

"I found her nearly in a state of suffocation; her pulse extremely weak and irregular, her breath very short and laborious, her countenance sunk, her arms of a leaden color, clammy and cold. She could not lie down in bed and had neither strength nor appetite, but was extremely thirsty. Her stomach, legs and thighs were greatly swollen, her urine very small in quantity, not much more than a spoonful at a time and that very seldom."

William Whitering

Nonostante i costanti progressi nella comprensione della sua complessa fisiopatologia e del suo trattamento, lo scompenso cardiaco rimane una condizione clinica caratterizzata da elevata morbilità e morbidità. Nei soli Stati Uniti d'America più di cinque milioni di persone ne sono attualmente affette mentre le ospedalizzazioni annue sono più di un milione.

Definire correttamente lo scompenso cardiaco non è semplice.

È erroneo definirla una malattia, piuttosto rappresenta una vasta sindrome clinica caratterizzata da segni e sintomi quali dispnea, astenia, elevata pressione venosa giugulare, rantoli crepitanti e spesso edemi declivi, all'interno della quale possono convergere più o meno tardivamente tutte le cardiopatie note (congenite o acquisite) e molte pneumopatie.

La principale causa di Scompenso Cardiaco (circa tre quarti di tutti i casi) negli Stati Uniti d'America e in Europa Occidentale è la cardiopatia ischemica, seguita dalla cardiopatia ipertensiva e dalle valvulopatie. Eziologie meno comuni, ma non rare, comprendono le miocardiopatie (dilatativa, ipertrofica, restrittiva) e le cardiopatie congenite.

Proprio a causa della sua grande eterogeneità eziologica e del gran numero di alterazioni strutturali che possono coinvolgere il cuore molte sono le definizioni proposte.

Una delle più belle e complete è la seguente:

"Heart failure can be defined as an abnormality of cardiac structure or function leading to failure of the heart to deliver oxygen at a rate commensurate with the requirements of the metabolizing tissues, despite normal filling pressures or only at the expense of increased filling pressures"

"Lo Scompenso Cardiaco può essere definito come una anomalia strutturale e/o funzionale che conduce all'incapacità del cuore a trasportare l'ossigeno in quantità adeguata alle richieste metaboliche tessutali, nonostante adeguate pressioni di riempimento ventricolare o solo al prezzo di aumentate pressioni di riempimento ventricolare".

ESC Guidelines 2012

Risulta evidente che la chiave di volta di tutto il sistema non sia la riduzione della portata cardiaca, molto spesso normale o addirittura aumentata, quanto l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro, responsabile sia del quadro clinico che della progressione del danno miocardico.

Escludendo solo alcune particolari forme di scompenso cardiaco (come la cardiomiopatia ipertrofica con ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro, in cui la sottrazione di liquidi può risultare in un peggioramento del quadro clinico) il sovraccarico di volume può essere considerato l'unico elemento accomunante ed unificante la sua grande eterogeneità clinica.

La storia naturale della sindrome prevede periodici episodi di scompenso emodinamico caratterizzate da incremento delle pressioni di riempimento ventricolare con peggioramento di sintomi e segni. In questo frangente il sovraccarico di fluidi, legato ad un'attivazione neurormonale volta ad inseguire affannosamente il compenso emodinamico, rappresenta molto spesso il fulcro della progressione del danno cardiaco.

Per tale motivo una corretta valutazione dello stato idrico del paziente rappresenta un punto di partenza necessario e indispensabile per una corretta pianificazione prognostica e terapeutica.

LA CONGESTIONE

La fase acuta dello scompenso cardiaco può essere definita dalla comparsa di sintomi, de novo o come peggioramento di una condizione precedente, tali da richiedere un trattamento medico in urgenza, spesso in ambito ospedaliero.

The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) dimostra che, al momento del ricovero, l'89% dei pazienti con insufficienza cardiaca acuta presenta un quadro di congestione polmonare ed il 66% di pazienti, presenta segni e sintomi di congestione venosa sistemica.

I segni e i sintomi solitamente migliorano durante l'ospedalizzazione anche se la mortalità intra-ospedaliera rimane molto alta (oscillando tra il 5 ed il 15 %)

I dati attualmente disponibili suggeriscono che il motivo principale dell'ospedalizzazione è dovuto ai segni e sintomi della congestione (peggioramento della dispnea, comparsa di turgore delle giugulari, rantoli polmonari ed edemi declivi). I segni di bassa portata cardiaca possono essere presenti ma non sono la norma.

Sebbene la congestione sia il principale motivo di ospedalizzazione, molti pazienti vengono però dimessi senza significativa perdita di peso e con segni di scompenso cardiaco persistenti.

Ad una congestione clinicamente evidente, va contrapposto l'incremento delle pressioni di riempimento ventricolare in assenza di alcun segno clinico. Tale condizione è definita come "Congestione Emodinamica".

Questa condizione spesso precede la congestione clinica di giorni o addirittura settimane. Molti autori considerano, proprio per questo motivo, la congestione clinica nient'altro che la "punta dell'iceberg" del "derangement" emodinamico che anticipa la presentazione clinica.

Nello scompenso cardiaco cronico, anche una severa congestione emodinamica raramente provoca rantoli od è evidenziabile alla radiografia del torace. Questa tolleranza è dovuta allo sviluppo di diverse alterazioni fisiopatologiche che accorrono come meccanismi di compenso: l'aumento di spessore delle membrane alveolo-capillari, aumento del drenaggio linfatico polmonare e lo sviluppo di ipertensione polmonare.

La congestione emodinamica è responsabile della progressione dello Scompenso Cardiaco contribuendo alla attivazione neuro-ormonale, causando ischemia sub-endocardica (tramite aumento della pressione trans-murale cardiaca) e sviluppando o peggiorando una insufficienza valvolare funzionale tramite un effetto diretto sulla geometria ventricolare. La tendenza alla ritenzione di acqua e sodio rimane quindi una delle caratteristiche principali dello scompenso cardiaco.

Qualsiasi alterazione della struttura cardiaca responsabile di scompenso cardiaco si associa ad una riduzione assoluta o relativa della portata cardiaca.

Già per se, tale diminuzione conduce ad un declino della perfusione renale con conseguente vasocostrizione locale che viene controbilanciata, almeno inizialmente, da un aumento della frazione di filtrazione glomerulare.

La riduzione più o meno significativa dell'output cardiaco o il mantenimento dello stesso a scapito di aumentate pressioni di riempimento ventricolare, viene inoltre recepita da recettori disposti a livello ventricolare, atriale, dell'arco aortico, del seno carotideo e dell'apparato iuxta-glomerulare renale, con conseguente attivazione del sistema nervoso simpatico e dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (il sistema RAAS).

L'attivazione di questi sistemi condurrà alla ritenzione di liquidi dapprima, ed al sovraccarico di volume poi. Una volta raggiunto il sovraccarico di volume, la progressiva congestione venosa renale sarà responsabile di un aumento della pressione interstiziale con conseguente danno ipossico, incremento della pressione idrostatica all'interno della capsula di Bowmans, stimolazione dei sistemi neuro-ormonali e pro-infiammatori intra-renali, progressivo peggioramento dello stato di vasocostrizione renale, che contribuiranno alle alterazioni funzionali e strutturali del rene con riduzione della filtrazione glomerulare ed aumento dell'escrezione proteica.

Questo circolo vizioso tra cuore e rene, in definitiva, si manifesta con una riduzione della filtrazione glomerulare e con il progressivo deterioramento della funzione renale. I meccanismi che correlano lo sviluppo di insufficienza renale acuta o un peggioramento della funzione renale con lo scompenso cardiaco avanzato sono complessi e multifattoriali.

Proprio per questa eterogeneità, le sindromi cardiorenali sono state distinte in 5 sottogruppi a seconda del primum movens responsabile delle stesse.

Nella sindrome cardiorenale di tipo 1 (acute cardiorenal syndrome) è il rapido declino della funzione cardiaca ad essere responsabile del danno renale acuto.

Nella sindrome cardiorenale di tipo 3 (acute renocardiac syndrome) è il rapido declino della funzione renale a provocare un peggioramento della funzione cardiaca.

Il ruolo centrale che il sistema neuro-ormonale assume nel mantenimento dell'omeostasi fornisce quindi il nesso mancante tra le alterazioni emodinamiche e il bilancio idrico e salino all'interno della sindrome.

LA CLASSIFICAZIONE ESC:

SCOMPENSO CARDIACO A FRAZIONE D'EIEZIONE RIDOTTA E PRESERVATA

Lo Scompenso Cardiaco è stato tradizionalmente considerato come l'esito terminale di una ridotta funzione contrattile. Proprio per questo la frazione d'eiezione (definibile matematicamente volume tele diastolico meno volume tele sistolico diviso volume tele diastolico moltiplicato per 100) è stata largamente utilizzata non solo per definire la funzione sistolica, ma anche per valutare la prognosi e selezionare i pazienti per trial clinici ed interventi terapeutici; basti pensare al tradizionale cut-off del $< 35\%$ utilizzato per selezionare i pazienti per l'impianto di un resincronizzatore elettrico o di un defibrillatore.

La frazione d'eiezione non è però un indice della portata cardiaca in quanto alla cronica riduzione della frazione d'eiezione si associa, solitamente, un aumento del volume ventricolare che tende a compensare la riduzione della funzione contrattile. Lo stroke volume rimane costante perché il cuore proietta in avanti una percentuale minore di un volume maggiore. Solo la rapida caduta della frazione d'eiezione in acuto (come può avvenire durante una miocardite o in corso di infarto acuto del miocardio, condizioni in cui non è avvenuto un rimodellamento ventricolare) va considerata sinonimo di bassa portata cardiaca.

Negli ultimi decenni, la combinazione di interventi farmacologici evidence based (principalmente antagonisti neuro-ormonali) e l'utilizzo di device è risultata in un significativo miglioramento della prognosi solo nel gruppo di pazienti Scompenso Cardiaco con ridotta frazione d'eiezione (HFrEF – il gruppo a cui è stata prestata più attenzione).

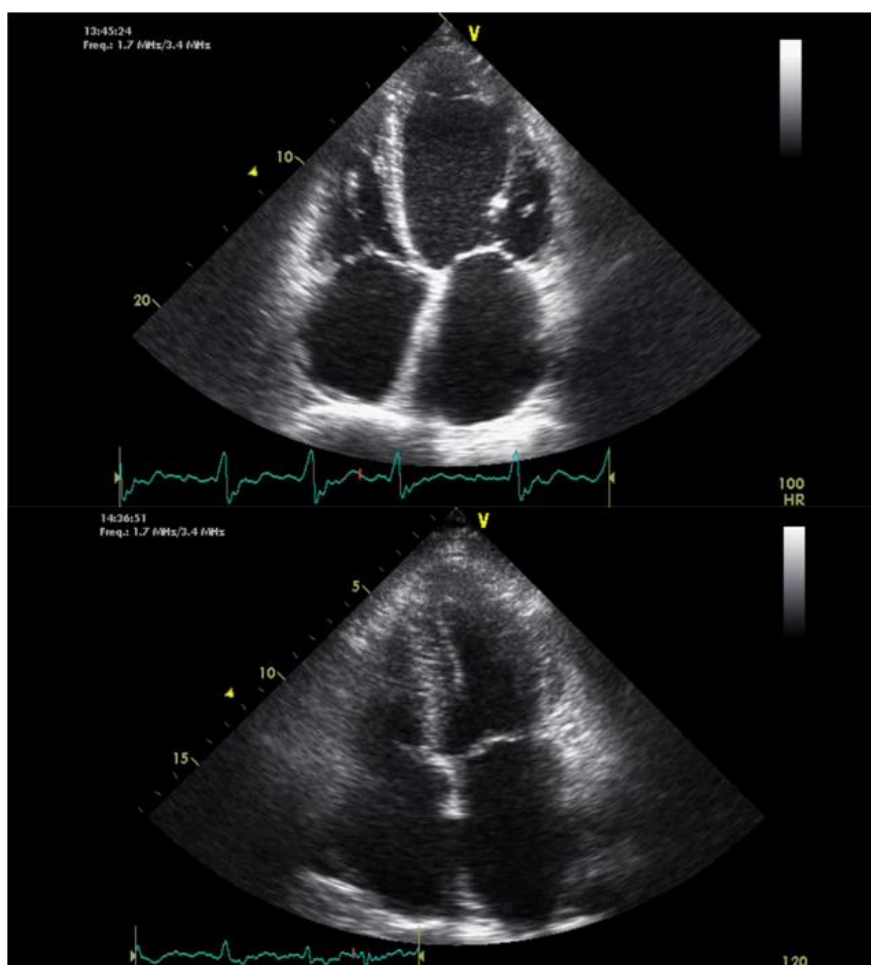
La maggior parte dei trial nello SC con ridotta frazione d'eiezione, cosiddetto SC sistolico, ha infatti arruolato pazienti con $EF < 35\%$ (misurata principalmente tramite ecocardiografia trans toracica) ed è per questo che la maggior parte delle evidenze scientifiche riguardano questa popolazione di pazienti.

La popolazione arruolata in questi trial però non riflette quella della pratica clinica che risulta classicamente più anziana, con maggiore numero di co-morbidità ed elevatissima mortalità annua (anche 30% in alcune serie).

Altri studi, più recenti, hanno arruolato pazienti con SC ed una frazione d'eiezione oscillante tra il 40 ed il 45% e nessuna altra anormalità cardiaca in grado di causare SC (come valvulopatie o patologie del pericardio). Per questi pazienti è stato coniato il termine di SC con frazione d'eiezione preservata (HFpEF). Pazienti con una EF oscillante tra il 35 ed il 50 % rappresentano una “zona grigia”. La diagnosi di HFpEF è più difficile rispetto alla diagnosi di HFrEF poiché è principalmente una diagnosi di esclusione (esclusione di anemia e di patologie respiratorie). Non è difficile inoltre classificare erroneamente pazienti con BPCO come HFpEF.

Il quadro morfologico del HFpEF è caratterizzato da un normale volume del ventricolo sinistro con significativo aumento degli spessori parietali e delle dimensioni dell'atrio sinistro. La maggior parte presenta evidenza ecocardiografica di disfunzione diastolica che è generalmente accettata come causa principale dello scompenso (da qui scompenso cardiaco diastolico).

È importante sottolineare che altri indici di funzione sistolica, più sensibili, possono mostrare anomalie nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione d'eiezione preservata o normale. Da qui l'esigenza di distinguere lo scompenso in frazione d'eiezione ridotta o preservata e non in scompenso cardiaco sistolico e diastolico.



In alto: Quadro ecocardiografico di cardiopatia ischemica cronica ad evoluzione dilatativa con severa riduzione della frazione d'eiezione (FE 17%).

In basso: Quadro ecocardiografico di cardiopatia ipertensiva complicata severa disfunzione diastolica (Pattern trans-mitralico di tipo restrittivo).

È importante notare come nonostante la diversa cardiopatia che ha coinvolto il ventricolo sinistro i due soggetti analoga compromissione della morfologia degli atri.

DIFFERENZE EZIOLOGICHE ED EPIDEMIOLOGICHE

Baseline characteristics, aetiologies, and treatment on discharge according to left ventricular ejection fraction			
Variables	EF ≥ 50% (n = 368)	EF < 50% (n = 294)	P-value
Demographic data and medical history			
Age, years	75.8 ± 10.0	71.0 ± 13.4	<0.001
Female gender, % (n)	53.0 (195)	38.0 (111)	<0.001
Smoking, % (n)	32.6 (120)	45.6 (134)	0.001
NYHA class III–IV, % (n)	95.4 (351)	95.2 (280)	0.93
Diabetes, % (n)	26.1 (96)	25.5 (75)	0.87
Hypertension, % (n)	73.6 (271)	48.0 (141)	<0.001
Stroke, % (n)	4.9 (18)	5.4 (16)	0.75
Peripheral artery disease, % (n)	11.4 (42)	19.4 (57)	0.004
Chronic MI, % (n)	9.2 (34)	17.3 (51)	0.002
COPD, % (n)	20.4 (75)	20.7 (61)	0.91
Cancer, % (n)	12.0 (44)	8.2 (24)	0.11
Aetiology			
Hypertensive heart disease, % (n)	53.0 (196)	10.0 (29)	<0.001
Ischaemic heart disease, % (n)	28.0 (103)	49.0 (144)	<0.001
Valvular disease, % (n)	13.0 (48)	7.8 (23)	0.03
Idiopathic dilated cardiomyopathy, % (n)	0.0 (0)	28.0 (82)	<0.001
Others and unknown, % (n)	5.7 (21)	5.2 (16)	0.53
Laboratory data			
Natraemia (mEq/L)	137.5 ± 4.5	137.1 ± 4.9	0.3
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	59.4 ± 23.8	59.9 ± 24.1	0.81
Haemoglobin (g/dL) ^a	13.1 ± 2.1	13.7 ± 1.9	<0.001

European Heart Journal (2008) 29, 339–347

Un vasto studio francese di Tribouilloy et al., che ha messo a confronto più di 700 pazienti con scompenso cardiaco suddividendoli in FE maggiore o minore del 50% con follow-up a 5 anni e completato nel 2008, ha mostrato delle sostanziali differenze epidemiologiche ed eziologiche tra i due gruppi.

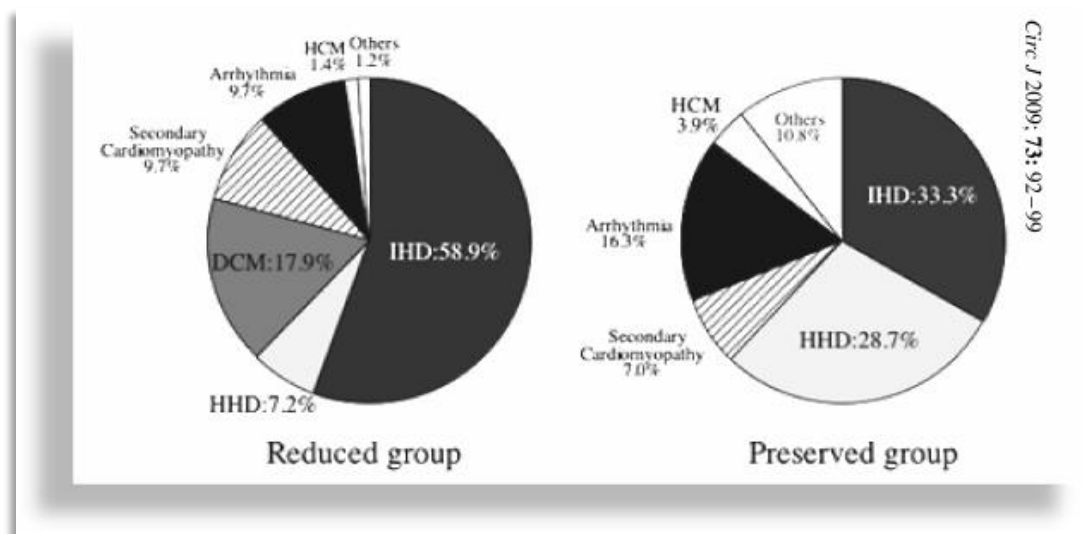
Innanzitutto il gruppo FE > 50% presentava una maggiore prevalenza di donne (53% vs 38%, P<0.0001) ed una età media superiore di circa 5 anni (75,8 vs 71, P<0.0001) rispetto al gruppo con FE < 50%. La cardiomiopatia dilatativa era responsabile dello scompenso cardiaco in circa il 28% dei pazienti con frazione d'eiezione inferiore al 50%. Nessun paziente nel gruppo con frazione d'eiezione superiore al 50% presentava cardiomiopatia dilatativa.

La cardiopatia ischemica, in accordo con letteratura precedente, era maggiormente presente nel gruppo con frazione d'eiezione minore del 50% (17.3% vs 9.2%). La prevalenza di diabete mellito e di BPCO era perfettamente sovrapponibile in entrambi i gruppi. Anche indici di laboratorio con importante peso prognostico come natremia e clearance della creatinina non presentavano differenze statisticamente significative. Solo i livelli di emoglobinemica risultavano lievemente ma significativamente ridotti (P<0.001) nel gruppo con frazione d'eiezione preservata rispetto al gruppo frazione d'eiezione ridotta (13,1 vs 13,7 gr/dl).

Anche studi su popolazione asiatica, come lo studio di Miyagishima et al del 2009 pubblicato su Circulation Japanese, hanno mostrato le medesime differenze ed analogie tra i due gruppi. La frequenza della cardiopatia ischemica era più alta nei pazienti con frazione d'eiezione ridotta (58,9% vs 33.3%, P<0.0001) mentre la

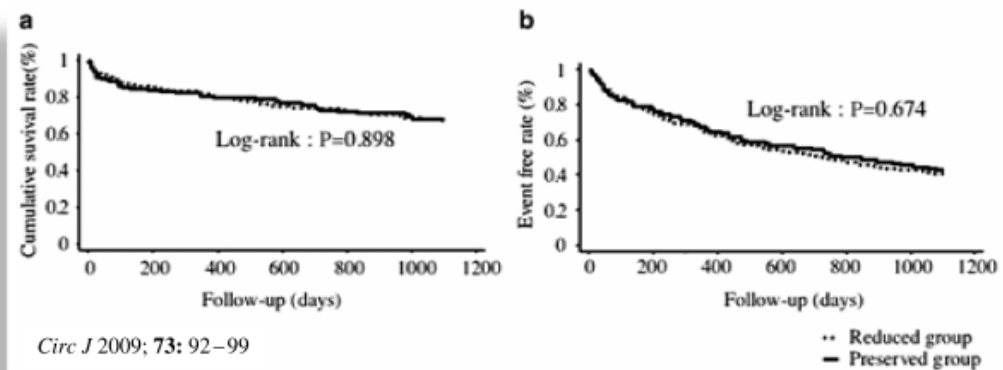
frequenza di cardiopatia ipertensiva era più alta nei pazienti con frazione d'eiezione preservata (28.9% vs 7.2 %, $P<0.0001$). Inoltre, come ovvio, nessun caso di cardiomiopatia dilatativa era presente nel gruppo con normale frazione d'eiezione; condizione che costituiva circa il 18% dei pazienti nell'altro gruppo. In entrambi i gruppi, l'ipertensione arteriosa fu la principale comorbidità osservata.

La frequenza di diabete mellito, di ipertensione, di iperlipidemia, di disfunzione renale (definita come $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) e la presenza di fibrillazione atriale non differiva tra i due gruppi. La presenza di tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare era significativamente più alta nei pazienti con ridotta frazione d'eiezione ($P=0,032$). I pazienti con scompenso cardiaco con frazione d'eiezione preservata presentavano inoltre anemia ($Hb < 12 \text{ gr/dl}$) in un numero significativamente maggiore di casi.



Sempre nello studio di Miyagishima et al, la severità dei sintomi dello scompenso cardiaco in accordo alla classificazione NYHA ed alla classificazione Killip al momento dell'ospedalizzazione non differiva tra i due gruppi. La pressione arteriosa era significativamente più alta nel gruppo HFpEF ($P<0,0001$) mentre la frequenza cardiaca era significativamente più alta nel gruppo HFrEF ($P=0,003$).

DIFFERENZE NELLA PROGNOSI



Nonostante il vasto e diffuso utilizzo di una classificazione dello scompenso cardiaco in base alla frazione d'eiezione ventricolare sinistra, nessuno studio sino ad ora ha mostrato una chiara e netta differenza nella prognosi (ospedalizzazione o mortalità) tra i due gruppi. Proprio per questo la rilevanza data in passato alla frazione d'eiezione del ventricolo sinistro come migliore indice per classificare la gravità dello scompenso cardiaco non può essere, oggi, più condivisa ed utilizzata per dettare la prognosi del paziente, al contrario di comorbidità come l'insufficienza renale e l'anemia.

Gli studi che mostrano una significativa riduzione della sopravvivenza dei pazienti con “disfunzione sistolica”, farmaci come i beta-bloccanti e lo spironolattone sono frequentemente e diffusamente utilizzati nel gruppo di controllo con frazione d'eiezione preservata, pur non essendoci dati in letteratura che abbiano dimostrato un miglioramento della prognosi a lungo termine negli ultimi.

In un recente studio di Miyagishima sull'outcome a lungo termine dei pazienti con scompenso cardiaco, l'analisi multivariata Cox non mostrò alcuna differenza negli outcome sulla base della frazione d'eiezione ($P=0,898$), ma una significativa correlazione con la presenza di insufficienza renale ed anemia. In questo studio la frequenza di utilizzo di beta bloccanti e spironolattone, era molto bassa nei pazienti con frazione d'eiezione preservata. Si potrebbe ipotizzare però che con un aumento della prevalenza di utilizzo di questi farmaci la prognosi potrebbe modificarsi.

Un altro recente studio, svolto da Owan et al negli Stati Uniti d'America, riportò che il 47% dei pazienti con SC acuto presentava una frazione d'eiezione preservata. La sopravvivenza era solo leggermente migliore rispetto alla controparte con ridotta frazione d'eiezione.

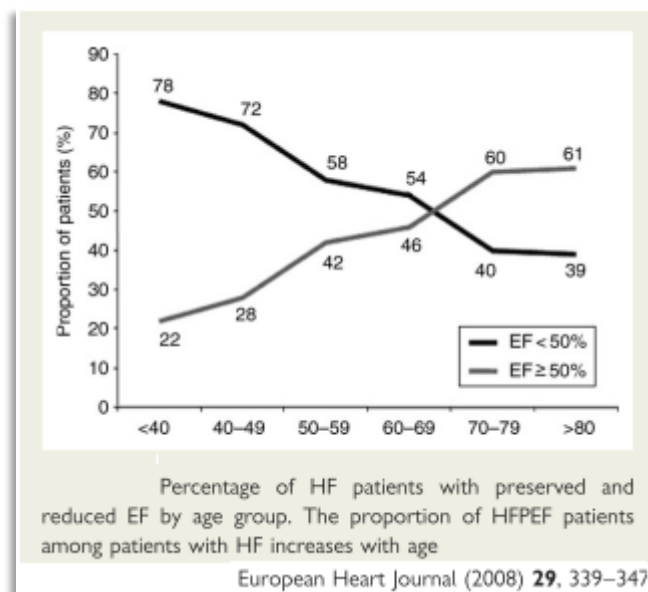
Il registro OPTIMIZE-HF, che coinvolge circa 41267 pazienti, riportò che il 51% dei pazienti aveva HFpEF. Gli outcome a 90 giorni di un subset di pazienti corrispondente al 10% del totale risultarono sostanzialmente simili tra i due gruppi HFrEF ed HFpEF.

È necessario però sottolineare che esiste un importante bias metodologico nel momento in cui si tenta di comparare i due gruppi di pazienti correlato ad una maggiore prevalenza di donne ed anziani nel gruppo HFpEF rispetto al gruppo HFrEF.

La meta-analisi MAGGIC (meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure), che coinvolgeva diverse network di studiosi di scompenso cardiaco, ha aggregato dati da 54 416 pazienti da 31 studi in cui il criterio di selezione non era la FE ed in cui erano riportati i dati degli outcome.

I risultati dimostrarono che i pazienti con HFpEF avevano un rischio di morte per ogni causa lievemente ridotto rispetto ai pazienti con HFrEF (hazard ratio 0.68). Questo dato può essere spiegato da un lato con un maggiore rischio di morte improvvisa nei pazienti HFrEF (ricordiamo che la presenza di FE<35% è indicazione all'impianto di ICD) e dall'altro con un possibile auto-perpetuarsi del danno miocardico sempre in questo gruppo di pazienti (cardiopatía ischemica silente, miocardite cronica, cardiomiopatia dilatativa idiopatica) responsabile del cosiddetto "Progressive Heart Failure".

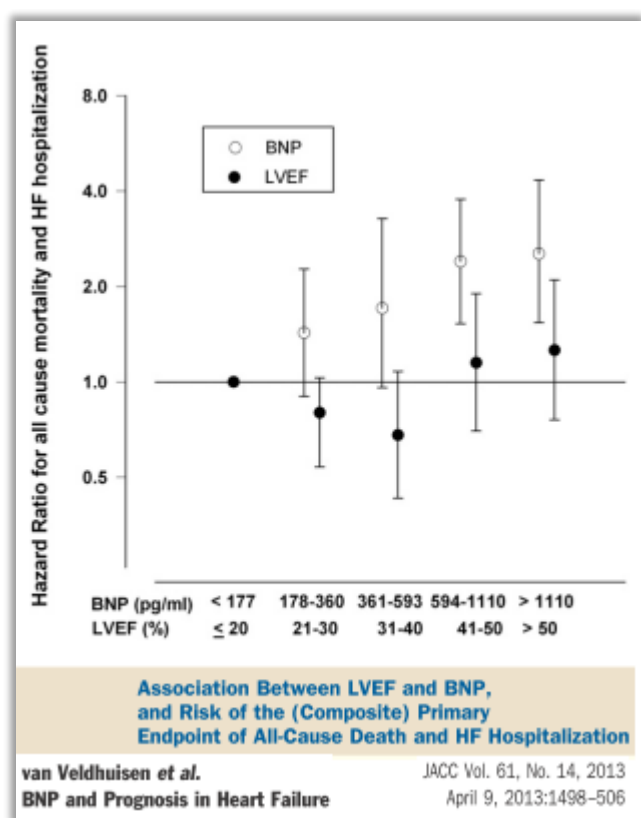
La morte improvvisa ed il "progressive HF" appaiono essere cause di morte non rara ma meno comuni nel gruppo HFpEF.



Lo studio di Tribouilloy et al pubblicato su European Heart Journal mostrò che l'outcome a 1, 3 e 5 anni dei pazienti con scompenso cardiaco con frazione d'eiezione era drammaticamente peggiore rispetto alla sopravvivenza attesa (sopravvivenza ad 1 anno 78 vs 94%, a 3 anni 58 vs 83%, a 5 anni 43 vs 72%), così come per i pazienti con ridotta frazione d'eiezione (sopravvivenza ad 1 anno 74 vs 95%, a 3 anni 57 vs 84%, a 5 anni 46 vs 74%).

Sebbene ad 1 e 3 anni, la sopravvivenza dei pazienti con EF preservata sia di poco migliore, la sopravvivenza a 5 anni era perfettamente sovrapponibile nei due gruppi.

Un recentissimo studio di van Veldhuisen (JACC 2013) sul ruolo prognostico della frazione d'eiezione e del BNP nello scompenso cardiaco mostrò che durante il follow-up di 18 mesi il raggiungimento dell'end-point primario (mortalità per tutte le cause ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco) nel 42% dei pazienti (mortalità per tutte le cause 28%). I pazienti (circa 600) furono suddivisi in 5 sottogruppi in base alla frazione d'eiezione. La frazione d'eiezione non era associata con l'outcome primario e non era presente nessuna differenza significativa tra i 5 sottogruppi. L'incidenza più alta di outcome primario (51%) era sorprendentemente presente nel gruppo con EF compresa tra 41 e 50 % e l'incidenza più bassa (33%) era presente nel gruppo con frazione d'eiezione compresa tra il 31 ed il 40%.



La frazione d'eiezione non era nemmeno associata con la mortalità per tutte le cause variando dal 22% dei pazienti con EF compresa tra 31-40% al 33% dei pazienti con EF compresa tra 41-50%.

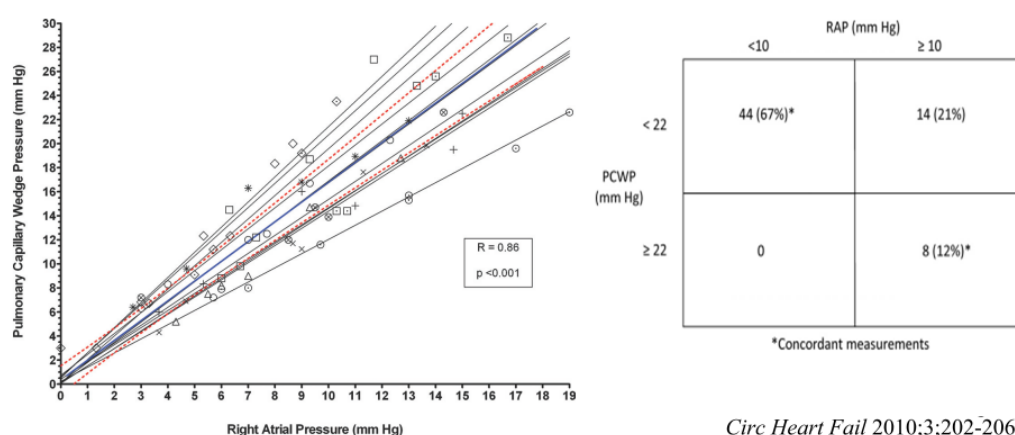
Il BNP era invece un forte predittore dell'outcome, sia nell'intera popolazione studiata, che nei due sottogruppi EF maggiore e minore del 40%.

Concludendo lo scompenso cardiaco è una sindrome gravata da elevata mortalità. Nonostante la vasta diffusione della classificazione in sistolico e diastolico o a frazione d'eiezione ridotta o preservata, questa risulta obsoleta e non più in grado di predire correttamente la prognosi di questi pazienti.

RELAZIONE TRA LE PRESSIONI DI RIEMPIMENTO VENTRICOLARE DESTRO E SINISTRO

Un recente studio di Drazner pubblicato su *Circulation: Heart Failure* ha valutato la correlazione lineare tra la pressione atriale destra (RAP) e la pressione d'incuneamento capillare polmonare (PCWP) in una corte di pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata.

Questo studio, eseguito tramite cateterismo cardiaco destro, ha mostrato, come si evince dalla figura) una significativa correlazione ($r = 0,86$ $P < 0.01$) tra la PCWP e la RAP che risultavano spesso concordanti (80 % dei casi). Inoltre le prove funzionali (Trendelemburg, infusione di soluzione salina, decubito seduto) mostrarono come le modifiche dinamiche della RAP rispecchiassero le modifiche della PCWP.



Studi precedenti (Drazner, Stevenson) eseguiti nel sottogruppo con frazione d'eiezione ridotta avevano già mostrato una stretta correlazione tra la pressione atriale destra e la pressione di incuneamento capillare polmonare sebbene il coefficiente di correlazione fosse lievemente inferiore ($r = 0.64$).

Nonostante le differenze tra i due gruppi nella morfologia del ventricolo sinistro la correlazione tra la RAP e la PCWP rimaneva molto alta. La quota di cateterismi con RAP discordante dalla PCWP era in tutti gli studi intorno al 21%.

Questi studi inoltre sottolineano che il monitoraggio della pressione atriale destra tramite valutazione del turgore delle giugulari o tramite ecografia della vena cava inferiore permette di aprire una finestra sulle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro.

Nonostante le similarità dei dati ottenuti da questi due studi, una importante differenza esiste. Nel gruppo con frazione d'eiezione preservata non erano presenti cateterismi cardiaci in cui basse pressioni atriali destre si associavano ad elevate pressioni di incuneamento, a differenza del gruppo frazione d'eiezione ridotta in cui questo quadro emodinamico era presente in circa il 15% degli esami eseguiti.

Il motivo di questa differenza non è noto e non è escludibile che sia da correlare alle minori dimensioni del campione con frazione d'eiezione preservata. Un'altra possibile spiegazione è legata al fatto che nonostante il raggiungimento del compenso emodinamico (testimoniato da basse pressioni di riempimento ventricolare destro) il ventricolo sinistro dilatato (tipico del sottogruppo con frazione d'eiezione ridotta) presenta obbligatoriamente, per un problema meramente fisico, elevate pressioni di riempimento.

Ci sono molteplici spiegazioni possibili per la stretta correlazione vigente tra le pressioni di riempimento ventricolare sinistre e destre.

Una è la trasmissione retrograda delle elevate pressioni di riempimento ventricolare attraverso la circolazione polmonare. Un'altra è l'interazione ventricolare in diastole, già descritta per i pazienti con ridotta frazione d'eiezione, e correlata alla limitata espansibilità del pericardio. L'aumento delle pressioni di riempimento in una delle due camere ventricolari sposterà il setto interventricolare a destra o a sinistra fino al raggiungimento di un equilibrio pressorio.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo dello studio è stato quello di valutare le modifiche nella morfologia e nella funzione cardiaca globale in corso di sovraccarico di volume tramite ecocardiografia bidimensionale, ecocardiografia Doppler tradizionale e Tissue Doppler e le differenze nei parametri ecocardiografici e nelle variabili antropometriche tra il gruppo a frazione d'eiezione preservata e ridotta. A tale scopo è stato utilizzato come stretto e severo criterio di inclusione la presenza, alla valutazione Doppler bidimensionale, di vena dilatata e con indice di collassabilità inferiore al 30%.

Sulla scorta di informazioni ottenute dalla prima analisi dei dati è stato inoltre ridistribuito il campione in base alle dimensioni dell'atrio destro. Al fine di valutare un possibile ruolo dell'obesità nell'adattamento cardiaco al sovraccarico di volume sono stati misurati sulle immagini TC o sui radiogrammi del torace il diametro della gabbia toracica, del torace ed il loro rapporto.

MATERIALI E METODI

Da Aprile 2012 fino a Marzo 2013 sono rivalutati circa 1000 ecocardiogrammi dal database digitale dell'ambulatorio di ecocardiografia del Dipartimento Biomedico del Policlinico Paolo Giaccone dell'Università di Palermo dal quale sono stati selezionati 131 pazienti.

Criteri di inclusione erano i seguenti:

- Presenza di vena cava inferiore dilatata e con ridotta modulazione respiratoria
- Presenza di cardiopatia strutturale o valvolare del ventricolo sinistro
- Presenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (pattern eco-Doppler indicativo di elevate pressioni di riempimento ventricolare sinistro)

Criteri di esclusione:

- Pattern diastolico eco-Doppler indicativo di normali pressioni di riempimento ventricolare sinistro
- Presenza di embolia polmonare
- Diagnosi pregressa di ipertensione polmonare primitiva
- Diagnosi pregressa di Patologia Reumatologica o di Patologia Polmonare Interstiziale

Gli esami sono stati eseguiti con un apparecchio ecocardiografico GE-Vivid 7 da 3 ecocardiografisti esperti con almeno 4 anni di esperienza. Ogni esame è stato eseguito da un singolo operatore ed i parametri misurati sono stati poi successivamente rivalutati da almeno uno degli altri due operatori. I parametri selezionati dal referto ecocardiografico standard sono stati :

- Per il ventricolo sinistro
 - Volume tele diastolico del ventricolo sinistro (LV EDV) misurato in ml
 - Massa ventricolare del ventricolo sinistro
 - Spessore di parete relativo (RWT)
 - Volume dell'atrio sinistro (LA vol) misurato in ml
 - Il rapporto E/e'
- Per il ventricolo destro
 - Area dell'atrio destro (RA area) misurato in cmq
 - Diametro basale del ventricolo destro (Basal RVd) misurato in cm
 - Il diametro della vena cava inferiore misurato in cm
 - Il TAPSE misurato in cm
 - Il tempo di accelerazione del flusso sanguigno all'apertura della valvola polmonare
 - La pressione arteriosa polmonare stimata

Massa Del Ventricolo Sinistro

Tutti gli algoritmi per la massa ventricolare sinistra, sia quelli che utilizzano l'M-Mode, il 2D o l'ecocardiografia 3D, sono basati sulla sottrazione del volume della cavità ventricolare dal volume racchiuso dall'epicardio del ventricolo sinistro al fine di ottenere il volume del muscolo cardiaco. Questo volume viene poi convertito in massa moltiplicandolo per la densità miocardica. La formula matematica raccomandata dalla Società Americana di Ecocardiografia a partire dalle dimensioni lineari, e che si basa sull'assunzione di una morfologia ellissoidale del ventricolo, è la seguente:

$$\text{LV mass} = 0.8 \times \{1.04[(\text{LVIDd} + \text{PWTd} + \text{SWTd})^3 - (\text{LVIDd})^3]\} + 0.6 \text{ g}$$

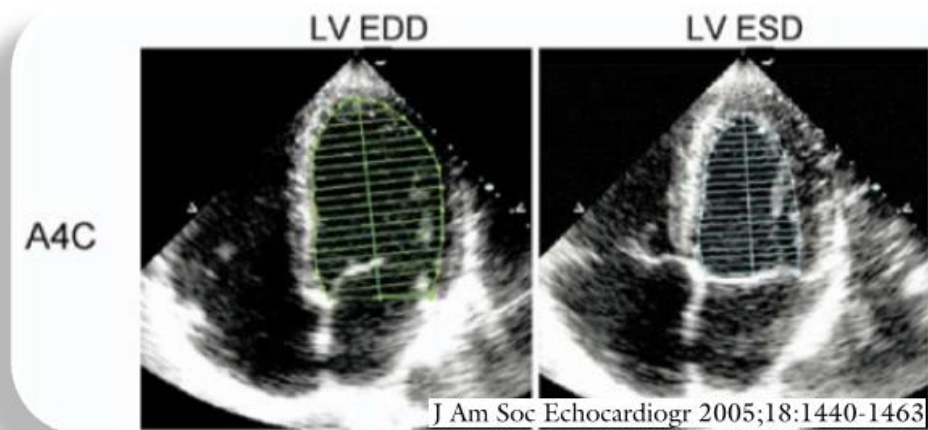
dove LVIDd è il diametro tele diastolico del ventricolo sinistro, PWTd è lo spessore tele diastolico della parete posteriore ed SWTd è lo spessore tele diastolico del setto interventricolare.

Spessore Di Parete Relativo (Relative Wall Thickness – RWT)

Il calcolo dello spessore di parete relativo tramite la formula $2 \text{ PWTd} / \text{LVIDd}$ permette la distinzione dell'aumento della massa ventricolare sinistra in concentrica (RWT > 0.42) od eccentrica (RWT < 0.42) e l'identificazione del rimodellamento concentrico (RWT > 0.42 senza aumento della massa ventricolare sinistra).

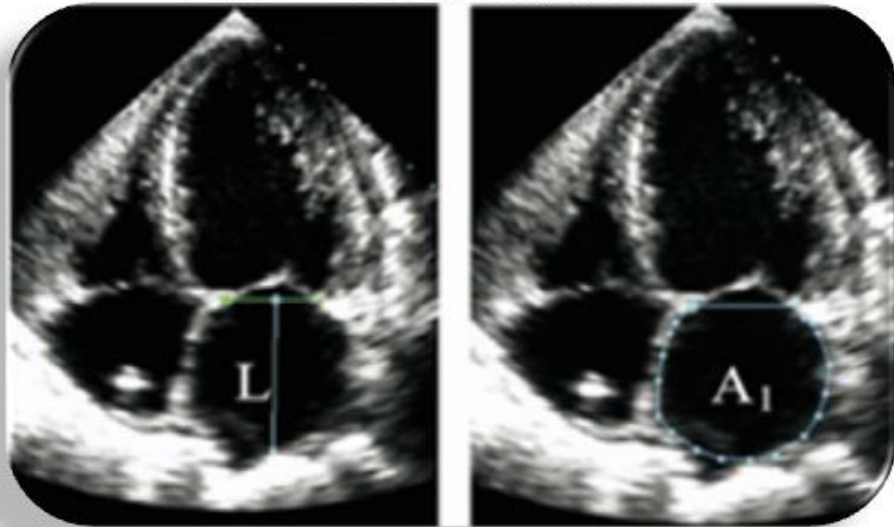
Volume Telediastolico Del Ventricolo Sinistro E Calcolo Della Frazione Di Eiezione

La metodica raccomandata dalla Società Americana di Ecocardiografia per il calcolo bidimensionale del volume ventricolare sinistro è il metodo biplano. Il principio sotto questa metodica è che il volume totale del ventricolo sinistro è calcolato come somma di dischi (solitamente 20) ricavati dalla suddivisione in porzioni più piccole della planimetria ventricolare sinistra. L'altezza dei dischi è calcolata come frazione (circa 1/20) dell'asse lungo del ventricolo sinistro (vedi figura).



Volume Atriale Sinistro (LA Volume)

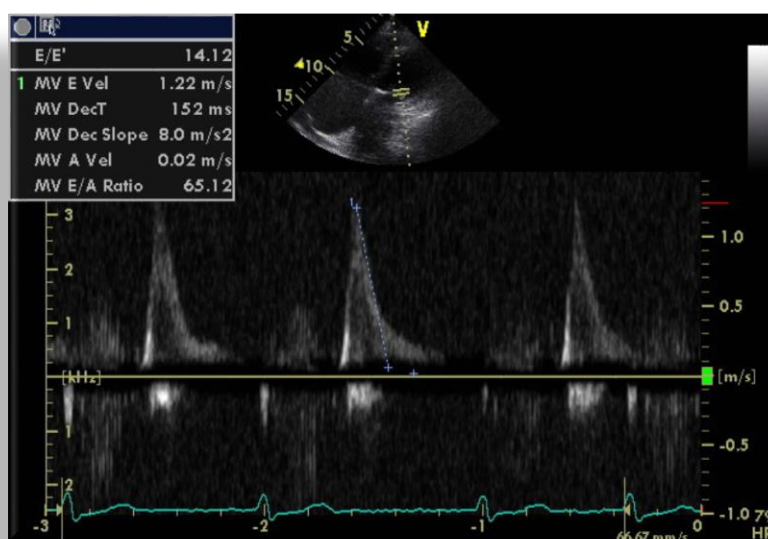
J Am Soc Echocardiogr 2005;18:1440-1463



Il volume viene comunemente calcolato attraverso la formula area-lunghezza dalla proiezione apicale 4 camere attraverso la formula:

$$\mathbf{LA\ Volume} = 8 (A_1)^2/3\pi (L)$$

Rapporto E/e'

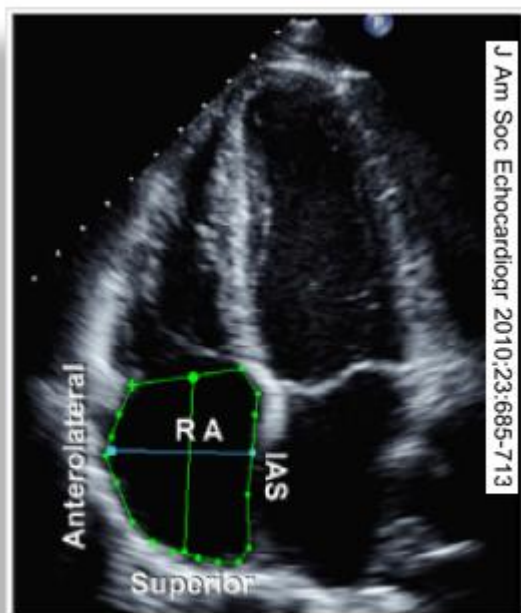


Le velocità di rilasciamento ventricolare proto diastolico misurate tramite Tissue Doppler a livello dell'annulus mitralico possono essere combinate con la velocità dell'onda E proto-diastolica del flusso trans mitralico, misurata tramite ecocardiografia Doppler tradizionale, per stimare le pressioni di riempimento ventricolare sinistro. È preferibile utilizzare la media tra le velocità ottenute dall'annulus mitralico settale e laterale. Un rapporto $E/e' < 8$ è associato a normali pressioni di riempimento ventricolare, un rapporto $E/e' > 15$ si associa a pressioni di riempimento aumentate.

Atrio Destro

L'atrio destro assiste il ventricolo destro nel riempimento agendo come un reservoir per il ritorno venoso sistemico quando la tricuspide si chiude, agendo come un condotto passivo in proto-diastole (all'apertura della tricuspide) ed agendo attivamente durante la sistole atriale.

Solo pochi studi hanno valutato il ruolo dell'atrio destro in condizioni patologiche.



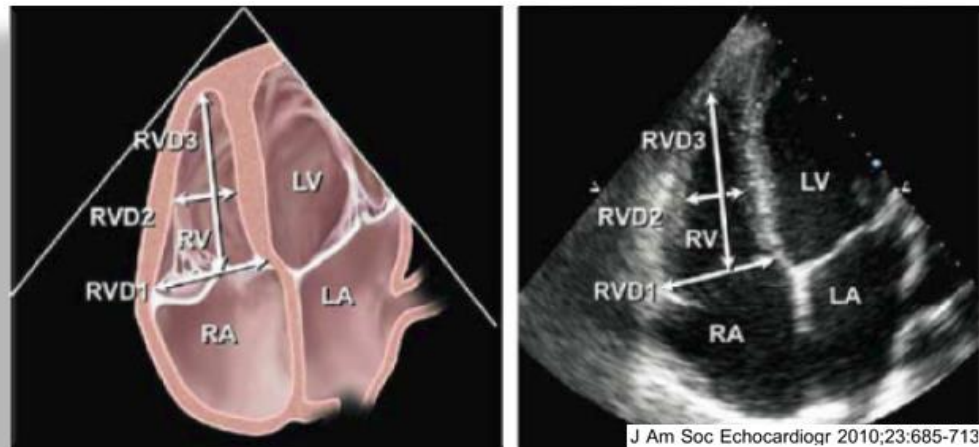
L'atrio destro fu descritto come predittore di mortalità o trapianto in uno studio di 25 pazienti con ipertensione polmonare idiopatica.

La principale finestra trans toracica per la visualizzazione dell'atrio destro è la proiezione apicale 4 camere. Da questa finestra l'area dell'atrio destro è misurata tramite planimetria. L'area dell'atrio destro è tracciata in tele sistole ventricolare (quando il volume atriale è massimo) escludendo l'area compresa tra i lembi tricuspidalici e l'annulus, seguendo l'endocardio atriale.

Il valore limite superiore è 18 cmq.

Dimensioni Lineari Del Ventricolo Destro

Il ventricolo destro si dilata in risposta al sovraccarico di volume e di pressione. Il diametro tele diastolico del ventricolo destro è stato identificato come predittore di mortalità in pazienti con patologia polmonare cronica. Utilizzando l'ecocardiografia 2D, le dimensioni del ventricolo destro possono essere ottenute tramite la finestra apicale in tele-diastole.



Il diametro basale del ventricolo destro è misurato, in proiezione 4 camere, a livello del terzo basale del ventricolo destro, questa porzione corrisponde in condizioni di normalità alla porzione più larga. Le dimensioni del ventricolo destro dovranno essere poi comparate con quelle del ventricolo sinistro. Il ventricolo destro potrà quindi essere giudicato dilatato nonostante il suo diametro sia ancora inferiore al limite superiore di 42 mm.

Stima Della Pressione Arteriosa Polmonare (PAPs)

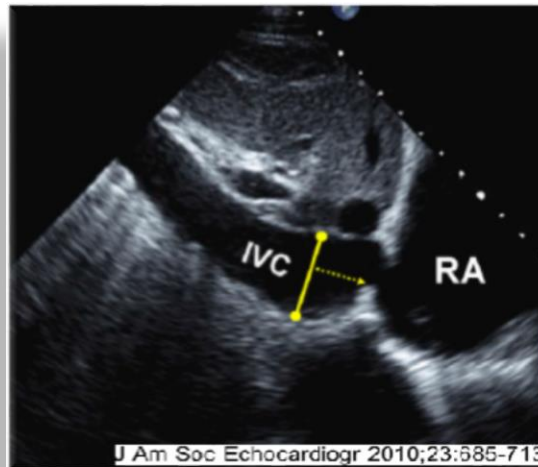
La pressione sistolica ventricolare destra può essere stimata attraverso la velocità del rigurgito tricuspidalico utilizzando l'equazione di Bernoulli semplificata ($dP=4V^2$), che permette di misurare il gradiente pressorio ventricolo-atrio destro. Sommando il valore ottenuto alla pressione atriale destra stimata tramite la valutazione delle escursioni respiratorie e del diametro della vena cava si otterrà la stima della pressione arteriosa polmonare. In assenza di ostruzioni all'efflusso ventricolare destro (ad es. stenosi della valvola polmonare) tale pressione corrisponde alla pressione sistolica in arteria polmonare. Poiché le misure delle velocità sono angolo dipendenti è importante utilizzare diverse proiezioni ecocardiografiche al fine di ottenere il valore più alto.

Il gradiente trans-tricuspidalico massimo normale è considerato 2,8-2,9 m/s o 35-36 mmHg. Tale metodica è stata supportata ed avvalorata da vari studi sin a partire dal 1984, sebbene studi più recenti abbiano riportato delle limitazioni. In particolare l'ecocardiografia sottostimerebbe il gradiente atrio destro-ventricolo destro e di conseguenza la PAPs.

Pressione Atriale Destra

La pressione atriale destra è comunemente stimata attraverso la valutazione dell'indice di collapsabilità e del diametro della vena cava inferiore (VCI). All'incrementare della pressione atriale destra la vena cava si dilata ed il collasso inspiratorio si riduce. Il combinare questi due parametri risulta in un buon posizionamento della pressione atriale destra all'interno di range limitati. I cut-off

tradizionali sono stati recentemente rivisitati dato che questi limiti operano bene nel stimare basse o alte pressioni di riempimento atriale destro e meno con valori intermedi.



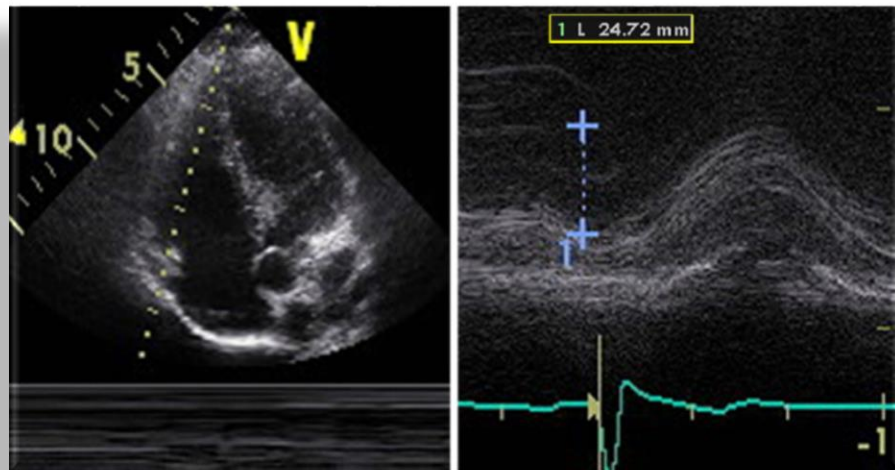
La proiezione sottocostale è la più indicata per la visualizzazione della vena cava inferiore attraverso il suo asse longitudinale. La misura della vena cava inferiore dovrebbe essere attuata a fine espirio, a circa 0,5-3 cm dall'ostio dell'atrio destro. Per valutare accuratamente la modulazione respiratoria della vena cava inferiore, le modifiche nel diametro andrebbero valutate anche durante il respiro normale e lo "sniff" (annusare), assicurandosi che le modifiche del diametro non corrispondano alla perdita del piano di clivaggio della vaso stesso.

Per semplicità ed uniformità è consigliabile riportare un valore specifico piuttosto che range di pressioni atriali. Un diametro della VCI inferiore a 21 mm associato ad un collapse index >50% suggerisce un pressione atriale di 3 mmHg (range 0-5 mmHg).

Un diametro della VCI > 21 mm con collapse index <50% suggerisce una pressione atriale elevata, circa 15 mmHg (range 10-20 mmHg).

Nei casi indeterminati, in cui la VCI non rispetta due profili è consigliabile utilizzare un valore intermedio di 8 mmHg (range 8-10 mmHg).

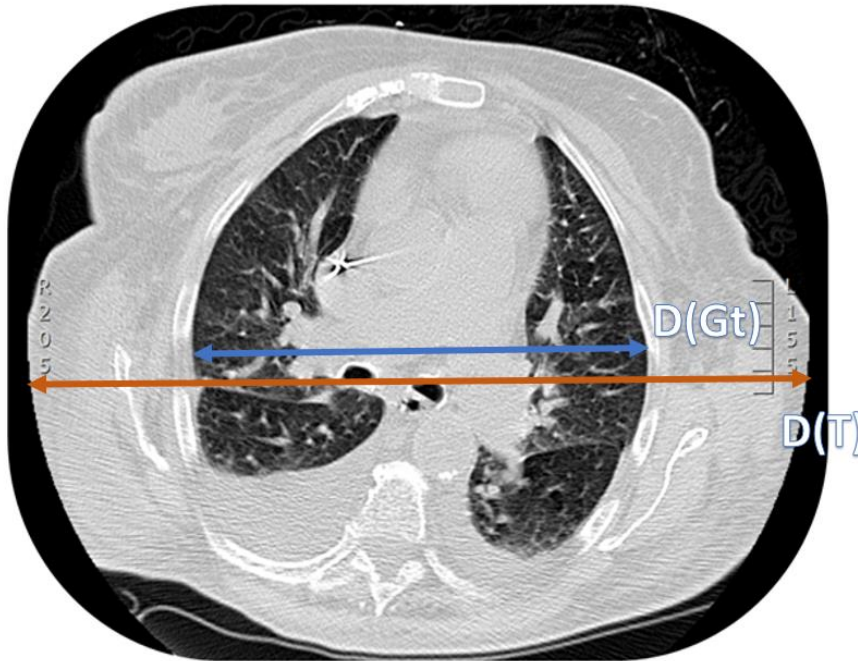
TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)



Il TAPSE è una metodica che misura l'escursione sistolica dell'annulus tricuspidalico lungo il piano longitudinale in proiezione apicale 4 camere. È un indice della funzione sistolica longitudinale del ventricolo destro. Più grande è l'escursione, maggiore la performance del ventricolo. Così come con altre metodiche regionali, si assume che il segmento esplorato sia rappresentativo della funzione di tutto il ventricolo, condizione che non è valida in svariate condizioni patologiche o dovunque vi siano anomalie della cinesi segmentaria ventricolare destra. Il TAPSE è solitamente acquisito posizionato il cursore M-mode sull'annulus tricuspidalico laterale.

Nello studio iniziale di Kaul et al, il TAPSE correlava strettamente con la scintigrafia miocardica con scarsa variabilità interosservatore. Un TAPSE inferiore a 17 mm possedeva un'alta specificità ma una scarsa sensibilità nel distinguere la normalità dalla malattia.

DIAMETRI TORACICI



Sono stati ottenuti i diametri del torace tramite una rivalutazione dei radiogrammi del torace o di eventuali TC del torace presenti nel database del paziente. Tutte le misure sono state ottenute a livello della carena tracheale. Sono stati misurati 2 diametri:

- Diametro trasverso della gabbia toracica - D(Gt), misurato a livello del margine esterno delle coste
- Diametro trasverso del torace – D(T), misurato a livello del piano cutaneo
- È stato inoltre misurato il rapporto $D(Gt)/D(T)$

ANALISI STATISTICA

I risultati sono stati espressi come valori medi $\pm$ deviazione standard.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante test di Student per dati appaiati.

Le differenze intra ed intergruppo sono state valutate mediante l'analisi della Varianza con successiva determinazione del Test di Newman Keuls post Hoch Test.

La correlazione tra i vari parametri analizzati è stata valutata mediante l'analisi della regressione lineare.

Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

I risultati ottenuti sono riassunti nelle seguenti tabelle e figure.

Parametro	SC con EF Preservata	SC con EF ridotta
Numero	78	53
Età	75 ± 9.8	73.6 ± 11.7
Maschi	31 %	51 %
Peso (Kg)	76.9 ± 17.54	76 ± 18
Altezza (cm)	162 ± 7	164 ± 7.4

Tabella n. 1 : Variabili Antropometriche

L'età media dei pazienti risultava leggermente superiore nel gruppo con frazione d'eiezione preservata. Il gruppo con frazione d'eiezione ridotta presentava una prevalenza di genere maschile nettamente superiore rispetto alla controparte (51% vs 31%) da correlare alla maggiore prevalenza di cardiopatia ischemica. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i parametri peso ed altezza (Tab. 1).

In accordo con la letteratura sin'ora presentata non esistevano differenze statisticamente significative nella prevalenza di diabete e di insufficienza renale cronica. Come ci si aspettava, il gruppo con frazione d'eiezione ridotta presentava una prevalenza maggiore di cardiopatia ischemica (51% vs 35%). Il gruppo con frazione d'eiezione preservata presentava una percentuale maggiore di pazienti con fibrillazione atriale cronica (Tab. 2).

Parametro	SC con EF preservata	SC con EF ridotta
Diabete	46 %	51 %
CPT Ischemica	36 %	51 %
BPCO	45 %	20 %
IRC	37 %	40 %
FAC	47 %	35 %

Tabella 2: Comorbidità

Parametro	SC con EF Preservata	SC con EF ridotta	P
LV EDV (ml)	86.8 ± 26.17	160.9 ± 55.9	<0,0001
EF (%)	60.2 ± 5.42	32.8 ± 9.8	<0,0001
Massa VS (g)	183 ± 70.13	249 ± 78	<0,0001
RWT	0.51 ± 0.098	0.39 ± 0.11	<0,0001
E/e'	15 ± 5.26	17 ± 5.47	P=0.35
LA vol (ml)	101.56 ± 49	113.13 ± 37.6	P=0.04
RA area (cmq)	24.6 ± 8.8	23.9 ± 6.8	P=0.57
Basal RVd (cm)	3,8 ± 0.75	3.9 ± 0.76	P=0.44
IVC (mm)	23.9 ± 5.7	22.7 ± 3.6	P=0.11
TAPSE (cm)	1.79 ± 0.388	1.67 ± 0.47	P=0.56
PV Acc T (ms)	86 ± 21.51	80 ± 15	P=0.36
ePAPs (mmHg)	51 ± 9.5	50.5 ± 8.5	P=0.24

Parametri Ecocardiografici:

LV EDV: volume telediastolico del ventricolo sinistro

LA vol: volume atrio sinistro.

Basal RVd: diametro basale del ventricolo destro

PV Acc T: tempo di accelerazione in arteria polmonare

RWT: relative wall thickness

RA area: area planimetrica atrio destro

ePAPS: pressione in arteria polmonare stimata

IVC: vena cava inferiore

Tabella 3

Tabella 3: Parametri Ecocardiografici

I due gruppi di pazienti (Tab. 3) presentano sostanziali differenze morfologiche a carico del ventricolo sinistro. Il gruppo con frazione d'eiezione preservata presentava un ventricolo con normale volume tele diastolico, con severo rimodellamento concentrico (RWT 0,51) e normale funzione sistolica (EF 60%). Il gruppo di pazienti con frazione d'eiezione ridotta presentava un ventricolo sinistro dilatato (LVEDV 160 ml) con frazione d'eiezione severamente ridotta (EF 32%).

Le differenze nella morfologia e nella funzione del ventricolo sinistro ($P < 0,0001$), non sono state evidenziate differenze statisticamente significative a carico delle altre 4 camere cardiache esplorate. In particolare il volume dell'atrio sinistro, il diametro del ventricolo destro, l'area dell'atrio destro ed il diametro della vena cava inferiore sono risultati perfettamente sovrapponibili tra i due gruppi come di evince dalla Tabella 3.

Nessuna differenza significativa inoltre nel TAPSE.

Il rapporto E/e', il tempo di accelerazione in arteria polmonare e la PAPs stimata non presentava differenze statisticamente significative.

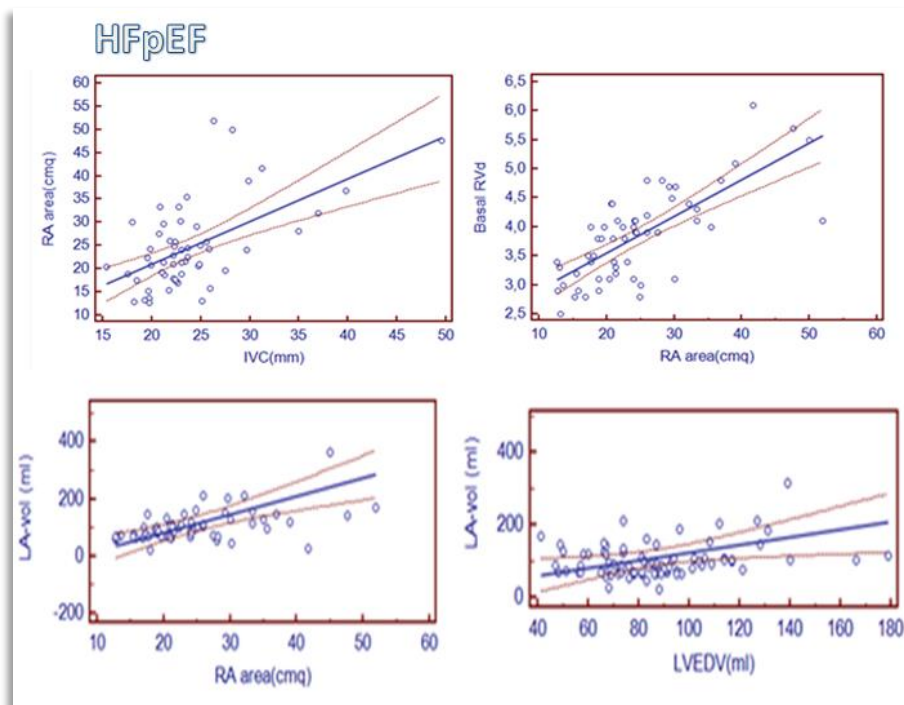


Fig. 1. Scatter Plot: Regressione Lineare tra le variabili ecocardiografiche nel gruppo di pazienti con frazione d'eiezione preservata

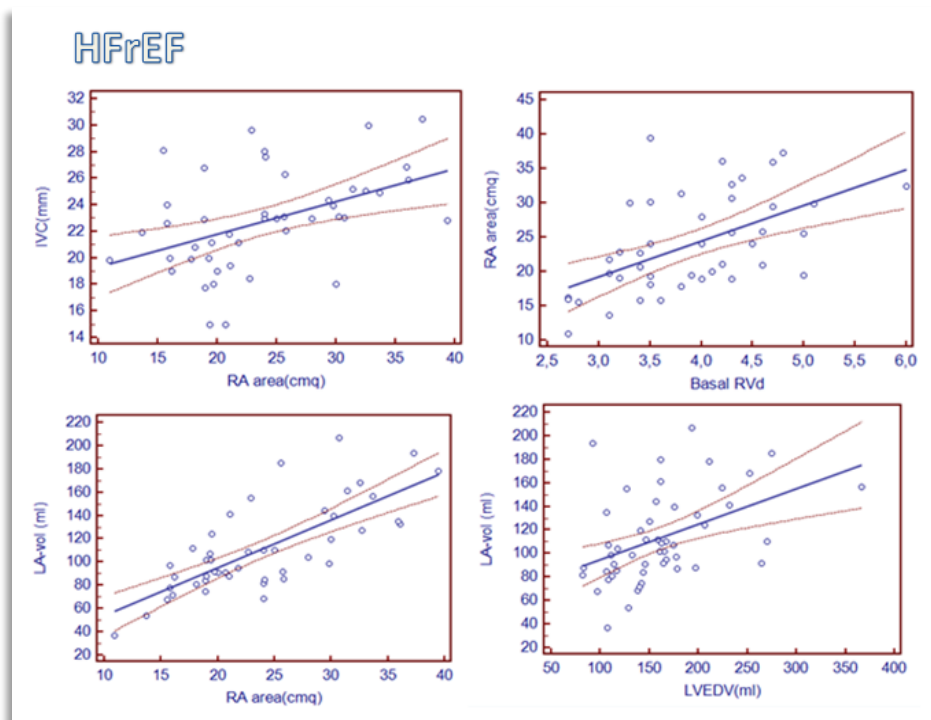


Fig. 2. Scatter Plot: Regressione Lineare tra le variabili ecocardiografiche nel gruppo di pazienti con frazione d'eiezione ridotta

Tab. 4 : Coefficienti di Correlazione tra nel variabili ecocardiografiche esaminate nel gruppo SC con Frazione d'Eiezione Preservata e nel gruppo SC con Frazione d'Eiezione Ridotta

	SC con EF Preservata		SC con EF Ridotta	
	Coefficiente r	P	Coefficiente r	P
RA – IVC	0.5853	<0.0001	0.4563	0.0016
RA - Basal RVd	0.74	<0.0001	0.5451	0.0002
RA – TAPSE	-0,34	0.0087	-0,32	0.027
RA area -LA vol	0.49	<0.0001	0.75	<0.0001
Basal Rv – IVC	0.58	<0.0001	0.3011	0.049
TAPSE – Basal RVd	-0.26	0.05	-0.32	0.03
ePAPs – TAPSE	-0.03	0.79	-0.11	0.46
ePAPs – RA	0.26	0.029	0.13	0.39
LA vol –EF	-0.14	0.20	-0.18	0.19
LA vol - E/e'	0.053	0.69	0.29	0.05
LA vol – LVEDV	0.26	0.017	0.45	0.0009
E/e' – PAPs	0.01	0.8	0.11	0.49
E/e' - RA	0.2	0.09	0.29	0.08

Parametri Ecocardiografici:

LV EDV: volume telediastolico del ventricolo sinistro

LA vol: volume atrio sinistro.

Basal RVd: diametro basale del ventricolo destro

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

IVC: vena cava inferiore

RA area: area planimetrica atrio destro

ePAPs: pressione in arteria polmonare stimata

EF: frazione d'eiezione

Tabella 4

Sono state inoltre riscontrate, in entrambi i gruppi, delle correlazioni statisticamente significative tra le dimensioni dell'atrio destro e le strutture limitrofe: atrio sinistro, ventricolo destro e vena cava inferiore. All'aumentare delle dimensioni dell'atrio destro queste strutture crescevano di dimensioni in modo direttamente proporzionale. Inoltre l'atrio destro presentava una correlazione statisticamente significativa con il TAPSE, superiore rispetto alla correlazione vigente tra TAPSE e Basal RVd (Fig. 1-2, Tabella 4), risultava quindi il migliore predittore di disfunzione sistolica del ventricolo destro.

Il rapporto E/e', attualmente molto utilizzato per la stima non invasiva della pressione di incuneamento capillare polmonare, non presentava correlazione con la ePAPs e con l'area dell'atrio destro. Presentava invece debole correlazione con il volume atriale sinistro (P=0,05) solo nel gruppo con ridotta frazione d'eiezione.

Sulla scorta di questo il campione originale è stato nuovamente suddiviso in due sottogruppi, non in base alla frazione d'eiezione, ma in base alle dimensioni dell'atrio destro. Il cut-off scelto è stato > o < di 24 cmq. Tale parametro corrisponde all'area media dell'atrio destro dell'intero campione. Il gruppo con atrio destro maggiore di 24 cmq è stato rinominato scompenso cardiaco con tricuspidalizzazione.

PARAMETRO	Senza Tricuspidalizzazione	Con Tricuspidalizzazione	P
Pazienti	70	61	
Età	74.9 ± 10	74 ± 10	NS
Peso (Kg)	73 ± 13,9	81 ± 20	0.017
Altezza (cm)	162 ± 6.8	162 ± 8.38	NS
Donne	66 %	56%	

Tab. 5. Variabili Antropometriche nei Gruppi SC senza Tricuspidalizzazione e SC con Tricuspidalizzazione

Innanzitutto nessuna differenza significativa nell'età, nel sesso e nell'altezza dei pazienti. Il peso dei pazienti con tricuspidalizzazione era però superiore di circa 8 kg (Tab. 5).

PARAMETRO	Senza Tricuspidalizzazione	Con Tricuspidalizzazione	P
LV EDV (ml)	112 ± 43	120 ± 58	0.22
EF %	50 ± 14	48 ± 16	0.34
E/e'	15.9 ± 5	16 ± 6.11	0.67
RWT	0.44 ± 0.11	0.47 ± 0.13	0.31
Atrio Sinistro (ml)	89,6 ± 27	136 ± 48	<0.001
Atrio Destro (cmq)	18.4 ± 2.9	30 ± 7.17	<0.0001
Basal RVd (cm)	3.5 ± 0.5	4.3 ± 0.7	<0.0001
TAPSE (cm)	1.86 ± 0.46	1.6 ± 0.37	0.02
ePAPs (mmHg)	48 ± 7	52 ± 8	0.02
Tr Regurg (1/5)	++	+++	
IVC (mm)	21.34 ± 3.1	25.33 ± 5.5	<0.0001

Tab. 6. Variabili Ecocardiografiche

Per quanto riguarda i parametri ecocardiografici erano presenti sia estreme analogie che estreme differenze tra i due gruppi (Tab. 6).

Nessuna differenza nella morfologia del ventricolo sinistro (medesimo volume tele-diastolico, medesima frazione d'eiezione e stesso spessore di parete relativo).

Così come era stato ipotizzato le differenze a carico del volume atriale sinistro, del diametro basale del ventricolo destro e della vena cava inferiore erano sostanziali come si evince dalla tabella 6.

La pressione polmonare stimata era significativamente superiore ed il TAPSE significativamente inferiore nel gruppo con tricuspidalizzazione della disfunzione ventricolare sinistra. Quest'ultimo inoltre presentava un grado superiore di insufficienza tricuspidale. Il gruppo con tricuspidalizzazione presentava un quadro

emodinamico più severo rispetto alla controparte senza severa dilatazione dell'atrio destro.

Sono state confrontate a questo punto 5 parametri di laboratorio con importante valore prognostico nei 4 gruppi appena descritti ovvero SC con EF ridotta vs SC con EF preservata e “SC senza tricuspidalizzazione” vs “SC con tricuspidalizzazione”.

I dati ottenuti sono riassunti nelle tabelle 7 ed 8:

TABELLA 7	SC con EF Ridotta	SC con EF Preservata	P
Creatininemia	1.42 ± 0.22	1.52 ± 0.38	NS
Azotemia	75 ± 44.6	80.28 ± 40	NS
Emoglobinemica	11.32 ± 4.94	11.4 ± 3.11	NS
Natremia	138.6 ± 4.9	137.6 ± 8	NS
Albuminemica	3.48 ± 0.51	3.30 ± 0.47	NS

TABELLA 8	Senza Tricuspidalizzazione	Con Tricuspidalizzazione	P
Creatininemia	1.39 ± 0.50	1.53 ± 0.48	NS
Azotemia	69,8 ± 49	88,8 ± 54.9	0.024
Emoglobinemica	11.3 ± 1.68	11.54 ± 2	NS
Natremia	138.48 ± 3.6	137.43 ± 4.8	NS
Albuminemica	3.36 ± 0.58	3.28 ± 0.6	NS

Nessuna differenza statisticamente significativa nelle variabili di laboratorio tra i gruppi scompenso cardiaco con EF ridotta ed EF preservata.

Il gruppo con “tricuspidalizzazione” della disfunzione ventricolare sinistra presentava livelli di azotemia superiori rispetto al gruppo corrispettivo (P=0.024) e livelli di creatininemia, seppur non statisticamente significativi, superiori.

Diametri toracici misurati e loro rapporti

TABELLA 9	Reduced EF	Preserved EF	AD < 24 cmq	AD > 24 cmq	P
D (Gt)	265	260	268	259	
D (T)	359	359	352	367	NS
Ratio Gt/T	0.73	0.72	0.75*	0.70*	< 0.05

Per quanto riguarda la valutazione dei diametri toracici, non esistevano differenze statisticamente significative nel diametro del Gabbia Toracica D(Gt) tra i 4 gruppi. Nessuna differenza tra i diametri toracico D(T) e il rapporto Ratio Gt/T tra i gruppi Reduced EF e Preserved EF.

Il gruppo con “tricuspidalizzazione” presentava invece un Ratio Gt/T significativamente inferiore rispetto al gruppo “senza tricuspidalizzazione” della disfunzione ventricolare sinistra.

DISCUSSIONE

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare le analogie le differenze nell'adattamento cardiaco al sovraccarico di volume tra il gruppo con frazione d'eiezione ridotta e quello con frazione d'eiezione preservata. Proprio per questo è stato utilizzato un criterio di selezione estremamente rigido e specifico per lo scompenso cardiaco come la presenza della vena cava inferiore dilatata. Questo criterio ha sicuramente ridotto il numero finale del campione studiato ma ha permesso di escludere un numero rilevante di falsi positivi (pazienti che presentavano una importante cardiopatia strutturale ma non in fase acuta dello scompenso cardiaco, pazienti con pneumopatia). Lo studio si è proposto altresì di valutare se sono presenti correlazioni tra parametri ecocardiografici e variabili cliniche-laboratoristiche

Nonostante le ovvie differenze nella morfologia ventricolare sinistra tra i due gruppi, nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata a carico delle dimensioni delle altre tre camere cardiache e della vena cava inferiore.

Risulta molto interessante la presenza di una correlazione lineare con estrema significatività statistica tra le dimensioni della vena cava inferiore, dell'atrio destro, del ventricolo destro e dell'atrio sinistro durante la fase acuta dello scompenso cardiaco. Tutte queste strutture si rimodellano all'unisono, in modo assolutamente proporzionale tra di loro, funzionando come un'unica struttura in serie, in risposta all'unico stimolo percepito a valle: l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro. Il rimodellamento ottenuto prescinde dalla *noxa* ha coinvolto il ventricolo sinistro.

Semplificando il concetto la presenza di frazione d'eiezione ridotta o preservata detta la cardiopatia strutturale *ab initio* ma la gravità e la severità dello scompenso cardiaco sono figlie delle alterazioni che occorrono a carico delle strutture a monte del ventricolo. Proprio per questo motivo la letteratura non è stata in grado di trovare una netta correlazione tra la frazione d'eiezione e la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco. Indici ecocardiografici di congestione (rapporto E/e', volume dell'atrio sinistro, stima della pressione polmonare, dimensioni del ventricolo destro, diametro della vena cava inferiore e persino la presenza di Linee B all'ecografia toracica) hanno dimostrato di correlare in modo significativo con la prognosi del paziente.

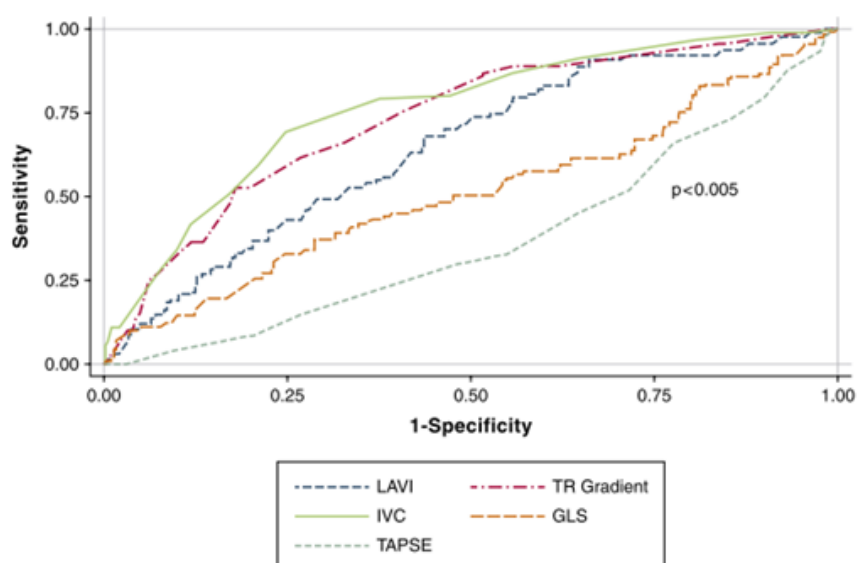
L'atrio destro è stato sino ad ora la struttura cardiaca meno studiata, sia nello scompenso cardiaco che nella cardiologia in generale. Dall'analisi dei dati appena presentati, questa struttura in realtà rappresenta un perfetto crocevia tra la circolazione venosa sistemica ed il piccolo circolo. È una struttura che per sua conformazione e locazione ha memoria storica di ciò che avviene a valle (piccolo circolo e ventricolo sinistro) e ciò che avviene a monte (vena cava inferiore).

Non è altro che la vera emoglobina glicata delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro e destro.

Nonostante il campione studiato fosse costituito da pazienti ad alto rischio (PAPs media 50 mmHg, rapporto E/e' medio 16, Creatinina media 1,5 mg/dl), la distinzione in pazienti con o senza tricuspidalizzazione ha permesso di stratificare ulteriormente il rischio, dividendo in modo più omogeneo importanti parametri prognostici e ottenendo un gruppo a rischio minore (senza tricuspidalizzazione) ed un gruppo a rischio maggiore (con tricuspidalizzazione).

La “tricuspidalizzazione” della disfunzione ventricolare sinistra portava con sé la presenza di almeno 3 parametri ecocardiografici con valore prognostico negativo rappresentati dalla dilatazione dell'atrio sinistro, dilatazione del ventricolo destro e dilatazione della vena cava inferiore.

In un recente lavoro pubblicato su JACC Imaging, Pellicori et al. hanno evidenziato come la prognosi a tre anni dei pazienti con scompenso cardiaco sia chiaramente correlata al diametro della vena cava inferiore. Lo studio, che arruolava 568 pazienti con scompenso cardiaco, ha suddiviso il campione studiato in terzi in base del diametro della vena cava inferiore. Il sottogruppo con diametro della vena cava maggiore (24 mm) presentava un volume dell'atrio sinistro, un gradiente trans-tricuspidalico (surrogato della PAPs) maggiore ed un TAPSE (indice di disfunzione ventricolare destra) minore rispetto ai restanti due percentili (diametro vena cava nel terzile medio 19 mm, diametro vena cava nel terzile medio 19 mm). Non erano presenti però differenze statisticamente significative, tra i tre gruppi, nel diametro, volume e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro. La prevalenza di valvulopatia mitralica e tricuspidalica di grado severo era nettamente più alta nel percentile con vena cava inferiore di maggiore diametro.



JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING, VOL. 6, NO. 1, 2013 JANUARY 2013:16-28

Fig.3: Curve ROC che comparano parametri ecocardiografici nel predire l'outcome ad un anno (ospedalizzazione per scompenso cardiaco e mortalità). LAVI: Volume Atriale Indicizzato; TR Gradient: Gradiente Transtricuspidalico; IVC: diametro vena cava inferiore; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

Nonostante nell'appena citato studio di Pellicori, il diametro della vena cava inferiore fosse il migliore predittore di mortalità ad un anno, anche il volume dell'atrio sinistro ed il gradiente transtricuspidalico risultano avere caratteristiche simili, come si evince dalle Curve ROC in Fig.3, nel predire l'outcome combinato "ospedalizzazione per scompenso cardiaco/mortalità" ad un anno.

I pazienti nel più alto terzile (diametro medio della vena cava inferiore 24 mm) infine presentavano una funzionalità renale peggiore (maggiori livelli di azotemia e creatininemia, ridotti livelli di GFR) e più alti livelli di BNP rispetto agli altri 2 sottogruppi.

La letteratura riguardante il ruolo dell'atrio destro nello scompenso cardiaco è scarsa e frammentaria. L'ultimo lavoro a valutare il ruolo prognostico delle dimensioni dell'atrio destro nello scompenso cardiaco risale, al meglio delle nostre conoscenze, a Sallach et al nel 2009.

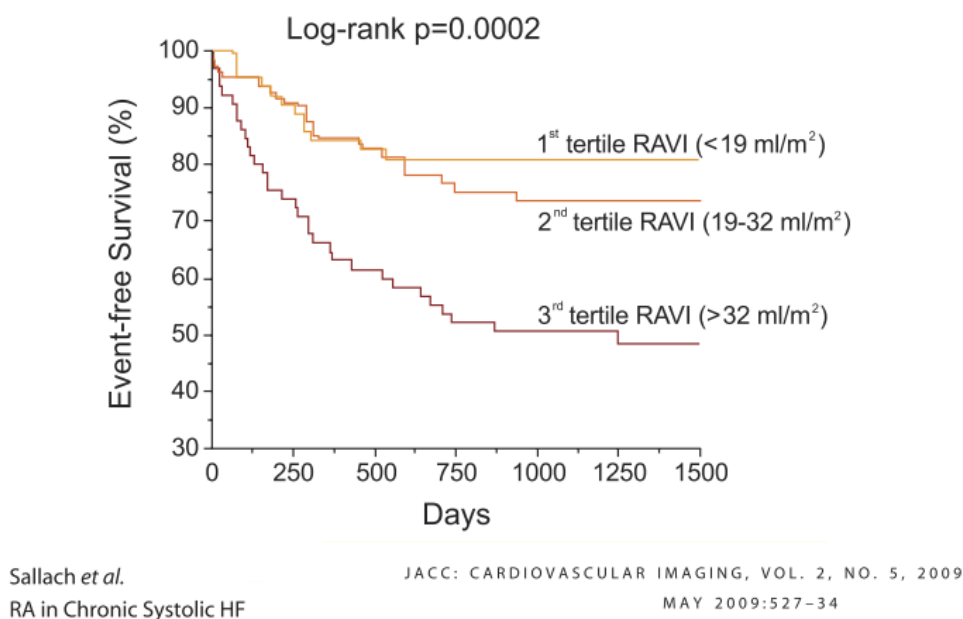


Fig. 4: Curve di Kaplan-Meier per sopravvivenza libera da eventi (mortalità, trapianto ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco). RAVI: volume atriale destro indicizzato per superficie corporea.

Nello studio di Sallach et al, eseguito su 192 pazienti con scompenso cardiaco cronico e ridotta frazione d'eiezione ($EF < 35\%$), il volume dell'atrio destro (ottenuto da immagini 2D tramite metodica di Simpson) indicizzato per la superficie corporea (cut off $> 41.6 \text{ ml/m}^2$) presentava sensibilità del 68% e specificità del 92% ($P=0,0004$) nel predire la classe funzionale NYHA III.

All'analisi uni variata inoltre l'atrio destro correlava in modo significativo ($P < 0,0001$) con il grado di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, il grado di disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo destro e con la PAPs. All'analisi multivariata la significatività statistica della correlazione con la disfunzione sistolica e la disfunzione diastolica del ventricolo destro permaneva. Con il peggiorare della funzione ventricolare destra il volume atriale destro indicizzato per superficie corporea aumentava proporzionalmente. Nello studio di Sallach la funzione sistolica del ventricolo destro è stata valutata attraverso metodica qualitativa, a differenza di quanto fatto in questo studio in cui la valutazione è stata quantitativa attraverso la misurazione del TAPSE.

Su un follow-up di 36 mesi, le curve di Kaplan-Meier per sopravvivenza libera da eventi (mortalità, trapianto, ospedalizzazione per scompenso cardiaco) in Fig. 4 hanno mostrato come il tertile con volume atriale destro maggiore presentasse prognosi peggiore rispetto agli altri due tertili.

Alla luce dei dati appena presentati e dei dati presentati da Pellicori e da Sallach, si potrebbe concludere che l'atrio destro non rappresenti altro che un *network* contenente al suo interno non solo un volume atriale sinistro ed una vena cava di maggiore

calibro, ma anche un ventricolo destro di maggiori dimensioni e con peggiore funzione sistolica, nonché un aumento della pressione arteriosa polmonare.

In questo studio inoltre la presenza di tricuspidalizzazione della disfunzione ventricolare sinistra correlava con i parametri laboratoristici di funzionalità renale; ciò è in accordo con i dati presentati da Pellicori et al. riguardanti il diametro della vena cava inferiore.

Il gruppo con tricuspidalizzazione presentava parametri di funzionalità renale peggiori rispetto alla controparte senza tricuspidalizzazione (azotemia 88.8 mg/dl vs 69.8 mg/dl e creatininemia 1.53 mg/dl vs 1,39 mg/dl).

La tricuspidalizzazione della disfunzione ventricolare sinistra, definita come atrio destro > 24 cmq, quindi non solo si associava alla concomitante presenza di 4 indici ecocardiografici con valore prognostico negativo (LA vol, Basal RVd, TAPSE e IVC) ma anche laboratoristici: creatininemia e azotemia.

È noto come la funzione renale correli fortemente con la prognosi nei pazienti con scompenso cardiaco. Fonarow et al in un articolo pubblicato in JAMA nel 2005 hanno derivato dal registro ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) una carta di stratificazione del rischio di considerevole interesse clinico. Su una popolazione maggiore di 100.000 pazienti, il miglior singolo predittore di mortalità risultò essere l'azotemia superiore a 43 mg/dl. Il valore predittivo così alto dell'urea è da correlare al fatto che durante la fase acuta dello scompenso cardiaco una maggiore quota di urea è riassorbita nel dotto collettore attraverso un aumento del numero delle acquaporine.

L'urea è quindi un marker di attivazione neuro-ormonale.

Gli altri due fattori prognostici erano rappresentati da una pressione arteriosa sistolica minore di 115 mmHg e da una creatininemia maggiore o uguale a 2,75 mg/dl. I pazienti che presentavano tutti e tre i parametri avevano una mortalità ospedaliera superiore al 20%.

Un approccio combinato cuore-rene sembra, al giorno d'oggi, l'unico possibile se si vuole tentare di migliorare la prognosi, già grave, di questi pazienti.

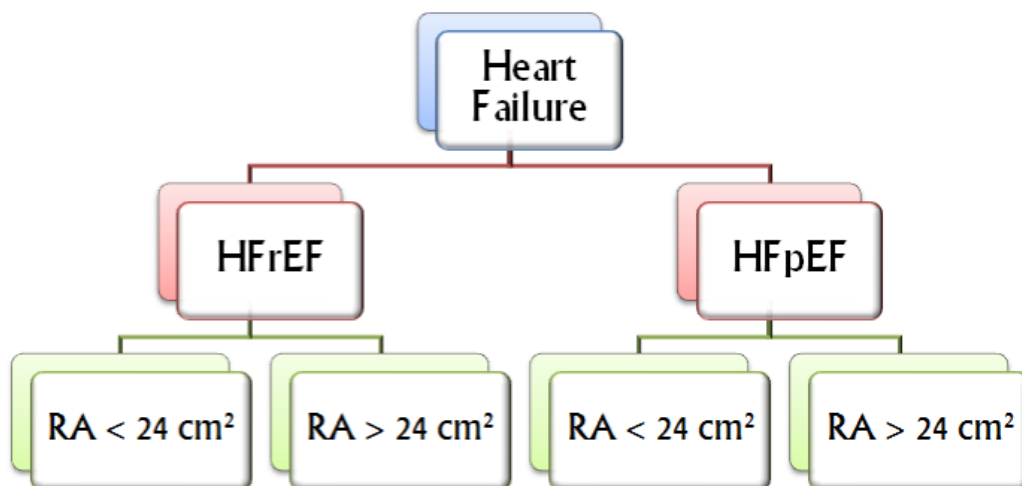


Fig. 5: Proposta di una Nuova Classificazione dello Scompenso Cardiaco

Sulla base di quanto sin'ora presentato, risulterebbe utile validare prospetticamente la distinzione in pazienti con o senza tricuspidalizzazione della disfunzione ventricolare sinistra. L'utilizzo di questo dato, estremamente semplice e riproducibile nella sua misurazione, come criterio di selezione nei trial, semplicemente come completamento alle classificazioni vigenti, potrebbe condurre ad una maggiore omogeneità nel campione studiato e spiegare in parte le attuali diversità nei risultati di studi clinici simili (Fig.5). Basti pensare ai differenti risultati dei trial sull'utilizzo del resincronizzatore elettrico nello scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione e blocco di branca sinistra ed ai recenti trial che hanno dimostrato una mancata risposta nella funzione ventricolare destra a tale *device*.

La mera distinzione sulla base della frazione d'eiezione, senza un corretto inquadramento della funzione ventricolare destra e del grado di congestione, è responsabile della suddivisione del campione in gruppi molto eterogenei: all'interno del campione avremo pazienti in perfetto compenso emodinamico, pazienti con ipertensione polmonare di grado lieve, pazienti con ipertensione polmonare di grado severo e pazienti con funzione ventricolare destra più o meno ridotta. L'utilizzo, all'interno di un trial, di un campione con queste caratteristiche potrebbe non condurre ai risultati ricercati.

Gli sforzi atti a suddividere in modo così netto lo scompenso cardiaco in due grossi filoni principali, sistolico e diastolico dapprima, frazione d'eiezione preservata e ridotta poi, non sono stati sufficienti e devono ora indirizzare a rimodernare la tale classificazione.

Nonostante l'omogeneità delle caratteristiche cliniche del campione studiato esisteva una significativa differenza di peso ($P=0,017$) tra i gruppi con e senza tricuspidalizzazione della disfunzione ventricolare sinistra.

Perché una così significativa differenza nel peso (circa 8 kg in più) nei pazienti con tricuspidalizzazione?

Ci sono due possibili spiegazioni a questo quesito.

La prima, più semplice, è che i pazienti con tricuspidalizzazione presentassero un maggiore grado di congestione e quindi un maggiore sovraccarico di volume. La differenza in peso era perciò da riferire solamente alla quota fluida. L'altra ipotesi, più complessa ed al tempo stesso affascinante, è che il grado maggiore di obesità abbia agito come un catalizzatore nello sviluppo della tricuspidalizzazione stessa. Le due ipotesi in atto proposte non sono tra l'altro mutualmente esclusive e possono benissimo coesistere.

L'ipertensione polmonare post-capillare è un marker dello scompenso cardiaco che si associa a peggiore prognosi ed aumentata mortalità. Si manifesta inizialmente come un passivo incremento della pressione in arteria polmonare causato dall'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro.

Con il prolungato aumento della PCWP molti pazienti sovraimpongono all'aumento passivo della pressione in arteria polmonare una componente attiva di vasocostrizione denominata "reattiva" che si associa ad un rimodellamento strutturale a carico dei vasi polmonari di resistenza. La componente reattiva è caratterizzata da un eccessivo aumento (il cosiddetto *out of proportion*) nella pressione in arteria polmonare e conseguente incremento nelle resistenze arteriose polmonari. Lo sviluppo dell'ipertensione polmonare post-capillare reattiva è associata, ancora una volta, ad un ulteriore aumento della mortalità. La diagnosi differenziale tra l'ipertensione polmonare post-capillare "passiva" e "reattiva" avviene tramite misurazione, mediante catetere di Swan-Ganz, del gradiente transpolmonare (differenza tra Pressione Arteriosa Polmonare Media e PCWP). Il valore soglia per la distinzione tra le due entità è 12 mmHg.

Uno dei possibili meccanismi, che si associa necessariamente alla presenza di un substrato genetico favorente, è quello di una "disregolazione" mediata dall'ipossia ("hypoxia-mediated dysregulation") nella produzione di endotelina 1.

La vasocostrizione ipossica polmonare, da sempre nota, è un meccanismo di compenso che permette di ridistribuire, in condizioni di ipossia, il flusso ematico verso le zone con migliore ossigenazione in modo tale da ridurre il mismatch ventilo-perfusorio.

Participant Characteristics and Medications			
	No PH	Passive PH	Reactive PH
Demographics			
n	12	10	17
Age, y	51 ± 12	57 ± 8	55 ± 8
Gender, male/female	10/2	9/1	14/3
Height, cm	173 ± 9	174 ± 7	176 ± 8
Weight, kg	85 ± 17	80 ± 10	90 ± 16
BMI, kg/m ²	28.2 ± 3.7	26.7 ± 3.8	29.1 ± 4.6
BSA, m ²	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.1	2.1 ± 0.2
HF etiology, IS/DCM	5/7	5/5	11/6
HF duration, mo	50 ± 37	70 ± 76	67 ± 77
LVEF, %	23.7 ± 8.1	21.0 ± 5.7	18.3 ± 4.6*
NYHA functional class			
II	4 (33)	1 (10)	3 (18)
III	6 (50)	8 (80)	8 (47)
IV	2 (17)	1 (10)	6 (35)
Peak VO ₂ , mL/min	906 ± 313	641 ± 145*	660 ± 192*
DLCO, mL min ⁻¹ mm Hg ⁻¹	21 ± 4	19 ± 6	18 ± 5

Hypoxia and Pulmonary Hypertension in HF ● Taylor et al
Journal of Cardiac Failure Vol. 19 No. 1 January 2013

Fig. 6: Caratteristiche dei Pazienti dello Studio di Taylor

Un recentissimo studio di Taylor et al, pubblicato a Gennaio 2013 su Journal of Cardiac Failure ha valutato 39 pazienti con HFrEF attraverso cateterismo cardiaco destro. Il gruppo è stato suddiviso in 3 sottogruppi: assenza di ipertensione polmonare (PH), PH “passiva” e PH “reattiva”.

Nonostante l’uniformità nella gravità di malattia tra i 3 sottogruppi e nonostante il fatto che entrambi i gruppi con PH presentassero il medesimo DLCO, solo i soggetti con PH “reattiva” presentavano ipossia sistemica ed elevati livelli di endotelina 1 (ET-1). Una stretta correlazione tra i livelli di O₂ arterioso e venoso, di endotelina 1 e di pressione polmonare esisteva solo nel gruppo reattivo. Il gruppo con PH “reattiva” e “passiva” non differiva inoltre per out-put cardiaco, indice cardiaco e pressione di incuneamento polmonare (Fig. 7).

Resting Hemodynamics, Blood Gases, and Plasma Neurohormones

	No PH	Passive PH	Reactive PH
Q, L/min	4.7 ± 2.2	3.7 ± 1.4	3.7 ± 1.4
HR, beats/min	64 ± 8	72 ± 12	77 ± 17*
SV, mL	74 ± 33	53 ± 20	49 ± 20*
CI, L min ⁻¹ m ⁻²	2.4 ± 1.1	1.9 ± 0.7	1.8 ± 0.6
SBP, mm Hg	117 ± 23	115 ± 11	118 ± 21
DBP, mm Hg	62 ± 11	67 ± 6	66 ± 9
MAP, mm Hg	81 ± 14	83 ± 6	83 ± 12
sPAP, mm Hg	28.0 ± 6.3	46.7 ± 10.4*	65.5 ± 11.4 ^{a,†}
dPAP, mm Hg	10.3 ± 4.3	24.9 ± 4.6*	29.0 ± 7.5*
mPAP, mm Hg	17.8 ± 4.9	33.8 ± 5.9*	43.6 ± 6.8 ^{a,†}
mPWP, mm Hg	9.5 ± 3.7	25.7 ± 4.7*	24.8 ± 7.4*
TPG, mm Hg	8.3 ± 2.3	8.1 ± 2.7	18.5 ± 4.9 ^{a,†}
PVR, Woods units	1.9 ± 0.8	2.4 ± 1.1	5.9 ± 2.7 ^{a,†}
PaO ₂ , mm Hg	78.3 ± 11.4	74.5 ± 14.0	65.3 ± 8.6 ^{a,†}
PaCO ₂ , mm Hg	39.1 ± 4.6	37.8 ± 6.6	35.3 ± 3.8*
PvO ₂ , mm Hg	36.2 ± 2.8	32.4 ± 2.3*	29.2 ± 4.1 ^{a,†}
PvCO ₂ , mm Hg	44.7 ± 2.8	45.5 ± 5.3	42.9 ± 4.6
CaO ₂ , mL-O ₂ /100 mL blood	17.9 ± 1.9	17.3 ± 1.9	17.1 ± 2.7
CvO ₂ , mL O ₂ /100 mL blood	12.7 ± 1.6	10.4 ± 6.9*	9.4 ± 2.8*
CaO ₂ -CvO ₂ difference	5.2 ± 1.0	6.9 ± 1.1*	7.7 ± 1.6*
SaO ₂ , %	96 ± 3	95 ± 4	93 ± 4*
SvO ₂ , %	68 ± 4	56 ± 7*	51 ± 11*
pH _a	7.40 ± 0.03	7.41 ± 0.03	7.44 ± 0.04 ^{a,†}
SOT, mL min ⁻¹ m ⁻²	849 ± 403	648 ± 250	623 ± 229
Hb, g/dL	13.3 ± 1.3	12.9 ± 1.2	13.1 ± 1.9
ET-I, pg/mL	1.18 ± 0.50	2.09 ± 0.98*	2.82 ± 1.05 ^{a,†}
Ang-II, pg/mL	12.8 ± 11.0	14.4 ± 10.8	21.1 ± 25.0
ANP, pg/mL	1,442 ± 977	3,366 ± 1,088*	4,252 ± 3,472*
BNP, pg/mL	180 ± 150	564 ± 428*	496 ± 485*
Epinephrine, pg/mL	76.8 ± 42.7	142.9 ± 126.5	86.0 ± 64.4
Norepinephrine, pg/mL	345 ± 179	472 ± 323	572 ± 242*

Fig. 7: Parametri Emodinamici ed Emogasanalitici dello Studio di Taylor

Gli autori concludevano il lavoro attribuendo l'ipossia sistemica ad una maggiore estrazione periferica di ossigeno associata alla bassa portata cardiaca nonostante l'assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

In realtà in analogia con quanto rilevato in questo lavoro, il gruppo con PH "reattiva" presentava un peso medio superiore di 10 Kg al gruppo PH "passiva", dato non attenzionato, e forse sottovalutato, dagli autori stessi (Fig.6).

Esistono dati limitati sulla prevalenza della PH nei pazienti con obesità. Uno studio retrospettivo su singolo centro mostrò che la prevalenza di ipertensione polmonare moderato-severa (PAPs maggiore di 50 mmHg) nei soggetti con BMI > 30kg/m² era il 5%.

Multipli meccanismi legano l'obesità all'ipertensione polmonare e più di un meccanismo può coesistere all'interno del singolo paziente.

L'obesità, innanzitutto, è il più importante fattore di rischio per la sindrome delle apnee notturne (OSAS) che può raggiungere una prevalenza del 40% in questo

gruppo di pazienti. L'OSAS è stata formalmente riconosciuta come causa di ipertensione polmonare nel 2009 quando è stata aggiunta al gruppo III (PH correlata a patologie polmonari e/o ipossia) della classificazione ESC 2009. La prevalenza di PH nei pazienti con OSAS varia dal 17 al 50 %.

I pazienti con OSAS presentano generalmente una faringe di ridotte dimensioni a causa dell'accumulo di adipe nel collo che ne riduce il lume, a causa di micrognatia ed ipertrofia tonsillare. Il paziente con scompenso cardiaco in sovraccarico di volume, con edemi declivi, durante la notte, durante il sonno, presenta uno spostamento dei fluidi accumulati dalla metà inferiore del collo a quella superiore: tale fenomeno è definito come spostamento rostrale dei fluidi. L'edema della faringe e della laringe favoriranno, o peggioreranno, lo sviluppo di apnee notturne.

L'OSAS conduce a ripetuti episodi notturni di ipossiemia, ipercapnia, acidosi, aumento del tono simpatico ed ampie modifiche della pressione intratoracica. Questi processi conducono a vasocostrizione ipossica polmonare e conseguente remodelling delle arteriole polmonari.

Il trattamento notturno con CPAP, riducendo gli episodi notturni di ipossiemia, ha dimostrato di ridurre il grado di ipertensione polmonare.

Altra possibile spiegazione è la sindrome da ipoventilazione del grande obeso (obesity hypoventilation syndrome - OHS).

Questa sindrome è definita da ipossiemia associata ad ipoventilazione cronica nel paziente obeso. La prevalenza dell'OHS e la sua severità è associata in modo lineare con il BMI. L'OHS risulta rara in presenza di BMI inferiori a 30 Kg/m², mentre può raggiungere una prevalenza del 31% per BMI > 35 Kg/m². Per definizione l'OHS è associata con ipossiemia diurna, in contrasto con l'ipossiemia prettamente notturna dell'OSAS. L'ipertensione polmonare è infine più frequente e più severa nell'OHS rispetto all'OSAS.

Infine i pazienti con obesità severa vanno considerati affini ai pazienti con quadro spirometrico di tipo restrittivo. Studi sulla sindrome metabolica hanno dimostrato che i pazienti con obesità addominale presentano una netta riduzione del FEV₁ e della FVC rispetto alla popolazione di controllo.

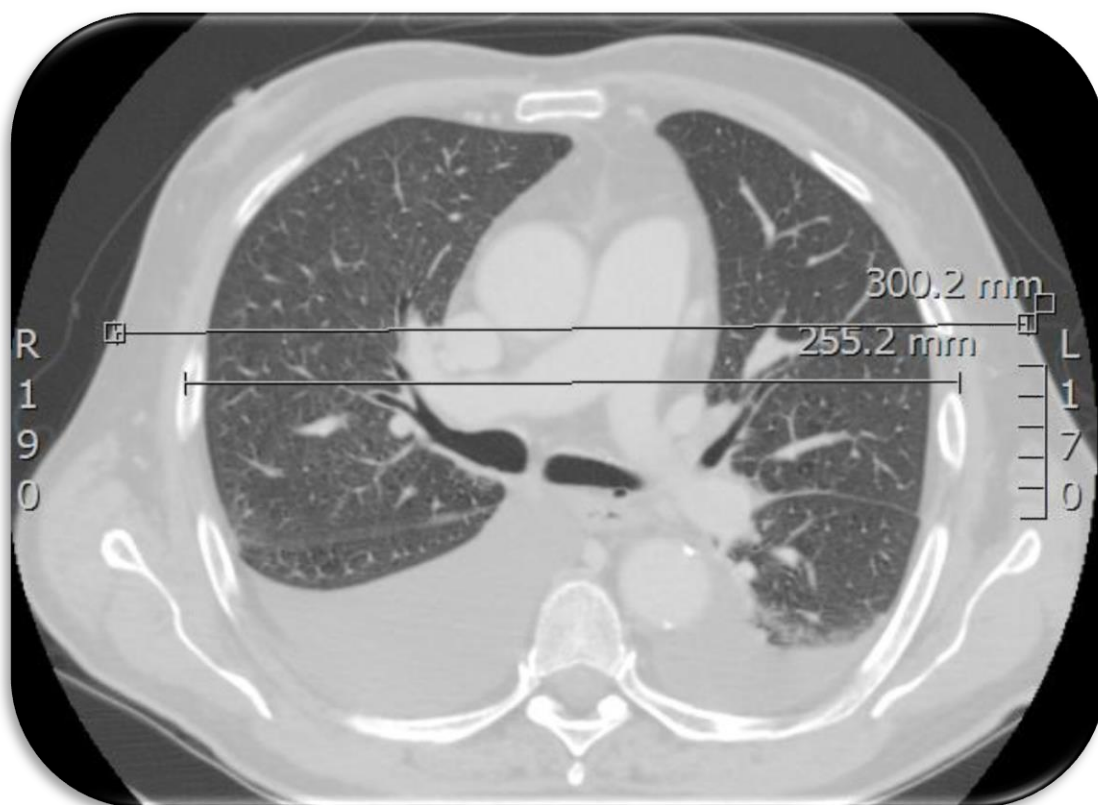


Fig. 8

L'analisi della tabella 9 dimostra come non vi sia nessuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo con ridotta FE rispetto quello con preservata FE.

TABELLA 9	Reduced EF	Preserved EF	AD < 24 cmq	AD > 24 cmq	P
D (Gt)	265	260	268	259	
D (T)	359	359	352	367	NS
Ratio Gt/T	0.74	0.72	0.75*	0.70*	< 0.05

È presente invece una differenza statisticamente significativa tra il gruppo con “Tricuspidalizzazione” e quello “Senza Tricuspidalizzazione” tra i diametri della gabbia toracica ed il rapporto Gt/T.

La presenza di un Ratio Gt/T inferiore nel primo gruppo (la differenza tra i due diametri è essenzialmente dovuta alla presenza di tessuto adiposo) conferma la presenza di un grado di obesità maggiore nel gruppo con tricuspidalizzazione ed il ruolo che essa assume nella propagazione del danno miocardico dal ventricolo sinistro, attraverso la circolazione polmonare, fino giù alla vena cava inferiore.

La differenza del rapporto Gt/T, non potendosi escludere comunque un diverso livello di sovraccarico di volume nei due gruppi, sottolinea decisamente la presenza di una diversa distribuzione dell'adipe corporeo nei due campioni sottolineando un

importante ruolo della sindrome restrittiva dell'obeso nella progressione dello scompenso cardiaco e nel rimodellamento, non solo cardiaco, ma cardiovascolare in senso lato.

I dati presentati suggeriscono e supportano la diffusione di trattamenti con CPAP domiciliare ed O₂ a lungo termine nei pazienti con scompenso cardiaco e ipertensione polmonare, soprattutto se obesi.

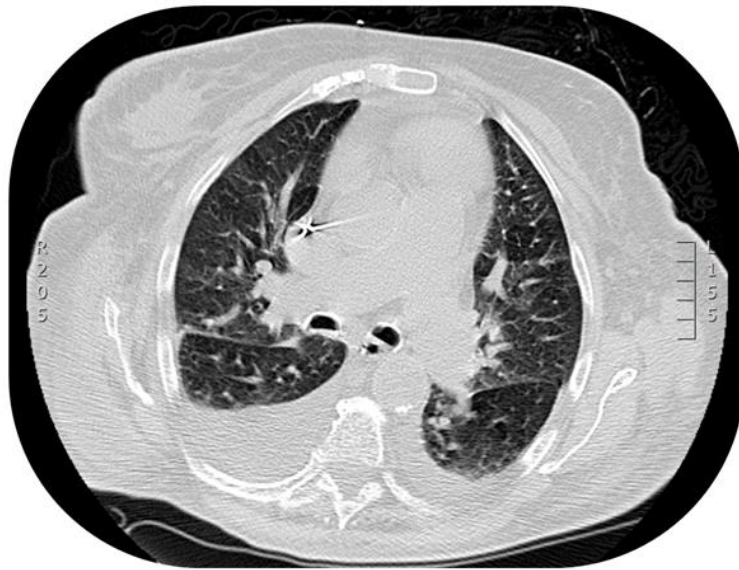


Fig. 9: TC Torace di una paziente con Scompenso Cardiaco *End-Stage*

La Fig. 8 mostra la TC Torace di una paziente con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata in fase terminale (*end-stage*).

Il quadro evidenziato è patognomnico di quanto esposto finora. La paziente, con un quadro spirometrico di tipo restrittivo legato alla severa obesità (evidenti le ridotte dimensioni dei due polmoni che risultano compressi all'interno della gabbia toracica), presenta una tricuspidalizzazione di disfunzione diastolica complicata da severa ipertensione polmonare (la dilatazione dell'arteria polmonare, di calibro superiore all'aorta ascendente come si vede dalla figura, risulta altamente specifica per ipertensione polmonare di grado severo).

Concludendo questo studio sottolinea l'estrema complessità delle interazioni cuore-polmone-rene ed organismo all'interno di una sindrome nota fin dall'antichità ("Guarigione di un idropico in giorno di Sabato" Luca 14 ¹⁻⁶) della quale oggi si conosce ancora molto poco ed in cui il cuore molto spesso funge da mero spettatore o semplicemente da vittima.

Alla luce delle correlazioni rilevate tra circolazione polmonare e circolazione sistemica, tra atrio destro e vena cava inferiore, tra queste due strutture appena citate (ahimè considerate da sempre meno nobili) e la funzionalità renale, tra l'obesità e

l'ipertensione polmonare risulta quasi spontaneo tentare di ridefinire lo scompenso cardiaco come una sindrome clinica, conseguente ad una alterazione primitiva o secondaria del cuore, in cui l'apparato, concedetelo, *cardio-nefro-polmonare* non è in grado di far fronte alle esigenze metaboliche dell'organismo se non a prezzo di un aumento delle pressioni ventricolari di riempimento (sinistre e destre), responsabili infine della progressione del danno sistemico.

BIBLIOGRAFIA

1. Daniel Muñoz G. Michael Felker Approaches to Decongestion in Patients with Acute Decompensated Heart Failure *Curr Cardiol Rep* (2013) 15:335
2. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs104
3. Mihai Gheorghiad, Ferenc Follath , Piotr Ponikowski , Jeffrey H. Barsuk , John E.A. Blair, John G. Cleland, Kenneth Dickstein , Mark H. Drazner, Gregg C. Fonarow, Tiny Jaarsma, Guillaume Jondeau , Jose Lopez Sendon, Alexander Mebazaa, Marco Metra , Markku Nieminen , Peter S. Pang ,
4. Petar Seferovic , Lynne W. Stevenson, Dirk J. van Veldhuisen, Faiez Zannad , Stefan D. Anker, Andrew Rhodes, John J.V. McMurray, and Gerasimos Filippatos. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European Journal of Heart Failure* (2010) 12, 423–433
5. Pierpaolo Pellicori, Valentina Carubelli, Jufen Zhang, Teresa Castiello, Nasser Sherwi, Andrew L. Clark, John G. F. Cleland. IVC Diameter in Patients With Chronic Heart Failure Relationships and Prognostic Significance. *JACC: Cardiovascular Imaging*, Vol. 6 , No. 1 , 2013 January 2013 : 16–28
6. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy (1). *N Engl J Med*. 1988;319:1065 72.
7. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:248 54
8. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577 85.
9. Kitzman DW. Little WC. Brubaker PH. Et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144 50.
10. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:76 84.
11. Hogg K, McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function. *Prog Cardiovas Dis*. 2005;47:357 66.

12. Shunsuke Tatebe, Yoshihiro Fukumoto, Koichiro Sugimura, Saori Miyamichi-Yamamoto, Tatsuo Aoki, Yutaka Miura, Kotaro Nochioka, Kimio Satoh, Hiroaki Shimokawa. Clinical Significance of Reactive Post-Capillary Pulmonary Hypertension in Patients With Left Heart Disease. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1288
13. Robert Neil Doughty. *Editorial*. Prognosis for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Is It the Same As Low Ejection Fraction? Rev Esp Cardiol. 2011;64(8):646–648
14. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355:251–9.
15. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007;50:768–77.
16. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. J Am Coll Cardiol 2003;41:1036-43.
17. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2004;94:760-3
18. Dini FL, Cortigiani L, Baldini U, Boni A, Nuti R, Barsotti L, et al. Prognostic value of left atrial enlargement in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2002;89:518-23.
19. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004;44:327-34
20. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, et al. Left atrial volume determination by bi-plane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. Am Heart J 1991;121:864-71.
21. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ, Ihlen H. Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. Int J Card Imaging 1999;15:397-410.
22. Vandenberg BF, Weiss RM, Kinzey J, Acker M, Stark CA, Stanford W, et al. Comparison of left atrial volume by two-dimensional echocardiography and cine-computed tomography. Am J Cardiol 1995;75:754-7.
23. Schabelman S, Schiller NB, Silverman NH, Ports TA. Left atrial volume estimation by two-dimensional echocardiography. Catheter Cardiovasc Diagn 1981;7:165-78.
24. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus

- tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998;98:1644-50.
25. Kim YJ, Sohn DW. Mitral annulus velocity in the estimation of left ventricular filling pressure: prospective study in 200 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:980-5.
 26. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:927-31.
 27. Sohn DW, Kim YJ, Kim HC, Chun HG, Park YB, Choi YS. Evaluation of left ventricular diastolic function when mitral E and A waves are completely fused: role of assessing mitral annulus velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:203-8.
 28. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study *Circulation* 2007;11:637-47.
 29. Nakao S, Goda A, Yuba M, Otsuka M, Matsumoto M, Yoshida C, et al. Characterization of left ventricular filling abnormalities and its relation to elevated plasma brain natriuretic peptide level in acute to chronic diastolic heart failure. *Circ J* 2007; 71: 1412 – 1417.
 30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777 – 781.
 31. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al; for the Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005; 112: 3738 – 3744.
 32. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260 – 269.
 33. Kenji Miyagishima, Shinya Hiramitsu, Hisashi Kimura, Kazumasa Mori, Tomoya Ueda, Shigeru Kato, Yasuchika Kato, Shiho Ishikawa, Masatsugu Iwase, Shin-ichiro Morimoto, Hitoshi Hishida, Yukio Ozaki. Long Term Prognosis of Chronic Heart Failure Reduced vs Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ J* 2009; 73: 92 – 99
 34. Dirk J. van Veldhuisen, Gerard C. M. Linssen, Tiny Jaarsma, Wiek H. van Gilst, Arno W. Hoes, Jan G. P. Tijssen, Walter J. Paulus, Adriaan A. Voors, Hans L. Hillege. B-Type Natriuretic Peptide and Prognosis in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1498–506

35. Christophe Tribouilloy, Dan Rusinaru, Har'fa Mahjoub, Vicky Soulie`re, Franck Le´vy, Marcel Peltier, Michel Slama, and Ziad Massy. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *European Heart Journal* (2008) 29, 339–347
36. Mark H. Drazner, Anand Prasad, Colby Ayers, David W. Markham, Jeffrey Hastings, Paul S. Bhella, Shigeki Shibata and Benjamin D. Levine. The Relationship of Right- and Left-Sided Filling Pressures in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3;202-206.
37. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Stevenson LW. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:1126–1132.
38. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, Myerberg RJ. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med*. 1991;90:353–359.
39. Bryan J. Taylor, Cesar R. Mojica, Thomas P. Olson, Paul R. Woods, Robert P. Frantz And Bruce D. Johnson A Possible Role for Systemic Hypoxia in the Reactive Component of Pulmonary Hypertension in Heart Failure. *J Cardiac Fail* 2013;19:50 e 59
40. Christopher T. Chan. A critical look at acute decompensated heart failure from a nephrologist's perspective. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 2024–2026.
41. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure Classification and Regression Tree Analysis. *JAMA*. 2005;293:572-580
42. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jègo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Mar 15;179(6):509-16
43. Sallach J, Tang W, Boroski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, Jasper SE, Shrestha K, Troughton RW, Klein AL. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:257-34