

Ruolo dell'ecocardiografia nella personalizzazione del follow-up dello scompenso cardiaco cronico nel paziente ambulatoriale

Pier Luigi Temporelli¹, Giovanni Cioffi², Frank L. Dini³, Stefano Ghio⁴, Andrea Rossi⁵

¹Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Torino, ²Dipartimento di Cardiologia, Casa di Cura Villa Bianca, Trento, ³U.O. di Malattie Cardiovascolari 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, ⁴Divisione di Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁵Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Verona

Key words:
Chronic heart failure;
Echocardiography.

Although a huge number of papers have been published on echocardiography in heart failure, there is no expert consensus on how the ultrasound evaluation can really improve the management of heart failure patients. The only way to reach this goal is to have echocardiographers knowing which echo information are relevant for the clinicians who treat heart failure patients and to have clinicians becoming familiar with the interpretation of the echocardiographic examination.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 2): 24S-32S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Pier Luigi Temporelli
Divisione di Cardiologia
Riabilitativa
Fondazione Salvatore
Maugeri, IRCCS
Via S. Giulia, 60
10124 Torino
E-mail:
pierluigi.temporelli@
fsm.it

Come definito dalle linee guida per lo scompenso cardiaco (SC), l'ecocardiografia è la singola metodica più utile in questa condizione^{1,2}. Il principale ruolo riconosciuto all'ecocardiografia è la valutazione diagnostica e prognostica dei pazienti con SC. Le informazioni sul volume e sulla funzione sistolica e diastolica delle camere ventricolari e sulla morfologia e funzione degli apparati valvolari consentono di capire il meccanismo che ha determinato il quadro clinico di scompenso. Inoltre, lo studio della funzione cardiaca e la valutazione del profilo emodinamico del paziente scompensato sono in grado di aiutare il clinico nella complessa arte della stratificazione prognostica, fondamentale non solo per definire il follow-up del paziente, ma anche per definire la migliore strategia terapeutica, ad esempio identificando i pazienti più gravi che andrebbero inseriti in lista di trapianto cardiaco. Per sottolineare l'importanza dell'ecocardiografia nei pazienti con SC basti dire che l'impiego di questa tecnica è in grado di ridurre il rischio di mortalità³, ma le informazioni fornite dall'esame consentono anche di migliorare la gestione clinica ed ottimizzare la terapia medica nel singolo paziente. Se la terapia del paziente con SC sembra infatti essere facilmente standardizzabile con l'uso di farmaci che hanno dimostrato di incidere significativamente sulla storia naturale della malattia, ogni paziente è però caratterizzato da condizioni funzionali ed emodinamiche diverse. La presenza, a parità di frazione di eiezione, di differenti livelli di rigidità ventricolare, pressione atriale sinistra o funzione con-

trattile ventricolare destra può giustificare una diversa risposta a varie classi farmacologiche, come ad esempio i diuretici. La diffusa abitudine di modificare la dose del diuretico sulla scorta di variabili purtroppo poco sensibili e aspecifiche, come i sintomi e il peso corporeo, potrebbe essere affinata da una tecnica come l'ecocardiografia in grado di dare specifici segnali di congestione sistemica e polmonare, consentendo di personalizzare un trattamento gravato da importanti effetti dannosi sulla funzione renale, sul bilancio elettrolitico e soprattutto sull'attivazione neuroormonale.

Nei prossimi capitoli si affronteranno in dettaglio i problemi di come eseguire le misurazioni ecocardiografiche nel paziente con SC cronico. L'ordine in cui i capitoli sono disposti, dalla valutazione della funzione sistolica ventricolare sinistra (VS) sino alla valutazione delle diverse forme di dissincronia di contrazione del cuore non è casuale: la sequenza è esattamente quella cui l'ecocardiografista dovrebbe attenersi sia nel raccogliere i dati sia nel preparare il referto⁴. Nel paziente con SC infatti questa sequenza ha un significato fisiopatologico preciso: 1) la dilatazione e la disfunzione VS ed il rigurgito mitralico descrivono il danno primigenio del cuore; 2) la stima della pressione di incuneamento polmonare e delle pressioni polmonari indicano le conseguenze emodinamiche della disfunzione VS; 3) la valutazione della funzione ventricolare destra serve ad identificare una possibile conseguenza dell'ipertensione polmonare, che si associa ad una prognosi a breve termine infausta; 4)

Punti chiave

- Le informazioni ecocardiografiche consentono di migliorare la gestione clinica ed ottimizzare la terapia medica nel singolo paziente affetto da scompenso cardiaco.
- L'esecuzione e la refertazione dell'esame devono analizzare in sequenza la volumetria e funzione sistolica del ventricolo sinistro, le pressioni di riempimento, la funzione del ventricolo destro, la dissincronia di contrazione del cuore.
- Il confronto di controlli successivi permette di rilevare variazioni nel tempo della morfologia e funzione cardiaca e del profilo emodinamico del paziente e di indirizzare la scelta terapeutica, la stratificazione prognostica e la programmazione del follow-up.
- Una rivalutazione ecocardiografica della volumetria, funzione ventricolare, pressioni di riempimento e rigurgito mitralico può essere utile nei pazienti con variazioni delle condizioni cliniche e della qualità di vita, sia in senso migliorativo che peggiorativo, o guidata da altri indici clinici e laboratoristici di prognosi, mentre la ripetizione dello studio ecocardiografico ad intervalli regolari non è raccomandata.
- Lo studio della dissincronia cardiaca deve comprendere tutti i livelli, atrioventricolare, intra- ed interventricolare, ed integrarsi con la dimostrazione di un substrato biologico di vitalità miocardica nel contesto clinico, biologico ed elettrofisiologico, parametri tutti correlati al miglioramento dopo terapia di resincronizzazione.

la ricerca delle diverse forme di dissincronia di contrazione cardiaca permette infine di capire se il paziente ha possibilità di miglioramento clinico mediante una terapia non farmacologica. Raccogliere i dati secondo questa sequenza fisiopatologica permette quindi di eseguire l'esame senza dimenticare nessuna delle informazioni potenzialmente utili alla comprensione ed alla gestione clinica del paziente con SC. Preparare il referto secondo quest'ordine permette anche a chi legge la risposta senza aver eseguito l'esame di farsi un'idea precisa delle condizioni del paziente per poter prendere le decisioni migliori.

Un altro aspetto di grande rilevanza clinica da non dimenticare nel preparare il referto ecocardiografico di un paziente con SC è il confronto con i dati dei controlli precedenti, soprattutto se eseguiti nello stesso laboratorio. Le variazioni nel tempo della morfologia e funzione del cuore, ma soprattutto del profilo emodinamico del paziente, possono infatti essere un valido aiuto nella scelta terapeutica, nella stratificazione prognostica e nella programmazione dei successivi controlli.

I vari argomenti sono stati volutamente affrontati in modo sintetico e al contempo essenziale, in modo da fornire un contributo a tutti coloro che si trovano a gestire nella routine quotidiana lo SC senza le più raffinate competenze e la dotazione strumentale ecocardiografica dei centri di eccellenza.

Volumi e funzione sistolica del ventricolo sinistro

Nei pazienti con SC la valutazione dei volumi e della funzione sistolica del ventricolo sinistro è momento centrale e

non eludibile dello studio ecocardiografico perché fornisce rilevanti informazioni diagnostiche e prognostiche; il sottoutilizzo di queste informazioni è associato ad una ridotta somministrazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e rappresenta un fattore indipendente di peggiore prognosi.

Sono numerosi i metodi ecocardiografici validati per la misura dei volumi e della funzione sistolica del ventricolo sinistro. Le tecniche M-mode, prime ad essere introdotte, hanno trovato ampie applicazioni soprattutto nei pazienti con ipertensione arteriosa e/o valvulopatia, ma hanno il limite di poter essere applicate solo in assenza di anomalie a carattere regionale della cinetica parietale e della forma VS, condizioni quasi mai presenti nei pazienti con SC. In questi soggetti, più accurati sono i metodi eco bidimensionali. Tra i vari, il più affidabile, riproducibile e consigliato è quello basato sulla regola di Simpson (detto della "sommazione dei dischi"). La correlazione tra i volumi così misurati e l'angiografia è buona, ed il grado di discordanza tra le due metodiche è accettabile dal punto di vista clinico. I volumi VS devono essere rapportati alle dimensioni corporee del singolo paziente e quindi vanno indicizzati per un parametro antropometrico, in genere la superficie corporea. Calcolati i volumi, diventa possibile determinare la frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS), cioè la quantità di sangue percentuale che viene eiettata durante ogni sistole secondo la formula:

$$FEVS = (VTD - VTS) / VTD * 100$$

dove VTD = volume telediastolico e VTS = volume telesistolico.

La FEVS, l'indice di funzione sistolica per antonomasia, è largamente utilizzata nella pratica clinica per caratterizzare i pazienti con SC. La classificazione convenzionale identifica lo SC da disfunzione sistolica in presenza di una ridotta FEVS ($\leq 50\%$), ulteriormente distinta in FEVS lievemente (tra 40% e 50%), moderatamente (tra 30% e 40%) e gravemente ridotta ($< 30\%$), mentre la presenza di FEVS normale ($> 50\%$) definisce lo SC con FEVS preservata.

Nei pazienti con SC da disfunzione sistolica e geometria VS conservata la FEVS ha grande rilevanza clinica⁵. Di contro, nella quota non irrilevante di pazienti con SC, la maggior parte dei quali con FEVS preservata, e tipicamente affetti da ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, stenosi aortica, obesità, diabete mellito, sindrome delle apnee notturne, in cui il rimodellamento o l'ipertrofia VS, in accordo ai valori di massa miocardica misurati, sono di tipo concentrico, la FEVS tende a sovrastimare la funzione sistolica VS e quindi perde il suo potere diagnostico e prognostico. In questi pazienti, la FEVS non dovrebbe essere l'unico parametro di valutazione della funzione sistolica, ma andrebbe integrata con altre misurazioni, prima tra tutte l'accorciamento delle fibre longitudinali misurato con il Doppler tissutale. Poiché la velocità dei fasci muscolari longitudinali miocardici è massima alla base cardiaca e minima all'apice, per questa misura si valutano le velocità dei segmenti basali, ponendo il segnale Doppler pulsato a livello del margine settale o laterale dell'anulus mitralico in proiezione 4 camere apicale. Dell'intero *pattern* Doppler (composto da un'onda positiva S_m sistolica e da due onde negative E_m - onda protodiastolica - e A_m - onda telediastolica), si considera l'onda sistolica S_m . Una velocità $S_{m,r}$ misurata sia a livello settale che laterale, inferiore al li-

mite di normalità che varia nelle diverse casistiche tra 8.0 ed 8.9 cm/s⁶, ha valore prognostico nella disfunzione VS e nello SC. Tra i parametri ecocardiografici misurati routinariamente nei pazienti con SC, il volume telesistolico ha il maggiore potere prognostico.

Importanti dal punto di vista clinico e prognostico sono le variazioni nel tempo di tali parametri. L'incremento dei volumi e la riduzione della FEVS nei 3 mesi successivi ad un infarto miocardico acuto esprimono il rimodellamento VS, caratterizzato da progressiva distorsione della forma ed aumento del volume e del grado di sfericità della camera cardiaca, e sono indicatori di una prognosi avversa. Il rimodellamento VS si manifesta in circa due terzi dei pazienti con SC e ridotta FEVS, e viene contrastato da alcuni trattamenti. I farmaci betabloccanti e ACE-inibitori e la resincronizzazione elettrica migliorano la prognosi determinando con differenti meccanismi un rimodellamento inverso⁷. Alcuni studi clinici hanno dimostrato che una significativa riduzione dei volumi ed un incremento della FEVS, definito come un aumento di 10 punti percentuali, si ottengono in un terzo dei soggetti così trattati, la metà dei quali normalizza questi parametri a 6-12 mesi dall'ottimizzazione della terapia farmacologica⁸. Questi reperti sono di grande utilità pratica, consentendo al clinico di gestire al meglio il trattamento farmacologico, con la riduzione o sospensione del diuretico e/o antialdosteronico, la lista d'attesa per trapianto (sospensione), rivedere l'indicazione alla resincronizzazione elettrica e/o defibrillatore impiantabile. Al contrario, il consensuale aumento dei volumi e riduzione della FEVS, significativa se ≥ 10 punti percentuali rispetto al controllo precedente, identifica il paziente come "non responder" e deve stimolare il medico curante, pur in un paziente in stabili condizioni cliniche, a considerare tutte le opzioni terapeutiche farmacologiche e non farmacologiche disponibili per prevenire un probabile futuro peggioramento clinico (Figura 1).

Una rivalutazione ecocardiografica dei volumi e della FEVS può essere utile nei pazienti con variazioni delle condizioni cliniche e della qualità di vita, sia in senso migliorativo che peggiorativo. Un miglioramento dei parametri morfo-funzionali del ventricolo sinistro può avvenire in seguito alla corretta gestione di varie patologie (miocardite virale, distiroidismo, abuso alcolico), ma più frequentemente per merito dell'ottimizzazione della terapia farmacologica e si apprezza generalmente, come sopra detto, a medio termine. È appropriato, quindi, eseguire un controllo dopo un periodo di terapia ottimizzata, generalmente 6 mesi, per decidere l'eventuale trattamento di resincronizzazione o l'impianto di un defibrillatore. La frequenza di successivi controlli dovrebbe essere stabilita di volta in volta in base alle condizioni emodinamiche, come definite da un quadro Doppler di normali o elevate pressioni di riempimento VS, e ai principali parametri clinici e laboratoristici indicatori di prognosi. La ripetizione dello studio ecocardiografico ad intervalli regolari, frequenti oppure arbitrari non è raccomandata².

In conclusione, la valutazione ecocardiografica della struttura e della funzione VS nel paziente con SC deve dare risposta a tre domande essenziali del clinico: la FEVS è normale o ridotta? la geometria VS è normale o alterata? esistono anomalie strutturali che giustificano le variazioni cliniche del soggetto esaminato? Queste informazioni do-

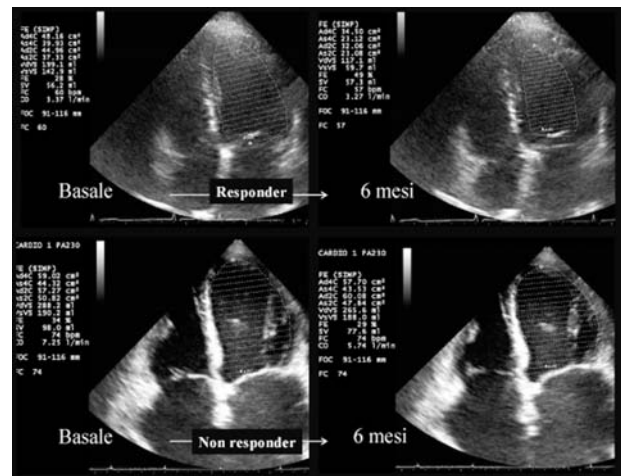


Figura 1. I due riquadri in alto si riferiscono alla misura dei volumi e della frazione di eiezione all'inizio (sinistra) del trattamento farmacologico e dopo 6 mesi di terapia (destra) in un soggetto maschio di 72 anni, affetto da cardiomiopatia ipertensiva che ha ben tollerato alte dosi di carvedilolo e ramipril. Si nota la sensibile riduzione dei volumi (telediastolico da 199 a 117 ml e telesistolico da 143 a 60 ml) e l'incremento della frazione di eiezione da 28% a 49% (soggetto responder). I due riquadri in basso si riferiscono alla misurazione dei volumi e della frazione di eiezione (invariati nel tempo) di un soggetto di 83 anni affetto da cardiopatia ischemica postinfartuale, diabetico, sottoposto con meno successo al trattamento con betabloccante ed inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

vrebbero essere acquisite misurando i volumi VS, la FEVS, gli spessori parietali VS e valutando attraverso il calcolo dello spessore relativo di parete la geometria VS (eccentrica o concentrica) e integrate da un'analisi della cinetica parietale.

La Tabella 1 sintetizza alcuni comportamenti pratici da seguire o evitare nella pratica clinica riguardo alle modalità ed ai tempi di acquisizione di questi parametri.

Insufficienza mitralica funzionale e atrio sinistro

L'insufficienza mitralica funzionale si distingue da quella organica perché caratterizzata da una struttura valvolare morfologicamente integra. La concomitante disfunzione ventricolare attraverso la dilatazione dell'anulus e il dislocamento dei muscoli papillari è la causa della distorsione della valvola che così diventa incontinente.

La sovrapposizione di un sovraccarico di volume in un ventricolo già disfunzionante può avere effetti deleteri aumentando a sua volta la gravità della malattia. Nel modello animale, l'insufficienza mitralica moderata nella fase precoce di un infarto miocardico è un importante determinante del rimodellamento ventricolare attraverso processi bioumorali, cellulari e tissutali⁹. In pazienti con cardiopatia ischemica la presenza di un'insufficienza mitralica moderata, definita da un orifizio rigurgitante >0.2 cm², ha una forte associazione con la mortalità cardiovascolare indipendentemente sia da parametri di funzione ventricolare (frazione di eiezione) che da dati clinici¹⁰.

Nel paziente con SC, disfunzione sistolica VS e insufficienza mitralica funzionale, l'ecocardiografista si deve

Tabella 1. Comportamenti consigliati, comportamenti da evitare o non raccomandati nella valutazione ecocardiografica della struttura e funzione sistolica del ventricolo sinistro.

Comportamenti consigliati	Comportamenti da evitare o non raccomandati
Misurazione dei volumi con il metodo dei dischi (regola di Simpson)	Misurazione dei volumi con tecniche monodimensionali (da limitare ai soggetti con ipertrofia concentrica senza alterazioni a carattere regionale della cinetica parietale)
Utilizzo della doppia armonica	Stima della FE "visiva"
Stima della FE attraverso calcolo della differenza dei volumi	Espressione dei volumi come valori assoluti
Indicizzazione dei volumi	Nei pazienti con geometria concentrica del VS valutare la funzione sistolica solo con la FE
Nei pazienti con ipertrofia/rimodellamento concentrico considerare oltre la FE anche altri parametri di funzione sistolica	La routinaria ripetizione dello studio ecocardiografico ad intervalli regolari, frequenti oppure arbitrari
Ripetizione dell'ecocardiogramma dopo 6 mesi dall'ottimizzazione della terapia farmacologica quindi follow-up personalizzato	

FE = frazione di eiezione; VS = ventricolo sinistro.

sforzare di definire la quantità di insufficienza mitralica in modo quantitativo e non accontentarsi della valutazione basata sull'ampiezza del jet, che è solo parzialmente determinata dal volume di rigurgito. Le misurazioni quantitative hanno dimostrato un'importante rilevanza clinica: un volume di rigurgito >30 ml, un'area dell'orifizio rigurgitante >0.2 cm² o una vena contracta >0.4 cm esprimono un grado di rigurgito emodinamicamente moderato, ma prognosticamente rilevante poiché identifica pazienti ad elevato rischio di mortalità od ospedalizzazione¹¹. Il metodo quantitativo più interessante è il PISA (*proximal isovelocity surface area*) che analizza la componente preorifiziale del flusso rigurgitante, particolarmente ricca di informazioni sulla severità del rigurgito: diametro e velocità di *aliasing* dell'emisfera preorifiziale consentono, attraverso una semplice formula matematica, di misurare sia l'area dell'orifizio rigurgitante che il volume di rigurgito; il colletto di questa area rappresenta la cosiddetta vena contracta del jet.

Tutti i farmaci usati nello SC risultano efficaci nel trattare il rigurgito mitralico: ACE-inibitori e betabloccanti riducono sia l'area dell'orifizio rigurgitante che il volume di rigurgito; i nitroderivati diminuiscono il rigurgito mitralico riducendo l'impedenza vascolare e ridistribuendo la gittata ventricolare a vantaggio dell'eiezione aortica.

È stata descritta una relazione diretta tra entità della dissincronia ventricolare e insufficienza mitralica e vari studi hanno dimostrato che la terapia di resincronizzazione riduce il rigurgito mitralico funzionale. Se non è chiaro quanto gli effetti clinici della resincronizzazione dipendano dalla riduzione del rigurgito mitralico e quindi l'insufficienza mitralica funzionale non può essere un'indicazione di per sé alla resincronizzazione, è ragionevole che, nei casi in cui i criteri usuali siano al limite, la presenza di rigurgito mitralico spinga verso l'uso di tale trattamento.

Se il paziente continua ad essere fortemente sintomatico nonostante una terapia medica massimale e in assenza di indicazione alla terapia di resincronizzazione, può essere considerata l'opzione chirurgica. Pur non esistendo studi randomizzati, l'insieme delle evidenze dimostra, anche se con un dubbio impatto sulla sopravvivenza, un effetto benefico della chirurgia sui sintomi e la qualità di vita¹¹.

L'insufficienza mitralica determina un sovraccarico di volume sia a livello ventricolare che atriale, con conse-

guente dilatazione dell'atrio sinistro. La dilatazione atriale sinistra in pazienti con disfunzione ventricolare è la conseguenza di molteplici cause tra cui il rimodellamento ventricolare, l'insufficienza mitralica e, forse più importante, il grado di disfunzione diastolica, determinanti tutti strettamente associati al rischio di mortalità cardiovascolare, in grado di giustificare la forte capacità predittiva indipendente del volume atriale sinistro nei pazienti con SC¹². La misurazione del volume atriale, probabilmente una delle più semplici in ecocardiografia, include molte più informazioni prognostiche rispetto al diametro atriale sinistro, il parametro più diffusamente utilizzato di rimodellamento atriale. Utilizzare una misurazione monoplana dalla sezione apicale può rappresentare un accettabile compromesso nella frenetica attività quotidiana dell'ecocardiografista.

Funzione e disfunzione diastolica e scompenso cardiaco diastolico

Le condizioni che possono generare le alterazioni della funzione diastolica sono riconducibili a processi che comportano un'aumentata resistenza al riempimento o alterazioni del rilasciamento ventricolare. I disturbi del rilasciamento ventricolare riguardano essenzialmente i processi energia-dipendenti che portano alla disattivazione dei ponti trasversali actina-miosina e che regolano i movimenti intracellulari degli ioni calcio. I disturbi della compliance possono far seguito ad alterazioni sia della geometria della camera ventricolare che delle caratteristiche intrinseche del tessuto miocardico. Una riduzione della compliance ventricolare può essere anche l'effetto di alterazioni funzionali, dovute a difetti nell'apporto energetico o a fattori estrinseci al miocardio. In tutte queste condizioni, a causa dell'aumentata resistenza opposta dal ventricolo al suo riempimento, il normale afflusso di sangue avviene al prezzo di un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare¹³.

I disturbi della funzione diastolica possono corrispondere a diversi quadri di compromissione funzionale e rivestire un diverso significato prognostico. Recentemente ne è stata proposta una classificazione secondo tre livelli di gravità crescente: 1) anomalità diastolica, 2) disfunzione diastolica, 3) SC diastolico. Per anomalità diastolica si in-

tendono disturbi della diastole che non comportano l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare. La disfunzione diastolica può essere definita come l'incapacità del ventricolo sinistro ad accogliere il sangue alle normali pressioni di riempimento ventricolare, in maniera tale da mantenere una gittata sistolica appropriata. In presenza di elevate pressioni di riempimento, sono sufficienti modeste variazioni della volemia, del riassorbimento di liquidi dall'interstizio o aumenti del tono venoso per provocare uno stato di congestione polmonare.

Il *gold standard* di riferimento per la stima delle pressioni di riempimento è rappresentato dal cateterismo cardiaco. Per aumento delle pressioni di riempimento si intende una pressione telediastolica VS >16 mmHg e una pressione polmonare a catetere occludente (pressione capillare polmonare, PCP) >12 mmHg; un valore di PCP >15 mmHg è considerato clinicamente rilevante. L'affermazione delle tecniche ecocardiografiche ha fatto dello studio Doppler del flusso transmitralico lo strumento di scelta per la definizione delle anomalie della funzione diastolica. La classica suddivisione della disfunzione diastolica nei gradi I-IV consente di tracciarne lo sviluppo a partire dal quadro di alterato rilasciamento, alla pseudonormalizzazione per finire con il profilo restrittivo reversibile e irreversibile^{14,15}. Per differenziare un flusso transmitralico normale da uno pseudonormalizzato, notevole utilità hanno assunto le tecniche Doppler, quali lo studio del flusso venoso polmonare, il Doppler tissutale e il *color M-mode flow propagation velocity* (FPV). Un prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico (>100 ms), un'inversione del rapporto E/A e un prolungamento del tempo di decelerazione dell'onda E >220 ms sono l'espressione di un'alterazione del rilasciamento. Gli aumenti della velocità dell'onda E mitralica, un incremento del rapporto E/A e soprattutto un tempo di decelerazione dell'onda E <150 ms identificano con notevole accuratezza i pazienti con pressioni di riempimento elevate. Nei pazienti selezionati con SC sistolico, è possibile una stima quantitativa non invasiva della PCP attraverso l'applicazione di formule derivate da equazioni multivariate. L'introduzione di nuove tecniche di imaging, in particolare il Doppler tissutale, ha permesso di diagnosticare la compromissione della funzione diastolica abbinando la stima delle velocità di flusso transmitralico con le velocità tissutali in fase protodiastolica; dal valore delle velocità tissutali (E_m) e dal rapporto E/E_m è stato possibile ricavare informazioni sia sulle alterazioni del rilasciamento che sull'aumento delle pressioni di riempimento¹⁶ (Tabella 2).

Lo SC è stato a lungo considerato una sindrome clinica provocata dalla compromissione della contrattilità miocardica con conseguente riduzione della portata cardiaca, progressiva dilatazione ventricolare e aumento delle pressioni di riempimento del cuore sinistro. Questo paradigma si è poi dimostrato non avere validità assoluta: un quadro di SC può manifestarsi per gli effetti sulla *performance* ventricolare delle alterazioni del rilasciamento miocardico e della compliance ventricolare, come conseguenza dell'aumento delle pressioni di riempimento, in assenza di un deficit di funzione sistolica VS e in presenza di una frazione di eiezione nei limiti della normalità.

La prevalenza dei casi di SC diastolico è stimata da studi recenti condotti negli Stati Uniti ed in Europa al 60% e al 46%, rispettivamente. Mentre nei pazienti con SC sistolico un flusso transmitralico da alterato rilasciamento riflette valori normali delle pressioni di riempimento nella grande maggioranza dei pazienti, nei pazienti con storia di SC diastolico, un flusso transmitralico da alterato rilasciamento è non di rado associato ad un incremento delle pressioni di riempimento. Nonostante i numerosi tentativi effettuati, nessun parametro eco-Doppler è risultato singolarmente in grado di identificare l'aumento delle pressioni di riempimento in questi pazienti; sono stati quindi recentemente proposti vari algoritmi diagnostici per l'identificazione dell'aumento della PCP nei pazienti con SC a frazione di eiezione conservata. La Figura 2 illustra il diagramma per la diagnosi di disfunzione diastolica ricavato dall'analisi CART (*classification and regression tree*) sulla base dei dati del cateterismo cardiaco e dell'eco-Doppler; tale approccio ha permesso un aumento di accuratezza del 17% nell'identificare un'elevazione della PCP (>15 mmHg)¹⁷. Nei pazienti che presentano un valore intermedio di E/E_m ("zona grigia"), l'aumento delle dimensioni atriali sinistre (o del flusso venoso polmonare o del rapporto E/FPV) con una pressione polmonare sistolica >35 mmHg sono strettamente associati ad elevata PCP.

Le pressioni nel circolo polmonare e la funzione ventricolare destra

Soprattutto nei pazienti con SC avanzato o refrattario, la corretta stima delle pressioni e delle resistenze nel circolo polmonare e della contrattilità ventricolare destra è di cruciale importanza per la gestione farmacologica e non farmacologica e per una più accurata stratificazione prognostica.

La stima eco-Doppler delle pressioni polmonari, o me-

Tabella 2. Pattern di flusso transmitralico e loro rapporti con le variabili Doppler flussimetriche e tissutali miocardiche.

Variabile	E/A	EDT (ms)	IVRT (ms)	E_m (cm/s)	E/E_m	S/D	dAR - dA (ms)
Normale	E>A	150-220	80-100	>8	<8	S>D	<30
Alterato rilasciamento	E<A	>220	>100	≤8	8-12	S>D	<30
Pseudonormale	E>A	150-220	80-100	≤8	8-12	S<D	≥30
Restrittivo	E>A	<150	<80	≤8	≥13	S<<D	≥30

D = onda diastolica sul flusso venoso polmonare; dAR - dA = differenza di durata tra l'onda atriale retrograda sul flusso venoso polmonare e l'onda atriale sul flusso transmitralico; EDT = tempo di decelerazione dell'onda E; E_m = velocità calcolata come media tra le velocità miocardiche registrata in corrispondenza dell'anulus mitralico settale e laterale; IVRT = tempo di rilasciamento isovolumetrico; S = onda sistolica sul flusso venoso polmonare.

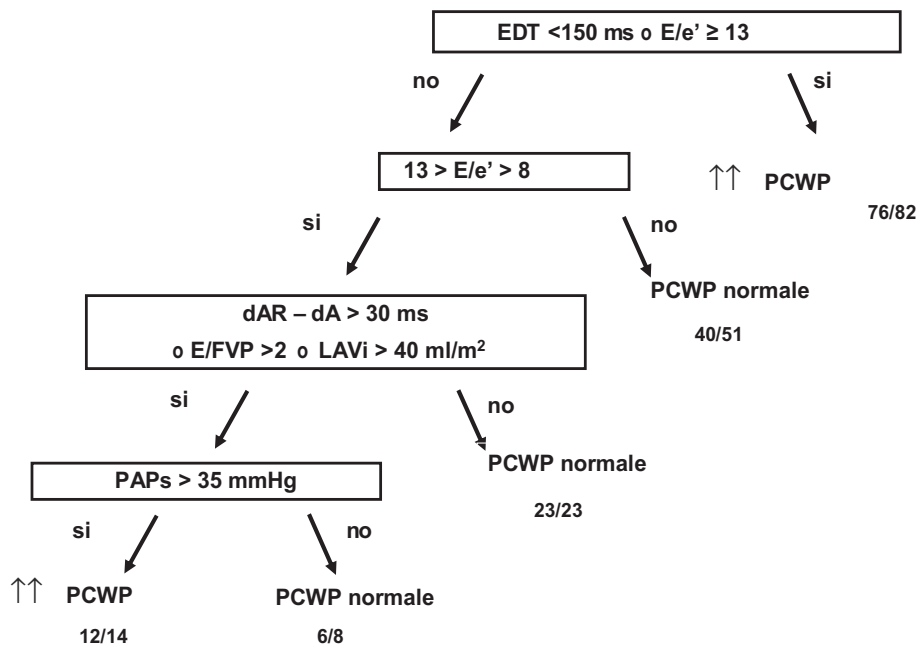


Figura 2. Diagramma per la stima non invasiva di aumentata pressione capillare polmonare (>15 mmHg) ricavata dall'analisi CART in pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco destro ed a ecocardiografia Doppler. Le variabili sono connesse attraverso l'operatore Booleiano OR, per cui la risposta del box è considerata positiva se almeno un criterio diagnostico è soddisfatto.

dAR - dA = differenza di durata tra l'onda atriale retrograda sul flusso venoso polmonare e l'onda atriale sul flusso transmitralico; EDT = tempo di decelerazione dell'onda E; E/E_m = rapporto tra la velocità E del flusso mitralico e la velocità E_m tissutale (media delle velocità settali e laterali); E/FPV = rapporto tra la velocità E del flusso mitralico e la slope del flusso protodiastolico al color M-mode flow propagation; LAVi = volume atriale sinistro indicizzato; PAPs = pressione arteriosa polmonare sistolica; PCWP = pressione di incuneamento capillare polmonare.

glio del gradiente ventricolo-atriale destro, disponibile da molti anni, si basa sulla misurazione mediante Doppler continuo della velocità del flusso di rigurgito tricuspide o polmonare¹⁸. Applicando l'equazione di Bernoulli semplificata ($P = 4V^2$), dove P è la pressione endocavitaria e V è la velocità massima del flusso di rigurgito tricuspide e polmonare misurata al Doppler, è possibile ricavare dalle velocità il gradiente pressorio tra ventricolo ed atrio destro o tra arteria polmonare e ventricolo destro. Aggiungendo alla misura della pressione generatrice del flusso una stima ecocardiografica della pressione atriale destra (PAD), di cui si parlerà più avanti, si ottiene la stima della pressione sistolica e diastolica in arteria polmonare. Il principio fisico su cui si basa la procedura sopra descritta è solido ma non scevro di possibili errori. Nell'equazione la velocità è al quadrato e gli errori di misura, soprattutto per velocità elevate, possono venire magnificati. L'accuratezza della corretta misura Doppler delle velocità di flusso dipende inoltre dall'allineamento tra la direzione del rigurgito tricuspide ed il fascio esplorante e per angoli >30° si possono verificare sostanziali errori di misura. Questi problemi risultano poi amplificati nella determinazione della pressione diastolica in arteria polmonare mediante lo studio del flusso di rigurgito polmonare. In letteratura, la stima della pressione sistolica in arteria polmonare viene riportata come fattibile in circa il 60-75% dei casi mentre quella diastolica in percentuali che vanno dal 40% al 90%.

La stima della PAD è un requisito necessario per il calcolo delle pressioni in arteria polmonare. Inoltre, la PAD normale (<8 mmHg) è di per sé un obiettivo da raggiunge-

re nel trattamento del paziente con SC acuto o riacutizzato¹⁹. Anche in questo caso, con tutti i limiti sopra riportati, il monitoraggio invasivo mediante emodinamica delle sezioni destre rappresenterebbe il *gold standard*, mentre all'opposto, il metodo clinico basato sulla stima dell'altezza del polso venoso giugulare è estremamente semplice ed economico, ma anche del tutto approssimativo. Anche l'aggiunta di un valore prefissato di PAD (10 o 15 mmHg) ai gradienti pressori transtricuspide e transpolmonare porta ad una misura non invasiva non sufficientemente accurata delle pressioni in arteria polmonare. Per tale motivo sono stati proposti diversi metodi alternativi, tra i quali i più diffusi utilizzano la correlazione indiretta tra PAD ed alcuni parametri ecocardiografici mono e bidimensionali. In base alle dimensioni della vena cava inferiore e alla sua collassabilità inspiratoria la PAD può essere stimata <5, 10 o 20 mmHg, anche se una vena cava inferiore normale non esclude necessariamente una PAD elevata. Tra i metodi di analisi Doppler utili per la stima della PAD va segnalato quello basato sulla misurazione della frazione di riempimento sistolico delle vene epatiche, calcolato come il rapporto tra l'integrale della curva velocità-tempo dell'onda sistolica e la somma degli integrali delle curve sistolica e diastolica del flusso venoso polmonare, che ha dimostrato un'elevata correlazione con la PAD media ($r = 0.92$) in pazienti selezionati. In pazienti con disfunzione VS e SC cronico, sia in ritmo sinusale che in fibrillazione atriale ed indipendentemente dall'entità del rigurgito tricuspide, è stata dimostrata una stretta correlazione lineare tra PAD media e accelerazione protodiastolica del flusso diastolico tricuspide ($r = 0.98$), parametro molto semplice da otte-

nere, che permette una stima quantitativa accurata del valore di PAD sia in condizioni basali che dopo variazioni acute di carico²⁰.

Le difficoltà nello studio del ventricolo destro non sono indifferenti: per la geometria complessa e l'assenza di simmetria intorno ad un asse è molto difficile calcolarne il volume sistolico e diastolico e di conseguenza la frazione di eiezione, specie con l'ecocardiografia. Peraltro diversi studi dimostrano quanto importante sia la funzione ventricolare destra, valutata scintigraficamente o con la termidiluizione, non solo nel determinare la capacità funzionale ma anche nel condizionare la prognosi a breve-medio termine dei pazienti con cardiomiopia dilatativa o post-ischemica. Dati prognostici sono stati ottenuti dalle dimensioni ventricolari destre; dimensioni lineari (in M-mode parasternale) del ventricolo destro >2.5 cm ed un rapporto area del ventricolo destro/area del ventricolo sinistro >0.5 (aree ottenute dalla finestra apicale 4 camere) sono associati ad una prognosi sfavorevole, a parità di disfunzione sistolica sinistra. Come alternativa, un vecchio parametro molto utile e semplice da misurare in una proiezione 4 camere apicale è l'escursione del piano valvolare tricuspida- le che si ottiene posizionando il cursore dell'M-mode sulla porzione più laterale dell'anello tricuspida- le (il cosiddetto TAPSE). Questo movimento, pur essendo un dato relativamente grezzo, è in grado di stratificare il rischio di eventi nel paziente con SC: valori di TAPSE <14 mm identificano una prognosi peggiore, a parità di disfunzione VS sistolica e diastolica²¹, specie se associati a ipertensione polmonare. Il miglioramento nel tempo del TAPSE associato ad una riduzione delle pressioni polmonari è dunque indice di un buon risultato terapeutico. Per la facilità di esecuzione e per le informazioni che offre il TAPSE dovrebbe pertanto essere incluso in ogni referto ecocardiografico del paziente con SC.

Lo studio delle varie forme di dissinchronia di contrazione del cuore

Che la terapia di resincronizzazione cardiaca permetta di ottenere importanti benefici, in termini di riduzione di mortalità e morbilità, nei pazienti con SC e blocco di branca sinistra è nozione ormai largamente diffusa nella comunità cardiologica^{22,23}. In realtà non solo la conoscenza della fisiopatologia dei disturbi di conduzione presenta tuttora diverse lacune, ma anche i meccanismi grazie ai quali la resincronizzazione migliora la funzione cardiaca a breve ed a medio termine devono ancora essere compresi appieno. Nel progresso delle conoscenze il ruolo svolto dagli ecocardiografisti è stato determinante e l'ecocardiografia è la tecnica ideale per valutare le conseguenze meccaniche dell'alterata conduzione elettrica²⁴ attraverso lo studio della dissinchronia cardiaca. Tuttavia oggi è ormai chiaro che per predire il miglioramento dopo terapia di resincronizzazione non ci si può affidare ad una singola misurazione ecocardiografica, ma bisogna integrare lo studio della dissinchronia cardiaca con altri fattori, principalmente con la dimostrazione di un substrato biologico di vitalità miocardica che consenta il recupero di funzione dopo resincronizzazione^{25,26}.

L'ecocardiografia tradizionale ci permette di valutare facilmente sia la dissinchronia atrioventricolare (la durata della diastole) sia quella interventricolare (il ritardo meccanico interventricolare). La dissinchronia atrioventricolare è, nella sua forma estrema, il rigurgito atrioventricolare diastolico, che interferisce con la meccanica del riempimento ventricolare riducendone drasticamente la durata e di conseguenza riducendo la gittata sistolica, ma anche un tempo di diastole ridotto a meno del 40% del ciclo cardiaco. La dissinchronia interventricolare è la contrazione anticipata del ventricolo destro rispetto al ventricolo sinistro dovuta al fatto che l'onda di attivazione elettrica, in presenza di un blocco di branca sinistra, raggiunge il ventricolo destro prima del ventricolo sinistro. Di conseguenza la contrazione del ventricolo destro si può verificare addirittura nella telediastole del ventricolo sinistro invertendo i normali gradienti pressori trasversali e determinando la comparsa del movimento settale paradossale. La morfologia e la durata del QRS all'ECG di superficie non consentono di definire la presenza di dissinchronia interventricolare, solo l'ecocardiografia ne permette la verifica diretta.

La dissinchronia intraventricolare, la contrazione temporale non sincrona di pareti o segmenti parietali diversi del ventricolo sinistro, riduce l'efficienza della contrazione del ventricolo sinistro, perché il contributo all'eiezione non è fornito simultaneamente ma in maniera sequenziale dalle diverse pareti. La presenza di blocco di branca sinistra determina in genere la tardiva contrazione della parete laterale del ventricolo sinistro rispetto alla contrazione del setto dal momento che l'onda di attivazione elettrica, provenendo dal ventricolo destro, raggiunge la parete laterale del ventricolo sinistro solo dopo aver attraversato il setto interventricolare, ma questa non è la regola. Presenza e tipo di dissinchronia intraventricolare vanno quindi verificati direttamente con l'ecocardiografia.

La valutazione dei ritardi di contrazione di una parete del ventricolo sinistro rispetto all'altra è complessa e possibile solo con le tecniche di Doppler tissutale e *strain*²⁷. I parametri proposti al riguardo sono moltissimi e la discussione sui relativi vantaggi e svantaggi, che pure occupa moltissimo spazio in letteratura, non ha ancora identificato il metodo più utile per lo studio della dissinchronia intraventricolare; volendo semplificare, bisogna che gli ecocardiografisti imparino a misurare almeno il ritardo setto-parete laterale.

Per non semplificare, invece, ci sono tre messaggi principali che devono arrivare agli ecocardiografisti che si occupano di scompenso. Il primo è che la dissinchronia cardiaca va studiata nel suo insieme: il che vuol dire che non ci si può limitare allo studio di un singolo parametro, poiché sia la dissinchronia intraventricolare che la dissinchronia atrioventricolare e interventricolare sono correlate al miglioramento dopo resincronizzazione. Il secondo è che, in assenza di un *gold standard* di dissinchronia intraventricolare, è bene che ciascun ecocardiografista diventi esperto di almeno una metodica, si tenga aggiornato studiando la letteratura e conservi un certo spirito critico nei confronti di ogni *exploit* tecnologico. Il terzo, infine, è la necessità di integrare i dati di dissinchronia nel contesto clinico, biologico ed elettrofisiologico perché siano veramente di aiuto nelle scelte terapeutiche per i malati con SC.

Considerazioni finali

L'ecocardiografia è la metodica fondamentale per la personalizzazione del follow-up nel paziente con SC cronico. L'esecuzione e la refertazione dell'esame devono fornire informazioni di rilevanza clinica e prognostica sulle variazioni dimensionali e funzionali del ventricolo sinistro, del profilo emodinamico, della stima delle pressioni di riempimento, del rigurgito mitralico e dell'ipertensione polmonare, dopo variazioni terapeutiche e per l'indicazione a trattamenti non farmacologici.

Riassunto

Nonostante l'ecocardiografia sia una metodica usata con grande frequenza nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, a tutt'oggi non c'è un consenso esperto su come usare tale metodica per seguire i pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico. In realtà serve uno sforzo "bidirezionale": da un lato gli ecocardiografisti dovrebbero cercare di capire quali sono le informazioni necessarie al clinico per seguire meglio i suoi pazienti, dall'altro i clinici dovrebbero imparare ad interpretare al meglio i risultati dell'analisi ecocardiografica.

Parole chiave: Ecocardiografia; Scompenso cardiaco cronico.

Bibliografia

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: e391-e479.
- Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM, et al. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 164-70.
- Ghio S. Role of echo Doppler techniques in the evaluation and treatment of heart failure patients. *Eur Heart J Suppl* 2006; 8 (Suppl E): E28-E31.
- Nicolosi GL, Latini R, Marino P, et al. The prognostic value of pre-discharge two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996; 17: 1646-56.
- Mondillo S, Galderisi M, Ballo P, Marino PN, for the Study Group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Left ventricular systolic longitudinal function: comparison among simple M-mode, pulsed, and M-mode color tissue Doppler of mitral annulus in healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1085-91.
- Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, et al. Pharmacological left ventricular reverse remodeling in elderly patients receiving optimal therapy for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1040-8.
- Cioffi G, Stefanelli C, Tarantini L, Opasich C. Chronic left ventricular failure in the community: prevalence, prognosis, and predictors of the complete clinical recovery with return of cardiac size and function to normal in patients undergoing optimal therapy. *J Card Fail* 2004; 10: 250-7.
- Beeri R, Yosefy C, Guerrero JL, et al. Mitral regurgitation augments post-myocardial infarction remodeling failure of hypertrophic compensation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 476-86.
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-64.
- Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 381-7.
- Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, et al, for the MeRGE Heart Failure Collaborators. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 929-36.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure - abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953-9.
- Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 679-89.
- Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1630-7.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 165-93.
- Dini FL, Ballo P, Badano L, et al. Validation of an echo-Doppler decision model to predict left ventricular filling pressure in patients with heart failure independently of ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2010, in press.
- Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62.
- Stevenson LW. Are hemodynamic goals viable in tailoring heart failure therapy? Hemodynamic goals are relevant. *Circulation* 2006; 113: 1020-7.
- Scapellato F, Eleuteri E, Temporelli PL, Imparato A, Corrà U, Giannuzzi P. Doppler-derived acceleration rate of right ventricular early filling as a measurement of right atrial pressure in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 513-5.
- Ghio S, Recusani F, Klersy C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 837-42.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the COMPANION Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the CARE-HF Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
- Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, et al, for the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group.

- Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting - a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 191-213.
25. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 480-8.
26. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2470-7.