Blackwell publishing WB, 2007: 973-993
- 5) Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 86-91.
- 6) Kannel WB, Thomas HE. Sudden coronary death: the Framingham study. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 382: 155-75.

- 7) Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1881–4
- 8) Sayre MR. Cardiac arrest survival rates are mutable. *Resuscitation*. 2011 ; 82:1257-8.
- 9) Holmes DR Jr, Davis KB, Mock MB et al. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1986; 73: 1254–63
- 10) Click RL, Holmes DR, Vlietstra RE et al. Anomalous coronary arteries location, degree of atherosclerosis and effect on survival – a report from the Coronary Artery Surgery Study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 531–7.
- 11) Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 2225–37
- 12) Corrado D, Basso C, Thiene G et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1512–20
- 13) Zipes DP, Di Marco JP, Gillett PC et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 555–73
- 14) Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker of sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457–60.
- 15) Gaita F, Giustetto C, Biauchi F, et al. Short QT syndrome. a familial case of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965–70
- 16) Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A seven-year follow up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512.
- 17) Josephson M, Wellens HJJ. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 2004; 109: 2685–91
- 18) Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003; 108: 925–8
- 19) Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiffel JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death: implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation* 1996;93:519-24
- 20) van der Werf C, Hofman N, et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm*. 2010;7:1383-9.
- 21) Crotti L., Celano G., Dagradi F, Schwartz P.J. . Congenital long QT syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3:18.
- 22) Chugh SS , Senashova O, Watts A et al. Postmortem molecular screening in unexplained sudden death *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1625-9.
- 23) Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases *Mayo Clin Proc*. 2004;79: 1380-4.
- 24) Arnestad M, Crotti L, Rognum TO et al . Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;115:361-7.
- 25) Arnestad M, Opdal SH, Vege A, Rognum TO A mitochondrial DNA polymorphism associated with cardiac arrhythmia investigated in sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr*. 2007;96:206-10.
- 26) -Skinner JR, Crawford J, Smith W et al. Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of post-mortem negative sudden death in 1 to 40 year olds. *Heart Rhythm*. 2011;8:412-9.
- 27) Wang DW, Desai RR, Crotti L, et al. Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;115:368-76.
- 28) Cronk LB, Ye B, Kaku T, Tester DJ, Vatta M, Makielski JC, Ackerman MJ. Novel mechanism for sudden infant death syndrome: persistent late sodium current secondary to mutations in caveolin-3. *Heart Rhythm*. 2007;4:161-6.
- 29) Tester DJ, Kopplin LJ, Creighton W, Burke AP, Ackerman MJ Pathogenesis of unexplained drowning: new insights from a molecular autopsy. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80: 596-600
- 30) Michael H. Gollob, MD (Chair), Louis Blier, MD, Ramon Brugada, MD et al. Society Position Statement Recommendations for the Use of Genetic Testing in the Clinical Evaluation of Inherited Cardiac Arrhythmias Associated with Sudden Cardiac Death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Joint Position Paper. *Canadian Journal of Cardiology* 27 232–245
- 31) Lupoglazoff. J.M, Denjoy I. Syndrome du QTcourt familial. *Encyclopedie Orphanet*. 2007.
- 32) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115:442-449.
- 33) Lahat, H., Eldar, M., Levy-Nissenbaum, E. et al Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: Clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001; 103: 2822-2827.
- 34) Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, et al. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2065-74.
- 35) Michael J. Ackerman, MD, PhD, Silvia G. Priori, MD, PhD, Stephan Willems et al Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Europace* (2011) 13, 1077–1109
- 36) Napolitano C, Priori S.G. Brugada syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006, 1:35
- 37) Ackerman MJ, Splawski I, Makielski JC, Tester DJ et al. Spectrum and prevalence of cardiac sodium channel variants among black, white, Asian, and Hispanic individuals: implications for arrhythmogenic susceptibility and Brugada/long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2004;1:600-7.
- 38) Michael J. Ackerman, MD, PhD, Silvia G. Priori, MD, PhD, Stephan Willems et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Europace* (2011) 13, 1077–1109

- 39) Thiene G., Corrado D., Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:45.
- 40) Marian A.J. *Cardiogenetics Issue 1* ; 1:6
- 41) Sylvius N, Tesson F. Lamin A/C and cardiac diseases. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:159-65.
- 42) - Prinz C, Farr M, Hering D, Horstkotte D, Faber L. The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:209-15.
- 43) - Marian AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest.* 2010;40:360-9.
- 44) - Osio A, Tan L, Chen SN et al Myozenin 2 is a novel gene for human hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2007;100:766-8.
- 45) Marian AJ, Senthil V, Chen SN, Lombardi R Antifibrotic effects of antioxidant N-acetylcysteine in a mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:827-34.
- 46) Morita H, Rehm HL, Menesses A et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med.* 2008;358:1899-908.
- 47) Brion M, Allegue C, Gil R, Blanco-Verea A et al. Identification of a novel MYBPC3 gene variant in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40:285-9.
- 48) Bernard J. Gersh, Barry J. Maron, Robert O. Bonow et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation.* 2011;124:00-00
- 49) Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303-10.
- 50) Christophe Meune, M.D., Jop H. Van Berlo, M.D. et al. Primary Prevention of Sudden Death in Patients with Lamin A/C Gene Mutations *N Engl J Med* 2006; 354:209-210
- 51) Nancy M Albert, John P Boehmer, Sean P Collins et al. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline *Journal of Cardiac Failure* (2010) Volume: 16, Issue: 6, Publisher: Elsevier Inc, Pages: 475-539
- 52) Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation.* 2004 ;109:1503-8.
- 53) Tester DJ, Ackerman MJ Cardiomyopathic and channelopathic causes of sudden unexplained death in infants and children. *Annu Rev Med.* 2009;60:69-84.
- 54) Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G Sudden cardiac death with normal heart: molecular autopsy. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19:321-5.
- 55) Binder J, Ommen SR, Gersh BJ et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:459-67.
- 56) Theis JL, Bos JM, Bartleson VB et al. Echocardiographic-determined septal morphology in Z-disc hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;351:896-902.
- 57) Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ, Edwards WD Molecular diagnosis of the inherited long-QT syndrome in a woman who died after near-drowning. *N Engl J Med.* 1999 7;341:1121-5.
- 58) Tester DJ, Ackerman MJ Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:240-6.
- 59) Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999; 318: 1730-7.
- 60) Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival in Myocardial Infarction (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332:80-5.
- 61) The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- 62) The EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-88.
- 63) Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110:2618-26.
- 64) McMurray JJ, Ostergren J., Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003 ;362:767-71.
- 65) Pitt B, Zannad F, Remme WJ. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- 66) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- 67) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- 68) 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 Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
- 69) GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
- 70) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324:781-8.
- 71) Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675-82.

- 72) Julian DG, Camm AJ, Frangin J et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
- 73) Cecchi F, Olivetto I, Monteregeggi A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart*. 1998;79:331-33
- 74) Wichter T, Borggreffe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and non inducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992, 86:29-37
- 75) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
- 76) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83
- 77) Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
- 78) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
- 79) Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC; REVERSE Study Group Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure--the REsynchronization REVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J*. 2006;151:288-94.
- 80) Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med*. 1999;341:1715-1724.
- 81) Carolyn Y. Ho, MD; Harry M. Lever, MD; Roman De-Sanctis, MD et al .Homozygous Mutation in Cardiac Troponin T Circulation. 2000;102:1950-1955
- 82) Lizzotte E, Junttila MJ, Dube MP, et al. Role of genetic testing in risk stratification of Brugada syndrome *Heart Rhythm* 2009
- 83) Tester DJ, Ackerman MJ Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation* 2011, 123 1021-37
- 84) Lown B. .The Lost Art of Healing NY, Houghton Mifflin, 1996

COMMENTO

La morte cardiaca improvvisa è un tema di sempre maggiore attualità e siamo lieti di aver avuto questo interessante e completo contributo dal Gruppo del Prof. Raffaele Calabrò e dai Colleghi del Monaldi di Napoli.

Riteniamo opportuno che il Cardiologo del Territorio dedichi un po' di tempo a leggere attentamente ed a meditare su ciò che è scritto in queste pagine e ci permettiamo suggerire di farlo dedicando particolare attenzione a quanto segnato sulla genetica ed alle altre informazioni che può fornire l'autopsia molecolare. Nel 40% dei casi vi è una patologia cardiaca ereditaria presente nella famiglia.

Facciamo l'anamnesi del paziente ma estendiamo sempre anche ai suoi familiari!

Informazioni dalla pratica quotidiana in un ambulatorio di ergometria Conferme Dubbi Perplexità

Information from daily practice in an ergometry laboratory Evidences and perplexities

Silvia Travaglini, Ferdinando Maria Massari, Sonia Khirani, Fabio Magrini

Unità Operativa di Medicina Cardiovascolare
Dipartimento Toraco Polmonare e Cardiocircolatorio
Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena
Università degli Studi, Milano

Gli Autori propongono l'esperienza di un ambulatorio di ergometria vista essenzialmente da una angolazione socio-epidemiologica e di appropriatezza delle indicazioni.

Materiale e Metodi. In 250 pz. da sottoporre a test da sforzo abbiamo valutato la anamnesi socio-demografica e clinica, la terapia in corso, le indicazioni al test da sforzo, la appropriatezza della prescrizione e le modalità di invio alla prova.

Risultati. Il 66% dei pz. era inviato dal Cardiologo ambulatoriale, il 19% dai Medici del nostro Ospedale, il 15% dal Medico di Medicina Generale, ma di questi ultimi 22/38 (58%) non era in possesso di un ECG basale. L'80% dei pz. aveva tre o più fattori di rischio cardiovascolare ma, in contrasto con tale informazione, le Carte del Rischio ed il Punteggio Cuore sottostimavano quelli classificati ad alto rischio (rispettivamente il 2,4% e 5,4%) rispetto allo score del John Hopkins Hospital che ne individuava il 12,8%. Lo screening, il dolore toracico e la cardiopatia ischemica erano le categorie cliniche di appropriatezza più rappresentate. L'indicazione alla prova era del tutto inappropriata (III^a classe) solo nel 7.2 % della popolazione, i rimanenti erano egualmente suddivisi tra la I^a e la II^a classe di appropriatezza.

Conclusioni. L'impatto dei fattori di rischio cardiovascolare continua ad essere significativo, i punteggi di rischio spesso ne sottostimano il reale impatto, le modalità di invio dei pazienti non sono sempre corrette.

We here present socio-epidemiological data from our Ergometry laboratory, focusing on the suitability of the indications for exercise testing.

Materials and methods. Two hundred and fifty patients were referred to our laboratory to perform a cycle ergometry test. For each patient, we collected data concerning the socio-demographic and clinical history, current pharmacological therapy and indications for performing the test; in particular, we identified three groups of indications, based on their pertinence.

Results. 66% of the patients were referred by the ambulatory cardiologist, 19% by the cardiologist of our general hospital and 15% by the general practitioner; among the latter group, 22 out of 38 (58%) did not have a baseline electrocardiogram. 80% of the patients had 3 or more cardiovascular risk factors; conversely, only 2.4% of the patients reached high scores with the ISS papers, 5.4% with the individual scores of the Heart Project and 12.8% with the John Hopkins Hospital (JHH) cardiovascular risk score. The indication for testing was totally inappropriate (3rd Class) in only 7.2% of the population, whilst the remaining individuals were equally divided between the 1st and 2nd Classes. Need for screening, chest pain and coronary heart disease were the most frequent clinical categories of appropriateness.

Conclusion. The impact of cardiovascular risk factors is still significant, however risk score scales often underestimate their real impact. In addition, referrals to the cardiologist are not always adequate.

Key words: ergometry,
prevention,
epidemiology

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 8/11/2011
accettato il 2/2/2012

Corresponding author:
FERDINANDO MARIA MASSARI
Via CAPOSILE, 8
20137 MILANO
TEL. 02/5454647
E-MAIL: FERDINANDO.MASSARI
@FAST-WEBNET.IT

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

INTRODUZIONE

Il test ergometrico, con l'ECG dinamico secondo Holter e l'ecocardiografia, rientra nel novero delle indagini non invasive maggiormente prescritte in ambito cardiologico al fine di ottenere informazioni ripetibili di carattere diagnostico, funzionale e prognostico (1).

In questo contributo si vuole esporre una tematica differente da quelle che sono le informazioni strettamente "tecniche" che possono derivare da un test da sforzo e già ampiamente esposte in letteratura: ci siamo proposti, infatti, di analizzare

- 1) la tipologia socio-demografica della popolazione che viene inviata all'ambulatorio di ergometria e le caratteristiche anamnestiche in termini di fattori di rischio, di anamnesi patologica remota e di trattamenti utilizzati;
- 2) l'inquadramento prospettico del rischio cardiovascolare relativo a questi pazienti nonché la applicabilità e utilità delle carte del rischio oggi in vigore con i relativi score che ne derivano;
- 3) le modalità con cui l'utenza perviene per essere sottoposta alla prova ergometrica e la appropriatezza prescrittiva del test stesso.

Gli obiettivi dello studio erano tre: 1) "pesare" l'impatto dei fattori di rischio in una qualsiasi popolazione ambulatoriale, 2) valutare l'utilità degli strumenti utilizzati per classificare il rischio del singolo paziente, 3) discernere le modalità e le motivazioni cliniche alla base dell'invio alla prova ergometrica.

MATERIALI E METODI

Abbiamo preso in considerazione 250 pazienti, 173 maschi (69%) e 77 femmine (31%), la cui età media era di 59 ± 13 anni (range 19-86 anni), giunti consecutivamente presso il nostro ambulatorio di ergometria per essere sottoposti ad una prova da sforzo la cui prenotazione avveniva telefonicamente attraverso il Centro Unico di Prenotazione (CUP).

Prima del test veniva compilato un questionario comprensivo di 20 informazioni relative alla anamnesi socio-demografica, fisiologica, patologica remota e prossima, all'esame obiettivo ed alla terapia al momento assunta.

Il rischio cardiovascolare di ciascun paziente è stato calcolato utilizzando tre metodi, le Carte del Rischio forniteci dall'Istituto Superiore di Sanità (2), il Punteggio Individuale collegato con il progetto Cuore (3) e lo score adottato presso il John Hopkins Hospital - JHH (4) che prevede vengano considerati cinque fattori di rischio ognuno con diversi punteggi: età (cinque decadi da 40 a oltre 80 anni con punteggio crescente per ogni decade da 1 a 5 punti), sesso (femmina = 0, maschio = 1 punto); diabete (no = 0,

non insulino dipendente = 1, insulino dipendente = 2 punti); angina e precedente infarto del miocardio (no = 0, si = 1 punto), derivandone 3 gruppi

- rischio basso (punteggio uguale o inferiore a 4)
- rischio moderato (punteggio uguale a 5)
- rischio elevato (punteggio uguale o superiore a 6),

L'indice di massa corporea è stato calcolato con la formula peso/altezza al quadrato considerando normopeso il soggetto con BMI < 25, sovrappeso con BMI 25-30, obeso con BMI > 30.

Secondo le correnti Linee Guida nazionali (5), ogni paziente è stato assegnato ad una delle 11 categorie cliniche di appropriatezza (screening, dolore toracico, cardiopatia ischemica nota, ipertensione arteriosa, aritmia, post rivascolarizzazione, post infarto, valutazione peri operatoria, insufficienza cardiaca, valvulopatia, portatori di pace maker) e ad una delle tre classi di appropriatezza alla prescrizione del test ergometrico:

- classe I: condizioni o pazienti per i quali c'è un'evidenza clinica o un accordo generale sul fatto che l'indagine sia appropriata;
- classe II: condizioni o pazienti per i quali l'indagine è utilizzata frequentemente, ma non c'è evidenza clinica o accordo generale sul fatto che sia effettivamente una tecnica di indagine appropriata;
- classe III: condizioni o pazienti per i quali c'è evidenza clinica o accordo generale sul fatto che l'indagine non sia appropriata.

La procedura della prova da sforzo ed il giudizio di positività/ negatività del test sono stati aderenti ai dettami delle Linee Guida ANMCO/SIC/ANCE/GICR/SIEC (6), delle Linee Guida Europee (7) e delle Linee Guida ACC/AHA 2002 (8); tutti i test sono stati effettuati o in assenza di terapia perché mai iniziata oppure in terapia farmacologica abituale, mentre nessuna prova è stata eseguita in wash out terapeutico.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software package SigmaStat (Jandel, San Rafael, CA, USA) ed il Chi-square test è stato utilizzato per paragonare la distribuzione di due o più gruppi, i cui soggetti erano divisi in due o più categorie. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come una differenza statisticamente significativa.

RISULTATI

Anamnesi. Le caratteristiche generali della casistica vengono in dettaglio esposte in Tabella I[^] e fig.1. La fascia di età maggiormente rappresentata è stata quella compresa tra 55 e 70 anni (116/250 pz., 46%). I fattori di rischio più rappresentati erano la familiarità positiva per malattie cardiovascolari (184/250 pz.- 74%), la sedentarietà (150/250 pz. -

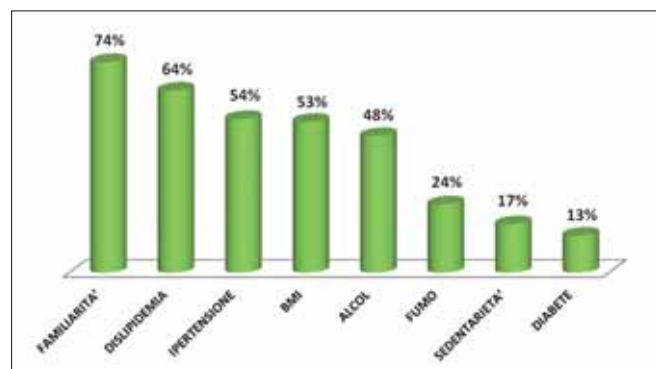


Figura 1: Percentuale di pazienti con i principali fattori di rischio cardiovascolare

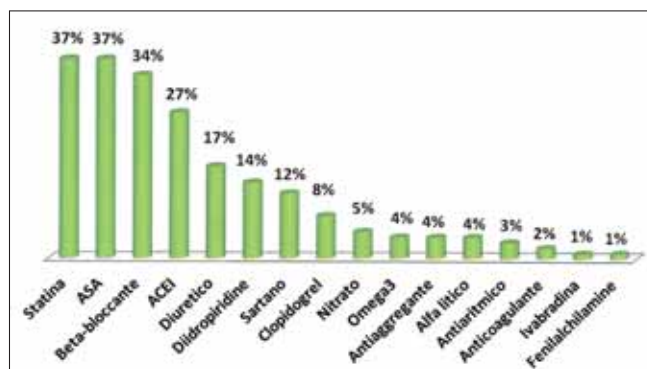


Figura 2: Farmaci presenti nel bagaglio terapeutico della popolazione generale

60%), la dislipidemia (159/250 pz. 64%), l'ipertensione arteriosa (136/250pz. - 54%), il BMI > 25 (132/250 pz. - 53%, di cui 24/132 pz.-18% con BMI > 30). I fumatori attivi erano 61/250 (24%) ed i diabetici 32/250 (13%). Il 29% della popolazione (73/250 soggetti pz.) ci ha riferito di avere un sonno irregolare. In sintesi, 142/250 pz. (57%) dichiarava più di tre fattori di rischio cardiovascolare, in 57/250 pz. (23%) se ne rilevavano tre, in 51/250 (20%) meno di tre o nessuno. In anamnesi patologica remota cardiovascolare, 43/250 pz. (17%) presentavano una storia di infarto miocardico, 45/250 pz. (18%) di angina pectoris, mentre 64/250 pz. (26%) avevano una storia aritmica.

Epidemiologia dei trattamenti. 93/250 pz. (37%) erano in terapia con statina, 66/173 maschi (38%) e 27/77 femmine (35%); tra i farmaci più prescritti si ritrovano anche l'ac. acetilsalicilico (93/250 pz., 37%) ed il beta bloccante (86/250 pz., 34%); l'ACE inibitore era utilizzato da 68/250 pz. (27%), il sartano da 29/250 pz.(12%), tra i calcio antagonisti le diidropiridina erano assunte da 36/250 pz (14%) mentre pressoché assenti erano le fenilalchilamine utilizzate solo dall'1% dei pazienti (fig.2). Globalmente, il 15.3 % (38/250 pz.) aveva 5 o più farmaci nel proprio bagaglio terapeutico, il 19.2% (48/250 pz.) ne assumeva solo uno, il 39% (97/250) ne assumeva da 2 a 4, mentre il 26.5% (66/250 pz.) non era in terapia cardiovascolare.

Valutazione del Rischio Cardiovascolare. Con la Carta del Rischio 87/250 pz. (35%) sono stati esclusi dal calcolo perché fuori range di età oppure perché non avevano portato esami ematochimici in visione; con il calcolo del Punteggio Individuale sono stati esclusi per lo stesso motivo 84/250 pz. (34%); lo score del JHH ha consentito di calcolare lo score nella totalità della casistica, Con il primo strumento i soggetti a basso rischio e a medio rischio si equivale-

vano (49,1% e 48,5%), con il Punteggio Individuale la popolazione prevalentemente individuata era quella a medio rischio (69,3%) mentre con lo score della JHH prevalevano i pazienti a basso rischio (66,8%) sebbene quest'ultimo metodo abbia permesso di riconoscere il più alto numero di soggetti ad alto rischio: 12,8% vs 5,4% del Punteggio Cuore e 2,4% ottenuto con le Carte del Rischio (p<0.001, Tabella II[^]).

Indicazione al test ergometrico. Il 66% (38/250 pz.) era stato inviato alla nostra attenzione dallo specialista Cardiologo Ambulatoriale, il 19 % (38/250 pz.) da Medici del nostro Ospedale (Settore Donatori del Centro Trasfusionale e Centro delle Malattie Metaboliche), il 15% (38/250 pz.) dal Medico di Medicina Generale (MMG). Di questi ultimi, il 58 % (22/38 pz.) non era in possesso di un ECG di base, mentre prima della prova ergometrica 113/250 pz. (45%) era stato sottoposto ad un'ecocardiogramma e 31/250 pz. (12,4%) ad un holter ECG. Il 27,6% (69/250 pz.) della popolazione ci è stata inviata nel contesto di uno screening generale, il 26,4% (66/250 pz.) perché affetta da cardiopatia ischemica nota; nel 15,2% dei casi (38/250 pz.) l'indicazione clinica era un dolore toracico atipico mentre solo il 4,8% (12/250 pz.) presentava in anamnesi un dolore toracico tipico per stenocardia; il 10% (25/250 pz.) è stato sottoposto al test ergometrico nell'ambito di una valutazione del danno d'organo ipertensivo (tabella III[^]).

Appropriatezza alla indicazione. Nella intera popolazione erano rappresentate 6 delle 11 categorie cliniche di appropriatezza (fig.3) laddove prevalevano lo screening (69/235 pz., 29,4%), il dolore toracico (50/235 pz., 21,3%) e la cardiopatia ischemica (48/235 pz., 20,5%). In 114/250 pz. (45,6%) l'indicazione alla prova era da considerarsi corrispondente alla classe I[^]; 118/250 pz. (47,2%) erano in classe

	Pazienti totali n=250 (%)	Maschi n=173 (69%)	Femmine n=77 (31%)
FASCE DI ETA'			
<55 anni	80 (32%)	56 (32%)	24 (31%)
55-70anni	116 (46%)	79 (46%)	37 (48%)
> 70 anni	54 (22%)	38 (22%)	16 (21%)
ISTRUZIONE			
Analfabeta	0	0	0
Elementare	29 (12%)	12 (7%)	17 (22%)
Media	62 (25%)	43 (25%)	19 (25%)
Diploma	46 (18%)	36 (20%)	10 (13%)
Superiore	58 (23%)	41 (24%)	17 (22%)
Laurea	55 (22%)	41 (24%)	14 (18%)
OCCUPAZIONE			
Disoccupato	5 (2%)	4 (2%)	1 (1%)
Pensionato	98 (40%)	73 (42%)	25 (32%)
Casalinga	13 (5%)	0	13 (17%)
Operaio	18 (7%)	14 (8%)	4 (5%)
Commerciante	3 (1%)	3 (2%)	0
Impiegato	80 (32%)	53 (31%)	27 (36%)
Professionista	31 (12%)	25 (14%)	6 (8%)
Altro	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
FAMILIARITA'			
Positiva	184 (74%)	120 (69%)	64 (83%)
Negativa	66 (26%)	53 (31%)	13 (17%) **
SONNO			
Regolare	177 (71%)	123 (71%)	54 (70%)
Irregolare	73 (29%)	50 (29%)	23 (30%)
ATTIVITA' FISICA			
No	42 (17%)	25 (14%)	17 (22%)****
Saltuaria	108 (43%)	69 (40%)	39 (51%)
Regolare < 30min	16 (6%)	13 (8%)	3 (4%)
Regolare > 30min	84 (34%)	66 (38%)	18 (23%)
FUMO			
Si	61 (24%)	41 (23%)	20 (26%)
No	189 (76%)	132 (77%)	57 (74%)
<10	24 (10%)	16 (9%)	8 (10%)
10-20	23 (9%)	14 (7%)	9 (12%)
>20	11 (4%)	8 (5%)	3 (4%)
Altro	3 (1%)	3 (2%)	0
EX FUMO	101 (41%)	82 (48%)	19 (24%)
<5 anni	24 (10%)	19 (11%)	5 (7%)
>5 anni	77 (31%)	63 (37%)	14 (17%)
ALCOL			
Si	121 (48%)	96 (55%)	25 (33%)*
No	129 (52%)	77 (45%)	52 (67%)
1 bicchiere	86 (35%)	63 (37%)	23 (30%)
1-2 bicchieri	28 (11%)	26 (15%)	2 (3%)
>2 bicchieri	5 (2%)	5 (3%)	0
SUPERALCOLICI			
Si	5 (2%)	5 (3%)	0
IPERTENSIONE			
Si	136 (54%)	95 (55%)	41 (53%)
No	114 (46%)	78 (45%)	36 (47%)
DIABETE			
Si	32 (13%)	24 (14%)	8 (10%)
No	218 (87%)	149 (86%)	69 (90%)
DISLIPIDEMIA			
Si	159 (64%)	104 (60%)	55 (71%)
No	91 (36%)	69 (40%)	22 (29%)
BMI > 25			
Si	132 (53%)	98 (57%)	34 (44%)
No	118 (47%)	75 (43%)	43 (56%)

Tabella I: Caratteristiche generali e distribuzione della popolazione (*p < 0.001 ** p = 0.034 *** p=0.049).

CLASSE DI RISCHIO	ISS (N. 163)	PUNTEGGIO CUORE (N. 166)	JHH (N.250)
Basso rischio	80 (49,1%)	42 (25,3%)	167 (66,8%)
Medio rischio	79 (48,5%)	115 (69,3%)	51 (20,4%)
Alto rischio	4 (2,4%)	9 (5,4%)	32 (12,8%)

Tabella II: classificazione del rischio cardiovascolare con i diversi punteggi ($p < 0.001$)

	Pazienti totali n=250 (%)	Maschi n=173 (69%)	Femmine n=77 (31%)
INDICAZIONE CLINICA			
Dolore toracico tipico	12 (4,8%)	7 (4%)	5 (6,6%)
Dolore toracico atipico	38 (15,2%)	22 (12,7%)	16 (20,6%)
Cardiopatía ischemica nota	66 (26,4%)	58 (33,6%)	8 (10,4%)
Dispnea	15 (6%)	4 (2,3%)	11 (14,3%)
Aritmia	25 (10%)	14 (8%)	11 (14,3%)
Ipertensione	25 (10%)	20 (11,6%)	5 (6,6%)
Screening	69 (27,6%)	48 (27,8%)	21 (27,2%)

Tabella III: Indicazione alla prova da sforzo.

II[^] mentre in 18/250 pz (7,2%) l'indicazione era in classe III[^], quindi del tutto inappropriata (Tabella IV[^]). Sulla base di questi presupposti il test è risultato positivo in 8/250 pazienti (3,2%).

DISCUSSIONE

I dati raccolti dimostrano che anche da una realtà circoscritta quale può essere un ambulatorio di ergo-

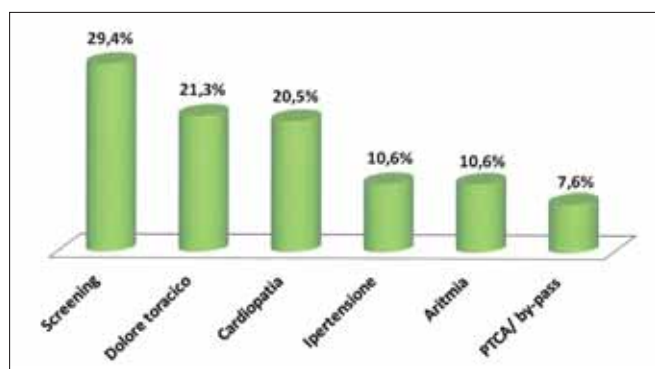


Figura 3: Appropriatelyzza nella indicazione al test ergometrico: categorie cliniche riscontrate nel nostro campione (considerando che lo screening è in classe II[^])

metria si possono ricavare elementi in grado di suscitare interesse, alimentare una discussione e far nascere perplessità in merito a diverse argomentazioni; ne abbiamo riconosciute tre:

- la tipologia dei pazienti,
- la valutazione del rischio cardiovascolare con gli strumenti oggi in uso,
- le modalità con cui i pazienti vengono inviati ad un ambulatorio di ergometria,

La tipologia dei pazienti. Innanzitutto é emerso che i principali fattori di rischio cardiovascolare - familiarità, sedentarietà e dislipidemia - erano tutti ampiamente ed omogeneamente rappresentati; inoltre, la metà dei pazienti era iperteso, sovrappeso/obeso e consumatore abitudinario di almeno 1 bicchiere di vino al pasto. Se il 48% faceva uso di bevande alcoliche é anche vero che solo una minoranza di persone ha dichiarato di bere più di 2 bicchieri die e/o superalcolici. Il 13% era diabetico ed il 24% fumatore attivo, percentuale relativamente scarsa in quanto una grossa fetta del nostro campione era coronaropatico ed aveva già interrotto a seguito dell'evento acuto. Dal confronto maschi/femmine si ricava che le donne:

- hanno una storia familiare "più pesante",
- sono più sedentarie,

CLASSE DI APPROPRIATEZZA	TOTALE	PERCENTUALE
Classe 1 "appropriatezza certa"	114	45,6%
Classe 2 "appropriatezza discussa"	118	47,2%
Classe 3 "totalmente inappropriato"	18	7,2%

Tabella IV: distribuzione dei test la cui indicazione era certamente appropriata, probabilmente appropriata, totalmente inappropriata

- presentano un quadro lipidico maggiormente compromesso,
- in linea con le ultime indicazioni epidemiologiche, stanno sorpassando gli uomini nell'abitudine al fumo (26% vs 23%) come indicato anche dai dati della Fondazione Veronesi (www.fondazioneveronesi.it/la-tua-salute/1634).

Circa un terzo della popolazione ha riferito di avere un sonno irregolare: sebbene non in possesso di una diagnosi certa di sindrome delle apnee notturne, ormai entrate a pieno titolo nel novero dei fattori di rischio cardiovascolare (9), riteniamo che anche il semplice dato anamnestico di "sonno irregolare" sia comunque da tenere in considerazione in quanto non si può escludere potesse essere legato a fasi di desaturazione notturna, vista la tendenza al sovrappeso/obesità presente in ben oltre la metà dei nostri pazienti. Interessante notare che non vi era differenza tra i due sessi, avendo risposto positivamente il 29% dei maschi e il 30% delle femmine.

Nella valutazione globale, lascia sconcertati che l'80% dei pazienti presentasse tre o più fattori di rischio cardiovascolare in anamnesi: una quota veramente importante, a dimostrazione che l'opera di prevenzione, sia primaria che secondaria, non è certo a pieno efficace, e questo per tanti motivi già in passato messi bene in evidenza da chi si è occupato e si occupa della materia, ovvero (10-12)

- scarso impegno medico sulla psicologia del paziente,
- scarsa aderenza/ compliance alla terapia,
- scarsa aderenza del medico alle Linee Guida,
- interesse per la prevenzione ridottosi nel corso degli anni (maggiori sforzi conoscitivi ed economici sulla fase acuta),
- carente/assente collegamento tra medico ospedaliero e MMG.

In termini di epidemiologia dei trattamenti due terzi della popolazione era in terapia cardioattiva e un soggetto su cinque assumeva più di 5 farmaci. Nel bagaglio terapeutico, ai primi posti abbiamo registrato la statina, l'acido acetilsalicilico ed i beta-bloccanti; seguivano gli ace inibitori, prescritti in percentuale doppia rispetto ai sartani mentre pressoché assenti sono risultate essere le fenilalchilamine a fronte di un 14% di prescrizione delle diidropiridine. I farmaci utilizzati per indurre il sonno erano utilizzati nel 17% dei casi se consideriamo l'intera popolazione, percentuale che saliva a ben il 57,5% qualora si considerino solo le persone che dichiaravano di avere un sonno irregolare; caratteristico l'utilizzo pressoché doppio degli ipnoinducenti nella popolazione femminile rispetto a quella maschile (il 13% dei maschi contro il 26% delle femmine).

Si vuole sottolineare in tale contesto una argomentazione riferita alle statine visto che i nostri dati confermano quanto già noto in letteratura (12-13), ovvero che se la dislipidemia era presente nel 64% del campione, la statina risultava prescritta nel 37% dei casi. Questo fenomeno è ancora più evidente se si considerano separatamente maschi e femmine: mentre negli uomini il 60% del totale era dislipidemico ed il 38% assumeva una statina, le donne dislipidemiche erano addirittura il 71%, ma solamente nel 35% di esse erano in terapia ipolipidemizzante. Non possiamo dimenticare, a tale proposito, le impostazioni della nota 13 (14,15) e le anomalie derivanti dalla applicazione delle Carte del Rischio, ciò soprattutto se si considera la popolazione femminile: ad esempio, una donna non fumatrice di 59 anni, con 280 mg/dl di colesterolemia totale ed una pressione arteriosa sistolica di 170 mmHg si giudica abbia un rischio di sviluppare un evento cardiovascolare a 10 anni inferiore al 5% risultando quindi non avente diritto alla esenzione ticket.

La valutazione del rischio cardiovascolare. Gli strumenti che abbiamo a disposizione sono le Carte del Rischio dell'Istituto Superiore di Sanità ed il Punteggio Individuale del Progetto Cuore. Premesso che entrambi escludono importanti fattori di rischio quali la familiarità, il BMI, il colesterolo LDL, la sedentarietà, i valori di trigliceridemia, una carenza che non viene posta in risalto dalla letteratura è che dalla valutazione vengono necessariamente esclusi una buona quota di pazienti, nel nostro caso un terzo della popolazione, per due specifici motivi:

- 1) soggetti di età giovanile o di età anziana non rientrano nel computo dello score, essendo il "taglio" anagrafico da 40 a 69 anni per le carte del rischio e da 35 anni a 69 anni per il punteggio Individuale;
- 2) diverse persone si presentano al test senza una documentazione precedente, senza esami ema-

tochimici e senza sapere la terapia in corso, informazioni necessarie per il computo della valutazione.

Sul primo punto c'è poco da discutere trattandosi di un parametro fisso: si tratterebbe di stabilire se in riferimento a ciò e alla mancata considerazione di altri fattori di rischio, questi strumenti di calcolo meritano o meno una rivasitazione ad hoc; sul secondo punto si potrebbe controbattere che basterebbe fornire al paziente adeguate istruzioni, ma trattandosi nel nostro caso, peraltro diffuso anche in altre realtà, di un appuntamento telefonico attraverso CUP, questo non appare del tutto facilmente risolvibile.

Rimane da discutere lo score pubblicato da Todd e Coll. della John Hopkins Hospital (4), un metodo poco o per nulla conosciuto e quindi poco o per nulla messo in pratica: anch'esso non include alcuni importanti fattori di rischio, come innanzi detto, ma ha il pregio di essere costituito da informazioni raccogliibili dalla "totalità" dei pazienti e di prevedere tutte le fasce di età, comprese le più avanzate e quindi le più a rischio.

Né è derivato che con questo score abbiamo riconosciuto una percentuale di soggetti ad alto rischio cinque più elevata rispetto alle Carte del Rischio e due volte più elevata rispetto a quanto ottenuto con il Punteggio Individuale, fermo restando che in linea generale la nostra popolazione, valutata con gli strumenti in uso, era costituita per il 90% e più da soggetti a rischio medio-basso, un valore peraltro che contrasta con il fatto che l'80% dei nostri pazienti presentasse in anamnesi 3 o più fattori di rischio cardiovascolare.

Le modalità di invio al test ergometrico. L'indicazione al test ergometrico nei soggetti da noi valutati era stata posta principalmente per il follow-up di una cardiopatia ischemica nota e per motivi di screening; a seguire il dolore toracico atipico mentre veramente pochi erano i pazienti con precordialgia tipica evidentemente perché vengono ormai inviati direttamente o alla TAC coronarica o alla coronarografia.

Seppure in una piccola quota di soggetti, suscita sorpresa e sconcerto il dato secondo il quale oltre la metà dei pazienti inviati dal medico di medicina generale sia giunto "senza" essere in possesso di un ecg di base e senza, di conseguenza, una preliminare valutazione cardiologica, essendo stata pertanto considerata la prova ergometrica un test di primo livello.

Le prove risultate positive per ischemia inducibile sono state il 3,2%: è una percentuale sicuramente esigua che, tuttavia, si avvicina a quanto segnalato dalla letteratura in casistiche sovrapponibili (16) ed è una percentuale che da un lato contrasta con l'elevata percentuale di pazienti con anamnesi positiva per

numerosi fattori di rischio ma che dall'altro può trovare la spiegazione dall'elevato numero di pazienti in terapia cardioprotettiva.

Peraltro, una numero così basso di prove positive spinge anche a pensare che la maggior parte dei test siano stati prescritti in modo inappropriato e quindi inutilmente effettuati: notoriamente, una prestazione viene definita appropriata se, oltre ad essere efficace, viene erogata a quei soggetti che ne possono realmente beneficiare, con la modalità assistenziale più idonea e con le caratteristiche (di tempestività, di continuità, ecc.) necessarie a garantirne effettivamente l'utilità.

In tale ottica, è emerso che poco meno della metà delle prove erano da considerarsi totalmente appropriate, del tutto inappropriate solo il 7,2%, mentre il 47,2% si posizionava in classe seconda, vale a dire in quella area grigia in cui ancora sussiste dibattito in letteratura circa l'appropriatezza del test. È anche vero, tuttavia, che se consideriamo l'alta percentuale di soggetti con un numero così elevato di fattori di rischio cardiovascolare quale abbiamo riscontrato nella nostra casistica, essere a conoscenza che un test da sforzo risulti negativo per ischemia inducibile riteniamo sia da considerarsi comunque un'informazione del tutto utile.

CONCLUSIONI

Le conclusioni che possiamo trarre da questa esperienza le possiamo riassumere in quattro punti:

- 1) la realtà quotidiana conferma che la prevenzione, sia primaria che secondaria, non è ancora in grado di incidere in misura sensibile sull'abbattimento dei fattori di rischio, visto che, ancora oggi, oltre la metà della popolazione che giunge ad un qualsiasi ambulatorio di ergometria è portatore di almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare;
- 2) in quest'ottica si sente anche la necessità di una rivasitazione delle carte e/o dei punteggi di rischio cardiovascolare, visto che quanto fornitoci dagli organi ufficiali ministeriali da un lato non considerano molti dei più importanti fattori di rischio validati dalla letteratura e dall'altro ci portano ad escludere una grossa fetta di soggetti o per questioni anagrafiche o perché richiedono informazioni che il paziente spesso non è in grado di fornire al medico;
- 3) analoga rivasitazione meritano forse anche le Linee Guida con il passaggio del test di screening dalla Classe II[^] alla Classe I[^] di appropriatezza in quanto anche il sapere che un test da sforzo è negativo per ischemia, comunque riveste la sua importanza soprattutto in un soggetto con elevato numero di fattori di rischio;

- 4) sotto certi aspetti, appare anacronistico voler auspicare una maggiore divulgazione circa le modalità di invio del paziente alla prova ergometrica, essendo l'argomentazione non certo nuova o complessa, eppure che la metà dei pazienti inviati dal medico di medicina generale non fosse dotato di un ecg basale è un indice incontrovertibile circa le carenze culturali/organizzative a cui ancora dobbiamo assistere.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Chaitman BR Test da sforzo. In Braunwald E. Ed. Malattie del Cuore. Settima edizione. Edizione Italiana. Elsevier Masson, Milano, 2007: 153-86
- 2) <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>
- 3) <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>
- 4) Todd D. Miller, Veronique L. Roger, David O. Hodge, et Al. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing, The American Journal of Medicine 2005; 118: 866- 72
- 5) Commissione congiunta ANMCO- SIC- ANCE- GICR-SIEC. Linee Guida per l'uso appropriato delle metodiche diagnostiche non invasive. Ital. Heart. J. 2000; 1: 811-29
- 6) Ceci V et Commissione ad hoc ANMCO, SIC, GIVFRC. Standard e VRQ per i laboratori di ergometria G Ital Cardiol 1999; 29: 1092-97
- 7) Guidelines for cardiac exercise testing. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Eur Heart J 1993; 14: 969-88
- 8) Gibbons RJ, Balady GW, Bricker JT et Al. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 Guideline update for exercise testing; summary article. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Circulation 2002; 106: 1883- 92
- 9) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for stroke and death. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2034-41.
- 10) Schweiger C., Filippi A. La prevenzione secondaria: chi deve farla e quando iniziarla. In Cardiologia 2004. 38^ Convegno Internazionale del Dipartimento Cardiologico A. De Gasperis J. Medical books – Edizione srl – Viareggio pagg 225-33
- 11) Italian Network on Acute Coronary Syndromes (IN-ACS) Outcome. Epidemiologia clinica e outcome dei pazienti con sindromi coronariche acute ospedalizzati in Italia. G. Ital. Cardiol. 2008; 9 (suppl. 2-12): 7S-17S
- 12) G. Casella, C. Greco, A. P. Maggioni, G. Di Pasquale. La prevenzione secondaria delle sindromi coronariche acute: stiamo disattendendo le linee guida? G Ital Cardiol 2006; 7: 176-85
- 13) Scardi S, Mazzone C, Di Lenarda A Aderenza alla terapia cardioprotettiva nella cardiopatia ischemica G Ital Cardiol 2009;10 : 241-48
- 14) <http://www.informatorefarmaceutico.it/notacuf13.htm>
- 15) Nota 13. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale. 15-7-2011; 163: 97-102
- 16) Orsini E, Lorenzoni R, Becherini F et Al. L'appropriatezza dei test cardiologici non invasivi. Studio osservazionale sull'appropriatezza della prescrizione del test da sforzo, dell'ecocardiogramma, dell'ECG dinamico e dell'ecografia vascolare, G Ital Cardiol 2007; 8: 359-66.

COMMENTO

Siamo molto grati agli autori di questo lavoro in quanto hanno centrato in pieno le finalità del nostro Giornale che sono quelle di aiutare chi deve esercitare la professione sul Territorio, e può fare uso di alcuni test diagnostici tra i quali l'Ergometria.

Perché si fa un ECG da sforzo? Perché l'ECG da sforzo offre maggiori informazioni sullo stato di salute del cuore, perché ne aumenta il lavoro e ne evidenzia eventuali patologie non riscontrabili a riposo. L'elettrocardiogramma da sforzo costituisce l'indagine strumentale di base nella diagnostica della cardiopatia ischemica, ed è utile nella diagnosi di cardiopatia ischemica nel paziente con episodi di dolore toracico sospetti per angina pectoris; da informazioni sulla valutazione funzionale dei pazienti con cardiopatia ischemica nota: angina stabile e pregresso infarto del miocardio; ed è fondamentale per misurare l'efficacia della terapia anti-ischemica specie dopo rivascolarizzazione coronarica (angioplastica, intervento di bypass aortocoronarico); per il controllo delle aritmie, specie in alcuni casi particolari.

Comunque l'interpretazione del risultato dell'ECG da sforzo deve essere integrata dalla valutazione cardiologica e clinica globale del paziente. Il lavoro dei nostri colleghi milanesi, spinge come dicevamo, alla significatività sociale di questo test proponendolo al medico di Medicina Generale per la più completa preparazione del paziente, sia ai fini diagnostici che terapeutici e fornendogli una importantissima finestra sulla patologia di fronte alla quale si viene a trovare.

Rottura di un aneurisma dell'aorta addominale sottorenale

Infrarenal abdominal aortic aneurysm rupture: a case report

Carla Montaina (**), Giuseppe Vadalà (*), Michelangelo Montaina (**), Enerina Gagliardi (*), Rita Bellanca (*), Gaia Sinatra (*), Antonio Micari (*).

(*) Maria Eleonora Hospital - GVM Care and Research - Palermo - Italy

(**) Policlinico "P. Giaccone", Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche dell' Università di Palermo - Italy

L'aneurisma dell'aorta addominale sottorenale rappresenta circa l'85% degli aneurismi aortici. In caso di rottura sono riportati elevati tassi di mortalità pre-operatoria e peri-operatoria. Riportiamo il caso di un paziente recatosi al pronto soccorso con dolore epigastrico insorto successivamente ad un episodio sincopale, per il quale viene posta una diagnosi iniziale di rottura di muscolo papillare. Un articolato iter diagnostico ha consentito di formulare la corretta diagnosi di Aneurisma dell'Aorta Addominale sottorenale in fase di rottura.

Infrarenal abdominal aortic aneurysm represents 85% of all aortic aneurysms. In case of aneurysm rupture, high mortality rates are reported. We report a case of a patient admitted to the emergency room complaining of epigastric pain after a syncope. First diagnosis was papillary muscle rupture. A complex "diagnostic iter" led to the right diagnosis of abdominal aortic aneurysm rupture.

(It. J. Practice cardiol. 1/2012) – <http://www.ancecardio.it>

CASO CLINICO

Uomo di 69 anni, iperteso, ipercolesterolemico ed ex fumatore, si presenta al pronto soccorso in stato di agitazione, ipoteso e tachicardico (PA 90/60 mmHg; FC 110 bpm), sintomatico per dolore in sede epigastrica insorto da circa 12 ore dopo un episodio sincopale. L'ECG a 12 derivazioni evidenzia un blocco atrio-ventricolare di primo grado, un'ischemia subepicardica laterale con onde q omosede (Figura 1). Gli indici specifici di necrosi miocardica sono negativi. L'ecocardiogramma trans-toracico mostra un rigurgito mitralico severo senza rilevanti turbe settoriali della cinetica segmentaria. A completamento diagnostico viene eseguito l'ecocardiogramma trans-esofageo (ETE) che mette in evidenza un rigurgito mitralico massivo da verosimile rottura di muscolo papillare. L'esecuzione dell'esame è resa difficoltosa dalle instabili condi-

zioni emodinamiche del paziente che è adesso in stato di shock con una pressione sistolica pari a 70 mmHg, una pressione diastolica non valutabile (nonostante trattamento farmacologico con agenti inotropi quali dobutamina e dopamina) e una saturazione di ossigeno pari all'85%. Il quadro è complicato da un arresto respiratorio; si rende pertanto necessaria l'intubazione del paziente che viene trasferito d'urgenza in elisoccorso presso la nostra struttura per essere sottoposto a intervento cardiocirurgico urgente di riparazione del muscolo papillare ed eventuale rivascolarizzazione coronarica. Presso il nostro laboratorio di emodinamica, il paziente è marezato, midriatico; i polsi periferici non sono apprezzabili. L'emogasanalisi evidenzia: pH 7,23 con un'acidosi mista, Hct 20%, Hb 7,4 gr/dl. La coronarografia viene eseguita per via femorale con puntura arteriosa fluoro guidata; essa evidenzia: occlusione breve dell'arteria

Key words:
Papillary muscle rupture, transesophageal echocardiography, abdominal aortic aneurysm, mechanical complication of acute myocardial infarction.

@ 2012 ANCE
Ricevuto il 28/03/2012 -
accettato 22/07/2012

Corresponding author:

CARLA MONTAINA
Via MESSINA MARINA, 429/B
90127 PALERMO
TEL: 3299127419
FAX: 091 6217907
E-MAIL:
CARLA.MONTAINA@GMAIL.COM

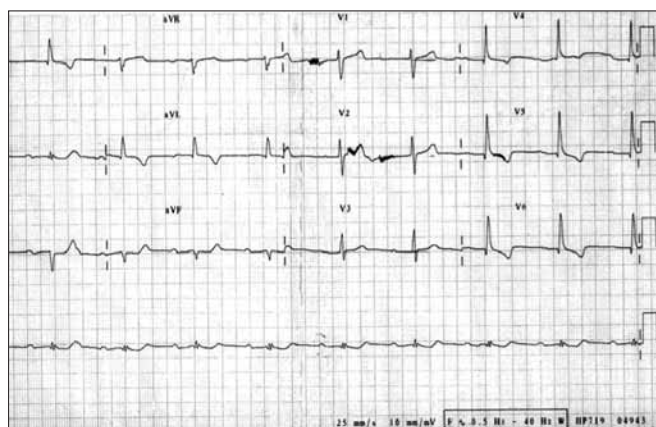


Figura 1: Elettrocardiogramma a 12 derivazioni.

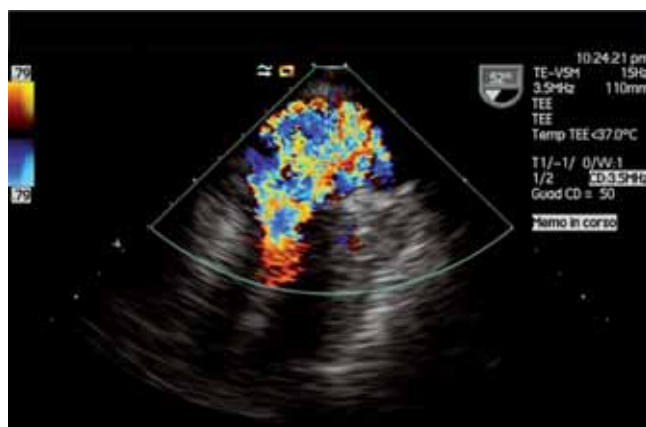


Figura 3: Ecocardiogramma trans-esofageo: al color Doppler, rigurgito mitralico massivo.

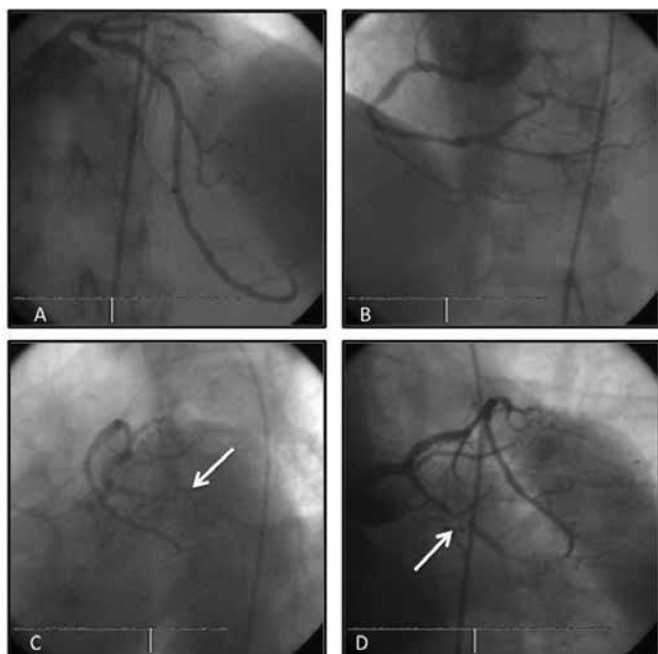


Figura 2: Coronarografia. A) Discendente Anteriore; B) Coronaria Destra; C - D) Occlusione breve dell'Arteria Circonflessa (freccia bianca).

circonflessa prossimale con un accenno di circolo collaterale omocoronarico e restanti vasi coronarici epicardici lievemente ateromasi (Figura 2). Si posiziona pallone per contropulsazione aortica e nel frattempo si assiste a un ulteriore peggioramento delle condizioni emodinamiche. Al successivo emogas si evidenzia un'ulteriore riduzione dell'ematocrito e dell'emoglobinemia (rispettivamente 18% e 6,8 gr/dl). Viene ripetuto l'ETE pre-operatorio (Figura 3) che evidenzia un'insufficienza mitralica severa funzionale da spostamento del lembo mitrali-

co anteriore (SAM) senza chiari segni ecocardiografici di rottura di muscolo papillare né alterazioni della cinetica segmentaria ventricolare (FEVsn 65%). Alla luce dei nuovi riscontri ecocardiografici, viene riconsiderata criticamente la diagnosi iniziale di rottura del muscolo papillare. All'ispezione dell'addome esso appare disteso; alla palpazione si apprezza una massa pulsante in sede epi-mesogastrica e una contrattura diffusa della parete addominale. Nel sospetto della presenza di un aneurisma dell'aorta addominale, stimando troppo lunghi i tempi necessari affinché un angio TC potesse essere effettuata, si decide di eseguire un'aortografia per via radiale sinistra. Essa mette in evidenza un voluminoso aneurisma dell'aorta addominale sottorenale con segni di rottura e di dissecazione (Figura 4). Il paziente viene quindi sottoposto a intervento chirurgico di correzione dell'aneurisma aortico sottorenale, con impianto di una protesi aorto-bi-femorale. Dopo 12 giorni di degenza il paziente è stato dimesso in buone condizioni cliniche generali.

DISCUSSIONE

Abbiamo riportato il caso emblematico di un paziente che giunge alla nostra osservazione con diagnosi di rottura del muscolo papillare anteriore, successivamente disattesa da un articolato iter diagnostico che ha invece dimostrato la presenza di un aneurisma dell'aorta addominale sottorenale in fase di rottura. La rottura di un muscolo papillare è una complicanza rara ma spesso fatale dell'infarto acuto del miocardio (AMI) (1). Nel 75% dei casi è interessato il muscolo papillare postero-mediale che è vascularizzato dalla coronaria destra. Il muscolo papillare antero-laterale invece va meno frequente-

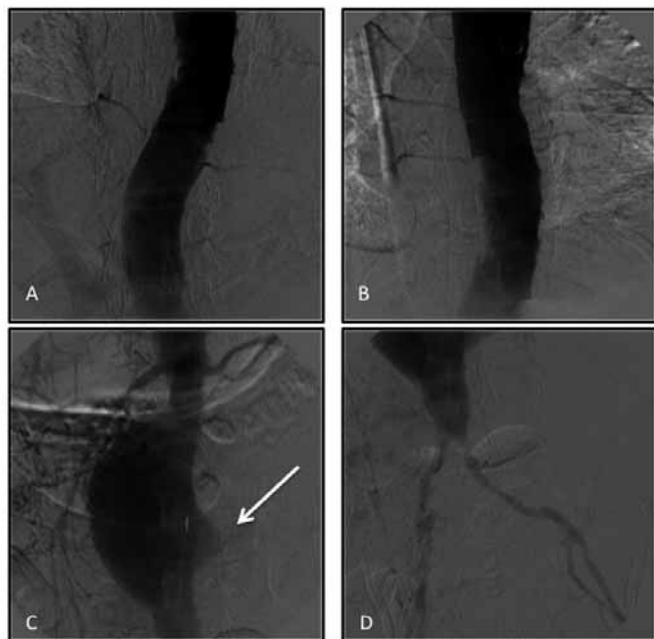


Figura 4: Aortografia. A - B) Aorta Toracica; C) Voluminoso Aneurisma dell'Aorta Addominale Sottorenale con segno di rottura (freccia bianca); D) Assi Iliaci.

mente incontro a rottura, ricevendo una doppia vascolarizzazione da parte dell'a. circonflessa (attraverso un ramo marginale ottuso) e dalla discendente anteriore (attraverso il ramo diagonale). Per una diagnosi accurata, l'ETE ha un ruolo fondamentale consentendo di evidenziare i diversi quadri di rottura (parziale o completa), eventuali prolapsi dei lembi valvolari mitralici e lo "sbandieramento" delle corde tendinee (2-4). Il trattamento è prevalentemente di tipo chirurgico e il timing è strettamente legato alle condizioni emodinamiche del paziente; la terapia medica è infatti gravata da altissimi tassi di mortalità (5-6).

Nel caso da noi riportato, l'ecocardiogramma transesofageo preoperatorio ha giocato un ruolo determinante, mettendo in dubbio la diagnosi iniziale attraverso il riconoscimento di 3 elementi fondamentali: 1) la natura funzionale del rigurgito mitralico massivo da spostamento anteriore del lembo mitralico (SAM); 2) la mancanza di chiari segni di rottura del muscolo papillare; 3) l'assenza di turbe settoriali della cinetica segmentaria del ventricolo sinistro, solitamente presenti quando l'eziologia è ischemica.

Altri due elementi importanti che valutati criticamente a posteriori avrebbero deposto a sfavore della diagnosi iniziale di rottura ischemica del muscolo papillare sono: 1) l'esito negativo del dosaggio degli indici di necrosi miocardica effettuato al pronto soccorso; 2) la presenza di un circolo collaterale

omocoronarico già evidente. Sulla base dei reperti ecocardiografici, in considerazione della progressiva e rapida anemizzazione del paziente e del reperto obiettivo di massa pulsante addominale, si è posto il sospetto diagnostico di Aneurisma dell'Aorta Addominale (AAA) confermato poi all'aortografia. Per confermare la diagnosi non è stata eseguita un'angio TC, che resta il goldstandard diagnostico, poiché ciò avrebbe determinato un'ulteriore perdita di tempo prezioso per la sopravvivenza del paziente. La diagnosi di AAA è spesso insidiosa e nella maggior parte dei casi i sintomi di esordio sono ascrivibili alla rottura e quindi si appalesano in un contesto di assoluta urgenza. In caso di rottura, il 50% dei pazienti muore prima di essere sottoposto all'intervento chirurgico d'urgenza; nei pazienti che giungono al tavolo operatorio, la mortalità supera il 50% (7-11).

L'aneurisma dell'aorta addominale sottorenale rappresenta circa l'85% degli aneurismi aortici. La prevalenza negli uomini aumenta rapidamente dopo i 55 anni raggiungendo un picco massimo del 9% dopo i 74 anni (12-14). Il rischio di rottura aumenta all'aumentare del diametro. Gli aneurismi di diametro inferiore a 5,0 cm vanno incontro a rottura nel 6-12% dei casi a 5 anni (15-16), nel 25-35% quando hanno un diametro superiore a 5-6 cm e in più del 75% dei casi quando il diametro supera i 7 cm (17-18). Il trattamento tradizionale è l'intervento chirurgico ed è raccomandato per gli aneurismi con diametro superiore a 5,5 cm o per aneurismi di diametro inferiore ma con segni di rottura incipiente (19). Attualmente la mortalità chirurgica nei casi elettivi è compresa tra l'1,4% ed il 6,5% e può arrivare al 20% nei pazienti ad alto rischio per gravi patologie associate.

CONCLUSIONI

Una corretta e tempestiva diagnosi di due patologie gravi quali gli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale e le complicanze meccaniche dell'infarto miocardico acuto non è sempre facile. In questi scenari il fattore tempo gioca un ruolo chiave nel condizionare la prognosi del paziente. L'ecocardiografia trans-esofagea rappresenta il più importante strumento diagnostico nella diagnosi di tutte le complicanze meccaniche dell'infarto miocardico acuto e in particolare nella rottura del muscolo papillare. La diagnosi di aneurisma dell'aorta addominale in fase di rottura viene effettuata attraverso la TC con M.d.C. o tramite l'angiografia. Questo caso dimostra come un'attenta valutazione clinica e strumentale da parte di un'equipe multidisciplinare sia indispensabile per formulare rapidamente una diagnosi corretta.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Nishimura RA, Schaff HV, Shub C, et al.: Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: analysis of 17 patients. *Am J Cardiol* 1983, 51:373-7.
2. Voci P, Bilotta F, Caretta Q, et al.: Papillary muscle perfusion pattern. A hypothesis for ischemic papillary muscle dysfunction. *Circulation* 1995, 91:1714-8.
3. Jouan J, Tapia M, R CC, et al.: Ischemic mitral valve prolapse: mechanisms and implications for valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004, 26: 1112-7.
4. Moursi MH, Bhatnagar SK, Vilacosta I, et al.: Transesophageal echocardiographic assessment of papillary muscle rupture. *Circulation* 1996, 94:1003-9.
5. Nunley DL, Starr A: Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction. Treatment with mitral valve replacement and coronary bypass surgery. *Am J Surg* 1983, 145: 574-7.
6. Tavakoli R, Weber A, Vogt P, et al.: Surgical management of acute mitral valve regurgitation due to post-infarction papillary muscle rupture. *J Heart Valve Dis* 2002, 11: 20-5.
7. Ernst CB: Aortic Abdominal Aneurism. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1167 – 1172.
8. Ingoldby CHJ, Wujanto R, MicTACHel JE: Impact of vascular surgery on community mortality from ruptured aortic aneurism. *Br J Surg* 1998; 75: 733-736.
9. Recommended indications for operative treatment of abdominal aneurism. Report of a sub-committee of the joint council of the SVS and ISCVS-NA. *J Vasc Surg* 1992; 15: 1046-1056.
10. Akkersdijk GJ, van der Graaf Y, van Bockel JH, et al.: Mortality rates associated with operative treatment of intrarenal abdominal aortic aneurysm in the Netherlands. *Br J Surg* 1994; 81: 706-709.
11. The UK Small Aneurysm Trial Participants: Mortality result for randomized controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurism. *Lancet* 1998; 352: 1649-1655.
12. Bengtsson H, Bergqvist D, Sternby NH: Increasing prevalence of abdominal aortic aneurism: a necropsy study. *Eur. J. Surg* 1992 ; 158: 19-23.
13. Turk KAD. The post-mortem incidence of abdominal aortic aneurism. *Proc. R. Soc. Med.* 1965; 58: 809-970.
14. Scott RAP, Ashton HA: Abdominal aortic aneurysm screening: acceptance rates, false-negative rates and age-related incidence in 2116 patients. *Br J Surg* 1993; 80: 518.
15. Nicholls SC, Gardner JB, Meissner MH, et al.: Rupture in small abdominal aortic aneurisms. *J Vasc Surg* 1998; 28: 884-888.
16. Brown PM, Pattenden R, Vernoooy C, et al: Selective management of abdominal aortic aneurism in a prospective measurement program. *J Vasc Surg* 1996; 23: 213-222.
17. Foster JH, Bolasny BL, Gobbel WG: Comparative Study of elective resection and expectant treatment for abdominal aortic aneurism. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 129: 1-8
18. Glimaker H, Holmberg L, Elvin A: Natural history of patients with abdominal aortic aneurism. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 125-132
19. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Hirsch AT et al. *Circulation.* (2006)

COMMENTO

I nostri lettori avranno notato che in questo numero del Giornale si pubblicano numerosi lavori che fanno riferimento alle "Cardiopatie rare nella pratica clinica" ciò perché riteniamo che il Cardiologo del Territorio deve allargare, giorno dopo giorno, il suo panorama scientifico, diagnostico e terapeutico, oltre i confini della specialistica quotidiana.

Purtroppo l'aneurisma dell'aorta addominale sottorenale ha un elevato tasso di mortalità sia pre-operatoria che infra-operatoria; il suo riconoscimento precoce è certamente l'elemento utile alla salvezza del paziente che ne è affetto.

In questi casi, la dove si ha anche un lontano sospetto, la cosa che deve fare il nostro lettore, è far studiare attentamente il suo paziente, spesso, purtroppo affetto da diverse patologie concomitanti che si sovrappongono tra loro.

Il richiedere l'aiuto di una equipe multidisciplinare è regola fondamentale.

Il nostro Giornale desidera infrangere il muro della limitazione diagnostica specialistica singola, per molto tempo enfatizzata, ed aprire la realtà che divide lo specialista dai gruppi di lavoro.

Se ci riusciremo ne potremo essere orgogliosi.

Pitfalls in ecocardiografia Un insolito spazio ecoprivo in età avanzata

D. Monizzi, N. Capozza, R. Capparelli, N. Cortese*, G. G. Monizzi

ASP Crotone *Studio Radiologico "Familiari" Crotone

G.C. di anni 84, giunge alla nostra osservazione per un controllo di routine.

Il paziente ha una storia di ipertensione arteriosa da circa 7 anni, ben controllata dalla terapia con sartani. Da alcune settimane riferisce tosse, raucedine come da possibile sindrome influenzale senza febbre. Esegue un Ecg :RS fc=70/min. Deviazione assiale Sx. ST-T aspecifico. PA=140/80mmHg.E.O: Toni cardiaci, ritmici, lontani. Non stasi polmonare. Routine ematica ed indici di flogosi negativi.

Viene eseguito un ecocardio transtoracico che presenta, dall'approccio parasternale, asse lungo, un cospicuo spazio ecoprivo anteriore, che in prima istanza, in modo errato, viene inquadrato come probabile versamento pericardico saccato anteriore, poichè non era chiaro l'interessamento della giunzione epi-pericardica, che appare slaminata ed ispessita nelle regioni rimanenti. La zona ipoecogena anteriore risulta probabilmente aderente al pericardio, senza segni evidenti di tamponamento cardiaco, ma di una lieve compressione delle sezioni destre, mantenendo integra la giunzione epi-pericardica.

L'RX torace standard, evidenzia con grande sorpresa del radiologo: "Slargamento mediastinico con lobatura sia a destra che a sinistra. A sinistra probabile versamento pericardico saccato, mentre a destra, con estrinsecazione anteriore l'aspetto è rotondeggiante omogeneo di aspetto cistico. Accentuazione della trama polmonare. Cuore nei limiti Diaframma regolare."

Alla TC del torace presenza di una "voluminosa massa che occupa la loggia timica con valori densitometrici di tipo liquido, omogenei come da cisti timica. La massa cranialmente prende contatto con il tronco venoso di sinistra e scende a ridosso dell'arco aortico, del tronco dell'arteria polmonare fino al davanti del ventricolo destro. Lobo tiroideo destro ingrossato ed immerso nel mediastino anterosuperiore. Non si apprezzano linfadenomegalie ilomediastiniche. Non si apprezza versamento pleurico o al pericardio. Non si apprezzano lesioni polmonari aventi carattere di attività.

La diagnosi di cisti timica sembra la più verosimile, anche se in età così avanzata lascia qualche dubbio, poichè nei primi anni di vita il timo ha un ruolo fondamentale nello sviluppo del sistema immunitario cellulomediato; successivamente va incontro a fisiologica involuzione con residuo tessuto celluloadiposo.

TIMO

Il timo, embriologicamente, origina dal III arco faringeo ed è dotato di cellule di origine ectodermica (cellule epiteliali della corteccia) ed endodermica (cellule epiteliali midollari). I primordia della ghiandola timica, migrano caudalmente alla VII settimana e alla VIII settimana la ghiandola giace in posizione retrosternale. Nell'adulto ogni lobo timico è coperto da una capsula fibrosa, i cui setti dividono la ghiandola in lobuli. Ogni lobulo è composto da una corteccia e da una zona midollare. I linfociti (timociti) sono la popolazione cellulare più presente all'interno della ghiandola, derivano embriologicamente dalla migrazione delle cellule del midollo osseo che proliferano una volta giunte in contatto con le cellule epiteliali timiche. I timociti sono aggregati più densamente nella regione corticale del lobulo e meno in quella midollare (60-80% vs 15-20%). Sono presenti inoltre, in minor percentuale, cellule muscolari striate e cellule connettivali. Da tali caratteristiche embriogenetiche e istologiche deriva che il timo può essere sede sia di neoplasie benigne sia maligne, interessanti sia la quota di cellule epiteliali (timomi, carcinomi timici etc..) sia le cellule linfatiche (linfomi) sia cellule più rare (lipomi, cisti disontogenetiche, teratomi etc.). Il timo gioca inoltre un ruolo fondamentale nella immunità cellulare e quindi anche nella patogenesi della miastenia gravis così come di ma-

lattie autoimmuni di minore incidenza (red-cell aplasia, ipogammaglobulinemia etc.).

Se in campo oncologico il ruolo della chirurgia è chiaro, più delicato e complesso è il suo ruolo nella miastenia gravis. E' con Blalock nel 1939 che per la prima volta fu intuìta l'utilità di tale approccio; asportando il timo contenente una grossa cisti, in una giovane donna miastenica, osservo' una graduale, ma completa remissione dei sintomi neuromuscolari.

Il timo nell'adulto è un organo bilobato, involuto, di circa 5-25g, localizzato prevalentemente nel mediastino anteriore al davanti del pericardio e dei grossi vasi alla base del cuore. Tessuto timico puo' essere trovato al di fuori della capsula della ghiandola, nel grasso che va dal collo al diaframma. In uno studio autoptico del 1975 Masaoka trovò cellule timiche al di fuori della capsula timica, nel grasso mediastinico, nel 72% dei casi. Le variazioni di localizzazione del tessuto timico, al di fuori della ghiandola, sono state studiate da Jaretzki e colleghi (1988). Tessuto timico puo' trovarsi nel collo in circa il 32% delle persone. Nel mediastino quasi tutti gli individui hanno isole di cellule timiche, localizzate più frequentemente nella regione del nervo frenico, dietro la vena anonima, nella finestra aorto-polmonare, negli angoli cardio-frenici.

La vascolarizzazione arteriosa deriva dalle arterie tiroidee inferiori e lateralmente dalle arterie mammarie interne. Il drenaggio venoso e' prevalentemente centrale attraverso un tronco venoso, posto posteriormente alla ghiandola, che sbocca nella vena anonima.

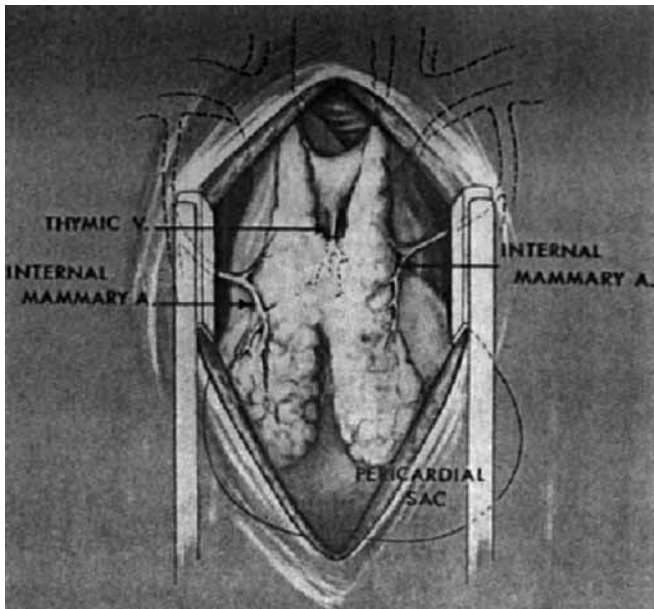


Figura 1

VASCOLARIZZAZIONE DEL TIMO

La miastenia grave è associata nel 10-15% dei casi ad un timoma. Nei pazienti miastenici senza timoma, il timo è normale nel 10-25% dei casi. Nella maggioranza dei casi tuttavia, in assenza di timoma, la ghiandola timica è iperplastica.

IPERPLASIA TIMICA

L'iperplasia è di tipo follicolare, caratterizzata dalla presenza di follicoli linfoidi con centri germinali attivati. Il numero di centri germinali (Maggi 1989) e la grandezza di questi (Moran 1990) sono stati considerati fattori prognostici della risposta della sintomatologia miastenica alla chirurgia.

Definita la diagnosi di miastenia con tests farmacologici, elettrofisiologici e studi immunobiologici, il trattamento in una prima fase è solo medico. Ottenuto un ottimale controllo far-



Figura 2

macologico della miastenia, il paziente viene valutato ai fini dell'intervento di timectomia. Non tutti i pazienti comunque si giovano dell'intervento di timectomia; è opinione diffusa che la terapia delle forme oculari benigne sia esclusivamente medica. L'età del paziente e la quantità di corticosteroidi necessari per il controllo sintomatologico sono fattori che il neurologo, esperto nel trattamento dei pazienti miastenici, prende in considerazione. Una volta posta l'indicazione alla timectomia è opportuno che il paziente arrivi all'intervento controllato farmacologicamente con dosi di corticosteroidi e anticolinesterasici più basse possibili.

MIASTENIA

La miastenia gravis è una malattia che colpisce i muscoli facendo perdere progressivamente, tono e forza. È una malattia neuromuscolare di tipo autoimmunitario in cui si determina un difetto della trasmissione degli impulsi nervosi che è la causa dell'esauribilità muscolare che la caratterizza, esauribilità che è di grado variabile da caso a caso e che può arrivare anche all'impossibilità a compiere anche i movimenti più semplici. Non esistono dei censimenti recenti ma si suppone che possano aggirarsi sui 15 mila casi. Tuttavia i medici che operano in prima linea nella cura della miastenia ritengono che ci sia anche un discreto numero di pazienti ancora non diagnosticati o identificati con altre patologie.

In Europa sembra siano malati di miastenia circa 6 abitanti su 100 mila, nel mondo 90 casi su un milione di persone, ma non possiamo sapere quanto questi dati siano reali. La miastenia è una malattia autoimmune e come tutte le malattie di questo tipo colpisce più le donne degli uomini, soprattutto le giovani donne, quelle con un'età compresa fra i 15 e i 30 anni. Gli uomini sono invece più a rischio dopo i 50. Le malattie autoimmuni, fra cui la miastenia, sono patologie in cui l'organismo produce anticorpi "killer" rivolti contro proprie strutture, non riconoscendole più come appartenenti a se stesso.

Quali sono i sintomi più frequenti della miastenia?

I sintomi tipici della malattia sono essenzialmente la debolezza e l'esauribilità muscolare, ovvero una riduzione della forza. Questa "debolezza" patologica spesso aumenta con il protrarsi dell'attività e diminuisce con il riposo. Ciascun distretto muscolare può essere colpito in modo molto variabile da soggetto a soggetto, dando origine a quadri clinici anche molto diversi da caso a caso. Questa frequente diversità della sintomatologia è sicuramente uno dei motivi principali delle difficoltà diagnostiche e terapeutiche che spesso vengono riscontrate nella gestione di questi ammalati.

Nella maggior parte dei casi il paziente lamenta un'anomala stanchezza e può non riuscire a compiere movimenti anche semplici come sollevare un braccio o stringere un oggetto tra le mani. Può presentare abbassamento di una o ambedue le palpebre (ptosi palpebrale) e/o vi-

sione doppia (diplopia), avere difficoltà a parlare (disfonia), a deglutire (disfagia) e difficoltà a masticare e a sorridere. I muscoli mimici possono essere colpiti con conseguente alterazione dell'espressività. Nei casi più gravi si può avere difficoltà anche a respirare

Quante forme di miastenia esistono?

- La Miastenia Autoimmune Acquisita, rappresenta più del 95% delle forme di miastenia.
- La Miastenia Neonatale è una rarissima forma di miastenia transitoria che si può rilevare eccezionalmente in bambini nati da madri miasteniche. E' legata al passaggio degli anticorpi attraverso la placenta e si risolve spesso spontaneamente nell'arco di pochi giorni.
- Anche le Miastenie Congenite sono rare e sono miopatie legate a vari difetti congeniti a livello della giunzione neuromuscolare.
- La Sindrome Miasteniforme di Lambert Eaton è una forma paraneoplastica di miastenia in genere associata a tumori a localizzazione toracica.
- Esistono poi forme miasteniformi legate all'uso di alcuni farmaci, in particolare all'utilizzo della penicillamina, agli antibiotici aminoglicosidici, ai farmaci betabloccanti, alla chinidina, alle benzodiazepine e al magnesio

Come si fa la diagnosi di miastenia?

La diagnosi della miastenia è essenzialmente clinica: un'attenta anamnesi e un accurato esame neurologico sono spesso infatti già decisivi affinché il medico abbia gli elementi necessari per un orientamento diagnostico. L'esame clinico neurologico deve quindi prendere in considerazione la resistenza di ogni 'distretto muscolare' per cercare di evidenziare una qualche esauribilità patologica. Ogni gruppo muscolare dovrà essere esaminato a partire da quello oculare, a quello facciale, ai muscoli masticatori, alla lingua, ai muscoli laringei e faringei, ai muscoli del collo, ai muscoli degli arti e a quelli respiratori.

L'esame clinico è poi oggi supportato dalla positività del dosaggio degli anticorpi anti recettore acetilcolinico (AchRAb) o degli anticorpi AntiMusk nel siero. L'esame elettromiografico di stimolazione ripetitiva o di singola fibra e i test farmacologico al Tensilon o alla Prostigmina risultano inoltre quasi sempre positivi nei pazienti con positività del dosaggio degli anticorpi anti recettore acetilcolinico mentre risultano negativi nella maggior parte dei pazienti sieronegativi o anti MUSK positivi.

Cosa è la miastenia sieronegativa?

Circa il 30% dei pazienti affetti da miastenia presentano negatività del dosaggio degli anticorpi antirecettore acetilcolinico (i cosiddetti sieronegativi) e spesso hanno forme atipiche di miastenia che ci consentono di considerarli un'entità nosologica a sé stante. Anche il test elettromiografico e la risposta agli anticolinesterasici sono negativi nella maggior parte di questi pazienti.

La Miastenia sieronegativa, dal punto di vista clinico, è caratterizzata da una predominanza di forme oculari anche se non sono rare anche le forme generalizzate. Questi pazienti frequentemente non tollerano, o tollerano solo a bassi dosaggi, il Mestinon che, spesso, a dosaggi medio-alti dà luogo a effetti collaterali importanti. Spesso hanno scarse risposte alla timectomia ma hanno effetti positivi dall'uso del cortisone e delle immunoglobuline endovena il che conferma che anche la forma sieronegativa è immunomediata.

Circa il 20% dei pazienti con negatività del dosaggio degli anticorpi anti recettore acetilcolinico presenta positività per la ricerca degli anticorpi anti tirosinasi (recettori posti sulla membrana muscolare) i così detti anti MUSK. Questi pazienti presentano prevalentemente disturbi della parola e della deglutizione associati o no a ptosi e/o diplopia mentre il resto della muscolaturavolontaria è scarsamente interessata. Anche i pazienti anti musk positivi si dimostrano intolleranti al mestinon mentre hanno risposte molto positive al cortisone e alle immunoglobuline endovena. La timectomia non risulta efficace.

CISTI TIMICA

Le cisti timiche rappresentano meno dell'1% di tutte le neoformazioni mediastiniche e l'1-5% delle lesioni cistiche del mediastino, possono essere congenite o acquisite e sono caratterizzate da una parete con presenza di residui timici e rivestimento epiteliale. Del tutto eccezionale è il riscontro di un Timoma nel contesto di una cisti timica (5,6)

Devono essere nettamente differenziate dalle neoplasie timiche con degenerazione cistica e dal timoma cistico (3,11,12). Il riscontro di un Timoma nel contesto di una cisti timica rappresenta una evenienza eccezionale (6,12,17).

La diagnosi differenziale e la corretta interpretazione dell'apparente carattere infiltrante, espressione di fenomeni flogistici perilesionali, possono essere particolarmente difficili ma assumono una rilevante importanza dal punto di vista prognostico data l'assoluta benignità delle cisti timiche.

Sebbene l'interpretazione dei meccanismi patogenetici e la definizione dei principali criteri diagnostici siano stati approfonditi da Suster e Rosai (19,20) e più recentemente schematizzati da Rouse (9) persiste, anche nella letteratura più recente, una certa confusione dal punto di vista del corretto inquadramento diagnostico.

Sulla base dei criteri di classificazione morfologica di Rouse le cisti timiche possono essere distinte in congenite e acquisite:

Le cisti timiche congenite o vere presentano una sottile parete fibro-adiposa con focali aree di tessuto timico, rivestimento epiteliale piatto o colonnare e contenuto fluido limpido; sono prevalentemente uniloculate, talora multiloculate.

Originano dall'anomalo sviluppo di residui del dotto timo-faringeo e si localizzano lungo il decorso dello sviluppo embrionario del timo dall'angolo della mandibola al mediastino anteriore (3,11). Talora sono in connessione con il seno piriforme e, in tale evenienza, devono essere differenziate dall'igroma cistico e dalle cisti branchiali (2,11).

Le cisti timiche acquisite presentano una parete ispessita da infiltrato infiammatorio con focali aree di tessuto timico, possibile presenza di centri germinativi e frequenti granulomi colesterinici, rivestimento epiteliale colonnare o piatto, talora con iperplasia pseudo epiteliomatosa e contenuto fluido denso scuro espressione di fatti infiammatori e di episodi emorragici; sono prevalentemente multiloculate (18).

Originano dalla degenerazione cistica, verosimilmente su base infiammatoria, del parenchima timico e dei corpuscoli di Hassal (10,11).

Sono stati riportati casi di degenerazione cistica del timo a seguito di terapia radiante (13).

Dal punto di vista clinico le cisti timiche vere sono generalmente asintomatiche e rappresentano un reperto radiologico/TC occasionale.

Gli sporadici casi di cisti sintomatiche descritti in letteratura (3,4,6,11,16) presentano sintomi specifici da compressione (dispnea, disfagia, disfonia, tamponamento cardiaco) riferibili alle notevoli dimensioni raggiunte dalla lesione e sono in genere espressione di fenomeni infiammatori più tipici delle cisti secondarie (20).

L'evidenza TC nel mediastino anteriore di una massa omogenea, con bassi valori di attenuazione e capsula indefinita può suggerire la diagnosi di cisti timica, a differenza del timoma cistico e delle altre neoplasie timiche con degenerazione cistica (tumori delle cellule germinali, morbo di Hodgkin, carcinoidi del timo) che si presentano come una massa cistica disomogenea. Nella diagnosi differenziale vanno inoltre tenute in considerazione le lesioni cistiche complesse (teratoma cistico benigno, emangioma cistico, cisti da echinococco), le cisti da duplicazione, il linfangioma cistico, le cisti mesoteliali, le pseudocisti pancreatiche erniate e le cisti del dotto toracico (3,4,14). Stante la rarità della lesione la strategia terapeutica è ancora controversa. Alcuni autori suggeriscono di astenersi dal trattamento specie nelle forme asintomatiche con reperto TC suggestivo per cisti timica vera, altri propongono lo svuotamento della cisti per aspirazione percutanea eco o TC guidata (1) riservando l'exeresi chirurgica alle forme sintomatiche o ai casi in cui non può essere sicuramente escluso un timoma cistico (16).

DISCUSSIONE

Il caso da noi riportato presenta esami ematochimici, sierologici negativi per patologia timica importante. Sono state escluse eventuali complicazioni come la miastenia, mediante tests farmacologici, elettrofisiologici e studi immuno-biologici.

Il dato controverso è dato dall'età avanzata, in quanto non è stato possibile documentare un esame radiologico del torace pregresso che avrebbe evidenziato sicuramente la cisti nella sua fase evolutiva.

Non vi è alcun dubbio che alcuni sintomi saranno legati all'aumento delle dimensioni della

cisti (la TAC dimostra, altresì che il liquido cistico cambia direzione con la postura). Probabilmente la tosse e la raucedine che in prima istanza erano state imputate ad una possibile sindrome influenzale, sono da attribuire probabilmente a fenomeni compressivi.

La diagnosi differenziale con le cisti secondarie e soprattutto con il timoma cistico e le neoplasie timiche in degenerazione cistica è cruciale dal punto di vista prognostico; è altresì nota la possibile associazione tra cisti timica vera e timoma.

CONCLUSIONI

Le cisti timiche vere sono rare e del tutto benigne, possono raggiungere notevoli dimensioni e solo sporadicamente sono sintomatiche. L'ecocardiografia è un esame utile per la diagnosi, ma va integrato con altri esami di imaging.

Il riscontro in età avanzata è un evento eccezionale, poichè si ritiene che un Rx del torace venga eseguito di routine, almeno in età adulta.

Il caso da noi riportato, induce ad una certa cautela di tipo interventistico sia per l'età avanzata e sia per la mancanza di sintomi importanti. Tuttavia, si ritengono utili un attento monitoraggio delle dimensioni della cisti ed eventuali sintomi di tipo compressivo che potrebbero modificare la prognosi di tale patologia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ascani S., Carloni A., Agostinelli C., Martini E., Bravi I., Pileri S.A.: Thymoma arising in the wall of a thymic cyst. *Pathologica* 2008 dec;100(6):476-7;
- 2) Bieger RC, McAdams AJ. Thymic cysts. *Arch Pathol* 1966;82:535-41;
- 3) Costantacos C., Lawson N.M., Votanopoulos K.I., Olutoye O., Eldin K.W., Feigin R.D.: Giant thymic cyst in left lower hemitorax of a healthy teenaged athlete. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1373-74;
- 4) Gonullu U., Gungor A., Savas I., Ozdemir O., Mogulkoc G., Alper D., Yavuzer S.: Huge thymic cyst. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:835-836;
- 5) Izumi H, Nobukawa B, Takahashi K, Kumasaka T, Miyamoto H, Yamazaki A, Sonobe S, Uekusa T, Suda K. Multilocular thymic cyst associated with follicular hyperplasia: clinicopathologic study of 4 resected cases. *Hum Pathol.* 2005 Jul;36(7):841-4;
- 6) Makihara S., Umemori Y., Kotani K.: Invasive thymoma with thymic cyst; report a case. *Kyobu Geka* 2007 Jun;60(6):512-5;
- 7) Marx A., Chen G., Strobel Ph., Kuo T.T., Zhang P.J. Rare thymomas. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* IARC Press Lyon, 2004, 171.
- 8) Pescarmona E., Rosati S., Pisacane A., Rendina E.A., Venuta F., Baroni C.D. Microscopic thymoma: histological evidence of multifocal cortical and medullary origin. *Histopathology.* 1992;20:263266;
- 9) Rouse R.V Surgical Pathology Criteria: Original posting/updates: 9/24/10 <http://surgpathcriteria.stanford.edu/> ;
- 10) Salyer DC, Salyer WR, Eggleston JC. Benign developmental cysts of the mediastinum. *Arch Pathol Lab Med.* 1977 Mar;101(3):136-9;
- 11) Sameh I.S., Ismaeli M.F., Nasser M.A.F., Awadalla M.M.E.: Huge cervico-thoracic thymic cyst. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003;2:339-340;
- 12) Schweigert M., Kaiser J., Fuchs T., Stein H.J.: Thymoma within a giant congenital thymic cyst. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:442-43.
- 13) Shapiro J, Gallant A, Wechsler RJ, Steiner RM. Thymic cyst secondary to cervical irradiation: a complication of treated laryngeal cancer. *Comp Med Imaging Graph* 1991;5:319-22;
- 14) Shields T.W., Lo Cicero J., Reed C.E., Feins R.H.: *Gen. Thor. Surg.* Vol. N. 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009:2539-2550;
- 15) Shimosato Y, Mukai K, Matsuno Y. Tumors of the Mediastinum, *Atlas of Tumor Pathology, AFIP Fourth Series, Fascicle 11*, 2010;
- 16) Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V. Mediastinal Thymic Chyst: a report of three cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1771-1772.
- 17) Sugio K., Ondo K., Yamaguchi M., Yamazaki K., Kase S., Shoji F., Sugimachi K.: Thymoma arising in a thymic cyst. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000;6:329-331;
- 18) Suster S, Barbuto D, Carlson G, Rosai J. Multilocular thymic cysts with pseudoepitheliomatous hyperplasia. *Hum Pathol.* 1991 May;22(5):455-60;
- 19) Suster S, Rosai J. Cystic thymomas. A clinicopathologic study of ten cases. *Cancer.* 1992 Jan 1;69(1):92-7;
- 20) Suster S, Rosai J. Multilocular thymic cyst: an acquired reactive process. Study of 18 cases. *Am J Surg Pathol.* 1991 Apr;15(4):388-98;