

È RAGIONEVOLE L'ESECUZIONE DELLA CORONAROGRAFIA NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA CARDIACA INSPIEGATA?

P. Ciliberti, C. Rapezzi

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi
e Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna.

Molteplicità dei meccanismi fisiopatologici nello scompenso cardiaco “da cardiopatia ischemica”

Secondo la letteratura cardiologica contemporanea, la cardiopatia ischemica rappresenta la più frequente causa di insufficienza cardiaca nei Paesi occidentali. In una recente revisione dei principali trial clinici controllati, pubblicati nella letteratura di lingua inglese, la malattia coronarica risulta la “presunta causa” di scompenso cardiaco nel 50.3% dei casi ^{1,2}. Nonostante l'ampio uso, sia nella letteratura medica, sia nel linguaggio comune, il termine “scompenso da cardiopatia ischemica” è indubbiamente generico in quanto riferito a situazioni cliniche che al di là della comune eziologia, la malattia coronarica, vedono meccanismi fisiopatologici, storie naturali e prospettive terapeutiche profondamente diverse. Considerando una ipotetica popolazione di pazienti con scompenso cardiaco secondario alle sequele della malattia coronarica, sono identificabili almeno 6 profili fisiopatologici ²:

1. *cardiopatia dilatativa post infartuale con estesa cicatrice postinfartuale e rimodellamento dei segmenti residui*. È probabilmente la situazione più frequente, soprattutto fra i pazienti con scompenso grave. Il modello fisiopatologico, “dilatativo-ipocinetico”, è quello della cardiomiopatia dilatativa idiopatica;
2. *dilatazione ventricolare lieve o moderata e riduzione di grado lieve, per lo meno a riposo, della funzione sistolica del ventricolo sinistro*. Spesso coesiste ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare e diabete mellito. Il termine più frequentemente usato è quello di “scompenso da disfunzione diastolica”. Occorre però considerare che in alcuni casi le manifestazioni di dispnea che giustificano la diagnosi di scompenso sono provocate da episodi di ischemia miocardica acuta transitoria con o senza dolore anginoso e che spesso la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, normale o quasi normale a riposo,

- si riduce nettamente durante l'esercizio fisico;
3. *aneurisma post infartuale del ventricolo sinistro*, con gradi variabili di rimodellamento e disfunzione contrattile dei segmenti residui;
 4. *importante insufficienza mitralica*, secondaria a sua volta a rottura di muscoli papillari o corde tendinee, a prolasso ischemico, a retrazione ischemica (del lembo posteriore), a dilatazione ventricolare;
 5. *disfunzione ventricolare destra prevalente*, sequela di infarto massivo del ventricolo destro;
 6. *cardiomiopatia ischemica*.

Secondo le definizioni correnti ³⁻⁵, il termine identifica una malattia miocardica "che si presenta come una CMP dilatativa in cui la ridotta performance contrattile non è giustificabile dall'entità della coronaropatia o dal danno ischemico".

È evidente quindi come la CMP ischemica si caratterizzi almeno per due peculiarità:

- un modello fisiopatologico dilatativo-ipocinetico,
- la sproporzione in eccesso fra compromissione contrattile (marcata) ed estensione della coronaropatia o dell'area infartuale (limitate).

In senso stretto, pertanto, il termine non è applicabile a quelle situazioni in cui il ventricolo è sì dilatato ed ipocinetico globalmente, ma in cui il danno funzionale è perfettamente giustificato dall'esistenza di un'ampia cicatrice infartuale con rimodellamento delle restanti porzioni ventricolari. Nella "vera" CMP ischemica sono evidentemente operativi meccanismi fisiopatologici diversi; è ragionevole assumere che una combinazione, variabile da caso a caso, di ibernazione miocardica, stordimento, ischemia acuta, asinergia da cicatrice infartuale e rimodellamento, rappresenti il substrato fisiopatologico della riduzione di performance ventricolare. La combinazione può verificarsi sia nello spazio (zone dissinergiche adiacenti con differenti meccanismi alla base della dissinergia) sia nel tempo (successione cronologica di ischemia e stordimento o di ischemia e ibernazione nello stesso segmento miocardico).

La diagnosi differenziale fra "cardiomiopatia dilatativa ischemica" e "cardiomiopatia dilatativa": i possibili fattori confondenti

Non esistono dei reperti clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici che possano essere considerati patognomonici per la cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Un'analisi retrospettiva che ha confrontato i risultati della diagnosi clinica e strumentale non invasiva con quelli ottenuti dopo esame coronarografico ha mostrato un valore predittivo della diagnosi di cardiomiopatia dilatativa idiopatica del 66% (295 su 444 pz), posta sulla base delle metodiche non invasive ⁶.

Gli indicatori classici clinici ed elettrocardiografici di cardiopatia ischemica non si rivelano essere altamente affidabili e spesso risultano assenti. I pazienti con CMPD idiopatica tendono solitamente ad avere un'età più giovane, una minore prevalenza di fattori di rischio coronarico e una più lunga storia di scompenso cardiaco, senza però che queste differenze possano portare ad una diagnosi precisa ⁷.

Un'anamnesi positiva per dolore toracico, la presenza all'elettrocardio-

gramma di onde Q o di onde R a ridotto voltaggio sono più frequenti nei pazienti con pregresso infarto, ma possono manifestarsi anche nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Allo stesso modo gli episodi di dolore toracico e le alterazioni ischemiche dell'elettrocardiogramma, possono essere assenti nei pazienti con sottostante coronaropatia. Questa assenza di alta specificità dei reperti clinici e strumentali fa sì che non solo le due forme siano difficilmente distinguibili, ma che spesso la forme ischemiche possano simulare la presenza di una cardiomiopatia dilatativa idiopatica e viceversa, con quadri tanto indicativi quanto fuorvianti. Da un punto di vista elettrocardiografico, il marker sicuramente più noto e utilizzato di una possibile cardiopatia ischemica sottostante, è la presenza di chiari segni di pregressa necrosi. Bisogna però sottolineare che se da un lato questi sono sicuramente da ricercare, non sempre i segni elettrocardiografici di pregressa necrosi miocardica devono far sospettare l'eziologia ischemica della CMPD, rivelandosi quindi un possibile fattore confondente.

Va ricordato infatti come lo scompenso cardiaco in sé, indipendentemente dal tipo di cardiopatia sottostante, produce alterazioni elettrocardiografiche, che secondo Goldberger ⁸ sono riconducibili ad una specifica triade:

- bassi voltaggi del QRS (score periferico < 0.8 mV) nelle derivazioni periferiche;
- voltaggi del QRS elevati nelle derivazioni precordiali (Sokolow > 3.5 mV);
- scarsa progressione dell'onda R in V1-V4 (reperto compatibile con un pregresso infarto anteriore).

Anche la presenza di alterazioni del tratto ST marcate con sopra o sotto-livellamento nell'ambito di un quadro di scompenso cardiaco, subito evocative di un danno ischemico, soprattutto se diffuse, possono invece essere il marker di una miocardite acuta fulminante ⁹.

Nello stesso tempo, anche da un punto di vista ecocardiografico, un quadro con dilatazione e ipocinesia circoscritta può non sottendere una coronaropatia significativa. È questo per esempio il caso dell'aspetto a tipo necrosi dorso-laterale (anche elettrocardiografico con onde R elevate in V1 ed onde Q in V5 e V6) tipica dei pazienti con distrofinopatie tipo Duchenne o Becker ⁹. Oltre a questo, è da sottolineare come ad aumentare i fattori confondenti, in alcuni pazienti possano coesistere entrambe le patologie, soprattutto in pazienti con età > 55 anni e aumentato rischio cardiovascolare globale.

La diagnosi differenziale fra “cardiopatia dilatativa ischemica” e “cardiomiopatia dilatativa”: il ruolo dell'imaging non invasivo

Se l'ecocardiogramma rimane la metodica sicuramente di più largo utilizzo e maggiore disponibilità per una prima diagnosi “eziologica”, numerosi sono stati i tentativi di sfruttare altre metodiche non invasive per aumentare la capacità di discriminazione eziologica tra forme “ischemiche” e “primitive”.

Una migliore accuratezza diagnostica è stata ottenuta con lo studio della vitalità miocardica mediante eco-stress. L'uso dell'eco con infusione di Dobutamina ha dimostrato una sensibilità intorno all'80%, con una specificità che va dal 71 al 90% a seconda delle casistiche. In particolare lo studio della “long axis function” rispetto alla sola ricerca delle aree con anomalie di movimento parietale, si è dimostrato più efficace in termini di sensibilità e speci-

ficità, specialmente nei pazienti con blocco di branca sinistra¹⁰⁻¹².

Risultati peggiori sono stati ottenuti con la scintigrafia miocardica da stress con Talio-201, che ha dimostrato generalmente solo un modesto valore predittivo.

Possibili spiegazioni di questa scarsa accuratezza diagnostica sono verosimilmente una riduzione della capacità di vasodilatazione coronarica anche nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa "primitiva", così come la presenza anche in questi soggetti di aree di maggiore assottigliamento e fibrosi parietale⁷.

Esiti migliori sono stati ottenuti con nuove metodiche, come la risonanza magnetica con uso di mezzo di contrasto paramagnetico. Il "late enhancement" del gadolinio si è rivelato avere un ottimo potere predittivo di coronaropatia in diverse casistiche, con elevati valori di sensibilità e buoni valori di specificità¹³⁻¹⁵.

In passato, discreti risultati erano stati ottenuti con la tomografia assiale computerizzata a fascio di elettroni¹⁶ (che permetteva di rilevare la presenza di calcio a livello coronarico, reperto accurato di aterosclerosi), metodica però ormai abbandonata a causa della scarsa risoluzione spaziale.

Per quanto riguarda l'utilizzo delle TC multistrato di ultima generazione (pur in mancanza di casistiche nel setting specifico di diagnosi differenziale tra forme idiopatiche e primitive di cardiomiopatia dilatativa), i numerosi studi volti a valutare la capacità di identificazione di coronaropatia hanno dimostrato un'alta specificità della metodica (tra il 93 e il 98%), evidenziando quindi l'alto potere predittivo negativo dell'esame¹⁷.

La "coronaro TC" risulta quindi di sicura utilità clinica al fine di escludere una malattia coronarica. In caso di positività, la necessità di una precisa valutazione sull'entità della coronaropatia, e la possibilità di trattamento delle lesioni rendono ancora necessario lo studio angiografico.

La metodica presenta inoltre dei limiti intrinseci, come l'inapplicabilità nei pazienti con fibrillazione atriale o comunque con elevata frequenza cardiaca, i limiti di risoluzione in caso di estesa malattia calcifica coronarica, e l'incapacità, almeno per alcuni pazienti, di mantenere un'apnea prolungata.

La coronarografia rimane quindi la metodica di riferimento per la diagnosi di malattia coronarica nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa. In sua assenza, il livello di accuratezza delle metodiche non invasive è ancora sostanzialmente basso. Il loro utilizzo, se non in particolari situazioni specifiche a bassa probabilità di eziologia ischemica, rischia di costringere ad un più lungo iter con aumento della durata e dei costi del work-up diagnostico.

Perché pensare alla rivascolarizzazione miocardica nel paziente con scompenso cardiaco?

Già negli anni '70 e '80 i grandi trial prospettici randomizzati (CASS, Veterans e European Coronary Artery Surgery Study) avevano documentato come il by-pass aorto-coronarico fosse in grado di prolungare la sopravvivenza soprattutto nei pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro ridotta. Occorre peraltro considerare che i suddetti trial arruolavano pazienti con angina e/o documentazione di ischemia acuta reversibile mentre escludevano i casi con scompenso cardiaco e severa depressione della funzione contrattile (FE <35%)¹⁸. Per molto tempo tale situazione è stata considerata una controindicazione all'inter-

vento di by-pass, vista l'altissima mortalità operatoria.

Progressivamente, negli anni successivi, un numero crescente di centri chirurgici ha iniziato a riportare risultati gratificanti in gruppi selezionati di pazienti con frazione di eiezione particolarmente depressa, grazie soprattutto al miglioramento delle tecniche anestesiolgiche e di protezione miocardica, nonché all'accurata terapia farmacologica postoperatoria ¹⁹. Ciò nonostante, la severità dello scompenso continuava a condizionare fortemente i risultati. In una revisione di differenti casistiche chirurgiche, la mortalità operatoria era del 2% nei casi con scompenso lieve, per salire al 15% in quelli con scompenso severo ²⁰.

La vera "rivoluzione culturale" è avvenuta a partire dai primi anni '90 quando alcuni Centri hanno incominciato a selezionare i pazienti con scompenso e grave depressione contrattile del ventricolo sinistro, sulla base della presenza o meno di vitalità miocardica nelle zone dissinergiche del ventricolo, riportando risultati molto brillanti in termini sia di sopravvivenza, sia di miglioramento della funzione ventricolare ²¹⁻²⁶.

Negli ultimi anni l'interesse di ricercatori, clinici e cardiocirurghi, è ulteriormente cresciuto per il concorrere di una serie di circostanze:

- l'aumento di incidenza e di prevalenza dello scompenso cardiaco nel mondo occidentale;
- la cronica scarsità di organi da destinare al trapianto cardiaco a fronte di una domanda crescente;
- il perfezionamento delle tecniche cardiocirurghiche ed in particolare di protezione miocardica;
- il concetto (in piena evoluzione) di ibernazione miocardica.

Quest'ultimo si è rivelato il punto cruciale, fornendo la base razionale per ipotizzare che la rivascolarizzazione miocardica sia in grado di indurre un miglioramento stabile e clinicamente significativo della funzione ventricolare. Peraltro, nel paziente con scompenso cardiaco, la rivascolarizzazione miocardica può determinare un miglioramento della prognosi anche attraverso altri meccanismi eventualmente additivi, rispetto al recupero della funzione contrattile basale del ventricolo:

- il miglioramento della riserva contrattile;
- la prevenzione dell'ischemia acuta inducibile;
- la prevenzione di ulteriori eventi coronarici;
- la prevenzione del rimodellamento ventricolare postinfartuale;
- la prevenzione delle aritmie su base ischemica.

Che cos'è l'ibernazione miocardica?

Com'è noto, il concetto di miocardio ibernato è stato elaborato non nel contesto sperimentale ma in quello clinico. Originariamente coniato da Diamond et al ²⁷, il termine è stato diffuso da Rahimtoola ²⁸ a cui si devono le prime osservazioni cliniche relative ad un sottogruppo di pazienti i quali, affetti da disfunzione ventricolare sinistra da cardiopatia ischemica cronica, miglioravano sensibilmente la funzione contrattile basale del ventricolo sinistro, subito dopo un efficace intervento di rivascolarizzazione coronarica. Le prime definizioni di miocardio ibernato facevano riferimento ad una condizione di disfunzione contrattile segmentaria del ventricolo sinistro, dovuta ad ipoperfusione cronica, reversibile dopo un intervento in grado di ripristinare un'ade-

guata perfusione miocardica. Era implicita pertanto nel concetto di ibernazione la presenza di un flusso miocardico ridotto, che in qualche modo induce una proporzionale transitoria riduzione della performance contrattile (“matching” fra perfusione e contrazione). In realtà, tale definizione si è rivelata con il tempo piuttosto semplicistica ed è stata messa in discussione da una serie di osservazioni:

- gli studi che, pur nell’ambito di grosse difficoltà metodologiche, hanno cercato di valutare quantitativamente il flusso miocardico con la PET, non hanno riscontrato significative riduzioni del flusso basale nelle zone disfunzionanti, che mostrano una ripresa contrattile dopo rivascolarizzazione ^{29,30}. Viceversa, la “riserva di flusso”, cioè la capacità di aumentare acutamente la perfusione miocardica in risposta ad un aumento delle richieste metaboliche, risulta compromessa pressoché in tutti gli studi effettuati;
- il miocardio ibernato va incontro ad una serie di alterazioni istologiche che, complessivamente, ricordano quelle del miocardio neonatale e quindi sono in linea con l’ipotesi di una dedifferenziazione cellulare: deplezione dei filamenti contrattili, accumulo di glicogeno, disorganizzazione del reticolo sarcoplasmatico, vescicolazione del sarcolemma, assenza di tubuli T;
- la ripresa contrattile dopo rivascolarizzazione non è necessariamente immediata. In una consistente quota di pazienti il recupero funzionale è lento e graduale nell’arco dei 3-6 mesi successivi. In tali casi sono in genere particolarmente evidenti le alterazioni istologiche e ultrastrutturali, destinate eventualmente a regredire nel tempo.

Se il fenomeno dell’ibernazione non può essere semplicemente ricondotto ad una ipoperfusione miocardica, qual è il meccanismo iniziale che ne sta alla base, quali sono i meccanismi che mantengono nel tempo il miocardio ipocontrattile ma vitale?

Anche se una risposta precisa a tali quesiti tuttora manca, è altamente probabile che la cosiddetta “ibernazione miocardica” comprenda in realtà una componente di “stordimento miocardico” successivo a ripetuti episodi ischemici “silenti”, con effetto cumulativo nell’ambito di una situazione altamente dinamica.

Uno dei motivi della incompleta conoscenza dei meccanismi fisiopatologici dell’ibernazione, è stata e continua ad essere la mancanza di attendibili modelli sperimentali. Le osservazioni disponibili derivano da cardiomiociti isolati o da cuori di ratto o coniglio isolati e perfusi o da modelli di stenosi coronarica in cani o maiali. In ogni caso, i modelli riproducono una situazione di ibernazione di breve durata, piuttosto lontana dall’ibernazione cronica riscontrabile in clinica. Alcuni degli studi sperimentali più recenti attribuiscono un’elevata importanza al fatto che l’ibernazione è inducibile solo a patto che l’esperimento contempli un’iniziale breve fase di ischemia con totale assenza di flusso. Ciò in qualche modo fungerebbe da trigger per la comparsa di quello “stato protettivo” in grado di preservare la vitalità miocardica durante successivi periodi di ischemia prolungata ³¹.

Sotto il profilo biochimico, la maggior parte delle osservazioni concordano sul fatto che il contenuto cellulare di ATP e di fosfocreatina è normale o pressoché normale nella cellula “ibernata”, come pure la funzione mitocondriale (espressa dal rapporto ADP/ATP e PCr/ATP) e il consumo di ossigeno ²⁹. Sono invece considerate una sorta di marker biochimico dell’ibernazione le altera-

zioni dell'utilizzazione e del metabolismo del glucosio:

- aumento dell'uptake del glucosio;
- accumulo intracellulare di glicogeno;
- shifting dell'utilizzo dei substrati, dagli acidi grassi al glucosio.

La complessità dello scenario clinico e sperimentale e l'ignoranza degli intimi meccanismi patogenetici induce, allo stato attuale, ad una definizione molto empirica e pragmatica secondo cui il miocardio ibernato è sinonimo di disfunzione cronica del ventricolo nell'ambito di una malattia coronarica, che risponde positivamente alla stimolazione inotropica e che si rivela reversibile dopo rivascolarizzazione miocardica ^{29,30}.

La rivascolarizzazione è eventualmente in grado di migliorare la prognosi?

La risposta è tutt'altro che scontata. Se da un lato, infatti, la presenza di vitalità miocardica può rappresentare il presupposto per un miglioramento funzionale del ventricolo, dall'altro può costituire il substrato per episodi di ischemia miocardica acuta o di aritmie ipercinetiche ventricolari. Una risposta esauriente al quesito potrebbe scaturire solo da un adeguato studio prospettico randomizzato che, allo stato attuale, manca. Sono però disponibili alcuni studi che, pur nell'ambito di valutazioni retrospettive o comunque di gruppi non randomizzati, forniscono dati estremamente significativi.

Williams et al hanno studiato 108 pazienti con importante disfunzione ventricolare sinistra da cardiopatia ischemica, ricercando la vitalità miocardica e l'ischemia acuta reversibile mediante eco-dobutammina. Ad un follow-up medio di 16 mesi in corso di terapia farmacologica, la sopravvivenza dei casi senza documentazione di vitalità né di ischemia, risulta significativamente superiore rispetto agli altri. Non emerge alcuna differenza di storia naturale fra i pazienti con ischemia e quelli senza ischemia ma con vitalità ³².

Lee et al hanno valutato, ad un follow-up medio di 17 mesi, la prognosi di 129 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra cronica postinfartuale. La sopravvivenza risulta profondamente influenzata dalla presenza o meno di vitalità miocardica (valutata mediante PET) e dal tipo di trattamento, farmacologico o chirurgico. La mortalità cardiaca è massima nel sottogruppo con vitalità non sottoposto a rivascolarizzazione (14%), ha valori simili (13%) nei pazienti senza vitalità trattati in via farmacologica; mentre raggiunge valori particolarmente bassi (8%, con differenza statisticamente significativa) nel sottogruppo con vitalità trattato mediante rivascolarizzazione ³³.

Lo studio VIP ha considerato la storia naturale di 446 pazienti con cardiopatia ischemica cronica, frazione di eiezione <45% e "significativa" quota di vitalità miocardica dimostrata con miocardioscintigrafia al Tl201. Dopo un follow-up medio di 48 mesi, la sopravvivenza nel sottogruppo dei 228 pazienti rivascolarizzati è risultata del 91% a fronte di un analogo valore del 77% fra i casi trattati in via farmacologica (p<0.01) ³⁴.

Valutati nel loro insieme, i dati di questi studi non randomizzati sono in linea con l'ipotesi che la vitalità miocardica rappresenti di per sé un elemento prognostico negativo, a meno che alla sua documentazione non segua un intervento di rivascolarizzazione; in tal caso l'apparente penalizzazione sembra trasformarsi in un concreto vantaggio prognostico.

Quando cercare la vitalità miocardica?

Nel paziente con scompenso cardiaco grave, la ricerca della vitalità miocardica in funzione di una eventuale rivascolarizzazione miocardica, rappresenta un iter diagnostico impegnativo sotto il profilo del tempo, dei costi e dell'impegno culturale e tecnologico. È pertanto essenziale selezionare i pazienti.

Innanzitutto devono essere presenti condizioni generali permettenti l'ipotesi cardiocirurgica. Allo stato attuale delle conoscenze, infatti, l'unica ricaduta terapeutica connessa alla documentazione di ibernazione miocardica è l'eventuale rivascolarizzazione; mentre non sono ancora disponibili per un impiego clinico terapie mediche specifiche. Se il quadro clinico generale consente un'ipotesi di rivascolarizzazione, è giustificata l'attivazione dell'iter diagnostico discusso successivamente.

Può emergere, però, un quesito preliminare: esistono pazienti con un quadro clinico o con caratteristiche ecocardiografiche o angiografiche basali tali da rendere già a priori altamente improbabile l'esistenza di vitalità miocardica e quindi da escludere, ragionevolmente, il paziente dall'iter diagnostico?

Una precisa risposta al quesito non è disponibile. In letteratura è spesso riportato come un diametro diastolico ecocardiografico del Vsn superiore a 70 mm rappresenti un valore soglia al di là del quale un recupero di funzione globale postoperatoria diventa improbabile. Anche se il dato non deriva da studi sistematici, riflette comunque un'esperienza clinica diffusa, soprattutto se la dilatazione è frutto di un'estesa zona acinetica che interessa più di un distretto coronarico.

Come cercarla?

Il cardiologo ha attualmente a disposizione un numero elevato di possibilità per ricercare e documentare la vitalità miocardica in un territorio dissinergico ¹⁹.

L'eco-stress con dobutamina e le tecniche scintigrafiche costituiscono non solo le metodiche maggiormente utilizzate in clinica, ma anche le uniche in grado di fornire un consolidato contributo decisionale nel paziente con severa disfunzione contrattile. L'ecocontrastografia, la caratterizzazione tissutale mediante eco o RM, la RM con spettroscopia, rappresentano interessanti prospettive in corso di validazione clinica.

Una trattazione sistematica dei vantaggi e dei limiti di ciascuna metodica esula dagli scopi di questa rassegna, ma è disponibile in letteratura ¹⁹. Alcuni aspetti sono però rilevanti per l'argomento della rivascolarizzazione estrema:

- la decisione di sottoporre a rivascolarizzazione un paziente con scompenso cardiaco grave, presuppone la ragionevole aspettativa che l'intervento si traduca in un aumento della funzione contrattile globale. In caso contrario, i rischi dell'intervento non sarebbero quasi mai giustificati. È importante quindi che la metodica scelta per esplorare la vitalità non esponga al rischio di falsi positivi. In tal senso l'ecostress con dobutamina rappresenta la metodica a più alta specificità. La specificità è ancora più elevata quando la dobutamina induce una risposta bifasica (vitalità-ischemia) ^{35,36}. La maggiore specificità deriva dal fatto che l'eco dobutamina a basse dosi esplora in modo specifico la riserva contrattile. Tale informazione non è necessariamente implicita in quella relativa all'integrità della membrana cellulare, esplorata invece dalle

metodiche scintigrafiche. Un consistente numero di miociti può presentare alterazioni dell'apparato contrattile, pur in presenza di una membrana ancora sostanzialmente integra. In tal caso è ragionevole prevedere l'assenza di una ripresa contrattile, perlomeno temporaneamente, nonostante un'efficace rivascolarizzazione;

- in un contesto puramente clinico, il ricorso alla PET, metodica notoriamente costosa e disponibile solo in un limitatissimo numero di centri, è raramente giustificato e va riservato a casi realmente selezionati e problematici;
- nel valutare la funzione contrattile postoperatoria (e quindi nel giudicare sia la metodica, sia il paziente) occorre tener presente il decorso temporale di tale recupero, che può essere in alcuni casi lento e graduale (sino a 4-6 mesi);
- l'entità della disfunzione contrattile basale sembra condizionare l'accuratezza predittiva dei test di vitalità. Perlomeno per la PET, l'accuratezza predittiva positiva è massima nei casi con disfunzione moderata; mentre l'accuratezza negativa ha i suoi valori più elevati fra i pazienti con disfunzione severa ¹⁹;
- spesso è più produttivo interpretare i dati dell'ecostress o della scintigrafia alla luce dell'anatomia coronarografica. Può essere pertanto preferibile effettuare la coronarografia prima della ricerca della vitalità.

Quali risultati attendersi, a breve e a lungo termine, dalla rivascolarizzazione "estrema"?

Le informazioni disponibili per tentare una risposta al quesito provengono da studi che hanno accuratamente selezionato i pazienti da avviare alla rivascolarizzazione sulla base di criteri clinici, coronarografici, ecocardiografici e che hanno ricercato la vitalità miocardica con eco-stress e/o scintigrafia. Nessuna estrapolazione dei loro risultati è pertanto possibile, ad una realtà operativa diversa.

Sopravvivenza

Il lavoro di La Canna et al ²², già citato in precedenza, è un esempio tipico del delicato processo di selezione dei pazienti con scompenso da avviare alla rivascolarizzazione. Solo 33 dei 99 pazienti inizialmente valutati sono stati alla fine inclusi nello studio e avviati alla rivascolarizzazione. In questo selezionatissimo gruppo, non viene riportata mortalità operatoria.

Pagano et al ³⁷ riportano una mortalità operatoria del 5.7% in un gruppo di 35 pazienti; vanno inoltre considerati altri 3 decessi verificatisi nel follow-up a medio termine.

I dati di Louie et al sono probabilmente più significativi sotto il profilo clinico, in quanto si riferiscono all'intera esperienza del centro di Los Angeles (dove afferiscono pazienti con scompenso grave per valutare l'ipotesi del trapianto cardiaco) fra il 1984 e il 1990. In tale popolazione, la mortalità operatoria nei 22 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione, è pari al 18% e sale al 27% considerando il follow-up a tre anni ³⁸.

La quantità di miocardio vitale valutata preoperatoriamente, condiziona in modo stretto la sopravvivenza postoperatoria. Nel gruppo di 70 pazienti operati di by-pass, studiati da Pagley et al, un "indice di vitalità" superiore o inferiore a 0.67 consente di separare nettamente le curve di sopravvivenza sen-

za trapianto dei due sottogruppi di soggetti in tal modo identificati ($p=.019$)³⁹. Al contrario, negli stessi pazienti, la frazione di eiezione basale del ventricolo sinistro non consente alcuna stratificazione del rischio³⁹.

Sintomi

I lavori citati in precedenza riportano un miglioramento funzionale importante nella stragrande maggioranza dei pazienti trattati. Come per la probabilità di sopravvivenza, anche l'entità del miglioramento dei sintomi e della capacità ergometrica è proporzionale alla massa di miocardio ventricolare vitale efficacemente rivascolarizzato.

Funzione contrattile globale del ventricolo sinistro

Ancora una volta, il miglioramento della funzione globale è direttamente proporzionale alla quota di miocardio vitale rivascolarizzata. È documentabile addirittura una relazione lineare fra variazione postoperatoria della frazione di eiezione e quantità di miocardio vitale valutata alla scintigrafia (FDG SPECT)¹⁹. La relazione è ancora più evidente se si prende in considerazione la riserva contrattile, cioè la risposta funzionale postoperatoria all'esercizio fisico o alla dobutamina. Considerando invece la frazione di eiezione basale, la rivascolarizzazione tende a fornire i migliori risultati nei casi (adeguatamente selezionati) con i valori maggiormente depressi.

Fra le casistiche riportate in precedenza, la frazione di eiezione basale del ventricolo sinistro aumenta nel postoperatorio: dal 34% + 9% al 46.9% + 9% nello studio di La Canna et al²², dal 22% + 6% al 31% + 10% nel lavoro di Fath-Ordoubadi²⁶.

Come si è detto in precedenza, non sempre il recupero di contrattilità si verifica nell'immediato postoperatorio. In una consistente percentuale di casi si osserva un miglioramento graduale, oppure una latenza di alcuni mesi (sino a 4-6)²². È necessario infatti che le alterazioni strutturali miocellulari, frequentemente associate all'"ibernazione" e descritte in precedenza, vengano in qualche modo riparate.

"Cardiomiopatia dilatativa a coronarie indenni": un punto di partenza più che una diagnosi finale

L'approccio diagnostico nel paziente con quadro imaging (generalmente ecocardiografico) a tipo cardiomiopatia dilatativa (CMPD) sta cambiando negli ultimi anni. Tradizionalmente, una volta escluse valvulopatie, ipertensione arteriosa severa e cronica, cardiopatie congenite misconosciute o corrette, il principale "esercizio intellettuale" richiesto al cardiologo era quindi quello di escludere una sottostante forma ischemica, prima di poter etichettare in maniera pressoché definitiva come "cardiomiopatia dilatativa idiopatica" il quadro clinico in questione. Se è vero che anche oggi questa rimane un'assoluta necessità clinica, è vero anche che lo scenario è in parte cambiato. I continui progressi della biologia molecolare, le nuove proposte di terminologia e di classificazione delle cardiomiopatie, l'identificazione di "nuove" entità eziologiche stanno infatti facendo sì che la diagnosi di CMPD stia diventando non più il termine, ma il punto di partenza di un attento percorso diagnostico. La

recente classificazione proposta dalla Società Europea di Cardiologia, ad esempio, elenca più di 20 condizioni, genotipicamente determinate, aventi in comune un identico fenotipo di CMPD⁵. La sfida per il cardiologo clinico è quindi non solo l'identificazione dei pazienti con disfunzione miocardica secondaria a coronaropatia, ma anche l'utilizzazione delle conoscenze di biologia molecolare per identificare le singole forme eziologiche, al di là del comune fenotipo di CMPD.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Teerlink JR et al.* An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121:1852-53
- 2) *Alfieri O, Rapezzi C.* Cardiomiopatia dilatativa e insufficienza cardiaca. Chirurgia dello scompenso cardiaco: by-pass aortocoronarico "estremo". *Trattato di Cardiologia Vol 3:3559-67*
- 3) *Report of the WHO / ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies.* *Br Heart J* 1980; 44:672-673
- 4) *Report of the 1995 WHO / ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies.* *Circulation* 1996; 93:841-842
- 5) *Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2007
- 6) *Figulla HR, Kellermann AB, Stille-Siegener M, Heim A, Kreuzer H.* Significance of coronary angiography, left heart catheterization, and endomyocardial biopsy for the diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124:1251-7
- 7) *Metra M, Nodari S, Trussardi E, Vizzardi E, Cas LD.* Dilated cardiomyopathy: indication and role of invasive evaluation. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3:412-8
- 8) *Goldberger AL.* A specific ECG triad associated with congestive Heart failure 1982 *PACE* 5:593-599
- 9) *Rapezzi C, Labriola, Ferlito M, Aquilina A, Branzi A, Magnani B.* Una nuova metodica diagnostica in cardiologia: l'ECG. *La Cardiologia nella Pratica Clinica* 1999; 6:184-211
- 10) *Vigna C, Russo A, De Rito V, Perna GP, Testa M, Lombardo A, Lanna P, Langialonga T, Salvatori MP, Fanelli R, Loperfido F.* Regional wall motion analysis by dobutamine stress echocardiography to distinguish between ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996; 131:537-43
- 11) *Sharp SM, Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Kovacs R, Fineberg NS, Feigenbaum H.* Dobutamine stress echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with dilate cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:934-9
- 12) *Duncan AM, Francis DP, Gibson DG, Henein MY.* Differentiation of ischemic from nonischemic cardiomyopathy during dobutamine stress by left ventricular long-axis function: additional effect of left bundle-branch block. *Circulation* 2003; 108:1214-20
- 13) *Soriano CJ, Ridocci F, Estornell J, Jimenez J, Martinez V, De Velasco JA.* Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with heart failure and systolic dysfunction of uncertain etiology, using late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:743-8
- 14) *Casolo G, Minneci S, Manta R, Sulla A, Del Meglio J, Rega L, Gensini G.* Iden-

- tification of the ischemic etiology of heart failure by cardiovascular magnetic resonance imaging: diagnostic accuracy of late gadolinium enhancement. *Am Heart J* 2006; 151:101-8
- 15) *McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, Pennell DJ.* Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003; 108:54-9
 - 16) *Budoff MJ, Shavelle DM, Lamont DH, Kim HT, Akinwale P, Kennedy JM, Brundage BH.* Usefulness of electron beam computed tomography scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1173-8
 - 17) *Achenbach S.* Computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1919-28
 - 18) *Alderman EL, Fisher LD, Litwin P et al.* Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68:785-795
 - 19) *Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE.* Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117:103-14
 - 20) *Wechsel AS, Junod FL.* Coronary artery bypass grafting in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1989; 79(suppl I):92-96
 - 21) *DiCarli MF, Davidson M, Little R et al.* Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92:3436-44
 - 22) *La Canna G, Alfieri O, Giubbini R et al.* Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:617-636
 - 23) *Cigarroa CG, deFilippi CR, Brickner E et al.* Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993; 88:430-436
 - 24) *Vanovershelde J-LJ, Gerber BL, D'Hondt AM et al.* Preoperative selection of patients with severely impaired left ventricular function for coronary revascularization. *Circulation* 1995; 92(suppl II):II-37-II-44
 - 25) *Vanovershelde J-LJ, D'Hondt AM, Marwick T et al.* Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:432-442
 - 26) *Fath-Ordoubadi F, Pagano D, Marinho NV et al.* Coronary revascularization in the treatment of moderate and severe postischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1998; 82:26-31
 - 27) *Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL et al.* postextrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978; 95:204-209
 - 28) *Rahimtoola S.* The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117:211-221
 - 29) *Vanovershelde J-LJ, Wijins W, Borgers M et al.* Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 1997; 95:1961-71
 - 30) *Wijins W, Vatner SF, Camici PG.* Hibernating myocardium. *N Engl Med* 1998; 339:173-181
 - 31) *Ferrari R, Cargnoni A, Bernocchi P et al.* Metabolic adaptation during a sequence of no-flow and low-flow ischaemia: a possible trigger for hibernation. *Circulation* 1996; 94:2587-96
 - 32) *Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS et al.* Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:132-139
 - 33) *Lee KS, Marwick TH, Cook SA et al.* Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Re-

- lative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90:2687-94
- 34) *Marzullo P*. On behalf of the VIP study: Viability impact on prognosis (VIP): results in 622 patients (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:167A
 - 35) *Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE et al*. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angiography. *Circulation* 1995; 91:663-670
 - 36) *Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A et al*. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease. Implications of time course of recovery on diagnostic accuracy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1002-10
 - 37) *Pagano D, Townend JN, Littler WA et al*. Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:791-799
 - 38) *Louie HW, Lacks H, Milgalter E et al*. Ischemic cardiomyopathy. Criteria for coronary artery revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991; 84(suppl III):III-290-295
 - 39) *Pagley PR, Beller GA, Watson DD et al*. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997; 96:793-800