

RANUCCIO NUTI

*Manuale di*  
**MEDICINA  
INTERNA**

M. BOCCHIA	G. MARTINI
F. DOTTA	F. PACINI
N. FIGURA	A. PALAZZUOLI
G. GAROSI	C. PONDRELLI
L. GENNARI	P. ROTTOLI
N. GIORDANO	P. SESTINI
S. GONNELLI	R. VALENTI



EDIZIONI MINERVA MEDICA

Continuazione e completamento dell'Opera  
*Nuti R. Semeiotica medica - Metodologia clinica (IX edizione)*

ISBN: 978-88-7711-860-8

© 2017 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino  
*Sito Internet:* [www.minervamedica.it](http://www.minervamedica.it) / *e-mail:* [minervamedica@minervamedica.it](mailto:minervamedica@minervamedica.it)

---

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

I contenuti pubblicati nel volume sono di sola responsabilità dell'Autore e non sono garantiti dall'Editore, il quale non è responsabile della precisione o della veridicità di questi contenuti.

# PREFAZIONE

---

Cari Studenti, Cari Colleghi,

il volume che vi presento si pone in un'ottica di continuità con quanto ho cercato di realizzare negli anni passati, in particolare attraverso la pubblicazione del volume di Semeiotica Medica e Metodologia Clinica. Nel tempo il mio personale percorso didattico mi ha condotto dall'insegnamento della Semeiotica Medica a quello della Patologia Medica ed infine a quello della Clinica Medica: un percorso che ho ininterrottamente cercato di interpretare con il massimo rigore metodologico, offrendo agli studenti quanto di più attuale poteva derivare dalla ricerca scientifica, il tutto sempre comunque integrato e filtrato dalla quotidiana esperienza clinica. Ed è proprio in questo contesto didattico che ho ritenuto opportuno dare vita ad un progetto editoriale che potesse concretamente sintetizzare quanto in questi anni è stato fatto. Come potrete osservare dall'elenco degli Autori, il volume si avvale delle specifiche competenze di Docenti Universitari di Area Medica dell'Università di Siena oppure dei Colleghi Dirigenti Medici della Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, con cui collaboro da sempre e che ho avuto modo di apprezzare all'interno del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia oppure delle Scuole di Specializzazione, sempre afferenti all'Ateneo senese.

Il testo prende in considerazione le malattie dei vari organi e apparati, secondo uno schema tradizionale che partendo dalla definizione ed eziologia della malattia descrive gli aspetti clinici ed il percorso diagnostico arrivando infine alla terapia, che viene presentata negli aspetti più importanti.

Ho cercato di armonizzare quanto scritto dai vari Colleghi, evitando ripetizioni e focalizzazioni eccessive: l'appartenenza comunque dei miei Colleghi alla stessa Università ed allo stesso Policlinico penso possa rappresentare una sufficiente garanzia di omogeneità. È stato deciso di limitare l'utilizzo di immagini, mentre è stato favorito l'impiego di schemi e tabelle con lo scopo di facilitare l'apprendimento del testo.

La presentazione di un nuovo testo di Medicina Interna potrebbe essere considerata in questi anni Duemila dominati dal Web come un evento anacronistico, nella misura in cui attraverso la navigazione in Internet è possibile raccogliere quanto necessario per avere informazioni circa le caratteristiche cliniche di una malattia oppure sull'efficacia di una nuova terapia. Tutto questo è certamente possibile, ma richiede capacità di analisi, senso critico, esperienza: caratteristiche queste che sono appannaggio di un medico esperto, ma che uno studente comunemente non possiede. Sono altresì fortemente convinto che uno studente può trarre vantaggiose opportunità formative proprio da un percorso didattico armonico e razionale, che si realizza anche per mezzo di un "tradizionale" trattato di Medicina.

In considerazione del fatto che la trattazione delle singole malattie tiene conto delle più recenti acquisizioni fisiopatologiche oltre che dei più moderni approcci diagnostici e terapeutici, penso che questo volume possa rivolgersi anche ai Colleghi Medici, per i quali possa rappresentare nella loro pratica quotidiana un utile strumento di aggiornamento e consultazione.

*Ranuccio Nuti*

Professore Ordinario di Medicina Interna  
Università di Siena

RANUCCIO NUTI

*Professore ordinario di Medicina Interna, Università di Siena*

MAURIZIO ACAMPA

*Dirigente medico, UOC Stroke Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

MONICA BOCCHIA

*Professore associato di Ematologia, Università di Siena*

CARLA CAFFARELLI

*Dirigente medico, UOC Medicina Interna I, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

MARCO CAPEZZONE

*Dirigente medico, UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

MARIA GRAZIA CASTAGNA

*Dirigente medico, UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

ELENA CECCARELLI

*Ricercatore universitario, UOC Medicina Interna I, Università di Siena*

MARZIA DEFINA

*Contrattista ospedaliera, UOC Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

GIOVANNI DI CAIRANO

*Ricercatore universitario, UOC Endocrinologia, Università di Siena*

FRANCESCO DOTTA

*Professore associato di Endocrinologia, Università di Siena*

ALBERTO FABBRI

*Dirigente medico, UOC Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

NATALE FIGURA

*Professore associato di Gastroenterologia, Università di Siena*

GUIDO GAROSI

*Primario, UOC Nefrologia,  
Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

LUIGI GENNARI

*Professore associato di Medicina Interna, Università di Siena*

NICOLA GIORDANO

*Professore associato di Medicina Interna, Università di Siena*

STEFANO GONNELLI

*Professore associato di Medicina Interna, Università di Siena*

ALESSANDRO GOZZETTI

*Dirigente medico, UOC Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

GIUSEPPE MARTINI

*Professore associato di Medicina Interna, Università di Siena*

DANIELA MERLOTTI

*Contrattista ospedaliera, UOC Medicina Interna I, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

FURIO PACINI

*Professore ordinario di Endocrinologia, Università di Siena*

ALBERTO PALAZZUOLI

*Dirigente medico, UOC Medicina Interna I, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

MARIA PIERONI

*Ricercatore universitario, Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Siena*

TANIA PILLI

*Dirigente medico, UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

CARLO PONDRELLI

*Dirigente medico, UOC Medicina Interna I, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

LUCA PUCCHETTI

*Professore associato di Medicina Interna, Università di Siena*

ROSA METELLA REFINI

*Ricercatore universitario, Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Siena*

PAOLA ROTTOLI

*Professore ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Siena*

PIERSANTE SESTINI

*Professore associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Siena*

ROBERTO VALENTI

*Dirigente medico, UOC Medicina Interna I, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

ELISABETTA ZAPPONE

*Dirigente medico, UOC Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

***Si ringrazia per la collaborazione:***

Giulia Fiorilli, Francesco Langone, Maria Raffaella Ambrosio, Federico Alvino, Viola Ghini, Amalia Giambelluca, Elisabetta Iardino, Marco Pellegrini, Gaetano Ruocco, Aurora Patti, Lucia Brilli, Antonio Montella, Chiara Chirico, Antonio Magliocca, Pasquale Di Sipio, Adriana Marinetti, Stefano Rotatori, Laura Nigi, Claudio Corallo, Lara Aprile, Emanuele Cencini.

■ <b>CAP. 1</b> .....	<b>1</b>		
<b>PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI</b> .....			
A. PALAZZUOLI, C.R. PONDRELLI			
<b>CARDIOPATIE CONGENITE</b> .....	<b>1</b>		
Non cianogene .....	1		
Cianogene .....	3		
<b>INSUFFICIENZA CARDIACA</b> .....	<b>5</b>		
<b>VALVULOPATIE</b> .....	<b>10</b>		
Stenosi Aortica .....	10		
Insufficienza Aortica .....	11		
Stenosi Mitralica .....	12		
Insufficienza Mitralica .....	13		
Valvola Tricuspidale .....	14		
Valvola Polmonare .....	14		
<b>MALATTIA REUMATICA</b> .....	<b>14</b>		
Manifestazioni Cliniche Maggiori .....	15		
<b>ENDOCARDITI INFETTIVE</b> .....	<b>15</b>		
<b>CARDIOMIOPATIE</b> .....	<b>18</b>		
Cardiomiopatia Dilatativa .....	18		
Cardiomiopatia Restrittiva .....	20		
Cardiomiopatia Ipertrofica .....	22		
Displasia Aritmogena del Ventricolo Destro .....	24		
<b>MIOCARDITI</b> .....	<b>25</b>		
<b>PERICARDITI</b> .....	<b>26</b>		
Pericarditi Acute e Subacute .....	26		
Pericardite Cronica Essudativa .....	27		
Tamponamento Cardiaco .....	28		
Pericardite Cronica Costrittiva .....	28		
<b>CUORE POLMONARE</b> .....	<b>29</b>		
<b>ATEROSCLEROSI</b> .....	<b>33</b>		
<b>CARDIOPATIA ISCHEMICA</b> .....	<b>41</b>		
Cardiopatia Ischemica Cronica .....	42		
Sindromi Coronariche Acute .....	45		
<b>CATERETERISMO CARDIACO</b> .....	<b>50</b>		
<b>IPERTENSIONE ARTERIOSA</b> .....	<b>51</b>		
Ipertensione Arteriosa Essenziale .....	53		
Ipertensioni Secondarie .....	55		
<b>VASCULITI</b> .....	<b>57</b>		
Arteriti .....	58		
<b>ARITMIE</b> .....	<b>58</b>		
Aritmie Ipocinetiche .....	59		
Blocchi Atrio-Ventricolari .....	60		
Aritmie Ipocinetiche .....	61		
Aritmie Ventricolari .....	66		
■ <b>CAP. 2</b> .....	<b>68</b>		
<b>PATOLOGIE RESPIRATORIE</b> .....			
P. ROTTOLI, R.M. REFINI, M. PIERONI, P. SESTINI			
<b>ASMA BRONCHIALE</b> .....	<b>68</b>		
<b>BRONCOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA</b> .....	<b>71</b>		
<b>BRONCHIECTASIE</b> .....	<b>76</b>		
<b>FIBROSI CISTICA</b> .....	<b>79</b>		
<b>INTERPRETAZIONE DELLE PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA</b> .....	<b>80</b>		
<b>INTERPRETAZIONE DELL'EMOGASANALISI</b> .....	<b>82</b>		
<b>IPERTENSIONE POLMONARE</b> .....	<b>85</b>		
<b>TROMBOEMBOLIA POLMONARE</b> .....	<b>87</b>		
<b>TUMORE DEL POLMONE</b> .....	<b>92</b>		
<b>INTERSTIZIOPATIE POLMONARI</b> .....	<b>95</b>		
Sarcoidosi .....	97		
Polmoniti interstiziali idiopatiche .....	100		
Fibrosi polmonare idiopatica .....	100		
Altre interstiziopatie polmonari .....	102		
<b>MALATTIE POLMONARI AMBIENTALI</b> .....	<b>102</b>		
Malattie causate dalla inalazione di polveri inorganiche .....	102		
Malattie causate dalla inalazione di polveri organiche .....	105		
<b>MALATTIE DELLA PLEURA</b> .....	<b>109</b>		
<b>INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA E CRONICA</b> .....	<b>113</b>		

<b>OSAS E ARDS</b> .....	<b>116</b>	<b>NEFROPATIE TUBULARI E MALATTIE RENALI CISTICHE</b> .....	<b>200</b>
<b>POLMONITI</b> .....	<b>118</b>	Malattie renali cistiche .....	200
<b>ASCESSO POLMONARE</b> .....	<b>120</b>	Nefropatie tubulari .....	202
<b>■ CAP. 3</b> .....	<b>122</b>	<b>INFEZIONI DELLE VIE URINARIE (UTI)</b> .....	<b>206</b>
<b>PATOLOGIE DEL DIGERENTE, FEGATO E PANCREAS</b>		<b>NEFROLITIASI O CALCOLOSI URINARIA</b> .....	<b>213</b>
N. FIGURA		<b>■ CAP. 5</b> .....	<b>217</b>
<b>MALATTIE GASTROINTESTINALI</b> .....	<b>122</b>	<b>PATOLOGIE ENDOCRINE E DEL METABOLISMO</b>	
Alitosi .....	122	F. PACINI, F. DOTTA, L. GENNARI	
Malattie dell'esofago .....	123	<b>MALATTIE DELL'IPOTALAMO E DELLA ADENOIPOFISI</b> .....	<b>217</b>
Malattie dello stomaco .....	125	Insufficienze ipotalamo-ipofisarie (ipopituitarismo) .....	217
Malattia diverticolare e diverticolite .....	131	Masse ipotalamiche, ipofisarie e sellari .....	222
Malattie infiammatorie croniche intestinali .....	133	Iperpituitarismi .....	224
<b>MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI</b> .....	<b>146</b>	<b>MALATTIE DELLA NEUROIPOFISI</b> .....	<b>228</b>
Epatiti .....	146	Diabete insipido .....	228
Altre patologie autoimmuni .....	147	Epifisi .....	231
Altre cause di danno epatico .....	147	<b>MALATTIE DELLA TIROIDE</b> .....	<b>231</b>
<b>MALATTIE DEL PANCREAS</b> .....	<b>156</b>	Gozzo e patologia nodulare .....	232
Pancreatite acuta .....	156	Tireotossicosi .....	232
Pancreatite cronica .....	157	Ipotiroidismo .....	236
Carcinoma del pancreas esocrino .....	158	<b>MALATTIE DELLE PARATIROIDI</b> .....	<b>241</b>
Adenocarcinoma pancreatico duttale .....	158	Iperparatiroidismo primitivo (PHPT) .....	242
Neoplasie intraduttali papillari mucinose .....	159	Iperparatiroidismo secondario e terziario .....	244
Tumori endocrini del pancreas .....	159	Ipoparatiroidismo .....	244
<b>DIARREA</b> .....	<b>160</b>	Pseudoipoparatiroidismo .....	247
<b>MALASSORBIMENTI</b> .....	<b>162</b>	<b>MALATTIE DEL TESTICOLO</b> .....	<b>248</b>
Malattia celiaca .....	162	Valutazione della funzione testicolare .....	249
Malassorbimento del lattosio .....	163	Ipogonadismo .....	250
Malassorbimento del fruttosio .....	164	Alterazioni della funzione gonadica correlate all'età .....	254
<b>EMORRAGIE DELL'APPARATO DIGERENTE</b> .....	<b>164</b>	Infertilità maschile .....	256
Emorragie del tratto digestivo superiore .....	164	Disfunzione erettile .....	257
Emorragie del tratto digestivo inferiore .....	166	Ginecomastia .....	258
<b>■ CAP. 4</b> .....	<b>168</b>	Neoplasie testicolari .....	259
<b>PATOLOGIE RENALI E DELLE VIE URINARIE</b>		<b>ANOMALIE DELLA DIFFERENZIAZIONE E DELLA DETERMINAZIONE SESSUALE (DSD) NEL MASCHIO</b> .....	<b>260</b>
G. GAROSI		Disordini del sesso cromosomico .....	261
<b>INSUFFICIENZA RENALE CRONICA</b> .....	<b>168</b>	Disordini del sesso gonadico 46,XY .....	262
<b>INSUFFICIENZA RENALE ACUTA</b> .....	<b>174</b>	<b>MALATTIE DELL'OVAIO</b> .....	<b>264</b>
<b>MALATTIE GLOMERULARI (GLOMERULONEFRITI)</b> .....	<b>179</b>	Sistema riproduttivo femminile .....	264
Glomerulonefriti primitive (80%) .....	182	Malattie del sistema riproduttivo femminile .....	267
Glomerulonefriti secondarie .....	186	<b>MALATTIE DEL SURRENE</b> .....	<b>272</b>
Nefropatie glomerulari ereditarie .....	191	Corticossurrene .....	272
<b>NEFROPATIE TUBULO INTERSTIZIALI</b> .....	<b>191</b>	Midollare .....	273
Nefropatie tubulo interstiziali batteriche o pielonefriti .....	193	Insufficienza surrenalica primitiva .....	273
Nefropatie tubulo interstiziali su base immunologica .....	196	Iperaldosteronismo primitivo .....	275
Nefropatie tubulo-interstiziali da cause tossiche .....	197		
Nefropatie tubulo interstiziali da disordini metabolici .....	199		

Sindrome di cushing .....	277	Infezioni da <i>Haemophilus</i> .....	328
Feocromocitoma .....	278	Infezioni da Legionella .....	329
Incidentaloma .....	278	Pertosse .....	330
Adenocarcinoma surrenalico .....	280	Infezioni da salmonella .....	331
Iperplasia surrenalica congenita .....	280	Infezioni da Shigelle .....	333
<b>SINDROMI POLIGHIANDOLARI AUTOIMMUNI E NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE (MEN) .....</b>	<b>281</b>	Infezioni da Pseudomonas .....	333
<b>DIABETE MELLITO .....</b>	<b>284</b>	Infezioni da Enterobacteriacee .....	335
<b>SINDROMI IPOGLICEMICHE .....</b>	<b>289</b>	Colera .....	336
<b>GLICOGENOSI .....</b>	<b>291</b>	Infezioni da micobatteri .....	337
<b>MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE .....</b>	<b>294</b>	Peste .....	341
Malattia di Tay-Sachs .....	294	Tularemia .....	342
Malattia di Fabry .....	294	Brucellosi .....	343
Malattia Di Gaucher .....	298	Infezioni da Bartonelle .....	344
Malattia di Nieman-Pick .....	299	Nocardiosi .....	345
Mucopolisaccaridosi .....	299	Actinomicosi .....	345
Malattia di Pompe .....	299	Rickettsiosi .....	346
<b>MALATTIA DI WILSON .....</b>	<b>300</b>	Infezioni da Chlamydie .....	347
<b>■ CAP. 6 .....</b>	<b>302</b>	Infezioni da Mycoplasmi .....	348
<b>DISTURBI DELLA NUTRIZIONE</b>		Sifilide .....	348
S. GONNELLI , C. CAFFARELLI		Leptosirosi .....	350
<b>OBESITÀ .....</b>	<b>302</b>	Febbre ricorrente .....	351
Obesità secondarie .....	304	Malattia di Lyme .....	352
Condizioni morbose associate all'obesità .....	304	<b>MALATTIE VIRALI .....</b>	<b>352</b>
<b>MAGREZZE .....</b>	<b>305</b>	Virus a DNA .....	352
<b>LIPODISTROFIE .....</b>	<b>307</b>	Virus a RNA .....	356
<b>EMOCROMATOSI EREDITARIA .....</b>	<b>308</b>	Epatiti virali .....	368
<b>PORFIRIE .....</b>	<b>310</b>	<b>MALATTIE DA MICETI .....</b>	<b>373</b>
<b>SINDROME METABOLICA .....</b>	<b>312</b>	Istoplasmosi .....	373
<b>DISLIPIDEMIE .....</b>	<b>314</b>	Coccidioidomicosi .....	374
<b>■ CAP. 7 .....</b>	<b>319</b>	Blastomicosi .....	375
<b>PATOLOGIE INFETTIVE DI INTERESSE     INTERNISTICO</b>		Criptococcosi .....	376
R. VALENTI		Candidosi .....	377
<b>INFEZIONI BATTERICHE .....</b>	<b>319</b>	Aspergillosi .....	378
Infezioni da Pneumococco .....	319	<b>INFEZIONI PARASSITARIE .....</b>	<b>379</b>
Infezioni da Streptococchi .....	320	Giardiasi .....	379
Malattie da Enterococchi .....	321	Toxoplasmosi .....	380
Infezioni da Stafilococchi .....	321	Leishmaniosi .....	381
Difterite .....	322	Malaria .....	382
Tetano .....	322	Trichinosi .....	383
Botulismo .....	323	Schistosomiasi .....	384
Altre infezioni da clostridi .....	324	Amebiasi .....	385
Listeriosi .....	325	Tripanosomiasi .....	386
Infezioni da Meningococco .....	326	Infezioni da Nematodi e Cestodi .....	387
Infezioni da Gonococco .....	327	<b>■ CAP. 8 .....</b>	<b>393</b>
		<b>PATOLOGIE ARTICOLARI E DEL     CONNETTIVO</b>	
		N. GIORDANO	
		Eziopatogenesi delle malattie reumatiche .....	393
		<b>REUMATISMI INFIAMMATORI .....</b>	<b>395</b>



Artrite reumatoide .....	395	<b>REUMATISMI EXTRA-ARTICOLARI</b> .....	<b>434</b>
Artrite idiopatica giovanile .....	398	Forme generalizzate .....	434
Spondiloartriti sieronegative .....	399	Forme localizzate .....	435
Artriti reattive o post-infettive .....	401	<b>SINDROMI NEUROLOGICHE E NEUROVASCOLARI</b> .....	<b>438</b>
Artriti da agenti infettivi .....	402	Neuropatie da compressione .....	438
<b>MALATTIE DEL TESSUTO CONNETTIVO</b> .....	<b>404</b>	Sindromi algodistrofiche .....	438
Sindrome di Sjogren .....	404	<b>INDAGINI DI LABORATORIO</b> .....	<b>440</b>
Lupus eritematoso sistemico .....	406	■ <b>CAP. 9</b> .....	<b>443</b>
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi .....	408	<b>PATOLOGIE DEL TESSUTO OSSEO</b>	
Sclerosi sistemica .....	408	R. NUTI	
Connettivite mista .....	410	Fisiopatologia del metabolismo fosfo-calcico .....	443
Polimiosite/dermato-polimiosite .....	411	<b>OSTEOPOROSI</b> .....	<b>444</b>
<b>SINDROMI VASCULITICHE</b> .....	<b>412</b>	<b>OSTEOMALACIA</b> .....	<b>450</b>
Arterite temporale (arterite di Horton) e polimialgia reumatica .....	413	<b>MORBO DI PAGET</b> .....	<b>453</b>
Arterite di Takayasu .....	414	<b>MALATTIE OSTEOADDENSANTI E DISPLASICHE</b> .....	<b>455</b>
Panarterite nodosa .....	415	<b>NEOPLASIE DEL TESSUTO OSSEO</b> .....	<b>457</b>
Granulomatosi di Wegener .....	415	■ <b>CAP. 10</b> .....	<b>459</b>
Angioite allergica di Churg-Strauss .....	416	<b>PATOLOGIE EMATOLOGICHE</b>	
Vasculite crioglobulinemica .....	417	M. BOCCHIA	
Angioite cutanea leucocitoclastica (vasculite leucocitoclastica) .....	418	<b>ANEMIE</b> .....	<b>459</b>
Porpora di Schonlein-Henoch .....	418	Anemie Carenziali .....	461
Malattia di Behçet .....	419	Anemie da difetti delle proteine della membrana eritrocitaria .....	463
Eritema nodoso .....	420	Talassemie .....	464
Malattia di Kawasaki (sindrome mucocutanea linfonodale) .....	420	Emoglobinopatie .....	467
Altre vasculiti .....	421	Anemie emolitiche da difetto degli enzimi eritrocitari .....	469
<b>MALATTIE EREDITARIE DEL TESSUTO CONNETTIVO</b> .....	<b>421</b>	<b>PIASTRINOPENIE</b> .....	<b>470</b>
Sindromi familiari da ipermobilità articolare benigna .....	421	Trombocitopenia immune primaria .....	471
Condrodisplasie .....	423	Trombocitopenia HIV-correlata .....	472
<b>NEOPLASIE DELLE ARTICOLAZIONI E SINDROMI CORRELATE (SINDROMI PARANEOPLASTICHE)</b> .....	<b>423</b>	Piastrinopenie da farmaci .....	473
Neoplasie .....	423	Altre forme di piastrinopenie acquisite .....	473
Sindromi paraneoplastiche .....	424	<b>POLIGLOBULIE E TROMBOCITOSI (PRIMITIVE E SECONDARIE)</b> .....	<b>473</b>
<b>ARTROPATIE DA DEPOSITO</b> .....	<b>424</b>	Poliglobulia .....	473
Amiloidosi .....	424	Trombocitosi .....	475
Emocromatosi .....	425	<b>LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA</b> .....	<b>477</b>
Ocronosi (alcaptonuria) .....	425	<b>EOSINOFILIE</b> .....	<b>478</b>
Malattia di Wilson (degenerazione epato-lenticolare) .....	426	<b>SINDROMI MIELODISPLASTICHE E LEUCEMIE ACUTE</b> .....	<b>479</b>
Tesaurismi lipidiche .....	426	Sindromi Mielodisplastiche .....	479
Tesaurismi Mucopolisaccaridiche .....	427	Leucemie Acute .....	481
<b>ARTRITI MICROCRISTALLINE</b> .....	<b>428</b>	<b>GAMMAPATIE MONOCLONALI</b> .....	<b>484</b>
Gotta .....	428	Gammapatia Monoclonale di Incerto Significato .....	484
Condrocalcinosi o Pseudogotta .....	430	Mieloma Multiplo .....	484
<b>OSTEOARTROSI E ALTRE FORME DEGENERATIVE</b> .....	<b>431</b>	<b>LINFOMI</b> .....	<b>487</b>
Osteoartrosi .....	431	Linfoma di Hodgkin .....	490
Poliartropatia iperostotante dismetabolica .....	433	Linfomi non Hodgkin .....	491

<b>SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE</b> .....	<b>495</b>	<b>■ CAP. 11</b> .....	<b>516</b>
Leucemia linfatica cronica .....	495	<b>PATOLOGIE NEUROLOGICHE</b>	
Large Granular Cell Leukemia .....	499	<b>DI INTERESSE INTERNISTICO</b>	
Leucemia Prolinfocitica .....	499	G. MARTINI, M. ACAMPA	
Leucemia a Cellule Capellute .....	499	<b>CEFALEE</b> .....	<b>516</b>
<b>TRAPIANTO DI MIDOLLO</b> .....	<b>500</b>	<b>EPILESSIA</b> .....	<b>517</b>
Fonti di cellule staminali del midollo osseo .....	501	<b>MALATTIE CEREBROVASCOLARI</b> .....	<b>517</b>
Modalità di trapianto .....	502	<b>MALATTIA DI ALZHEIMER</b> .....	<b>519</b>
Complicanze del trapianto .....	502	<b>MALATTIA DI PARKINSON</b> .....	<b>520</b>
<b>SINDROMI EMORRAGICHE</b> .....	<b>503</b>	<b>MALATTIE DEMIELINIZZANTI</b> .....	<b>520</b>
Piastrinopenie primitive e secondarie .....	504	<b>MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO</b>	
Principali piastrinopatie ereditarie .....	504	<b>AUTONOMO, DEI NERVI CRANICI</b>	
Coagulopatie .....	505	<b>E DEL MIDOLLO SPINALE</b> .....	<b>521</b>
<b>MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE</b> .....	<b>508</b>	<b>MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO</b> .....	<b>523</b>
Porpora trombotica trombocitopenica .....	509	<b>MIASTENIA</b> .....	<b>524</b>
<b>TROMBOSI VASALE</b> .....	<b>510</b>	<b>DISTURBI MENTALI</b> .....	<b>524</b>
Malattia Tromboembolica Venosa .....	510	<b>■ INDICE ANALITICO</b> .....	<b>526</b>
Embolia Polmonare .....	514		

# CAP. 1

## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

A. PALAZZUOLI, C.R. PONDRELLI  
con la collaborazione di F. Alvino, V. Ghini,  
A. Giambelluca, E. Iardino, M. Pellegrini,  
G. Ruocco

### INDICE

Cardiopatie congenite .....	1
Insufficienza cardiaca .....	5
Valvulopatie.....	10
Malattia reumatica .....	14
Endocarditi infettive .....	15
Cardiomiopatie .....	18
Miocarditi .....	25
Pericarditi .....	26
Cuore polmonare .....	29
Aterosclerosi .....	33
Cardiopatia ischemica .....	41
Cateterismo cardiaco.....	50
Iperensione arteriosa .....	51
Vasculiti .....	57
Aritmie .....	58

### ■ CARDIOPATIE CONGENITE

Si tratta di anomalie della struttura o della funzione cardiocircolatoria presenti alla nascita, anche se diagnosticate più tardivamente. In genere, sono dovute a un alterato sviluppo embrionale di una struttura normale o all'arresto di sviluppo della struttura stessa in uno stadio precoce embrionale o fetale.

La reale incidenza delle cardiopatie congenite non è semplice da determinare. Senza considerare le due cardiopatie congenite più comuni che sono la bicuspidia aortica e il prolasso della mitrale, lo 0,8% dei nati vivi presenta una cardiopatia congenita.

Grazie ai notevoli risultati del trattamento delle cardiopatie congenite in età pediatrica, il numero complessivo di pazienti adulti con cardiopatia congenita è attualmente maggiore di quello dei casi pediatrici. Le cardiopatie congenite nell'adulto non rappresentano la normale evoluzione di quelle dell'infanzia, i quadri clinici si modificano, le aritmie sono più frequenti, le cavità cardiache spesso si dilatano e si ha disfunzione ventricolare sistolica. Di solito le cardiopatie congenite vengono divise in *cianogene* e *non cianogene* (shunt sinistro-destro).

#### Non Cianogene

##### *Difetti del setto interatriale*

Esistono quattro tipi di difetti del setto interatriale (DIA):

- *ostium primum*;
- *ostium secundum*;
- tipo seno venoso;
- tipo seno coronarico.

In qualunque tipo di DIA, l'entità dello shunt sin-dx dipende dalle dimensioni del difetto e dalle rispettive pressioni di riempimento diastolico dei due ventricoli. Qualsiasi condizione che provochi riduzione della *compliance* ventricolare sinistra (ipertensione sistemica, miocardipatia o infarto del miocardio) o aumento della pressione atriale sinistra (stenosi e/o insufficienza mitralica), tendono ad aumentare lo shunt sin-dx.

Un DIA ampio può causare insufficienza cardiaca congestizia e ritardo di crescita del neonato o nel bambino e i pazienti, di solito, hanno limitazioni funzionali sempre maggiori con l'avanzare dell'età. I sintomi più comuni sono dispnea che è presente in circa il 30% dei pazienti in terza decade fino ad arrivare al 75% in quelli in quinta decade. Aritmie sopraventricolari come fibrillazione e flutter e lo scompenso congestizio destro si sviluppano di solito in quarta decade. L'embolia paradossa con conseguente attacco ischemico transitorio o ictus possono essere la prima manifestazione clinica.

La sintomatologia varia fra bambini e adulti. Di solito i bambini sono asintomatici e la diagnosi viene posta in seguito alla scoperta di un soffio. In alcuni casi, dove il flusso polmonare è molto ampio, si può avere insufficienza cardiaca congestizia, frequenti infezioni polmonari, ipertensione polmonare. In tali casi, il difetto va corretto in età pediatrica. In alcuni casi il DIA può chiudersi con l'avanzare dell'età. I sintomi più comuni nell'adulto sono la dispnea da sforzo e le palpitazioni (flutter e fibrillazione atriale). La comparsa di cianosi deve far sospettare l'inversione dello shunt e l'instaurarsi di una sindrome di Eisenmenger.

L'EO può mostrare un impulso iperdinamico del ventricolo destro in corrispondenza del margine sternale sinistro al termine dell'espiazione o in regione sottotifoidea in inspirazione profonda. Ci può essere uno sdoppiamento del secondo tono, un soffio sistolico di eiezione spesso rude meglio udibile al secondo spazio intercostale sinistro. Quando compare lo scom-

penso ventricolare destro si ha soffio olosistolico da insufficienza tricuspidaica.

All'ECG si possono avere, ritmo sinusale, fibrillazione o flutter atriale. Nel DIA *ostium secundum* si ha asse elettrico deviato a destra. Il blocco di branca destro compare con l'età. Ampie onde R o R' appaiono se sopravviene ipertensione polmonare.

All'Rx torace è tipica la cardiomegalia per dilatazione atriale e ventricolare destra, dilatazione delle arterie polmonari centrali con congestione polmonare da iperafflusso del piccolo circolo.

All'ETT si documenta il tipo e le dimensioni del DIA e la direzione dello shunt. L'importanza funzionale del difetto può essere stimata in base alle dimensioni del ventricolo destro. L'ETE permette migliore valutazione ed è utile se prevista una chiusura del difetto.

### Difetti del setto atrioventricolare

Queste anomalie comprendono:

- difetto settale atrio-ventricolare;
- canale atrio-ventricolare;
- difetti dei cuscinetti endocardici.

La morfologia di base di tali difetti è uguale per tutti e comprende: assenza del setto atrio-ventricolare muscolare, sproporzione afflusso/efflusso, abnorme rotazione laterale del muscolo papillare posteromediale, configurazione anormale delle valvole atrio-ventricolari. Tali difetti possono essere parziali o completi.

I difetti completi presentano un maggiore shunt sin-dx. Dopo la sua correzione si può assistere a un importante rigurgito della valvola atrio-ventricolare sinistro con importante dilatazione atriale e ventricolare sinistre; stenosi atrio-ventricolare sinistra da eccessiva correzione.

I pazienti con difetto settale di tipo *ostium primum* isolato hanno la stessa evoluzione di quelli con DIA ampio tipo *ostium secundum*, sono cioè asintomatici fino verso la terza-quarta decade di vita.

La maggior parte di quelli con difetto atrio-ventricolare completo ha correzione nell'infanzia in quanto i bambini con tale problema presentano precocemente dispnea e aritmie importanti.

Tali difetti nel 35% dei casi si hanno nella sindrome di Down, questi infatti hanno più frequentemente un canale atrio-ventricolare completo con DIV associato.

All'ECG la maggior parte dei pazienti presenta blocco atrio-ventricolare di primo grado e deviazione assiale sinistra. Si può arrivare anche al blocco atrio-ventricolare di terzo grado e/o fibrillazione o flutter atriale.

L'Rx del torace mostra cardiomegalia con aumento di atrio e ventricolo destro con segni di iperafflusso polmonare.

All'ecocardiografia nella proiezione quattro camere le due valvole atrio-ventricolari appaiono sullo stesso piano. Si visualizzano il tipico DIA inferiore e il DIV posteriormente. Importante per valutare il grado di rigurgito valvolare atrio-ventricolare associato, lo shunt sin-dx dal ventricolo sinistro all'atrio destro e la stima della pressione sistolica ventricolare destra.

### Difetto del setto interventricolare isolato

I DIV sono classificati in tre tipi principali in base alla loro sede:

- muscolari (localizzati nella parte trasversale e nei tratti di afflusso ed efflusso del ventricolo);
- membranosi (stessa localizzazione);
- a doppia connessione (nel setto infundibolare, frequenti negli asiatici).

Un DIV restrittivo causa importante gradiente pressorio tra i due ventricoli ed è accompagnato da piccolo shunt; un DIV ampio o non restrittivo causa un gradiente non significativo tra i due ventricoli ed è accompagnato da grosso shunt.

Un DIV restrittivo non causa alterazioni emodinamiche significative e può chiudersi spontaneamente durante l'infanzia, ma causa un rischio relativamente elevato di endocardite.

Un DIV ampio causa precocemente sovraccarico di volume ventricolare destro con aumento della pressione polmonare e riduzione dello shunt sin-dx fino all'inversione (sindrome di Eisenmenger). Nei bambini è frequente un soffio; se il difetto è restrittivo il soffio si manifesta solo quando calano le resistenze venose polmonari. Paradossalmente i difetti non restrittivi tendono a manifestarsi più tardi perché l'uguagliarsi delle pressioni attraverso il foro evita la genesi del soffio. Quando le resistenze venose polmonari si riducono compare il soffio e si hanno affanno con insufficienza cardiaca e ritardo di crescita.

Gli adulti con piccolo DIV sono asintomatici, ma presentano soffio olosistolico aspro auscultabile al terzo-quarto spazio intercostale sul margine sternale sinistro.

I pazienti adulti con ampio DIV presentano la sindrome di Eisenmenger con cianosi e ippocratismo digitale, presenza di edema periferico da insufficienza ventricolare destra e soffio da insufficienza polmonare.

L'ECG nei piccoli DIV è normale, nei DIV moderati si ha onda P mitralica da aumento atriale sinistro, sovraccarico di volume ventricolare sinistro onde Q profonde, alti voltaggi dell'onda R e T alte in V5 V6.

All'Rx del torace in uno shunt moderato e ampio si avranno segni di dilatazione ventricolare sinistra e segni di iperafflusso polmonare.

All'ETT si possono identificare sede, dimensioni e conseguenze emodinamiche del DIV.

Importante il cateterismo cardiaco quando non è chiara l'emodinamica di un DIV e quando devono essere misurate pressione e resistenze polmonari.

### Pervietà del dotto arterioso

Il dotto arterioso connette la parte prossimale dell'arteria polmonare sinistra all'aorta discendente subito dopo l'origine della succlavia di sinistra. Il dotto è ampiamente pervio nel feto e porta sangue non ossigenato dal ventricolo destro tramite l'aorta discendente alla placenta, dove viene ossigenato. La chiusura funzionale si ha alla nascita per vasocostrizione mentre quella anatomica avviene dopo molte settimane per proliferazione intimale. Alcuni pazienti hanno una fisiologia dotto-dipendente in età neonatale. Ciò significa che il loro circolo sistemico è mantenuto dal dotto per il flusso polmonare come avviene nella coartazione aortica grave e nella sindrome del cuore sinistro ipoplastico. Se in questi neonati il dotto si chiude, sopraggiunge la morte.

Un piccolo dotto con piccolo shunt, non provoca alterazioni emodinamiche significative, ma predispone a endoarterite; un dotto con shunt moderato determina un sovraccarico di volume nell'atrio e nel ventricolo di sinistra con conseguente disfunzione ventricolare e comparsa di fibrillazione atriale. Un dotto ampio crea alterazioni emodinamiche importanti verso i due anni di età. Come abbiamo già detto un dotto piccolo non provoca sintomi ma si ha soffio continuo 1-2/6 a livello del primo o secondo spazio intercostale sinistro. Un dotto con shunt moderato determina dispnea e palpitazioni da aritmie atriali, soffio continuo o di va e viene è accompagnato da pressione differenziale sistemica ampia

da flusso diastolico aortico in allontanamento verso il tronco polmonare. Un dotto ampio, porta alla sindrome di Eisenmenger.

L'ECG può essere normale o avere ipertrofia ventricolare destra e sinistra a seconda del grado di shunt.

All'Rx del torace un dotto piccolo non dà alterazioni, un dotto moderato causa cardiomegalia moderata con ingrandimento delle sezioni sinistre del cuore e aumento della trama vascolare polmonare. All'ETT si stabiliscono la presenza, le dimensioni e l'entità dello shunt e le sue conseguenze emodinamiche

### Tronco arterioso persistente

È un'anomalia in cui un singolo vaso costituisce l'efflusso di entrambi i ventricoli e da origine alle arterie sistemiche, polmonari e coronariche. Si associa sempre a DIV e spesso si ha destroposizione dell'arco aortico. La valvola tronciale di solito è tricuspide ma può essere anche quadricuspide. È possibile la presenza di arteria polmonare unica. Tale malformazione, viene classificata in tre tipi in base alla modalità di origine dei vasi polmonari:

- nel tipo I si ha il tronco polmonare parzialmente separato, di lunghezza variabile, che da origine alle arterie polmonari destra e sinistra;
- nel tipo II le arterie polmonari hanno origine separatamente, ma vicine tra loro, dalla parete posteriore del tronco arterioso;
- nel tipo III ogni arteria polmonare nasce lateralmente dal tronco arterioso.

Il flusso arterioso è regolato dalle dimensioni delle arterie polmonari e dalle resistenze vascolari polmonari. Nel neonato il flusso polmonare di solito è eccessivo perché le resistenze venose polmonari non sono elevate e pertanto si ha solo modesta cianosi. Man mano che aumentano le resistenze, si ha aumento della cianosi; quando le resistenze sono elevate si avrà la sindrome di Eisenmenger. L'insufficienza della valvola tronciale determinerà sovraccarico di volume di entrambi i ventricoli.

La maggior parte di morti per insufficienza cardiaca congestizia si ha nel primo anno di vita. I pazienti non operati che superano il primo anno di vita presentano ipertensione polmonare fissa.

In genere, i neonati presentano lieve cianosi per basse resistenze venose polmonari. Nei primi mesi compaiono i segni d'insufficienza cardiaca e di scarso accrescimento. I reperti più frequenti sono la cardiomegalia, polsi periferici celeri, soffio sistolico aspro preceduto da click di eiezione. Un soffio diastolico in decrescendo indica una concomitante insufficienza della valvola tronciale.

Negli adulti si avrà la sindrome di Eisenmenger.

All'ECG si avrà ipertrofia bi-ventricolare.

All'Rx torace si avrà cardiomegalia con aumento della trama vascolare. Un arco destro posto si ha nel 50% dei casi.

L'ETT mostra una diagnosi completa.

### Cianogene

#### Tetralogia di Fallot

Questa cardiopatia è costituita da quattro componenti:

- DIV d'efflusso;
- ostruzione all'efflusso del ventricolo destro;
- aorta a cavaliere;
- ipertrofia ventricolare destra.

L'anomalia fondamentale, determinante ciascuno di questi elementi, è la deviazione antero-superiore del setto infundibolare,

con il mal allineamento rispetto al setto trasecolare. Il grado di ostruzione dell'efflusso ventricolare destro è variabile, spesso dovuto a polmonare bicuspid stenotica con ipoplasia sopra-valvolare. A volte il tratto di efflusso può essere atresico e pertanto si parla di tetralogia di Fallot con atresia polmonare. Spesso, associate a questa malformazione congenita si trovano anche un arco aortico destro nel 25% dei casi, e anomalie del decorso coronarico nel 5% dei casi. Raramente si può avere assenza della valvola polmonare dove stenosi e insufficienza del tratto di efflusso ventricolare destro sono dovute a un anello valvolare polmonare stenotico ma con lembi valvolari assenti o scarsamente formati. Le arterie polmonari sono notevolmente dilatate o aneurismatiche alla nascita.

Il grado di cianosi riflette il grado di stenosi del tratto di efflusso del ventricolo destro e il livello delle resistenze vascolari sistemiche. Di solito l'accovacciamento fa regredire la cianosi.

Si ha ipossiemia progressiva nei primi anni di vita. La sopravvivenza fino all'età adulta è rara, senza correzione palliativa o definitiva.

Clinicamente oltre alla cianosi si evidenziano un impulso ventricolare destro e un fremito sistolico lungo il margine sternale sinistro. Sempre sul margine sternale sinistro in sede inferiore si può udire un click eiettivo proto sistolico che varia a seconda dell'ostruzione. Un soffio continuo e leggero è udibile sul torace anteriormente o posteriormente ed è dovuto al flusso nei vasi bronchiali dilatati.

All'ECG deviazione assiale destra con ipertrofia atrio-ventricolare destra. Un QRS >180 ms è un fattore di rischio per tachicardia ventricolare sostenuta e morte improvvisa.

All'Rx del torace è presente il tipico cuore a forma di scarpa con prominenza del ventricolo destro e concavità nella regione del tratto di efflusso del ventricolo destro e del tronco polmonare che sono ipoplastici. La trama vascolare polmonare è tipicamente ridotta.

All'ETT si può fare diagnosi completa con l'uso del color-Doppler. Prima dell'intervento, in questa cardiopatia congenita, è sempre preferibile effettuare cateterismo cardiaco per valutare correttamente i flussi artero-venosi presenti. La sopravvivenza è ottima nei pazienti sottoposti a chirurgia correttiva iniziale, purché il DIV sia stato chiuso e l'ostruzione dell'efflusso ventricolare destro rimossa.

### Atresia della tricuspide

Meglio definita come assenza della connessione atrio-ventricolare destra, questa cardiopatia per essere compatibile con la vita, deve prevedere necessariamente un DIA. Inoltre, di solito, è presente un ventricolo destro ipoplastico che comunica col ventricolo dominante con un DIV. Ci sono forme con connessione ventricolo arteriosa concordante (70-80%) e forme in cui l'aorta nasce dal ventricolo destro ipoplastico.

Il quadro clinico e il trattamento sono determinati dai rapporti ventricolo-arteriosi. La cianosi dipende dal flusso polmonare. I pazienti con connessioni concordanti tendono a essere più cianotici mentre quelli con connessioni discordanti sono più rosei ma tendono a sviluppare scompenso cardiaco perché il circolo polmonare non ostruito prende origine direttamente dal ventricolo sinistro.

All'ECG si hanno deviazione assiale sinistra, dilatazione atriale destra e ipertrofia ventricolare sinistra.

All'Rx torace di solito si ha *situs solitus*, levocardia e arco aortico sinistro posto (nel 25% è destro posto).

All'ETT si ha la diagnosi sequenziale completa. Devono essere attentamente valutate le dimensioni del DIA, del DIV e dell'arco aortico.

## Sindrome del cuore sinistro ipoplasico

Si tratta di un gruppo di anomalie caratterizzate da ipo-sviluppo delle sezioni sinistre del cuore con atresia o stenosi degli orifizi aortico e/o mitralico e ipoplasia dell'aorta. Si hanno normali connessioni atrio-ventricolari e connessioni ventricolo-arteriose concordanti. Il circolo sistemico è dotto dipendente e, di conseguenza, tende a comparire con gravi sintomi entro la prima settimana di vita, quando si chiude il dotto. Se non trattata chirurgicamente, è mortale in età neonatale. La diagnosi fetale permette un parto programmato; inoltre, è stato provato che un trattamento con prostaglandine sin dalla nascita riduce la morbilità preoperatoria e la mortalità peri-operatoria, durante il primo stadio di correzione chirurgica.

La diagnosi deve essere sospettata in tutti i neonati che presentano collasso circolatorio improvviso e grave acidosi lattica e come tale va differenziato da sepsi neonatale e da patologie metaboliche.

All'ECG si hanno deviazione assiale destra, ingrandimento atriale e ventricolare destro e alterazioni del tratto ST e dell'onda T nelle derivazioni precordiali sinistre.

All'Rx torace, si può avere solo lieve ingrandimento cardiaco alla nascita che però evolve precocemente in cardiomegalia marcata con aumento della trama vascolare polmonare.

L'ETT mostra una diagnosi sequenziale completa. Generalmente si hanno ventricolo sinistro piccolo con mitrale minuscola e segni di fibroelastosi endocardica.

## Ritorno venoso anomalo totale

In questa cardiopatia tutte le vene polmonari non drenano direttamente nell'atrio sinistro: come risultato, tutti i vasi del ritorno venoso, polmonare e sistemico, drenano nell'atrio destro, anche se utilizzando vie diverse. Il ritorno anomalo è più frequentemente sopradiaframmatico, connettendosi attraverso una vena verticale alla vena brachiocefalica sinistra, o direttamente verso l'atrio destro, il seno coronarico o direttamente alla vena cava superiore. Nel 10% dei casi la connessione è sottodiaframmatica. Il tronco anomalo si connette quindi con la vena porta o uno dei rami tributari, col dotto venoso o con le vene epatiche o con altre vene addominali.

Il quadro funzionale e clinico dipendono dall'ampiezza della comunicazione interatriale e dall'entità delle resistenze venose periferiche. Quando il DIA è piccolo, il flusso sistemico è limitato e si ha scompenso cardiaco destro.

La maggior parte dei pazienti presenta sintomi nel primo anno di vita e se non trattati l'80% muore entro il primo anno. Se è presente ostruzione venosa polmonare, i sintomi sono gravi e precoci con marcata cianosi e dispnea, se non c'è ostruzione la cianosi può passare inosservata.

All'ECG si ha deviazione assiale destra per ipertrofia atriale e ventricolare destra.

All'Rx torace si ha iperafflusso polmonare e cardiomegalia. Si ha la figura del cuore a "pupazzo di neve" dovuta all'ingrandimento del cuore e alla presenza di dilatazione di vena cava superiore destra, vena innominata e vena verticale sinistra.

All'ETT si hanno marcato ingrandimento ventricolare destro e atrio sinistro piccolo. Generalmente si possono dimostrare l'intero percorso del drenaggio polmonare venoso. Utile per miglior visualizzazione dei ritorni venosi polmonari può essere anche la RM.

## Trasposizione completa delle grandi arterie

Il quadro anatomico è caratterizzato da discordanza ventricolo arteriosa. Si ha origine dell'aorta dal ventricolo morfologicamente

destro e origine dell'arteria polmonare dal ventricolo morfologicamente sinistro. Questa condizione è incompatibile con la vita, a meno che, non ci sia un mixing dei due circoli. In un terzo dei casi, possono essere associate altre malformazioni come DIV e stenosi polmonare. Se non trattati immediatamente, il 30% muoiono entro la prima settimana e il restante 70% entro il primo anno di vita. Come abbiamo già detto per essere compatibile con la vita occorre una comunicazione fra i due circoli (DIA, DIV, PDA).

Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate da cianosi e dispnea presenti già alla nascita, con ipossiemia progressiva e scompenso congestizio.

L'ETT è l'esame dirimente alla diagnosi completa. La diagnosi prenatale ha notevolmente migliorato la mortalità e la morbilità neonatali.

## Anomalia di Ebstein

È caratterizzata da dislocazione apicale del lembo settale della tricuspide in associazione a displasia valvolare. Questo causa atrializzazione del tratto di efflusso del ventricolo destro. Si può avere in associazione un forame ovale pervio, DIV, coartazione aortica, vie di conduzione accessorie.

Si ha insufficienza tricuspidalica variabile con conseguente dilatazione atriale destra. Se la pressione atriale destra supera la pressione atriale sinistra si ha shunt dx-sin attraverso un DIA.

La storia della malattia dipende dalla sua gravità. Se la disfunzione tricuspide è di grado estremo, si ha morte fetale e chi sopravvive, presenta sintomi alla nascita. In casi di disfunzione moderata, i sintomi si manifesteranno in età adolescenziale. Nei casi di disfunzione lieve può rimanere asintomatica per tutta la vita.

Nella disfunzione grave si ha ritardo di crescita e insufficienza congestizia destra. Se si manifesta in età adolescenziale o adulta si avrà comparsa di dispnea da sforzo, palpazioni di origine sopraventricolare, cianosi se c'è shunt destro-sinistro. Si evolve in scompenso destro ed è nota la morte improvvisa per geni aritmica.

All'auscultazione si evidenzia soffio olosistolico da insufficienza tricuspidalica che aumenta all'ispirazione e si sente con massima intensità sul margine inferiore sinistro dello sterno.

All'ECG si hanno quadri variabili. Caratteristici sono i bassi voltaggi. Onde P appuntite in D2 e V1 riflettono l'aumento atriale destro, si può avere onda delta da pre-eccitazione per via anomala. BBdx, Flutter e fibrillazione atriale. L'ECG può essere anche normale.

All'Rx del torace si ha il cuore a "borraccia" per ingrandimento atriale sinistro, atrializzazione del ventricolo destro e infundibulo dilatato a sinistra.

All'ETT si evidenzia la dislocazione del lembo tricuspidalico, l'insufficienza valvolare e le malformazioni cardiache associate.

Utili anche l'angiografia per la valutazione delle pressioni polmonari e l'RM per definire volume e funzione del ventricolo destro.

## Coartazione aortica

Si caratterizza per un restringimento localizzato in corrispondenza della parete aortica postero-laterale, opposta al dotto arterioso. Tale anomalia predilige il sesso maschile essendo da due a cinque volte più frequente nel maschio che nella femmina e si associa frequentemente alla sindrome di Turner e alla valvola aortica bicuspidale. Altre anomalie associate possono essere DIV e steno-insufficienza aortica. Le anomalie associate ne inficiano la prognosi.

La sua presentazione si può avere nelle varie fasi della vita a seconda della gravità della coartazione.

L'ostruzione rapida e grave in età neonatale causa insufficienza ventricolare sinistra e ipoperfusione sistemica. Il significativo shunt sinistro-destro alla nascita causa iperafflusso polmonare con conseguente ipertensione polmonare. I polsi periferici sono deboli in tutto il corpo. Quando, col passare del tempo, la funzione sinistra migliora con la terapia medica, si sviluppa una significativa differenza pressoria tra le braccia e le gambe con conseguente discrepanza dei polsi. I soffi non sono specifici nel neonato per tale anomalia, ma sono dovuti più che altro alle anomalie associate. All'ECG si hanno deviazione assiale destra e ipertrofia ventricolare destra.

L'Rx torace mostra cardiomegalia e congestione vascolare polmonare.

All'ETT visualizza il restringimento posteriore e il grado dell'associata ipoplasia istmica e/o dell'arco trasverso.

L'angio-RM rappresenta il *gold standard* nei bambini e negli adulti, non è di solito utile nei neonati.

Nella maggior parte dei bambini, tale anomalia è asintomatica con riscontro di polsi femorali iposfigmici e/o rilievo d'ipertensione nelle parti superiori del corpo. Nei bambini più grandicelli e nell'adolescente, si può avere cefalea, estremità fredde e *claudicatio* sotto sforzo. Il reperto più frequente è un soffio mesosistolico sulla parete toracica anteriore e al dorso. Il soffio diventa continuo se il lume è sufficientemente stretto da determinare un jet ad alta velocità.

All'ECG si ha ipertrofia ventricolare sinistra.

All'Rx torace si ha il caratteristico segno del 3 nell'aorta toracica discendente prossimale dovuta alla dilatazione pre e post-stenotica. Inoltre, si notano le incisure costali sui margini inferiori dovute all'aumento delle arterie costali per lo svilupparsi dei circoli collaterali che erodono il margine costale.

L'ETT mostra un restringimento posteriore, un istmo e un arco aortico trasverso ben espansi e un jet continuo ad alta velocità attraverso la sede della coartazione.

Utile la RM per la valutazione preoperatoria o pre-dilatatoria. Una RM encefalica può mostrare anche aneurismi del poligono del Willis conseguenti all'ipertensione delle parti prossimali del corpo che possono causare emorragie cerebrali.

La quasi totalità delle anomalie congenite cardiache richiede, per essere risolta, uno o più interventi chirurgici. La difficoltà, oltre alla tecnica operatoria da adottare, sta nel valutare il timing corretto dell'intervento stesso.

## INSUFFICIENZA CARDIACA

### Definizione

L'insufficienza cardiaca (o scompenso cardiaco), è una sindrome clinica nella quale un'anomalia della struttura o della funzione cardiaca è responsabile dell'incapacità, da parte del cuore, di pompare il sangue o di riempirsi con un'efficienza adeguata alle esigenze metaboliche dei tessuti periferici. Approssimativamente, circa l'1-2% della popolazione adulta dei Paesi industrializzati soffre di scompenso cardiaco; questa percentuale è destinata ad aumentare oltre il 10% nella popolazione di età superiore ai 70 anni.

### Eziologia

L'insufficienza cardiaca è spesso, ma non sempre, causata da un deficit della contrazione miocardica: è quindi appropriato il termine di insufficienza miocardica. Le cause di scompenso cardiaco si suddividono in due classi principali: *cause di base* e *cause scatenanti*.

*Cause di base.*- Le cause di base, rappresentano le cause organiche (sia strutturali, che funzionali) che sottendono all'insufficienza cardiaca. Tra esse, in ordine di frequenza, ritroviamo:

- cardiopatia ischemica;
- cardiopatie valvolari;
- cardiopatia ipertensiva;
- cardiomiopatie;
- miocarditi.

Tra le cause extra cardiache, possiamo considerare: il tamponamento cardiaco, le pericarditi l'anemia e la tireotossicosi. Tutte queste cause comportano un sovraccarico volumetrico o pressorio delle camere cardiache, al quale non corrisponde un'adeguata gittata sistolica o un adeguato riempimento delle camere stesse.

*Cause scatenanti.*- Nella valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca, è importante identificare non solo la causa di base, ma anche quella scatenante. Frequentemente, le manifestazioni cliniche d'insufficienza cardiaca si osservano per la prima volta nel corso di un disturbo acuto che impone uno sforzo aggiuntivo su un tessuto cardiaco già disfunzionante. In condizioni basali e a riposo, il cuore è in grado di svolgere la propria funzione di pompa, tuttavia a causa della incapacità di riserva contrattile, una causa scatenante può dar luogo a un ulteriore deterioramento della funzione cardiaca. Tra le cause scatenanti più comuni annoveriamo:

- infezioni;
- aritmie;
- eccessi fisici, dietetici, liquidi, ambientali ed emotivi;
- embolia polmonare;
- anemia;
- tireotossicosi;
- gravidanza;
- aggravamento dell'ipertensione.

### Classificazione

L'insufficienza cardiaca può essere definita in diversi modi:

- insufficienza cardiaca sistolica o diastolica ad alta o a bassa portata;
- acuta o cronica, destra o sinistra;
- anterograda e retrograda.

*Insufficienza cardiaca ad alta e bassa portata.*- L'insufficienza cardiaca a bassa portata si verifica in seguito a cardiopatia ischemica, miocardiopatia dilatativa, patologia valvolare e pericardica; in questi pazienti la gittata può essere in effetti appena al di sopra dei limiti inferiori della norma nello stato di riposo (benché sia comunque più bassa rispetto a prima dell'insufficienza), mentre non riesce ad aumentare normalmente durante lo sforzo. L'insufficienza cardiaca ad alta portata si riscontra nei pazienti con ridotta resistenza vascolare sistemica, per esempio in caso d'ipertiroidismo, anemia, gravidanza, fistole arterovenose, beriberi e malattia di Paget; in questi casi il difetto del cuore non risiede nella disfunzione sistolica ma nell'incapacità di riempirsi in maniera adeguata a causa della elevata frequenza cardiaca e dell'aumentato ritorno venoso.

*Insufficienza cardiaca destra e sinistra.*- Molte delle manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca sono legate all'accumulo di liquidi a monte del ventricolo interessato. A seconda dell'interessamento delle camere cardiache destre o sinistre, la sintomatologia e la clinica legata a questa patologia, varia. Nello scompenso

cardiaco destro predominano i segni di congestione venosa, quali l'edema, l'epatomegalia, la splenomegalia e la distensione venosa giugulare e periferica. Nello scompenso cardiaco sinistro, dato il sovraccarico del ventricolo sinistro, prevalgono i sintomi della congestione polmonare come la dispnea, l'ortopnea o la scarsa adattabilità allo sforzo.

*Insufficienza cardiaca anterograda e retrograda.*- Nell'insufficienza cardiaca retrograda il cuore non è in grado di espellere il suo contenuto di sangue o di riempirsi normalmente; di conseguenza, aumenta la pressione a livello dell'atrio e del sistema venoso a monte del ventricolo insufficiente con una conseguente ritenzione idrosalina. Nell'insufficienza cardiaca anterograda, si sviluppa il quadro clinico legato a una gittata cronicamente depressa a cui corrisponde un'inadeguata distribuzione di sangue al sistema arterioso con conseguente riduzione della gittata cardiaca vasocostrizione periferica aumento delle resistenza sistemiche e polmonari ed aumento della pressione intracardiaca. Il quadro clinico sarà caratterizzato da vasocostrizione periferica, bassa pressione e aumento della congestione a livello polmonare.

*Insufficienza cardiaca sistolica e diastolica.*- Queste due forme sono conseguenti a due diversi fenomeni patologici. L'insufficienza cardiaca sistolica si sviluppa in seguito all'incapacità da parte del ventricolo di contrarsi normalmente e pompare una sufficiente quantità di volume sanguigno. Quando l'anomalia alla base consiste nell'incapacità da parte del ventricolo di rilasciarsi e riempirsi normalmente a causa di un'aumentata rigidità della parete miocardica siamo in presenza di un'insufficienza cardiaca di tipo diastolico, caratterizzata da una preservata gittata cardiaca ma da un aumento delle pressioni intracavitarie a livello delle sezioni sinistre del cuore, che si ripercuotono per via retrograda al circolo polmonare creando un'ipertensione venosa del piccolo circolo.

*Insufficienza cardiaca acuta e cronica.*- Nell'insufficienza cardiaca acuta, l'improvvisa caduta della gittata sistolica o un aumento improvviso della pressione di riempimento dà origine a un improvviso aumento del contenuto di liquidi nel circolo polmonare associato a segni e sintomi di vasocostrizione periferica. Nell'insufficienza cardiaca cronica viceversa, la congestione vascolare associata all'aumento della pressione venosa centrale e periferica, rivestono un ruolo principale, mentre la pressione arteriosa rimane preservata per lungo tempo. In questo caso, i segni di malattia sono caratterizzati prevalentemente da edemi declivi e da una riduzione della tolleranza allo sforzo.

## Fisiopatologia

Lo scompenso cardiaco è principalmente caratterizzato dalla perdita delle cellule cardiache, dovuta a necrosi miocardica od apoptosi con riduzione della funzione del cuore. La riduzione dell'attività cardiaca conduce alla vasocostrizione periferica con conseguente riduzione della perfusione tissutale e incremento del pre-carico e del post-carico. Esiste una serie di meccanismi cellulari, biochimici e metabolici che sottendono all'insufficienza cardiaca. Numerosi sono i meccanismi che consentono al cuore di affrontare, adattandosi, un aumentato carico emodinamico sia volumetrico che pressorio.

*Meccanismo di Frank-Starling.*- Un aumento del volume telediastolico, comporta uno stiramento dei sarcomeri che determina un'aumentata interazione tra i filamenti di actina e miosina

e un'aumentata sensibilità agli ioni calcio; tutto ciò, migliora la contrazione del miocardio ottimizzandola. Un'eccessiva dilatazione ventricolare, tuttavia, potrebbe determinare un aumento dello stress di parete (attraverso la legge di Laplace), determinando una riduzione dell'accorciamento delle fibre.

*Ipertrofia compensatoria.*- I ventricoli, reagiscono a un sovraccarico emodinamico cronico sviluppando ipertrofia. Quando nel ventricolo si realizza un sovraccarico pressorio (stenosi aortica, ipertensione), c'è un aumento della pressione endocavitaria, che comporta un aumento delle dimensioni delle miocellule della parete cardiaca, con conseguente ispessimento e ipertrofia concentrica. Nel caso in cui nel ventricolo si realizzi un sovraccarico volumetrico (insufficienza aortica, infarto miocardico), l'aumento della pressione diastolica con conseguente aggiunta in serie di nuovi sarcomeri causa una dilatazione della camera ventricolare e quindi un'ipertrofia eccentrica. Sia nell'ipertrofia concentrica, che in quella eccentrica, nelle prime fasi, sebbene si assista a un aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo, la tensione parietale viene mantenuta a livelli normali e per anni potrebbe rimanere stabile decorrendo in maniera paucisintomatica. L'ipertrofia ventricolare deriva non solo da un cambiamento macroscopico delle camere cardiache, ma anche da una serie di modificazioni nelle cellule miocardiche e in particolare modo nel metabolismo di quest'ultime. Infatti, le cellule miocardiche, nel momento in cui vanno in contro a ipertrofia, iniziano a esprimere isoforme fetali delle proteine contrattili come ad esempio la miosina a catena pesante  $\beta$  (in luogo della catena pesante  $\alpha$ ), che ha un'attività di scissione enzimatica dell'ATP più lenta, ed una contrazione più lenta ed un minor consumo da parte della cellula miocardica di ossigeno e di ATP.

*Rimodellamento ventricolare.*- Nell'insufficienza cardiaca, si verificano una serie di meccanismi macro e microscopici che contribuiscono a modificazioni della dimensione, della massa e della morfologia del ventricolo che tende a perdere la classica forma a tronco di cono, assumendo una dimensione più sferica. Questo fenomeno è noto come rimodellamento eccentrico ed è determinato da perdita e stiramento dei miociti, incremento della fibrosi interstiziale e dell'apoptosi.

*Ridistribuzione, in caso di ridotta gittata sistolica, della circolazione.*- La circolazione, in caso d'insufficienza cardiaca, si ridistribuisce in maniera tale di mantenere il flusso verso gli organi nobili (cervello, cuore e rene) a discapito degli altri distretti organici quali ad esempio il tessuto sottocutaneo, il tessuto muscolare scheletrico e tutti i distretti periferici che divengono vasocostretti.

Accanto alle alterazioni macroscopiche, esistono una serie di alterazioni microscopiche e metaboliche che rivestono un ruolo altrettanto importante nella fisiopatologia della malattia.

*Alterazione nel metabolismo del calcio.*- Durante lo scompenso cardiaco, sono state riscontrate diverse alterazioni del metabolismo del calcio: l'aumento del calcio libero intracellulare, la riduzione del calcio durante la ripolarizzazione e infine il deficit del riassorbimento del calcio dal reticolo sarcoplasmatico. Molti di questi processi sono mediati dall'ATP che nello scompenso cardiaco risulta ridotto. Tutte queste alterazioni comportano una disfunzione a carico del sistema di eccitazione-contrazione che si concretizza in un'alterata capacità da parte del ventricolo di contrarsi ed un alterato ritorno elastico dello stesso.



**Inflammatione.** - L'inflammatione sembrerebbe rivestire un ruolo importante nello scompenso cardiaco. I mediatori più comuni di questo processo, sono le citochine prodotte dalle cellule nucleate del cuore. Un evento precipitante (ad esempio il danno ischemico miocardico), attiva una risposta intrinseca allo stress che include l'elaborazione di citochine pro-infiammatorie le quali, sono associate a un effetto deleterio sul ventricolo sinistro (peggiore della funzione miocardica, danno ai miociti e fibrosi) e quindi causano la progressione dell'insufficienza cardiaca.

Le citochine pro-infiammatorie sembrano causare apoptosi dei miociti e necrosi; in particolare, l'interleuchina 6 induce una risposta ipertrofica nei miociti, mentre il TNF- $\alpha$  causa dilatazione del ventricolo sinistro, apparentemente attraverso l'attivazione di metallo-proteinasi della matrice. Un'alterazione di questo equilibrio a favore delle metallo-proteinasi di matrice, è associato a dilatazione e rimodellamento ventricolare. Un anormale aumento della sintesi di collagene comporta un'aumentata espressione di tessuto fibroso e collagene che tende a sostituire progressivamente le cellule miocardiche danneggiate in maniera irreversibile. In definitiva, da un lato l'aumento dei marcatori di rimodellamento della matrice extracellulare, dall'altro l'aumento della sintesi di collagene, sono associati al peggioramento funzionale del ventricolo e a una prognosi avversa

**Attivazione neuro-ormonale.** - L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è prevalente nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e contestualmente all'attivazione del sistema neuro-ormonale vasoattivo e del sistema nervoso simpatico durante le prime fasi inducono il mantenimento dell'omeostasi circolatoria. L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, induce vasocostrizione sistemica e attiva altri sistemi (vasopressina e aldosterone) che contribuiscono al mantenimento di un adeguato volume intravascolare. Tuttavia, la cronica attivazione di questi sistemi, può avere effetti deleteri sul sistema cardiocircolatorio e può contribuire alla progressione dello scompenso cardiaco. L'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone è fondamentale per il mantenimento dell'equilibrio idro-salino e del volume ematico. La renina è rilasciata dalle cellule iuxta-glomerulari del rene in risposta all'attività del sistema nervoso simpatico, ai cambiamenti della pressione (e quindi perfusione) renale, alla riduzione del riassorbimento del sodio a livello del tubulo distale, o al rilascio di vasopressina. Nello scompenso cardiaco acuto, la riduzione del flusso plasmatico renale è causata dalla riduzione della portata cardiaca che attiva il sistema della renina. L'incremento dell'attività di questo sistema contribuisce all'aumento delle resistenze vascolari sistemiche. Questa vasocostrizione sistemica (mediata dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema simpatico) induce un aumento del post-carico del ventricolo sinistro, a cui segue un aumento del lavoro miocardico, della pressione diastolica nel ventricolo sinistro, della pressione capillare polmonare, e della congestione polmonare che riduce la gittata cardiaca. L'angiotensina, inoltre, promuove:

- l'attivazione infiammatoria con un'iperespressione di TNF- $\alpha$  e interleuchine (IL-1, IL-6, IL-18);
- il rimodellamento tissutale con crescita cellulare e incremento dei fattori di crescita;
- la disfunzione endoteliale con aggregazione piastrinica e riduzione della concentrazione di ossido nitrico;
- lo stress ossidativo, tramite produzione di radicali dell'ossigeno.

Il rimodellamento vascolare e il sovraccarico di volume sono anche potenziati dal sistema nervoso simpatico e dalla vasopressina.

L'incremento del volume ematico è indotto dalla vasopressina che comporta un aumento del riassorbimento di acqua a livello del dotto collettore, contribuendo all'aumento della pressione intracardiaca, così come alla congestione polmonare e all'edema polmonare. La vasocostrizione sistemica indotta dall'angiotensina II, aumenta il post-carico del ventricolo sinistro e può anche direttamente causare necrosi dei miociti e alterazioni della struttura miocardica. I meccanismi contro-regolatori, che consistono nella liberazione dei peptidi natriuretici, dell'ossido nitrico e delle prostaglandine, generalmente non sono sufficienti per mantenere la funzionalità cardiaca, la perfusione sistemica e un'omeostasi idrosalina adeguata.

Il risultato finale dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è un progressivo peggioramento della disfunzione del ventricolo sinistro: il grado di attivazione neuro-ormonale è strettamente correlato alla severità dello scompenso cardiaco. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone, promuove l'attività del sistema nervoso simpatico che a sua volta, incrementa la contrattilità cardiaca e la frequenza cardiaca, aumentando la gittata sistolica e la vasocostrizione periferica. Tuttavia, l'aumento del lavoro cardiaco accelera la progressione della malattia. Tale attivazione simpatica nota anche con il nome di "*difesa adrenergica*" poiché comporta risposte inotrope, cronotrope e vasocostrittive, nel lungo periodo produce un circolo vizioso deleterio per l'organismo stesso.

L'attivazione del sistema nervoso simpatico, è stata attribuita a una diminuzione degli impulsi inibitori e un aumento degli impulsi eccitatori, determinata da un'alterazione dei riflessi chemocettori e dei barocettori periferici, mediatori chimici che controllano l'attività simpatica. L'attivazione simpatica, nel contesto della disfunzione sistolica, riflette il disequilibrio tra le appropriate risposte riflesse compensatorie nella disfunzione sistolica e gli stimoli che suscitano la risposta adrenergica in eccesso di requisiti omeostatici. Tutti questi cambiamenti comportano una ridotta capacità di vasodilatazione periferica, un aumento delle pressioni endocavitari cardiache, una vasocostrizione dell'arteria renale e una ridistribuzione del flusso renale con incremento del riassorbimento di sodio. Le conseguenze emodinamiche dei meccanismi precedentemente analizzati culminano in una ritenzione idrosalina con un incremento della pressione venosa centrale.

La richiesta di ossigeno e le resistenze vascolari aumentano e si verificano la *down-regulation* dei recettori  $\beta$ -adrenergici e uno squilibrio simpatico-vagale. Se non viene interrotta, l'attività simpatica può diventare una potenziale causa di mortalità cardiovascolare e mortalità aritmica nelle fasi avanzate della malattia.

## Clinica

La clinica dello scompenso cardiaco è estremamente varia e la sintomatologia può risultare piuttosto aspecifica soprattutto nelle prime fasi della malattia. La classificazione più comune è basata sulla cronologia dell'insorgenza dei sintomi. La presentazione clinica può dipendere dallo stato emodinamico, dal danno cardiaco primitivo, dalla pressione arteriosa e, infine, dalla perfusione o il danno d'organo. Nelle fasi precoci dello scompenso cardiaco, la *dispnea* compare solo sotto sforzo; con l'avanzare della patologia, si osserva dispnea in corso di attività progressivamente meno intensa, e infine essa si presenta anche a riposo. In una fase più tardiva della patologia si manifesta l'ortopnea. Quest'ultima è la conseguenza della ridistribuzione dei liquidi dall'addome e dalle estremità inferiori verso il torace, in posizione supina, con aumento della pressione nei capillari polmonari che si accompagna a elevazione del diaframma.

La dispnea intensa viene pertanto contrastata dal paziente sedendosi sul letto con le gambe pendenti dal bordo. La dispnea parossistica notturna rappresenta una manifestazione clinica peculiare degli stadi più avanzati dell'insufficienza cardiaca. In tal occasione, si può verificare durante il sonno una depressione del centro della respirazione che riduce la ventilazione che a sua volta abbassa la tensione arteriosa di ossigeno. Oltre che con sintomatologia respiratoria, l'insufficienza cardiaca presenta con altri sintomi: la congestione venosa causa edemi declivi agli arti inferiori, stasi epatica, malassorbimento intestinale nonché turgore giugulare. All'esame obiettivo il paziente si presenta dispnoico, affaticato, pallido talvolta itterico.

All'auscultazione toracica è possibile apprezzare rantoli crepitanti che talvolta possono essere accompagnati da sibili espiratori. Alle basi polmonari sia alla percussione (ottusità) che all'auscultazione (MV abolito) è possibile trovare un versamento pleurico bilaterale conseguente al sovraccarico del circolo polmonare. All'auscultazione cardiaca, a parte i segni della cardiopatia sottostante allo scompenso cardiaco, possiamo apprezzare il 3° tono cardiaco. A livello addominale la palpazione può svelare la presenza di un'epatomegalia che nelle fasi più avanzate può essere accompagnata da versamento ascitico. La congestione del circolo venoso intestinale causa atrofia dei villi intestinali, con conseguente malassorbimento, disappetenza e importante perdita di peso (cachessia cardiaca). Da un punto di vista clinico-funzionale, i pazienti affetti da scompenso cardiaco, vengono classificati sulla base della propria capacità funzionale come segue:

- *classe I*: nessuna limitazione: l'attività fisica abituale non provoca astenia, dispnea, né palpitazioni;
- *classe II*: lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma l'attività fisica abituale provoca affaticamento, dispnea, palpitazioni o angina;
- *classe III*: grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma attività fisiche di entità inferiore a quelle abituali provocano sintomi;
- *classe IV*: incapacità a svolgere qualsiasi attività senza disturbi: sintomi di scompenso sono presenti anche a riposo, con aumento dei disturbi ad ogni minima attività.

## Diagnosi

*ECG*.- Un ECG normale è di raro riscontro in un paziente con scompenso cardiaco e, nel caso in cui dovesse essere presente un ECG normale, è opportuno rivedere con attenzione la diagnosi stessa di scompenso cardiaco. L'ECG è d'importanza fondamentale per valutare il ritmo cardiaco: tali pazienti sono affetti da fibrillazione atriale cronica in un terzo dei casi ma anche da aritmie sopra-ventricolari e ventricolari. Sebbene l'analisi morfologica dell'ECG non sia altamente specifica, e non riesca a fornire una diagnosi eziologica, anomalie del complesso QRS e del tratto ST vengono riscontrate nella gran parte dei pazienti con scompenso cardiaco. Ad esempio, la presenza di onde Q indica un pregresso infarto miocardico, ma in mancanza di un'anamnesi appropriata questo deve essere confermato da altre metodiche come l'ecocardiografia.

*Rx-torace*.- L'osservazione dei campi polmonari può rilevare anche la presenza di edema interstiziale o alveolare o di versamento pleurico; inoltre, il radiogramma del torace permette talvolta una diagnosi differenziale nel contesto della dispnea.

*Esami di laboratorio*.- Il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e i suoi precursori sono neuroormoni secreti dalle cellule muscolari cardiache in seguito a stress di parete. Attualmente, questi pep-

tidi sono stati inseriti nei percorsi diagnostici dei dipartimenti di emergenza (ad esempio valori BNP >400 pg/mL, consentono una diagnosi certa di scompenso cardiaco) L'anemia può esacerbare uno scompenso cardiaco preesistente. Un ematocrito alto al contrario, suggerisce che la dispnea può essere dovuta a una patologia polmonare, a una cardiopatia congenita di tipo cianotico o a una malformazione artero-venosa polmonare.

Il controllo dell'azotemia e della creatinemia è essenziale per la diagnosi differenziale con l'insufficienza renale che può indurre tutti i segni di scompenso cardiaco da sovraccarico di volume e per il conseguente trattamento con scompenso cardiaco. Lo scompenso cardiaco non trattato è di rado associato ad alterazioni elettrolitiche importanti che sono più comuni nei pazienti in terapia diuretica. L'iposodiemia e la disfunzione renale nell'ambito dello scompenso cardiaco sono indicative di prognosi peggiore. Gli enzimi epatici, in relazione alla congestione epatica, possono essere elevati. L'esame delle urine è utile per ricercare un'eventuale proteinuria e glicosuria che devono far pensare alla possibile presenza di problemi renali sottostanti o diabete mellito, condizioni che possono contribuire a complicare lo scompenso. Lo scompenso cardiaco, dovuto a tireotossicosi, è frequentemente associato a fibrillazione atriale a elevata risposta ventricolare e può essere la presentazione caratteristica della tireotossicosi nell'anziano. Nello scompenso cardiaco può essere presente anche l'ipotiroidismo.

*Ecocardiografia*.- Dovrebbe essere utilizzata di routine per una diagnosi ottimale di scompenso cardiaco. La metodica è di facile accesso, semplice e sicura. Permette di valutare l'integrità funzionale dell'apparato valvolare, le dimensioni delle camere cardiache, l'ipertrofia ventricolare e la funzione ventricolare sistolica e diastolica. Inoltre, è possibile valutare dimensioni, funzione sistolica e anomalie della cinetica regionale. La tecnica eco-cardio-Doppler permette una valutazione quantitativa dei gradienti valvolari e della pressione sistolica del ventricolo destro e di stimare la presenza d'ipertensione polmonare, in presenza di insufficienza tricuspidale, reperto peraltro comune nello scompenso cardiaco.

*Risonanza magnetica cardiaca*.- È l'esame che consente di caratterizzare con precisione i volumi e la funzione del ventricolo sinistro, evidenziare la presenza di fibrosi e/o cicatrice a livello del tessuto cardiaco e soprattutto fornire una valutazione molto accurata dei flussi di gittata e di riempimento e della funzione ventricolare destra. Tuttavia, a causa degli elevati tempi di esecuzione e dei costi, viene al momento riservato ai pazienti più giovani o a coloro nei quali una diagnosi eziologica della malattia non risulta chiara con i comuni esami precedentemente menzionati.

## Consigli dietologici e abitudini sociali

*Sale*.- Il controllo della quantità di sale nella dieta è un problema rilevante più nello scompenso avanzato che in quello lieve. Non esistono evidenze documentate per queste misure terapeutiche tradizionali.

*Apporto idrico*.- Dovrebbe essere ridotto a 1-1,5 l/die in pazienti con scompenso avanzato, con e senza iponatremia.

*Obesità*.- In caso di obesità, dovrebbe essere fatto ogni tentativo di ridurne il grado.

*Alcol*.- L'apporto di moderate quantità di *alcol* è concesso, eccetto che quando si sospetti un'eziologia alcolica della cardiomiopatia,

nel qual caso il consumo va proibito. Sebbene manchino evidenze di supporto, viene suggerita una restrizione del consumo alcolico a 20-30 g/die.

*Fumo.*- Il fumo dovrebbe essere sempre scoraggiato e certamente anche nei pazienti con scompenso.

*Riposo ed esercizio.*- Il decondizionamento muscolare costituisce una possibile causa di alterazioni muscolari metaboliche e di sintomi (fatica) e dovrebbe essere evitato. Un'attività muscolare di basso livello dovrebbe essere incoraggiata, mentre esercizi strenui o isometrici dovrebbero essere evitati. Un programma specifico di training fisico deve essere attentamente individualizzato ed eseguito sotto controllo medico. In caso di scompenso acuto, o d'instabilizzazione di scompenso cronico, il riposo costituisce un punto chiave dell'approccio terapeutico. Una volta che il paziente sia in classe NYHA II e III stabile, l'esercizio fisico appropriato e il programma di training fisico, possono portare al miglioramento della tolleranza allo sforzo e della qualità di vita; di questo vi sono evidenze documentate, mentre incerto rimane l'effetto del training fisico sulla prognosi.

## Terapia

*Diuretici dell'ansa, tiazidici e metolazone.*- I diuretici sono essenziali nel trattamento dei sintomi quando è presente un sovraccarico di volume. Dovrebbero essere somministrati, se possibile, in associazione con terapia ACE inibitrice. Diuretici dell'ansa, tiazidici e metolazone possono essere utilizzati nei diversi stadi della malattia. Alcuni diuretici dell'ansa sono più efficaci dei tiazidici in termini di diuresi. I tiazidici sono meno efficaci quando la filtrazione glomerulare è inferiore a 30 ml/min, situazione frequente nel paziente con scompenso di grado moderato-severo o anziano. Nello scompenso severo tuttavia, i tiazidici hanno azione sinergica con i diuretici dell'ansa e quindi possono essere utilizzati in associazione. Non è chiaro se quest'associazione sia superiore, in termini di efficacia e d'incidenza di effetti collaterali, rispetto al solo incremento delle dosi di diuretico dell'ansa.

*Diuretici risparmiatori di potassio.*- Esiste una sicura evidenza che l'iperaldosteronismo secondario nello scompenso cardiaco esercita effetti deleteri. La reale utilità della somministrazione di antialdosteronici (spironolattone, canrenone e canrenoato di potassio), non è ancora definita. L'addizionale effetto diuretico degli antialdosteronici può essere utile in pazienti refrattari o che hanno sviluppato resistenza alla terapia diuretica. L'effetto di risparmio sul potassio non è generalmente necessario durante concomitante trattamento con ACE inibitore. Spironolattone, triamterene, amiloride e canrenoato di K, vengono utilizzati per prevenire o trattare un'ipokaliemia indotta dal diuretico.

*Ace inibitori.*- Gli ACE inibitori sono indicati in tutti gli stadi dello scompenso sintomatico dovuto a disfunzione sistolica, indipendentemente dalla presenza o assenza di segni di sovraccarico di volume. I dati della letteratura indicano che l'ACE inibizione può ritardare lo sviluppo di scompenso nei pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra moderata-severa (frazione di eiezione  $\leq 40\%$ ). Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica I pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra moderata-severa ottengono benefici effetti da una terapia a lungo termine con ACE inibitore. Nello scompenso sintomatico gli ACE inibitori migliorano significativamente i sintomi nei pazienti con

scompenso cardiaco moderato e severo. Inoltre, l'enalapril riduce la mortalità in pazienti con scompenso moderato-severo e l'effetto è maggiore che con l'associazione idralazina-nitrato. Non vi sono dati sul beneficio in termini di sopravvivenza per il captopril. Nello studio controllato AIRE condotto in pazienti con IMA e scompenso in fase acuta, il ramipril riduce la mortalità, indipendentemente dal precedente trattamento impostato. In aggiunta a questi effetti sulla mortalità, l'ACE inibitore migliora in generale lo stato funzionale del paziente con scompenso nell'80% dei casi. Si osserva un miglioramento della capacità funzionale e una riduzione del numero delle ospedalizzazioni per scompenso o per altre ragioni cardiovascolari.

Un volta iniziato l'ACE inibitore, se ben tollerato, dovrebbe essere prescritto per un periodo di tempo indefinito, probabilmente per tutta la vita.

*Beta-bloccanti.*- Allo stato attuale possono essere candidati all'uso del beta-bloccante i pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico, in classe funzionale NYHA II-IV, che siano stabili in terapia con digitale, diuretici e ACE inibitori. Metoprololo, bisoprololo e carvedilolo migliorano la sopravvivenza nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Il controllo della frequenza cardiaca costituisce in ogni caso uno tra i più importanti target terapeutici.

*Ivabradina.*- È un farmaco che dovrebbe ridurre le reospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei pazienti in ritmo sinusale, con FE  $\leq 35\%$ , FC  $>70$  bpm, persistenza della sintomatologia (NYHA II-IV) nonostante il trattamento con beta-bloccanti.

*Glicosidi cardiaci.*- Digossina, acetildigossina e beta-metildigossina sono i glicosidi cardiaci più frequentemente usati, hanno identici effetti farmacodinamici, ma differenti profili farmacocinetici. L'eliminazione della digossina è renale. La digitossina, meno frequentemente usata, ha la caratteristica di un'eliminazione epatica e di una lunga emivita che richiede una specifica esperienza per il suo impiego clinico. Quando le concentrazioni plasmatiche sono nel range di normalità, i segni e sintomi d'intossicazione sono estremamente rari. I glicosidi cardiaci sono specificamente indicati per ogni grado di scompenso sintomatico da disfunzione sistolica. Nelle disfunzioni asintomatiche associate a fibrillazione atriale possono essere utilizzati per il controllo della frequenza cardiaca, sebbene non sia chiaro se in queste circostanze siano superiori all'amiodarone, ai betabloccanti, o ad altre opzioni (es. calcio-antagonisti come diltiazem o verapamil). I glicosidi digitalici, associati ai diuretici e ACE inibitori, sono utili nei pazienti sintomatici in classe NYHA III o IV, se lo scompenso è dovuto a disfunzione sistolica, anche se in ritmo sinusale. La digossina si è mostrata efficace nel migliorare i sintomi e la capacità funzionale nei pazienti con o senza concomitante terapia ACE inibitrice, particolarmente in quelli più severamente compromessa. Controindicazioni all'uso dei glicosidi digitalici sono la bradicardia (per esempio blocchi atrio-ventricolare II o III grado, *sick sinus syndrome*, sindrome del seno carotideo), la stenosi aortica e le cardiomiopatie ostruttive (stenosi subaortica) la sindrome di WPW, l'ipokaliemia, l'ipercalcemia e l'insufficienza renale grave.

*Idralazina e isosorbide dinitrato.*- Costituiscono una possibile alternativa per i pazienti in cui l'ACE inibitore sia controindicato o non tollerato. Dosi giornaliere di idralazina (media 200 mg, massima 300 mg), in associazione a isosorbide dinitrato (dose media 100 mg, massima 160 mg), aggiunte a glicosidi digitalici e diuretici, sono efficaci nel ridurre la mortalità dei pazienti con scompenso cardiaco

cronico. A queste dosi, inoltre, la terapia vasodilatatrice migliora la tolleranza allo sforzo e la funzione ventricolare sinistra più dell'enalapril. Vi è evidenza che l'effetto benefico, in termini di tolleranza allo sforzo, miglioramento della frazione di eiezione e del profilo emodinamico, può essere ottenuto utilizzando i soli nitrati. I vasodilatatori sono indicati anche come terapia aggiuntiva, nei casi in cui il paziente rimanga severamente sintomatico al massimo dosaggio di ACE inibitore tollerato, particolarmente se persiste ipertensione o se vi è severa insufficienza mitralica. Il nitrato da solo, è specificatamente indicato per il trattamento di eventuale angina concomitante. Il nitrato, in forma sublinguale o spray, può essere utilmente somministrato all'insorgenza di crisi dispnoica, come sintomatico transitorio, o come preventivo in situazioni note.

**Calcio-antagonisti.** - I calcio-antagonisti sono farmaci non raccomandati nel trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione sistolica. Quelli di seconda generazione possono essere indicati per una concomitante ipertensione arteriosa già in trattamento con vasodilatatori come l'idralazina. Inoltre, i calcio-antagonisti di seconda generazione possono essere utili nel caso d'ischemia miocardica di disfunzione diastolica isolata ed in presenza di malattie ostruttive polmonari laddove i betabloccanti non siano tollerati. Infine, per la prevenzione primaria e secondaria della morte improvvisa, in un numero limitatissimo di pazienti dove il rischio di morte aritmica risulta elevato e nei pazienti affetti da blocco di branca sx è indicato il posizionamento di un defibrillante impiantabile associato a un resincronizzatore (RC-ICD).

## ■ VALVULOPATIE

### Stenosi Aortica

#### Epidemiologia

La stenosi valvolare aortica (AS) è attualmente la valvulopatia più frequente in Europa e nel Nord America. Essa si presenta soprattutto come AS calcifica in adulti di età avanzata (2-7% della popolazione di età >65 anni). Al secondo posto per frequenza vi è la stenosi congenita nella popolazione più giovane dovuta a difetti di fusione delle commissure aortiche (come l'aorta bicuspidale o più raramente monocuspidale); l'eziologia reumatica è diventata più rara ed è caratteristica della popolazione più anziana e della popolazione extracomunitaria. Infine, tra le cause della AS la valvulopatia calcifica-degenerativa riveste un ruolo di primo piano soprattutto nella età avanzata, spesso legata a pregresse infezioni valvolari o difetti sistemici del metabolismo fosforico.

#### Eziopatogenesi

La stenosi aortica dell'adulto è dovuta alla degenerazione calcifica della valvola aortica, che avviene comunemente su substrato di valvola bicuspidale congenita, o deterioramento di una valvola originariamente tricuspide; più raramente il substrato è la degenerazione reumatica di una valvola originariamente tricuspide.

Il processo di degenerazione calcifica valvolare non è passivo, ma presenta caratteristiche simili al processo di aterosclerosi vascolare, inclusi i fenomeni di disfunzione endoteliale, di accumulo di lipidi (principalmente LDL ossidate), di attivazione infiammatoria, rilascio di citochine che agiscono sui fibroblasti nella promozione della proliferazione cellulare e del rimodellamento della matrice extracellulare. I miofibroblasti valvolari si differenziano infine in osteoblasti e che producono matrice ossea che si deposita nei tes-

suti valvolari sotto forma di cristalli di idrossiapatite. Approssimativamente, il 30% dei soggetti di età superiore a 65 anni si presentano con sclerosi aortica; tuttavia solo il 2 % si presenta con una stenosi aortica franca. La malattia reumatica è responsabile della fusione delle cuspidi, che conferisce spesso un aspetto bicuspidale alla valvola. Si associa nella quasi totalità dei casi a insufficienza aortica e coinvolgimento della valvola mitrale.

La valvola aortica bicuspidale è la cardiopatia congenita più frequente (0,5-1,4% della popolazione), con modalità di trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta. Si associa spesso alla coartazione aortica e alla degenerazione della media, con formazione di dilatazione aneurismatiche dell'aorta prossimale.

Altre forme di ostruzione all'efflusso dal ventricolo sinistro che entrano in diagnosi differenziale con la stenosi aortica sono la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, la stenosi subaortica membranosa/ fibromuscolare e la stenosi aortica sopravvalvolare.

#### Fisiopatologia

L'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro produce un gradiente pressorio tra il ventricolo sinistro e l'aorta. Il meccanismo compensatorio messo in atto per garantire un'adeguata gittata sistolica di fronte al cronico aumento di post-carico è l'ipertrofia ventricolare sinistra, come predetto dalla legge di Laplace ( $s=Pr/h$  ove  $s$  è lo stress sistolico di parete,  $P$  la pressione,  $r$  il raggio ed  $h$  lo spessore parietale del ventricolo sinistro). Un gradiente pressorio molto elevato può essere presente per molti anni senza che avvenga una riduzione della gittata cardiaca o una dilatazione ventricolare. Tuttavia, nelle fasi successive, l'ipertrofia eccessiva si rivela maladattativa, la funzione sistolica si deteriora, si verifica la progressione della disfunzione diastolica ed il miocardio diventa irreversibilmente rigido e fibrotico. L'elevata pressione telediastolica è segno di ridotta *compliance* del ventricolo sinistro ipertrofico. Sebbene la gittata cardiaca a riposo in pazienti con stenosi aortica severa rimanga preservata, durante lo sforzo non riesce ad aumentare adeguatamente. L'insorgenza di altre condizioni associate come la fibrillazione atriale può causare il rapido peggioramento dei sintomi. L'ipertrofia miocardica aumenta le richieste di consumo di ossigeno; tuttavia, anche in assenza di coronaropatia ostruttiva, questo aumento di richiesta non può essere adeguatamente soddisfatto poiché la densità di capillari del microcircolo miocardico è ridotta relativamente alla massa miocardica. Ne consegue un'aumentata suscettibilità all'ischemia subendocardica.

#### Clinica

La sintomatologia della stenosi aortica tipicamente compare quando l'orifizio valvolare è inferiore al valore critico di 1 cm<sup>2</sup>. La triade sintomatologica caratteristica è costituita dalla dispnea da sforzo, dall'angina e dalla sincope.

La dispnea è il sintomo caratteristico, tipicamente correlata all'aumento della pressione capillare polmonare causata dall'aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro ipertrofico. L'angina è d'insorgenza più tardiva ed è causata dal *mismatch* tra le richieste di ossigeno miocardico e la sua disponibilità. La sincope da sforzo è data dall'associazione di una vasodilatazione periferica nei muscoli interessati e dalla vasocostrizione inadeguata negli altri distretti, in presenza di una gittata cardiaca fissa. Altri sintomi sono correlati alla progressione dello scompenso cardiaco, quali ortopnea, dispnea parossistica notturna fino all'edema polmonare acuto. Sintomi aspecifici sono rappresentati da affaticabilità, debolezza, cianosi periferica, cachessia.