

## Quanto improvvisa è la morte cardiaca improvvisa?



È definita "morte cardiaca improvvisa" (MCI) l'*obitus* inaspettato di una persona a seguito di una causa cardiovascolare e in assenza di precedenti cardiopatie. Grande parte di MCI si verifica a seguito di tachicardia ventricolare che evolve verso la fibrillazione ventricolare (FV), cui fa seguito una condizione di asistolia; un altro notevole gruppo di MCI si verifica nel corso di una coronaropatia, mentre un numero modesto

di casi è dovuto a mutazioni che coinvolgono i canali ionici in corso di anomalie genetiche, come sindrome di Brugada e sindrome del QT lungo.

Una frequente caratteristica della MCI è costituita dalla sua imprevedibilità; pertanto il problema più importante è tutt'oggi quello della precoce e tempestiva identificazione dei soggetti a più alto rischio e ciò soprattutto nei confronti di quelli che non presentano sintomi a segni che abbiano valore predittivo di MCI. Studi recenti hanno indicato che, nonostante la difficoltà e gli insuccessi nell'identificare specifici marcatori di MCI, vi sono alcuni reperti clinici che si associano al rischio di questo evento e che possono essere utili alla diagnosi precoce e a un tempestivo intervento. I marcatori più frequenti sono rappresentati da anomalie della funzione ventricolare o della frazione di eiezione ventricolare, anomalie elettrocardiografiche (T alternative, aumento della durata del QRS, anomalie della ripolarizzazione) e disturbi del sistema nervoso autonomo che si traducono in alterazioni e variabilità della frequenza cardiaca a riposo o dopo sforzo, alterazioni emodinamiche posturali, aritmie ventricolari asintomatiche, etc.

Un tentativo di identificare i fattori di rischio di aritmie ventricolari maligne e di MCI è stato fatto recentemente da Müller et al, che hanno valutato le condizioni cliniche e gli eventi cardiovascolari che precedono l'arresto cardiaco in un gruppo di pazienti accolti in un servizio ospedaliero di emergenza, eseguendo un confronto con un gruppo di controllo di pazienti nei quali non si è verificata MCI (Müller D, Agrawal R, Arntz HR. **How sudden is sudden cardiac death? Circulation 2006; 114: 1146**). Gli autori hanno raccolto informazioni riguardanti l'anamnesi, i farmaci precedentemente assunti, il primo episodio di aritmia avvertito dal paziente e il quadro clinico presentato nelle 24 ore precedenti l'arresto cardiaco verificatosi fuori dell'ospedale prima del ricovero. Sono stati esaminati 400 pazienti; nel 72% dei casi il primo evento si è verificato al domicilio del paziente e ciò concorda con quanto recentemente segnalato da altri autori (Weaver WD, Peberdy MA, **Defibrillators in public place: one step close to home. N Engl J Med 2002; 347: 1223**). Circa due terzi degli eventi sono stati osservati da persone

presenti, ma un intervento di rianimazione cardiopolmonare è stato eseguito soltanto nel 20% dei casi. Gli autori sottolineano che questi interventi sono stati eseguiti in larga maggioranza non al domicilio del paziente, ma da un servizio sanitario pubblico (ambulanza oppure ospedale). Nei pazienti che hanno avuto un immediato intervento di rianimazione si è ottenuta la maggioranza dei successi.

Nel 67% dei pazienti esaminati preesistevano varie patologie, per lo più angina con dispnea, nausea e/o vomito, vertigini o sincope. Nel 25% dei casi non era presente alcun sintomo premonitore. Gli autori hanno rilevato che in genere i pazienti tolleravano più a lungo (75 minuti) la sintomatologia al proprio domicilio piuttosto che fuori di casa.



Gli autori concludono affermando che nella popolazione esaminata sono risultati spesso presenti segni e/o sintomi premonitori anche molto tempo prima dell'evento e che questi quadri clinici hanno significativo valore predittivo di MCI. Gli autori ritengono pertanto che sia utile l'educazione del paziente e dei suoi famigliari al fine di identificare tempestivamente quei segni o sintomi che possono assumere valore predittivo dell'evento cardiovascolare:

ciò perché non sempre è improvvisa la "morte cardiovascolare improvvisa".

Un altro interessante contributo allo studio dei fattori di rischio predittivi di MCI è stato condotto su pazienti sopravvissuti a una fibrillazione ventricolare verificatasi in corso di infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI: "ST-elevation myocardial infarction"), che sono stati confrontati con un gruppo di controllo con STEMI, ma senza fibrillazione ventricolare (Dekker LRC, Bezzina CR, Henriques JPS, et al. **Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation. A case-control study in acute myocardial infarction patients. Circulation 2006; 114: 1140**). In entrambi i gruppi studiati non vi era nell'anamnesi personale una fibrillazione ventricolare primitiva, né un infarto miocardico, né malattie strutturali cardiovascolari. Inoltre erano simili nei due gruppi i parametri elettrocardiografici (frequenza cardiaca, intervallo PQ, durata del QRS e del QT corretto), le dimensioni dell'infarto, la coronaria interessata e la presenza di angina. Ma una fibrillazione atriale è risultata presente nel 21% dei casi nel gruppo con fibrillazione ventricolare contro lo 0% nel gruppo di controllo senza fibrillazione ventricolare. Gli autori rimarcano che nel gruppo con fibrillazione ventricolare è stato frequente rinvenire una storia famigliare di MCI, il che non è stato osservato nel gruppo di controllo. Gli autori ritengono che, se in un paziente con infarto miocardico compare una fibrillazione ventricolare, ciò è in grande parte determinato da fattori ereditari.

Nel commentare i risultati di questi studi, Lopshire e Zipes (Lopshire JC, Zipes DP. **Sudden cardiac death. Better understanding of risks, mechanisms and treatment. Circulation 2006; 114: 1134**) ritengono

che, per una migliore identificazione dei pazienti a rischio di MCI e al fine di valutare nuove strategie preventive e terapeutiche, è necessaria una più approfondita conoscenza dei fattori molecolari, genetici e proteomici che promuovono la comparsa di tachiaritmie ventricolari e il loro mantenimento.

### Embolia polmonare in corso di riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva



L'esperienza clinica ha dimostrato la difficoltà di diagnosticare clinicamente un'embolia polmonare (EP) in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), perché EP e BPCO in corso di riacutizzazione sono così simili da essere spesso clinicamente indistinguibili e ciò rappresenta un grave problema, perché la comparsa di un'EP in corso di BPCO comporta un aggravamento della prognosi. Gli studi più recenti

hanno indicato che la frequenza di EP in pazienti con BPCO e nei quali l'EP viene clinicamente sospettata varia dal 19 al 29%.

Per valutare la frequenza dell'EP in corso di riacutizzazione di BPCO è stato condotto uno studio in prospettiva su 197 consecutivi pazienti, tutti fumatori in atto o già fumatori, ricoverati in ospedale per una grave riacutizzazione di origine ignota, non trattati con ventilazione meccanica invasiva (Tille-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. **Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; prevalence and risk factors. Ann Intern Med 2006; 144: 390**). In questo studio sono stati esaminati i fattori associati alla presenza di EP, valutando anche il punteggio secondo Ginevra (Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. **Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med 2001; 161: 92**). Gli autori hanno osservato che nel gruppo da loro esaminato di pazienti con riacutizzazione di BPCO la frequenza di EP è stata del 25%, concordemente a quanto riportato nello studio di Ginevra (Wicki et al, *loc cit*). Peraltro, contrariamente a quanto riferito in questo studio e nello studio di Well et al (Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. **Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the Emergency Department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001; 135: 98**), gli autori hanno potuto identificare soltanto tre fattori predittivi di rischio di EP e cioè: storia di tromboembolismo, tumore maligno e diminuzione

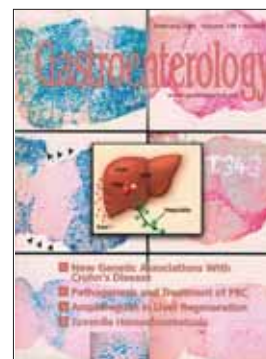
di almeno 5 mmHg della PaCO<sub>2</sub>; gli autori insistono nel non aver potuto segnalare come fattore di rischio un recente intervento chirurgico, ma ricordano, a questo proposito, che nella loro casistica gli interventi chirurgici sono stati molto rari. Viene inoltre sottolineato

che, nella casistica esaminata, alcuni sintomi che depongono per un'EP, come emoftoe, dolore toracico ed edemi declivi, non hanno indicato una EP in maniera definitiva. Neppure età, ossigenoterapia prolungata e gravità della BPCO sono stati identificati quali fattori di rischio di EP; inoltre una condizione di insufficienza del cuore destro, osservata in 26 pazienti, è risultata non associata a EP.

Gli autori hanno valutato i pazienti studiati sulla base dei risultati della tomografia computerizzata a spirale e dell'ecografia. Riferiscono inoltre che, mediante tecnica di color-Doppler ed ecografia venosa, hanno potuto identificare una trombosi venosa nel 51% dei pazienti con EP e ritengono che questi due esami debbano essere considerati di prima linea nei pazienti con BPCO e con sospetta EP. Nel loro studio gli autori si sono avvalsi di tomografia computerizzata (TC) spirale con tecnica a collimazione sottile e a singolo strato o a multistrato, che ha reso possibile ottenere un'alta risoluzione. Gli autori ritengono, a questo riguardo e concordemente ad altri autori, che la tomografia angiografica computerizzata a strato multiplo abbia valore predittivo negativo superiore a quella a strato singolo, perché la tecnica multistrato consente di valutare accuratamente le arterie polmonari fino a livello subsegmentale in una percentuale di casi superiore a quella ottenibile con la TC a strato singolo. Gli autori hanno comunque controllato i loro pazienti per tre mesi per escludere la possibilità di risultati falsamente negativi. A questi esami, nel 92% dei soggetti studiati, è stato aggiunto un esame ecografico degli arti inferiori; in sei pazienti che hanno avuto diagnosi di EP si sono avuti risultati positivi all'ecografia degli arti inferiori, nonostante che i risultati della TC fossero negativi.

Gli autori concludono osservando che quando gravi riacutizzazioni di una BPCO si verificano in assenza di espettorato purulento o di una odinofagia e di un "raffreddore" o di un pneumotorace o anche di interventi iatrogeni oppure quando vi sono notevoli differenze tra quadro clinico e quadro radiologico in condizioni di grave ipossiemia, una EP viene identificata una volta su quattro pazienti. Nella casistica degli autori il rischio di EP è risultato più alto nei pazienti con precedenti condizioni tromboemboliche, tumori maligni e diminuzione dei valori di PaCO<sub>2</sub>. In questi casi è indispensabile l'ecografia color-Doppler degli arti inferiori poiché una trombosi venosa profonda è identificabile nel 51% dei casi.

### Fattori predittivi di disabilità nella malattia di Crohn



La malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria intestinale che spesso è gravemente debilitante, a causa sia dell'infiammazione cronica, sia delle frequenti ricorrenze e delle conseguenze cliniche delle irreversibili lesioni intestinali e anche degli interventi, spesso ampiamente demolitivi, di resezione intestinale. Negli ultimi anni sono stati conseguiti notevoli successi nel trattamento di questa malattia con significativi progressi

nell'efficacia dei farmaci adoperati e della loro tollerabilità.

Nella terapia della MC sono seguiti due criteri: 1) una strategia di intervento gradualmente progressivo (cosiddetto "step up") che consiste nell'adeguare gradualmente la terapia antinfiammatoria al singolo paziente in rapporto alla gravità della malattia e 2) una strategia più aggressiva (cosiddetta "top down") che comporta un intervento terapeutico molto precoce con immunodepressivi e/o farmaci biologici. Il criterio "step up" è attualmente quello più seguito, ma i dati più recenti hanno segnalato che con questa procedura non sono stati, in realtà, ottenute significative modificazioni del decorso complessivo della malattia. Ciò ha indotto a consigliare il criterio "top down", perché esso consente di controllare e prevenire la complicità del linfoma e le gravi complicanze infettive; inoltre è stato rilevato che con questo metodo si possono trattare precocemente e intensivamente quei pazienti nei quali la MC assume un andamento debilitante. Da qui la necessità di identificare tempestivamente i pazienti nei quali l'evoluzione della malattia comporterà un progressivo aggravamento delle condizioni generali e una progressiva debilitazione.

In un recente studio retrospettivo si è cercato di identificare, al momento della diagnosi, i fattori che consentono di prevedere a 5 anni un decorso debilitante e di valutare in prospettiva l'accuratezza di questi fattori (**Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology 2006; 130: 650**).

Gli autori hanno studiato, dal 1985 al 1998, 1123 pazienti con MC, valutando, in un periodo di 5 anni, il decorso della malattia e la percentuale di pazienti nei quali sono comparse condizioni debilitanti.

Al momento della diagnosi di MC, gli autori hanno identificato tre fattori associati, indipendentemente uno dall'altro, ad aumentato rischio di disabilità nei successivi 5 anni. Questi fattori sono 1) uso di corticosteroidi per il trattamento del primo episodio acuto di malattia, 2) età inferiore ai 40 anni e 3) presenza, al momento della diagnosi, di lesioni peri-anali. Nei pazienti studiati, la presenza alla diagnosi di 2 o 3 di questi fattori, associati a condizioni di disabilità, ha avuto valore predittivo di evoluzione sfavorevole della malattia nei 5 anni successivi.

Gli autori fanno rilevare che il concetto di decorso clinico non debilitante della MC ha subito un'evoluzione negli ultimi anni. Infatti la potenzialità terapeutica dei farmaci biologici in aggiunta alla già confermata utilità a 5 anni degli immunodepressivi, ha reso possibile una ottimale risposta terapeutica consistente in una prolungata cicatrizzazione delle lesioni intestinali, insieme a una prolungata remissione clinica (**Hanauer SB. Crohn's disease: step-up or top-down therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003; 17: 131**). Secondo questi nuovi concetti di terapia, una condizione di MC non debilitante dovrebbe essere considerata molto simile a quella di una vita normale.

Gli autori ricordano che la strategia terapeutica oggi correntemente consigliata nella MC è quella "step-up" (**Sandborn WJ. Evidence-based treatment algorithm for mild to moderate Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2003; 98: S1**), anche se in alcuni studi clinici controllati è stato valutato il rapporto costo/beneficio della strategia "top-down", dimostrando, ad esempio, che, nei bambini, l'uso precocissimo della 6-mercaptopurina (6-MP) è risultato associato a risparmio di corticosteroidi e a un più favorevole decorso entro 18 mesi dalla diagnosi, mentre un precoce uso di anticorpi monoclonali diretti contro il fattore di necrosi tumorale alfa può comportare il rischio di gravi infezioni.

Gli autori concludono confermando che nei pazienti nei quali è decisa una strategia terapeutica precoce e aggressiva è utile la valutazione dei fattori predittivi di disabilità da loro identificati.

## Preipertensione e rischio cardiovascolare



Nel 2003 il 7° Rapporto del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) ha modificato la precedente classificazione dell'ipertensione arteriosa nei soggetti di età superiore a 18 anni, introducendo una nuova categoria denominata "preipertensione", caratterizzata da pressione sistolica tra 120 e 139 mmHg o pressione diastolica tra 80 e 89 mmHg (vedi questa Rivista, vol. 94, pag. 470, ottobre 2003). La decisione di creare questa nuova categoria è stata presa in base all'osservazione dell'aumentato rischio di progressione dell'ipertensione nelle persone con valori pressori compresi tra quelli sopra indicati.

Questa nuova classificazione, che considera preipertensione i valori in precedenza ritenuti normali, ha creato dubbi e preoccupazione tra medici e pazienti, determinando l'aumento della popolazione destinata a un trattamento preventivo. È stato inoltre rilevato che questo nuovo vasto gruppo di pre-ipertesi, è notevolmente eterogeneo, comprendendo individui con vari profili di rischio cardiovascolare e con il conseguente pericolo di trattamenti non necessari.

Il problema dell'associazione della preipertensione con il rischio di malattia cardiovascolare è stato recentemente oggetto di esame da parte dell'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study che ha interessato un vasto gruppo di uomini e donne di età media e di varia etnia (**Kshirageir AV, Carpenter M, Bang H, et al. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. Am J Med 2006; 119: 133**).

Sono stati studiati 8960 soggetti di età da 45 a 64 anni divisi in tre gruppi: 1) pressione ottimale: sistolica <120 mmHg o diastolica <80 mmHg, 2) pressione normale: sistolica da 120 a 130 mmHg o diastolica da 80 a 85 mmHg e 3) pressione ai limiti massimi normali: sistolica da 130 a 140 mmHg o diastolica da 85 a 90 mmHg. Secondo l'etnia, i soggetti sono stati divisi in bianchi, neri, indiani americani o dell'Alaska, asiatici o delle isole del Pacifico.

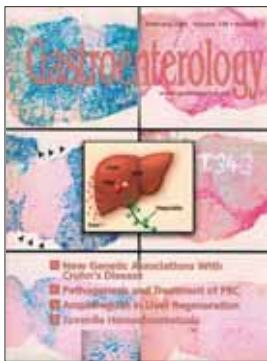
È stato osservato che, dopo correzione per fattori demografici e tradizionali di rischio, la presenza di pressione normale e di pressione ai limiti massimi normali è risultata associata a un maggiore rischio cardiovascolare, rispettivamente del 69 e del 133% rispetto alla presenza di pressione ottimale. È stato inoltre sottolineato che le coronariopatie hanno rappresentato la maggior parte del rischio cardiovascolare, mentre il numero degli ictus è stato modesto, cosicché gli autori non hanno ritenuto stabilirne un rapporto con i valori di pressione. L'analisi dei singoli gruppi esaminati ha rivelato una notevole eterogeneità nel rapporto tra preipertensione e incidenza di cardiovasculopatie. Il rischio cardiovascolare più evidente è stato osservato nei soggetti di etnia nera, nei diabetici, in quelli con elevato indice di massa corporea (BMI) e con relativamente basso valore di LDL-colesterolo (sic!). I soggetti con insufficienza renale, di età più avanzata e con livelli moderatamente elevati di LDL-colesterolo hanno dimostrato un rischio dal 60 al 90% più elevato di cardiovasculopatie in rapporto alla preipertensione, rispetto al gruppo con pressione ottimale.



Gli autori riconoscono che l'osservazione di maggiore rischio nei soggetti con livelli relativamente bassi di LDL-colesterolo ha destato sorpresa e rilevano che questo risultato non è dovuto né al modesto campione di individui esaminato, né al modesto numero di eventi cardiovascolari. Gli autori ritengono che, in condizioni di più bassi livelli di LDL-colesterolo, possano predominare gli effetti di altri fattori di rischio cardiovascolare, come il livello pressorio. Essi ritengono, comunque, che ulteriori studi siano necessari per chiarire questo aspetto del problema.

Secondo gli autori, i risultati da loro ottenuti confermano che i valori di pressione che rientrano nella categoria "preipertensione", sono chiaramente associati con un significativo incremento di cardiovasculopatie e che l'effetto della preipertensione è particolarmente evidente negli individui di etnia nera, nei diabetici, in quelli con elevato BMI e con relativamente basso livello di LDL-colesterolo. Concludendo, sono necessari studi randomizzati al fine di valutare il potenziale beneficio di un trattamento dei soggetti che presentano valori di pressione fino a oggi ritenuti normali.

### Gastroenteriti acute e malattie infiammatorie intestinali



I più recenti studi clinici, epidemiologici e sperimentali hanno indotto a ritenere che nella patogenesi delle malattie infiammatorie intestinali (IBD, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "inflammatory bowel disease") abbia un ruolo importante l'inappropriata attivazione del sistema immunitario intestinale, dovuta al confluire di vari fattori genetici e ambientali, che dà luogo a un danneggiamento infiammatorio tissutale. In questo

contesto è stato ipotizzato che patogeni enterici possano dare l'avvio a un danno intestinale o alla sottoregolazione delle risposte immunitarie della mucosa intestinale e alla conseguente infiammazione cronica. Questa ipotesi ha trovato conferma nell'osservazione clinica di tipiche IBD che hanno fatto seguito a infezioni da *Salmonella*, *Shigella* e *Yersinia* a carattere epidemico.

Recentemente è stato condotto un ampio studio controllato per valutare la correlazione tra episodi di gastroenterite acuta e incidenza di IBD (**Rodriguez LAG, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2006; 130: 1588**). Sono stati

esaminati 43013 soggetti di età compresa tra 20 e 74 anni che hanno avuto un episodio di gastroenterite acuta e, per controllo, 50000 soggetti di età e sesso corrispondenti; entrambi questi gruppi sono stati seguiti per un periodo medio di 3,5 anni.

È stato osservato che l'incidenza complessiva di IBD nel gruppo con gastroenterite acuta è stata di 68,4 episodi per 100.000 persone per anno, contro 29,7 episodi per 100.000 persone per anno nel gruppo di controllo. L'incidenza di colite ulcerosa è stata di 40,6 episodi per 100.000 persone per anno, quella di malattia di Crohn di 25,3 episodi per 100.000 persone per anno. Nel gruppo di controllo, l'incidenza complessiva di IBD è stata di 29,7 episodi per 100.000 persone per anno, quella di colite ulcerosa di 18,5 episodi per 100.000 persone per anno e quella di malattia di Crohn di 8,3 episodi per 100.000 persone per anno. Analogamente a quanto segnalato in precedenza in altri studi, gli autori hanno rilevato che nella loro casistica l'incidenza di IBD è risultata più alta nell'Europa settentrionale che in quella meridionale. È stato anche rilevato che l'incidenza di IBD è stata più elevata durante il primo anno dopo l'episodio di gastroenterite acuta, con un rapporto di rischio (HR: "hazard ratio") prossimo a 4 a confronto con l'HR di circa 2 durante il periodo di studio. Inoltre, l'HR sia nella colite ulcerosa sia nella malattia di Crohn è risultato aumentato nel gruppo con gastroenterite acuta rispetto al gruppo di controllo. Secondo gli autori, ciò induce a ritenere che l'infezione gastrointestinale può dare l'avvio a un processo infiammatorio cronico e che altri fattori, ad esempio genetici e ambientali (come il tabacco), possono determinare il tipo di IBD che si sviluppa dopo la gastroenterite. A questo proposito vengono ricordati precedenti studi di altri autori che hanno confermato la significativa associazione della malattia di Crohn con l'abuso di tabacco, mentre la colite ulcerosa può, a volte, ma non significativamente, associarsi con una condizione di ex fumatore (**Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology and therapeutic implication. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 848**).

Gli autori hanno osservato che, nei pazienti con gastroenterite acuta e coprocoltura positiva, l'incidenza di IBD è stata particolarmente elevata nei soggetti con coltura positiva per *Campylobacter* e *Salmonella*; anche se il numero di questi pazienti è stato modesto, ciò indicherebbe che le IBD non sono esclusivamente correlate a specifiche specie batteriche intestinali, ma lo possono essere con varie specie microbiche, anche virali, e ciò anche quando la coprocoltura è negativa, perché è la presenza di una risposta infiammatoria acuta dell'intestino, piuttosto che l'azione di uno specifico patogeno, che può dare inizio a una IBD, in un individuo geneticamente predisposto.