- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

STUDIO OSSERVAZIONALE

Studio autoptico in pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST trattati con fibrinolisi, angioplastica o terapia convenzionale indirizzato alla ricerca della rottura di cuore quale causa di exitus

Gianluigi Fornaro[1], Maurizio Lazzero[1], Angela Giacalone[2], Donatella Aralda[1], Maria Domenica Prando[1], Lidia Rossi[1], Angelo Sante Bongo[1]

[1]Unità Coronarica, II Divisione di Cardiologia, [2]Servizio di Anatomia Patologica, A.O. Maggiore della Carità, Novara

Key words:
Cardiac rupture; Coronary angioplasty; Therapy.

Background. **Experimental clinical observations suggest that fibrinolysis (FL) in acute myocardial infarction, even though reducing global mortality, is associated with an increasing incidence of death in the first 24-48 h. The responsible mechanism is not yet known, although available evidence supports heart rupture as the possible cause.**

Methods. **We studied 154 patients at autopsy who died of cardiac causes from January 1, 1994 to December 31, 2005 among a cohort of 2260 patients who were admitted for ST-elevation myocardial infarction. They were divided into three therapeutic groups – FL, coronary angioplasty (PTCA) and conventional therapy (CT) – in order to assess the incidence of cardiac rupture and compare it with the other causes of cardiac death.**

Results. **Of the 896 patients (39.7%) who were treated with FL, 57 (6.4%) died; of the 804 (35.6%) treated with PTCA, 40 (5.05%) died, and of the 560 (24.7%) treated with CT, 57 (10.2%) died ($p < 0.05$ in the two first groups vs CT). We studied at autopsy 154 patients (mortality 6.7%). The mean admission delay was 5.05 h in the FL group, 7.04 h in the PTCA group, and 7.05 h in the CT group. Cardiac death occurred on average after 13 h in the FL group, after 15 h in the PTCA group, and after 19 h in the CT group. The cause of death was due to cardiac rupture in 56 patients (36.5%), to shock in 55 patients (35.7%), to electromechanical dissociation in 29 patients (18.8%), and to cardiac failure in 14 patients (9%). In the FL and PTCA groups, cardiac rupture was the major, and also the earliest (10 e 12 h, respectively), cause of death, whereas in the CT group cardiac shock (13 h) was the major cause of death. Anterior myocardial infarction (n = 104, 65%) was more prevalent in deceased patients, whereas inferior myocardial infarction was found in the other 50 cases (35%). Cardiac rupture was more prevalent in anterior myocardial infarction. In the FL and PTCA groups, histological examination showed unusual hemorrhagic infiltration in the necrotic areas with presence of leukocytes.**

Conclusions. **Our study shows that cardiac rupture is the major cause of death in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with FL and PTCA, suggesting that mechanical and lythic reperfusion injury, in coagulative necrosis, may represent a further cause of cardiac rupture that occurs early or within the first hours.**

(G Ital Cardiol 2008; 9 (6): 408-420)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 17 luglio 2007; nuova stesura il 12 dicembre 2007; accettato il 24 gennaio 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianluigi Fornaro

Unità Coronarica
II Divisione
di Cardiologia
A.O. Maggiore
della Carità
Corso Mazzini, 18
28100 Novara
E-mail:
goldheart@libero.it

Introduzione

Allo stato attuale la mortalità nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) è intorno al 5% e compresa tra 5.6-6.5% della terapia fibrinolitica (FL)[1,2], 3.8-7.2% della terapia con angioplastica coronarica primaria (PTCA) (5.6% nelle casistiche italiane), mentre permane su valori pari a 15-16.2% nei pazienti trattati con terapia convenzionale (TC)[3,4].

Nei pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto (IMA), le cause di morte sono rappresentate da shock cardiogeno (30%), scompenso cardiaco (20%), rottura di cuore (28-30%) e aritmia (10%)[1]. La rottura di cuore è una complicanza catastrofica che rappresenta, quale causa di exitus nell'IMA, la seconda più importante causa di morte dopo lo shock[5] ed è presente nel 3-4% dei pazienti ricoverati in ospedale per IMA[6,7]. Inoltre è stata riscontrata nel 38% dei pazienti studiati con autopsia in alcuni

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

studi clinici controllati con FL e nel 58% nei pazienti studiati con autopsia nel GISSI-1[5].

L'introduzione della FL e della PTCA nell'IMA hanno ridotto considerevolmente la mortalità, portandola ai livelli attuali e un dibattito si è aperto sul ruolo della rottura di cuore quale causa di exitus nell'IMA. I fattori che possono influenzare tale fenomeno sono molteplici: l'intervallo di tempo tra l'inizio della sintomatologia e l'inizio del trattamento, le terapie effettuate, il loro successo sulla riperfusione, la riperfusione precoce o tardiva, la persistente occlusione dell'arteria responsabile ed altri ancora.

Alcuni studi dapprima[5-10] e osservazioni cliniche eseguite in studi controllati su larga scala (GISSI-1, ISIS-2)[5,6] successivamente hanno messo in evidenza che la FL, utilizzata nel trattamento dell'IMA, pur riducendo la mortalità globale, può essere associata ad un aumentato numero di exitus durante le prime 24-48 h. Nel GISSI-1[5] l'aumentato numero di exitus durante le prime 6 h nei pazienti trattati con streptochinasi per via sistemica è stato largamente attribuito alla dissociazione elettromeccanica (potenziale manifestazione di rottura di cuore e tamponamento cardiaco) e a scompenso cardiaco. Inoltre un eccesso di rottura di cuore nelle prime 48 h è stato riportato nello studio ISIS-2[6]. In alcuni studi controllati la FL è stata associata ad un precoce eccesso di rottura di cuore che sembra aumentare con l'aumento del ritardo di terapia[11-14].

È stato ipotizzato che questo rischio precoce della FL possa essere dovuto al danno da riperfusione, comportando in particolare un insulto microvascolare, necrosi cellulare ed emorragia intramiocardica con conseguente fissurazione anatomica e rottura di parete[8,14-17]. Tale ipotesi è stata altresì utilizzata per la componente meccanica proveniente dal danno da riperfusione, in assenza della promozione dell'emorragia intramiocardica, nei pazienti trattati con PTCA.

Il meccanismo responsabile di questo rischio precoce è stato dibattuto, ma non ancora completamente definito: tuttavia è stata avanzata l'ipotesi che la causa maggiore sia da ricercare nella rottura di cuore[7], con una incidenza molto inferiore rispetto agli studi precedenti (0.9-1.7%). Peraltro si tratta di dati difficilmente confrontabili con quegli studi, poiché la diagnosi di rottura di cuore veniva effettuata esclusivamente su base clinica e non in regime di riscontro autoptico. Studi con controllo autoptico sono ormai numerosi in letteratura e fanno riferimento a casistiche diverse, che possono essere suddivise in rapporto al tipo di terapia eseguita[18-21].

Per studiare le cause della morte dei pazienti ricoverati in unità coronarica per IMA nelle prime ore dall'insorgenza dei sintomi, abbiamo sottoposto ad autopsia tutti i pazienti trattati con FL, PTCA o TC, ricoverati entro le prime 18 h dall'inizio dei sintomi e deceduti in ospedale durante la fase acuta. Scopo del nostro studio è stato quello di determinare prospetticamente l'incidenza, il tempo e la causa prevalente di morte per rottura di cuore nei pazienti con IMA trattati con FL o PTCA in confronto a quelli trattati con TC.

Materiali e metodi

Nell'Unità Coronarica dell'Ospedale Maggiore di Novara sono stati ricoverati nel periodo dal 1° gennaio 1994 al 31 dicembre 2005, 3300 pazienti con diagnosi di IMA; di questi 2260 sono stati arruolati nello studio presentando la diagnosi di STEMI documentata sulla base di criteri clinici e dei seguenti criteri di inclusione ed esclusione:

• criteri di inclusione: dolore precordiale tipico >30 min; sopraslivellamento del tratto ST >01.1 mV in due o più derivazioni precordiali; modificazioni primarie della ripolarizzazione in presenza di blocco di branca destra o sinistra completo di recente insorgenza; ritardo di ricovero <18 h; età <80 anni. I pazienti con blocco di branca sono stati arruolati nello studio in presenza di alterazioni della cinetica all'ecocardiogramma, oltre che di elevati valori degli enzimi sierici. I pazienti avevano un'età >18 anni e <80 anni e la terapia medica è stata avviata in tutti entro 18 h dall'inizio dei sintomi;

• criteri di esclusione: emorragie importanti nei 6 mesi precedenti; una storia di ictus cerebrale o attacco ischemico cerebrale transitorio o intervento neurochirurgico nei precedenti 6 mesi; recenti interventi di chirurgia generale di grado importante; traumatismi nel mese precedente; shock cardiogeno con pressione arteriosa <90 mmHg; ipertensione arteriosa (pressione arteriosa sistolica >200 mmHg o diastolica >110 mmHg) non controllata dalla terapia medica entro 18 h dall'inizio dei sintomi.

Tutti i pazienti che presentavano indicazione e i requisiti per la FL sono stati trattati, dopo un pretrattamento con flectadol 250 mg al pronto soccorso, con urochinasi 3 000 000 UI in bolo per via sistemica o con alteplase somministrato con metodo accelerato (15 mg bolo endovenoso, 50 mg in 30 min e 35 mg in 1 h) seguiti da infusione di eparina 1000 UI/h, mantenendo il tempo di protrombina fra 60 e 80 s per 3-4 giorni ed hanno costituito il gruppo trattato con FL.

In alternativa, dal 2000 in poi i pazienti con ritardo di ricovero <6-12 h e nei casi con persistente dolore stenocardico e sopraslivellamento del tratto ST entro 18 h dall'inizio dei sintomi, sono stati avviati a PTCA in base all'opzione del medico accettante in unità coronarica ed hanno rappresentato il gruppo trattato con PTCA.

Sono risultati candidati alla PTCA pazienti ricoverati per IMA di tipo STEMI con un dolore toracico >30 min e <18 h, refrattario alla terapia endovenosa di nitrati, con evidenza elettrocardiografica di sopraslivellamento del tratto ST in almeno due derivazioni contigue o blocco di branca non preesistente secondo i criteri esposti in precedenza.

Il cateterismo cardiaco diagnostico è stato eseguito secondo la tecnica di Judkins e la coronarografia se-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

condo scansioni standard e angolari onde valutare correttamente i tratti coronarici stenotici. I pazienti sono stati classificati in portatori di malattia di un vaso, due vasi o tre vasi quando una lesione significativa (definita come >50% di riduzione del diametro del vaso) era presente in una o più arterie coronarie o del tronco comune o in entrambe. Un trombo occlusivo è stato definito come difetto persistente di un'arteria in almeno due proiezioni angiografiche.

La PTCA secondo la tecnica standard di Gruentzig è stata eseguita subito dopo l'acquisizione delle immagini coronarografiche con dilatazioni multiple del palloncino (media 3 ± 1) utilizzando pressioni di pompaggio da 12 atm a un massimo di 90 atm. Durante la procedura è stato mantenuto un tempo di coagulazione attivato tra 200 e 300 s con somministrazione di abciximab 0.25 mg/kg in bolo seguita da infusione endovenosa di 12 h di 250 mg in soluzione fisiologica con dose di abciximab pari a 0.125 mg/kg. L'infusione di eparina sodica a 1000 UI/h è stata continuata per almeno 24 h dopo la procedura; successivamente è stato rimosso l'introduttore arterioso femorale.

Tutti i pazienti che presentavano controindicazione alla FL e che non potevano essere avviati alla PTCA per controindicazione all'abciximab o agli inibitori anti-IIb/IIIa, sono stati trattati con bolo di eparina di 5000 UI seguito da infusione di 1000 UI/h mantenendo il tempo di protrombina fra 60 e 80 s per 3-4 giorni, o con terapia eparinica a basso peso molecolare (6000 UI × 2/die) sottocute, ed hanno rappresentato il gruppo trattato con TC.

Tale terapia è stata eseguita, con le stesse modalità, nei pazienti trattati con FL e PTCA, quale terapia di mantenimento in unità coronarica per i 3-4 giorni della fase acuta.

I pazienti che sono stati sottoposti a PTCA di salvataggio (peraltro rappresentati da un numero molto limitato della nostra casistica) sono stati considerati nel gruppo trattato con FL seguita da insuccesso clinico e pertanto esclusi dal gruppo di pazienti trattati con PTCA.

Analogamente la procedura di PTCA seguita da applicazione di stent a maglia metallica è stata avviata presso il nostro laboratorio di emodinamica dal 2003, in un numero limitato di casi, per cui non siamo stati in grado di elaborare i dati relativi e ci siamo astenuti dal trarre conclusioni correlate all'ulteriore modificazione della metodica.

Tutti i pazienti dei tre gruppi sono stati trattati con acetilsalicilato di lisina 250 mg e.v. (500 mg, 0.5 fiale e.v.) subito all'ingresso in unità coronarica e dal secondo giorno in poi con acido acetilsalicilico 160 mg/die *per os* (320 mg, 0.5 cp/die). In caso di intolleranza all'aspirina veniva somministrata ticlopidina 200 mg (1 cp/die).

Abbiamo escluso dalla ricerca, anche se dal punto di vista fisiopatologico e dei meccanismi di danno tissutale questi siano da considerarsi a tutti gli effetti casi di rottura di cuore, i pazienti che hanno presentato quale complicanza dell'IMA la rottura del setto interventricolare, a causa del decorso clinico notevolmente diverso da quello della rottura della parete libera, con evoluzione verso l'intervento cardiochirurgico di riparazione del setto o verso l'exitus per scompenso o altre cause.

L'evoluzione clinica di tutti i pazienti è stata seguita quotidianamente con monitoraggio dei parametri vitali, dell'ECG, degli enzimi sierici e della coagulazione in unità coronarica e nel reparto degenti della nostra divisione di cardiologia durante tutta la durata dell'ospedalizzazione, e in modo particolare sono state registrate le cause cliniche di morte come la rottura di cuore, la dissociazione elettromeccanica, la morte aritmica per fibrillazione ventricolare o asistolia, o per scompenso cardiaco congestizio refrattario e shock cardiogeno.

Nello stesso periodo (1 gennaio 1994-31 dicembre 2005) abbiamo studiato con autopsia tutti i pazienti deceduti in ospedale con lo scopo di valutare le cause di morte e l'incidenza della rottura di cuore. L'autopsia è stata eseguita dall'Istituto di Anatomia Patologica secondo le tecniche abituali, mediamente 24-30 h dopo il decesso, con esame macroscopico dei visceri, completato da quello microscopico. Particolare attenzione è stata posta all'esame del cuore e dei grossi vasi. All'inizio dell'esame è stata valutata l'eventuale presenza di emopericardio. In seguito si è estratto il cuore che è stato pesato ed esaminato secondo la tecnica proposta da Mottura[22], basata sulla valutazione dello spessore, colore e consistenza del miocardio. Quindi è stata effettuata l'apertura e la valutazione delle pervietà delle coronarie destra e sinistra e dei loro rami discendente anteriore e circonflesso. Il cuore aperto totalmente è stato sezionato con tagli trasversi di circa 1 cm di spessore, a partire dalla punta verso gli atri. Quindi sono stati effettuati prelievi tissutali, a tutto spessore del miocardio, destinati all'esame istologico, nelle aree infartuali e di rottura. Il materiale ottenuto è stato fissato in formalina, incluso in paraffina e colorato con ematossilina-eosina.

All'esame microscopico ottico è stato eseguito lo studio istologico valutando la presenza ed estensione della necrosi miocardica, della componente infiammatoria ed eventualmente sclerotica associata, dell'emorragia e, dove presenti, gli aspetti di pericardite.

Analisi statistica

La frequenza delle cause di exitus e di rottura è stata analizzata usando il test del χ^2 statistico ($p < 0.05$). Il confronto è stato effettuato tra il gruppo di pazienti trattato con FL e PTCA verso il gruppo trattato con TC. I dati sono stati analizzati con il metodo di analisi della sopravvivenza.

Risultati

Lo studio si è articolato su 3300 pazienti ricoverati con diagnosi di IMA dal 1° gennaio 1994 al 31 dicembre

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

2005 in unità coronarica. Abbiamo arruolato nel nostro studio 2260 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione e di esclusione suddetti e che hanno rappresentato la nostra casistica (Tabella 1).

La mortalità intraospedaliera dell'intera casistica è risultata di 154 pazienti (6.7%) (età 70.2 ± 8.1 anni, range 41-80 anni), di cui 95 maschi (età 65.4 ± 9.01 anni, range 41-80 anni) e 59 donne (età 67.8 ± 5.5 anni, range 52-80 anni) che sono stati studiati tutti con autopsia e hanno costituito l'oggetto del nostro studio con lo scopo di valutare l'incidenza della rottura di cuore comparandola con le altre cause di morte cardiaca (Tabella 2).

Dei 2260 pazienti ricoverati, 896 sono stati trattati con FL, 804 con PTCA e 560 con TC. Di questi sono stati studiati con autopsia tutti i 154 pazienti deceduti ($p < 0.05$ FL e PTCA vs TC) (Tabella 3). Degli 896 pazienti trattati con FL 57 sono deceduti, di cui 41 di sesso maschile (età 68.1 ± 9.5 anni, range 41-80 anni) e 16 di sesso femminile (età 75.31 ± 3.4 anni, range 68-79 anni); degli 804 pazienti trattati con PTCA 40 sono deceduti, di cui 25 di sesso maschile (età 70.24 ± 8.3 anni, range 52-80 anni) e 15 di sesso femminile (età 74.7 ± 4.9 anni, range 64-80 anni); dei 560 pazienti trattati con TC 57 sono deceduti, di cui 29 di sesso maschile (età 68.6 ± 8.9 anni, range 45-80 anni) e 28 di sesso femminile (età 72.1 ± 6.4 anni, range 52-80 anni) (Tabella 3).

Tabella 1. Casistica generale.

	Gruppo FL	Gruppo PTCA	Gruppo TC	Totale
N. ricoverati	896 (39.7%)	804 (35.6%)	560 (24.7%)	2260
N. studiati con autopsia	57 (6.4%)	40 (5.05%)	57 (10.2%)	154 (6.7%)
Ritardo di ricovero (h)	5.05	7.04	7.05	

FL = terapia fibrinolitica; PTCA = angioplastica coronarica; TC = terapia convenzionale.

Tabella 2. Cause di morte intraospedaliera nei pazienti studiati con autopsia.

	Gruppo FL	Gruppo PTCA	Gruppo TC	Totale
N. pazienti	57 (6.4%)	40 (5%)	57 (10.2%)	154
Rottura di cuore	29 (50.9%)	15 (37.5%)	12 (21.1%)	56 (36.5%)
Dissociazione elettromeccanica	7 (12.2%)	6 (15%)	16 (28.1%)	29 (18.8%)
Shock cardiogeno	15 (26.5%)	19 (47.5%)	21 (36.8%)	55 (35.7%)
Scompenso cardiaco	6 (10.5%)	–	8 (14%)	14 (9%)

FL = terapia fibrinolitica; PTCA = angioplastica coronarica; TC = terapia convenzionale.

Tabella 3. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti studiati.

	Gruppo FL	Gruppo PTCA	Gruppo TC	Totale
N. pazienti	57	40	57	154
Sesso (M/F)	41/16	25/15	29/28	95/59
Età media (anni)	70.1	71.9	70.5	
Età, range (anni)	41-80	52-80	45-80	
IMA anteriore	31	22	30	83
IMA inferiore o posteriore	9	8	12	29
Ritardo di ricovero, range (h)	1-18	2-18	1-18	
Rottura di cuore	29	15	12	56
Dissociazione elettromeccanica	7	6	16	29
Shock cardiogeno	15	14	21	50
Ipertensione (sì/no)	27/30	27/13	29/28	83/71
Diabete (sì/no)	18/39	11/29	25/32	54/100
Dislipidemia (sì/no)	27/30	14/26	27/30	68/86
Fumo (sì/no)	26/31	20/20	26/31	72/82
Re-IMA (sì/no)	18/39	17/23	20/37	55/99
Peso medio del cuore (g)	478	457	449	
Peso del cuore, range (g)	200-590	300-810	330-449	

FL = terapia fibrinolitica; IMA = infarto miocardico acuto; PTCA = angioplastica coronarica; TC = terapia convenzionale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

Cause di exitus

L'exitus si è verificato per rottura di cuore in 56 pazienti e in 98 pazienti per altre cause. Queste ultime sono rappresentate da shock, dissociazione elettromeccanica e scompenso. La rottura di cuore è risultata la maggior causa di morte sia nel gruppo trattato FL sia nel gruppo PTCA rispetto al gruppo trattato con TC (Tabella 2). L'età media di questi pazienti era 72.4 ± 7.3 anni (70.5 ± 8.6 anni nei maschi e 74.8 ± 4.4 anni nelle femmine).

Tempo di exitus

In tutti i gruppi la mortalità si è verificata prevalentemente entro le prime 48-72 h e, precisamente, i pazienti sottoposti a FL e PTCA sono morti più precocemente di quelli trattati con TC (Tabella 4).

La rottura di cuore è risultata la causa più precoce di morte sia nel gruppo FL che in quello PTCA e maggiormente nel gruppo FL (Tabella 4). Dalla Tabella 4 risulta bene evidente la precocità della rottura di cuore nel gruppo FL e secondariamente anche in quello PTCA, verso la più elevata tardività della stessa nel gruppo TC, sia rispetto all'inizio dei sintomi, sia rispetto all'inizio del trattamento. Il tempo di exitus per la rottura di cuore rispetto all'inizio della terapia è illustrato in Figura 1A.

Rottura di cuore

La rottura di cuore è risultata la causa più precoce di morte sia nel gruppo FL che in quello trattato con PTCA e maggiormente nel gruppo FL con un tempo mediano di exitus rispetto all'inizio dei sintomi, rispettivamente, di 10 e 12 h ($p < 0.05$), mentre si è verificata molto più tardivamente nel gruppo trattato con TC essendo avvenuta dopo 36 h ($p < 0.05$).

Ancora più evidente risulta la precocità della rottura di cuore dall'inizio dei sintomi essendo avvenuta dopo 15 h nei pazienti trattati con FL, dopo 19 h nei pazienti trattati con PTCA e molto più tardivamente dopo 43 h nei pazienti trattati con TC (Figura 1A). L'età media dei pazienti deceduti per rottura di cuore è risultata significativamente più elevata (72.4 ± 7.3 anni, $p < 0.01$) rispetto a quella dell'intera casistica.

La morte precoce per rottura di cuore è risultata più frequente tra i pazienti nel gruppo FL e in minor misura in quello PTCA, rispetto al gruppo TC. In particolare, la morte precoce per rottura di cuore è risultata particolarmente frequente tra i pazienti fibrinolisati (29/57, 50%) ($p < 0.05$) deceduti per rottura di cuore (15.2 h) e analogamente nei pazienti trattati con PTCA (19.5 h) rispetto ai pazienti trattati con TC (45.6 h) ($p < 0.05$). Infatti, se analizziamo la distribuzione oraria dei decessi per rottura di cuore (Figura 1A), si osserva una netta prevalenza di exitus nelle prime ore nei soggetti fibrinolisati, mentre nei non fibrinolisati la rottura di cuore appare alquanto uniformemente distribuita lungo l'arco della fase acuta. Questo comportamento della rottura di cuore è stato definito raggruppamento "a grappolo" (o "clustering") della rottura di cuore, durante le prime 24 h di trattamento, dopo la somministrazione del fibrinolitico e rappresenta la visualizzazione grafica del rischio precoce.

Ritardo di ricovero

Il ritardo di ricovero mediano è stato di 5.05 h nel gruppo FL, 7.04 h nel gruppo PTCA, 7.05 h nel gruppo TC e 6.06 h nell'intero gruppo di deceduti. Il ritardo di ricovero dei pazienti con rottura di cuore è illustrato in Figura 1B: come si vede la FL tardiva è stata eseguita soltanto in 2 pazienti con rottura di cuore e parimenti in 4 pazienti nei gruppi PTCA e TC. Se analizziamo il ritardo di ricovero mediano nella rottura di cuore si osserva un tempo medio più precoce nei pazienti FL di 5 h e un tempo medio di 8 h nei pazienti PTCA e TC.

Il ritardo di ricovero dei pazienti senza rottura di cuore è risultato tra le 0-6 h in 17 pazienti FL, 14 pazienti PTCA e 19 pazienti TC, tra le 6-12 h in 6 pazienti FL, 6 pazienti PTCA e 18 pazienti TC, e tra le 12-18 h in 4 pazienti FL, 5 pazienti PTCA e 8 pazienti TC. Il ritardo di ricovero mediano nei pazienti senza rottura di cuore è stato nella dissociazione elettromeccanica di 2 h nel gruppo FL, 6 h nella PTCA, 6 h nella TC; nello shock 4 h nel gruppo FL, 6 h in quello PTCA, 6 h in quello TC; nello scompenso congestizio di 8 h nella FL, 4 h nella PTCA, 8 h nella TC.

Per quanto riguarda il tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e il ricovero/terapia o ritardo di ricovero la Figura 1 dimostra che la prevalenza dei pazienti ricoverati presentava un ritardo di ricovero <12 h e una mino-

Tabella 4. Tempo mediano di exitus dall'inizio dei sintomi e della terapia.

	Tempo inizio sintomi-exitus (h)			Tempo ricovero-exitus (h)		
	Gruppo FL	Gruppo PTCA	Gruppo TC	Gruppo FL	Gruppo PTCA	Gruppo TC
Tempo totale	18.20	22.06	26.40	13.20	15.40	19.50
Rottura di cuore	15.20	19.30	43.05	10.30	12.70	36.80
DEM	14.10	19.50	24.60	9.40	12.10	17.50
Shock cardiogeno	34.30	24.50	22.10	29.30	17.50	15.60
Scompenso cardiaco	25.40	–	22.60	10.10	–	18.15

DEM = dissociazione elettromeccanica; FL = terapia fibrinolitica; PTCA = angioplastica coronarica; TC = terapia convenzionale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

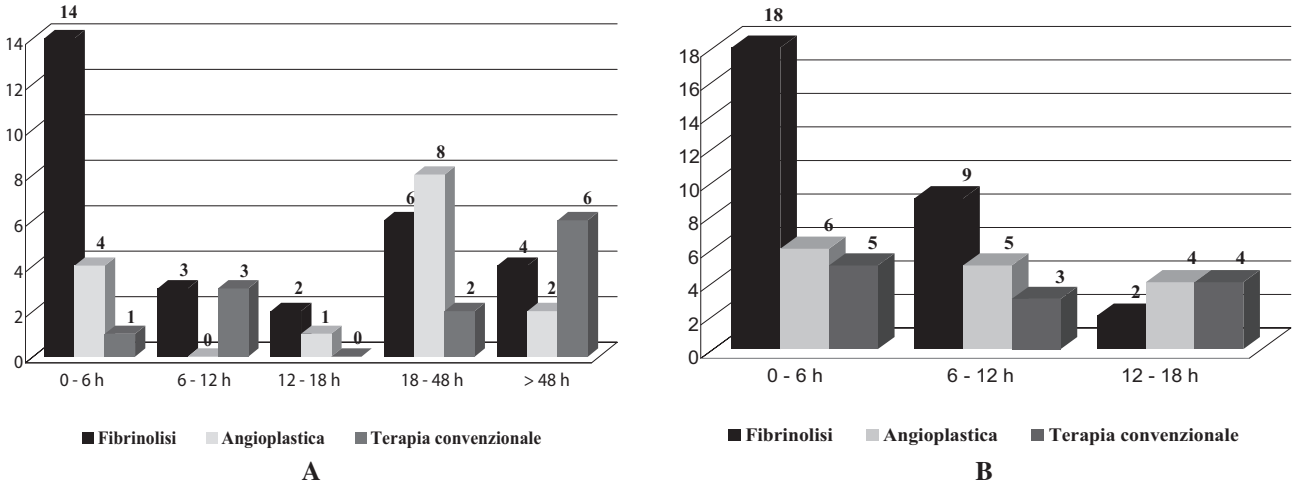

Figura 1. A: *raggruppamento "a grappolo" delle rotture di cuore nelle prime ore dopo l'inizio della terapia, prevalenti nei pazienti trattati con fibrinolisi.* B: *ritardo di ricovero o tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e il ricovero/terapia.*

re quantità un ritardo di ricovero compreso tra le 12 e le 18 h (Figura 1A) e che, a fronte di tali tempestivi interventi, la rottura di cuore si è manifestata precocemente entro le prime 6-12 h dall'inizio della terapia, prevalentemente nei pazienti FL e ritardo di ricovero <6 e 12 h, mentre i pazienti PTCA e TC, che hanno risentito di un ritardo di ricovero più prolungato, sono deceduti per rottura di cuore più tardivamente (dopo 18-48 h) (Figura 1B).

Sede dell'infarto

Tra i 2260 pazienti arruolati nello studio con STEMI, 1468 (65%) hanno presentato un IMA anteriore e 792 (35%) un IMA inferiore. Dei 1468 pazienti con IMA anteriore, 104 (7.08%) sono deceduti rappresentando il 65% del totale dei decessi (154 pazienti), di cui 40 casi nel gruppo dei pazienti FL, 27 nel gruppo PTCA e 37 nel gruppo TC e di questi 42 sono deceduti per rottura di cuore (2.86%).

Analizzando i decessi per tale causa, su 582 pazienti con IMA anteriore fibrinolisati ne sono deceduti 25 (4.30%) per rottura di cuore, su 522 pazienti PTCA 9 (1.72%) e su 364 pazienti TC 8 (2.19%).

L'IMA anteriore è risultato pertanto la sede più frequente di rottura di cuore con una netta prevalenza di rischio nel gruppo FL (n = 25, 4.30%) rispetto agli altri due gruppi (rispettivamente, 9 e 8 pazienti) in confronto con l'IMA inferiore (14 pazienti: 4 FL, 6 PTCA e 4 TC).

Dei 792 pazienti con IMA inferiore, 50 sono deceduti rappresentando il 35% del totale dei decessi e, di questi, 17 pazienti nel gruppo FL, 13 pazienti nel gruppo PTCA e 20 pazienti nel gruppo TC. Tra questi, 14 (1.76%) sono deceduti per rottura di cuore, di cui 4 (1.27%) nel gruppo dei 314 pazienti FL, 6 (2.12%) nel gruppo dei 282 pazienti PTCA e 4 (2.0%) nel gruppo dei 196 pazienti TC.

Funzione di rischio

È stata quindi eseguita la funzione di rischio nella popolazione di pazienti deceduti in ospedale per tutte le cause (Figura 2) e confrontata con quella dei pazienti deceduti per rottura di cuore (Figura 3) e per altre cause (Figura 4). Dall'analisi delle curve si osserva l'evidente rischio precoce legato alla FL e come i decessi totali delle prime 16-24 h siano dovuti prevalentemente

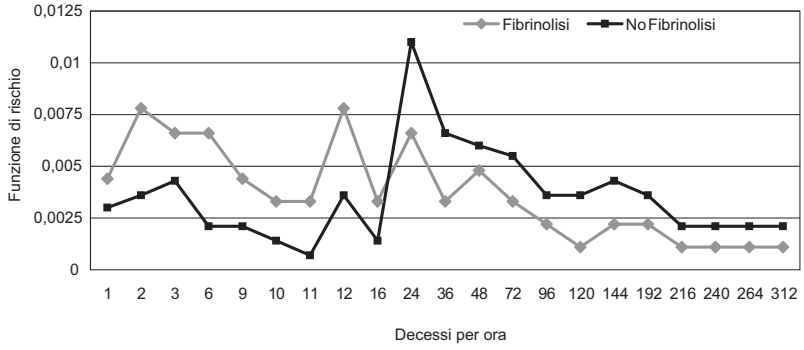

Figura 2. *Funzione di rischio di morte per tutte le cause durante le prime 312 h dall'infarto. L'exitus è più frequente tra i pazienti trattati con terapia convenzionale.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

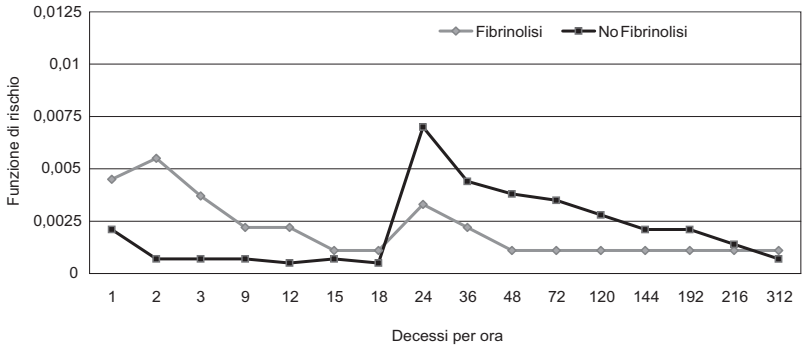

Figura 3. *Funzione di rischio di morte per rottura di cuore nei pazienti trattati con fibrinolisi vs quelli trattati con terapia convenzionale, durante le prime 312 h dall'infarto.*

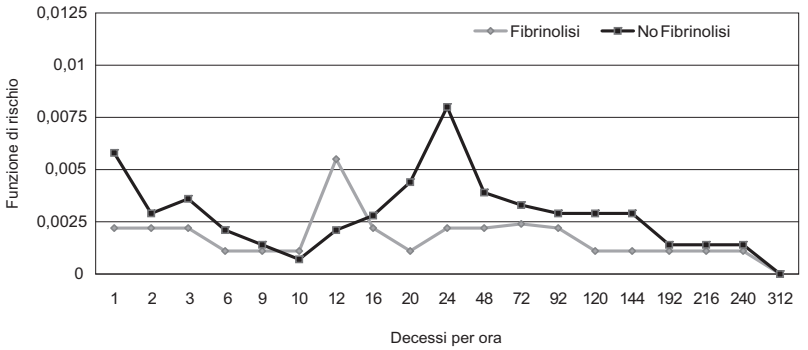

Figura 4. *Funzione di rischio di morte per cause diverse dalla rottura di cuore durante le prime 312 h dall'infarto.*

alla rottura di cuore, mentre si ha un'inversione delle curve in una fase più tardiva con una notevole prevalenza dei decessi per altre cause dopo 24 h.

Studio autoptico

Dal punto di vista macroscopico lo studio anatomo-patologico ha messo in evidenza in tutti i pazienti deceduti per rottura di cuore un infarto miocardico di notevoli dimensioni, esteso a molti segmenti di miocardio, localizzato nel ventricolo sinistro (e quindi in grado di determinare una concomitante disfunzione ventricolare sinistra) prevalentemente in sede anteriore e anteroapicale (40/90, 42.5% vs 16/60, 26.6% della parete inferiore e posteriore e in particolar modo nei soggetti trattati con FL), interessante la parete nella sua totalità come infarto transmurale. In tutti i pazienti deceduti per rottura di cuore è stato messo in evidenza emopericardio e un infarto miocardico di tipo emorragico con presenza di fissurazione con lacerazione, mentre non vi è stato nessun caso di rottura di parete aneurismatica.

Lo studio istologico è stato eseguito in 77 casi ed ha messo in evidenza nei 37 pazienti FL (27 IMA anteriore, 10 IMA inferiore) e nei 9 pazienti PTCA (5 IMA anteriore e 4 IMA inferiore) un maggior grado di infiltrazione emorragica, accompagnata dalla presenza di elementi ematici della serie bianca, rispetto ai 31 pazienti TC (21 IMA anteriore e 10 IMA inferiore) che ne mostravano un grado minore.

I pazienti con rottura di cuore studiati istologicamente sono stati 35: 26 presentavano IMA anteriore e 9 IMA inferiore; 22 trattati con FL, 3 con PTCA, 10 con TC. Il ritardo ricovero mediano è stato di 7.4 h. Dal punto di vista istologico nei pazienti FL e in minor misura in quelli PTCA si è osservato che l'infiltrazione emorragica si estendeva oltre i confini della necrosi, invadendo aree perinecrotiche non colpite da infarto e che tale dato non veniva riscontrato nei pazienti TC.

Il peso medio del cuore è risultato 462 ± 111 g (range 330-810 g).

Vaso responsabile

Al tavolo autoptico la malattia dei tre vasi coronarici è stata riscontrata in 52 casi (19 FL, 19 PTCA, 14 TC), dei due vasi in 66 (23 FL, 18 PTCA, 25 TC), di un vaso in 36 (15 FL, 3 PTCA, 18 TC). Il vaso responsabile dell'infarto è risultato persistentemente occluso all'autopsia in 100 pazienti (64.9%) mentre è risultato pervio in 54 pazienti (35.1%).

Senza voler dare a tale dato alcun valore conclusivo, tenendo conto della possibile evoluzione *post mortem*, la rottura di cuore si è verificata nel 38% (21/54) dei pazienti deceduti con vaso pervio a fronte del 35% (35/100) dei pazienti con vaso persistentemente occluso, realizzando nel vaso pervio il 37.5% (21/56) delle rotture di cuore vs il 62.5% (35/56) con vaso occluso (Tabella 5).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

Tabella 5. Analisi delle cause di morte in relazione all'occlusione del vaso responsabile (pervio/occluso) al riscontro autoptico.

	Vaso pervio			Vaso occluso		
	Gruppo FL	Gruppo PTCA	Gruppo TC	Gruppo FL	Gruppo PTCA	Gruppo TC
Rottura di cuore	10	7	4	19	8	8
DEM	0	3	7	7	3	9
Shock cardiogeno	3	5	8	12	9	13
Scompenso cardiaco	3	1	3	3	4	5

DEM = dissociazione elettromeccanica; FL = terapia fibrinolitica; PTCA = angioplastica coronarica; TC = terapia convenzionale.

Abbiamo eseguito l'analisi statistica dei dati che ci permette di affermare che la rottura di cuore rappresenta la causa maggiore di exitus nei pazienti FL e PTCA ($p < 0.05$), mentre non vi è alcuna significatività statistica nei pazienti con vaso colpevole chiuso ($p > 0.05$).

Nei pazienti deceduti per rottura di cuore la malattia dei tre vasi coronarici è stata reperita in 4 pazienti del gruppo FL, in 9 del gruppo PTCA e in 4 del gruppo TC; di due vasi e di un vaso, rispettivamente, in 16 e 9 pazienti del gruppo FL, in 5 e 1 paziente del gruppo PTCA, in 4 e 4 pazienti del gruppo TC, da cui emerge la sola prevalenza della malattia dei due vasi nei pazienti FL. Un'analoga dispersione dei dati si è registrata nei pazienti deceduti per le altre cause, in cui si è rilevata la malattia dei tre, due e un vaso coronarico rispettivamente in 15, 7 e 6 pazienti del gruppo FL, in 10, 13 e 2 pazienti del gruppo PTCA e in 10, 21 e 14 pazienti del gruppo TC. Peraltro, un'analoga prevalenza si è osservata nei pazienti trattati con TC deceduti per cause diverse dalla rottura di cuore, per cui non sembra che tale dato possa assumere un significato particolare. In tali pazienti il vaso responsabile dell'infarto è risultato persistentemente occluso in 19 pazienti FL, in 8 pazienti PTCA e in 8 pazienti TC, e pervio in 10 pazienti FL, in 7 pazienti PTCA e in 4 pazienti TC.

Vi sono stati 12 casi di occlusione del tronco comune in larga misura responsabili di dissociazione elettromeccanica (5 casi) e di shock cardiogeno (4 casi e 1 caso di scompenso): 5 casi sono stati trattati con FL, 3 con PTCA e 4 con TC. In 2 pazienti si è verificata rottura di cuore (1 FL e 1 PTCA) risultata in entrambi i casi precoce (entro le prime ore). Per quanto riguarda le correlazioni con i dati di mortalità tra i due gruppi rispetto ai tipi di vasi coinvolti nei pazienti trattati con FL, si è osservata occlusione dell'arteria discendente anteriore in 38 pazienti, della coronaria destra in 10, dell'arteria circonflessa in 8 e del ramo marginale in 1 paziente; nel gruppo PTCA 24 pazienti con occlusione dell'arteria discendente anteriore, 11 della coronaria destra, 5 dell'arteria circonflessa e nel gruppo TC 37 pazienti con occlusione dell'arteria discendente anteriore, 14 della coronaria destra, 5 dell'arteria circonflessa e 1 del ramo marginale.

L'autopsia ha inoltre messo in evidenza la presenza di placca complicata da trombosi occlusiva in 32 pazienti (18 FL, 7 PTCA, 7 TC) in cui la rottura di cuore si è manifestata in 14 FL, 2 PTCA e 1 TC. Trombosi occlusiva si è verificata in 50 pazienti (14 FL, 11 PTCA, 25 TC) esitati in rottura di cuore in 1 FL, 6 PTCA e 5 TC. Negli altri casi sono state osservate placche multiple con subocclusione del vaso responsabile in 25 FL, 22 PTCA, e 25 TC con esito di rottura in 14 FL, 7 PTCA e 7 TC.

Fattori di rischio

Abbiamo analizzato i fattori di rischio coronarico: ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, fumo e reinfarto. Tutti questi sono abbastanza uniformemente rappresentati nella casistica e altresì nei pazienti deceduti per rottura di cuore e in quelli deceduti per altre cause e l'analisi multivariata non ha messo in evidenza nessun fattore di rischio preventivo della rottura di cuore. Anche l'analisi del rischio multifattoriale nei pazienti deceduti per rottura di cuore non è risultata significativamente diversa da quella nei deceduti per altre cause (Figura 5). Abbiamo, quindi, analizzato il dato ipertrofia ventricolare sinistra in pazienti ipertesi rinvenendolo in 87 casi (60 in IMA anteriore e 27 in IMA inferiore; 37 nel gruppo FL, 20 nel gruppo PTCA e 30 nel gruppo TC), mentre 67 pazienti presentavano spessori conservati. La rottura di cuore si è verificata in 31 pazienti su 87 con ipertrofia (38.8%) e in 26 su 67 senza ipertrofia (35.6%) con differenze pertanto non significative.

Complicanze

Le complicanze maggiori da noi registrate sono state tutte di tipo emorragico e si sono manifestate con emorragia cerebrale in 6 pazienti (0.67%) su 896 trattati con FL, in 3 pazienti (0.38%) su 804 trattati con PTCA e in 2 pazienti (0.35%) su 560 trattati con TC. Di questi, uno con emorragia post-FL è deceduto in trentesima giornata dopo ricovero in rianimazione. Inoltre, vi sono stati casi di emorragia gastrointestinale in 5 pazienti (0.56%) nel gruppo FL, in 2 pazienti (0.25%) in quello PTCA e in 3 pazienti (0.53%) in quello TC.

Discussione

Molti studi e osservazioni cliniche hanno dimostrato che l'incidenza di rottura di cuore, sebbene non sostanzialmente aumentata dalla FL, è ritenuta responsabile

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

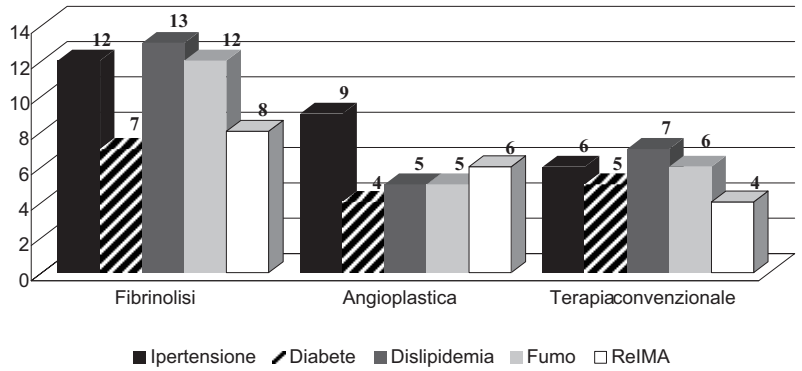

Figura 5. *Analisi dei fattori di rischio coronarico. IMA = infarto miocardico acuto.*

di una più ampia proporzione di eventi fatali e particolarmente delle morti precoci. Inoltre, in contrasto con l'era pre-FL molte rotture di cuore associate ad essa avvengono tra le 24-48 h post-infarto piuttosto che nei giorni successivi (dopo 3-5 giorni di degenza ospedaliera)[16]. Peraltro, nonostante la più alta incidenza di rottura di cuore come causa di morte, la FL si associa ad una mortalità intraospedaliera comparativamente più bassa rispetto a quella dei pazienti trattati con TC.

Pertanto, in letteratura si è andata diffondendo l'informazione che la rottura di cuore venga accelerata dalla FL e sia responsabile di una più alta incidenza di morti precoci. La FL, infatti, si è affermata come terapia standard della cura dell'IMA poiché vi è una inequivocabile documentazione che riduce sia la mortalità intraospedaliera[17-21,23] che a distanza[16,17,24,25]. Tuttavia è stato altresì dimostrato che vi può essere un rischio precoce nei pazienti trattati con questa. Molti studi hanno dimostrato una mancata differenza di mortalità nelle prime 24 h nel confronto tra pazienti trattati con FL rispetto a quelli trattati con TC. Questa osservazione è stata effettuata per la prima volta nel GISSI-1[5], dove, nonostante una riduzione della mortalità globale, vi sono stati più di 50 exitus tra i pazienti trattati con streptochinasi durante le prime 24 h ed in particolare durante le prime 6 h dall'inizio della terapia e attribuite largamente alla dissociazione elettromeccanica e allo scompenso cardiaco. Il tempo esatto e il ritardo rispetto all'inizio della terapia non è stato studiato nei grandi trial, ma nell'ISIS-2[6] è stato registrato un eccesso di mortalità nei giorni 0 e 1.

La revisione delle cause di morte nell'ISIS-2, effettuata da Baigent[14], ha messo in evidenza un eccesso di mortalità precoce dovuto a rottura di cuore o a dissociazione elettromeccanica e questo quadro ha comportato nell'1SIS-2 un eccesso delle rotture di cuore nei giorni 0 e 1; 47 (0.5%) nel gruppo streptochinasi vs 29 (0.3%) nel gruppo di controllo seguite da una più tardiva caduta (26, 0.3% vs 47, 0.5%).

Analogo risultato è stato messo in evidenza nello studio TIMI II[26] dove è stata registrata una più alta incidenza di morti entro le prime 18 h (e praticamente entro le prime 4 h) e nel NRMI[27] in cui la più alta causa di morte a stata lo scompenso cardiaco, ma la rottura di cuore si è rivelata responsabile di circa il 15% di tutte le morti precoci. Una recente analisi di mortalità nelle prime 24 h dalla FL è stata riportata dagli investigatori GUSTO[28], dimostrando che la morte nelle prime 4 h (molto spesso da scompenso cardiaco) non è risultata influenzata dalla pervietà dell'arteria responsabile. Orbene queste osservazioni hanno importanti ricadute cliniche:

• *in primis* sappiamo che le morti precoci non sono prevedibili, anche dopo la tempestiva riperfusione del vaso responsabile (almeno con le attuali strategie di intervento) probabilmente a causa di un infarto esteso e di una grande quantità di miocardio stordito[29] e che la rottura di cuore può essere tra le cause di queste morti[28];

• le morti che avvengono approssimativamente 6-24 h post-infarto sono fortemente influenzate dall'aver ristabilito la riperfusione coronarica, suggerendo che in quel momento è in atto ischemia miocardica più che necrosi irreversibile;

• nel GUSTO angiografico è stato dimostrato che il ripristino del flusso coronarico non è responsabile del danno da riperfusione nelle forme sia della disfunzione ventricolare che della rottura cardiaca[28].

Pertanto, l'incremento delle morti precoci nei pazienti trattati con FL molto probabilmente rappresenta un cedimento del miocardio, anticipando ipotetiche successive morti da disfunzione ventricolare e formazione di aneurisma. È possibile quindi che il danno da riperfusione o da aritmie da riperfusione possa contribuire all'accelerazione della rottura di cuore precoce, ma non è in grado di attenuare il chiaro vantaggio offerto dalla FL[30]. Peraltro, la rottura di cuore rappresenta una complicanza catastrofica dell'IMA responsabile del 5-20% di tutte le morti intraospedaliere[15].

Nell'era pre-FL la rottura usualmente si verificava nella prima-seconda settimana di infarto con un'incidenza di picco nella quinta giornata[31,32]. Attualmente, dopo l'avvento della FL, la rottura cardiaca può risultare accelerata dalla FL e dalla riperfusione coronarica. Nell'era pre-FL molti infarti venivano descritti come anemici con studi autoptici macro- e microscopici[33-35]. Di contro la riperfusione da FL[36] tipicamente produce

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

un infarto emorragico che appare più pronunciato nelle aree di necrosi miocardica estesa[37,38]. L'anticoagulazione sistemica con eparina protratta, almeno in teoria, aumenta l'estensione globale dell'emorragia intramiocardica. Inoltre l'emorragia entro l'area di un infarto non transmurale, se improvvisa ed estesa, può portare ad un indebolimento della parete di confine dell'area necrotica predisponendo alla rottura improvvisa[33,39]. Le aree di infarto miocardico recente hanno un contenuto di collagene diminuito nel contesto del miocardio[40] e questo si verifica particolarmente nelle sedi di rottura di cuore[41].

È stato dimostrato che la riperfusione tempestiva del miocardio ischemico può determinare una riduzione dell'estensione della necrosi dopo occlusione coronarica[42] e che questo benefico effetto è dovuto alla riperfusione, mentre, terminando l'ischemia, un ulteriore danno può essere causato sul miocardio ischemico geopardizzato[43], venendo a determinare un insulto da riperfusione[44]. Questo quadro è diventato paradigmatico con l'introduzione in clinica, nella terapia dell'IMA, della FL[45] e della PTCA[46].

Fra i vari possibili meccanismi di tale insulto miocardico da riperfusione, la produzione di radicali liberi dell'ossigeno durante la riperfusione (riossigenazione)[47] e il fenomeno del "no-reflow"[48] sono stati considerati alcuni dei maggiori fattori causali[49]. È infatti possibile che il danno microvascolare che si sviluppa durante la riperfusione sia secondario al danno dei miociti, oltre a quello causato dall'occlusione vascolare[44]. I granulociti neutrofili[50] e/o l'adesione delle piastrine all'endotelio[51], così come la produzione di radicali liberi[52,53], sono stati proposti come possibile causa di danno vascolare nei tessuti riperfusi[54]. I neutrofili, che rappresentano la maggiore fonte di ossidanti in cuori riperfusi *in vivo* dopo prolungata ischemia, costituiscono un importante contributo all'insulto da riperfusione[55]. I neutrofili attivati, con conseguente adesione alla superficie endoteliale e migrazione nei tessuti, possono liberare numerosi mediatori chimici come radicali di ossigeno, enzimi proteolitici in grado di indurre direttamente danno tissutale. Essi possono inoltre occludere i capillari portando a un blocco di flusso meccanico e liberare mediatori proteolitici (come il fattore attivante le piastrine, il trombossano, i leucotrieni) ed aumentare la reazione infiammatoria locale, promuovendo inoltre il reclutamento di leucociti e piastrine nei tessuti post-ischemici[49]. Dopo il danno iniziale, un'ulteriore adesione di granulociti può manifestarsi in tali tessuti, portando ad un reiterato insulto di miociti e necrosi vascolare, che a sua volta induce un ulteriore accumulo di granulociti e occlusione microvascolare. Quindi, i neutrofili attivati possono liberare sostanze vasocostrittrici che tendono a determinare un progressivo peggioramento di flusso ("no-reflow"). È ben noto in letteratura che la riperfusione di un'arteria coronaria occlusa, determinante una prolungata ischemia, non sempre è seguita da un ritorno uniforme di riperfusione dei tessuti microvascolari, il cui danno causato dall'ischemia e dal conseguente edema tissutale può portare al "no-reflow". Pertanto, il "no-reflow" ritardato può portare a un circolo vizioso di danno vascolare indotto dalla riperfusione e insulto dei miociti avviato dall'ischemia, come *primum movens* di una reazione a catena che conduce a una progressiva necrosi tissutale[54]. Numerosi studi hanno infatti confermato che la presenza del "no-reflow" si associa a un peggioramento della funzione di pompa, una più alta incidenza di aritmie, di pericardite epistenocardica, sviluppo tardivo di dilatazione ventricolare e scompenso cardiaco e predispone pertanto anche alla rottura di parete.

Dal punto di vista microscopico nei reperti prelevati, il cuore con rottura presenta una virtuale assenza di collagene nei siti coinvolti[40]. La diminuzione del collagene inizia subito dopo l'infarto e può essere mediata dalla collagenasi[56,57]. La plasmina, enzima proteolitico non specifico generato da tutti gli agenti fibrinolitici, aumenta il crollo del collagene[58], sia con meccanismi diretti, sia attivando le collagenasi tissutali latenti[59] portando il collagene alla degenerazione[57].

Sebbene la riperfusione coronarica acceleri l'accumulo di neutrofili nella zona infartuata, l'assenza di una chiara associazione tra pervietà coronarica, perfusione coronarica e rottura di cuore suggerisce che la digestione del collagene mediata dai neutrofili può non avere un ruolo importante nel determinismo degli eventi precoci[59,60].

Tra i vari tipi di rottura descritti in letteratura (tipo I lacerazione o fissurazione, tipo II erosione, tipo III rottura in sede di aneurisma)[12,39], il nostro studio, pur con il limite dei suoi numeri, ha messo in evidenza solamente rottura di cuore di tipo I. Tale dato, che potrà essere validato da ulteriori trial clinici, assume un importante significato clinico poiché sembra ipotizzabile che la riperfusione efficace possa accelerare tale tipo di fissurazione, diminuendo gli altri tipi di rottura. Ovviamente dati i piccoli numeri della nostra casistica si rendono necessarie ulteriori indagini.

Il nostro studio ha messo in evidenza che l'azione combinata chimica FL (e in minor misura l'abciximab) e meccanica (riperfusione) può esercitare un ruolo predisponente alla rottura della parete miocardica colpita dall'infarto, sviluppando nel contesto dell'area necrotica una condizione precocemente emorragica che rende malacico il tessuto miocardico, anche fuori il perimetro dell'area colpita, facilitando un *locus minoris resistentiae* al suo confine fino a giungere alla lacerazione precoce. Il dato trova la conferma nello studio istologico ove l'insulto litico e meccanico, conseguente alla riperfusione, soprattutto nei pazienti trattati con FL, nell'ambito di un'evoluzione verso la necrosi coagulativa, tipica delle prime ore postinfartuali, con infiltrazione emorragica nelle aree necrotiche e perinecrotiche, rappresenta la causa della rottura di cuore che si manifesta precocemente e prevalentemente entro le prime ore.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

Nei pazienti trattati con TC ugualmente l'infarto miocardico, nello sviluppare la sua azione di necrosi emorragica seguendo il suo percorso classico, ampiamente noto in letteratura, in presenza di lieve insulto chimico (modesto il ruolo della terapia eparinica standard e dell'aspirina nel determinismo di un'emorragia intra- e soprattutto perinecrotica) e assenza di insulto meccanico (per verosimile assenza di riperfusione precoce), va incontro a rottura di cuore che si viene a realizzare, nei casi predisposti, nei giorni successivi alla prima fase acuta, peraltro senza comportare significative differenze sul piano macroscopico e istologico.

Limitazioni dello studio

Lo studio è stato condotto come semplice osservazione clinica in una popolazione consecutiva di pazienti con IMA e pertanto il confronto tra i gruppi va interpretato con cautela. La nostra osservazione peraltro è in linea con quella di precedenti trial[26,28] e con le osservazioni del NRMI[61]. Peraltro, al contrario di altre ricerche in cui la diagnosi di rottura di cuore è stata basata su dati clinici, nel nostro studio è stata verificata al tavolo autoptico per cui tale dato assume valore di certezza.

Studi precedenti avevano associato alla rottura di cuore la dissociazione elettromeccanica e, nei primi grandi trial clinici su larga scala, l'incidenza di rottura di cuore poteva risultare sottostimata quando venivano usati i soli criteri clinici: il nostro studio rappresenta la prima osservazione clinica controllata in cui la diagnosi di rottura di cuore è stata validata dal quadro anatomo-patologico e in termini clinici è stata tenuta distinta dalla dissociazione elettromeccanica.

Inoltre il materiale autoptico oggetto del nostro studio è stato ricavato sulla base di una tecnica di autopsia di routine, secondo schemi abituali, e non sono stati eseguiti studi istologici specifici a livello di placca che avrebbero comportato un indirizzo dello studio diverso.

I dati del nostro lavoro si basano sull'esecuzione, per tutta la durata dello studio, di autopsia in tutti i pazienti ricoverati per IMA in unità coronarica e deceduti in ospedale, realizzando un tasso autoptico del 100%, con l'obiettivo di differenziare con certezza la morte improvvisa per arresto cardiaco da quella della rottura della parete libera del cuore e successivo tamponamento cardiaco.

In conclusione, il nostro studio permette di stabilire che la rottura di cuore rappresenta la maggiore causa di exitus precoce nei pazienti infartuati trattati con FL e PTCA, mentre nei pazienti infartuati trattati con TC le altre cause sono risultate prevalenti.

L'insulto litico e meccanico, conseguente alla riperfusione, soprattutto nei pazienti trattati con FL, nell'ambito di un'evoluzione verso la necrosi coagulativa, tipica delle prime ore postinfartuali, con infiltrazione emorragica nelle aree necrotiche e perinecrotiche, rappresenta la causa della rottura di cuore che si manifesta precocemente e prevalentemente nelle prime ore.

Il nostro studio, pertanto, conferma che la FL e in minor misura la PTCA, oltre a un limitato rischio di emorragia cerebrale, nell'ottenere la precoce rivascolarizzazione dell'arteria responsabile dell'infarto miocardico può presentare, nell'ambito di una mortalità notevolmente ridotta, come effetto collaterale, quello di rottura di cuore che sembra manifestarsi precocemente e tipicamente entro le prime 24-48 h.

Riassunto

Razionale. Osservazioni cliniche sperimentali suggeriscono che la terapia fibrinolitica (FL) nell'infarto miocardico acuto, pur riducendo la mortalità globale, può essere associata ad un'aumentata incidenza di exitus nelle prime 24-48 h. Il meccanismo responsabile di questo rischio precoce non è ancora stato definito, anche se vi sono alcuni dati che fanno ritenere che la rottura di cuore possa essere l'evento responsabile.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato con autopsia 154 pazienti deceduti per cause cardiache dall'1 gennaio 1994 al 31 dicembre 2005 dei 2260 ricoverati per infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, suddividendoli in tre gruppi in base alla terapia effettuata – FL, angioplastica coronarica (PTCA) e terapia convenzionale (TC) – con lo scopo di valutare l'incidenza della rottura di cuore comparandola con le altre cause di morte cardiaca.

Risultati. 896 pazienti (39.7%, exitus 57 pazienti [6.4%]) sono stati trattati con FL, 804 (35.6%, exitus 40 pazienti [5.05%]) con PTCA e 560 (24.7%, exitus 57 pazienti [10.2%]) con TC ($p < 0.05$ nei primi due gruppi vs TC). Di questi sono stati studiati i 154 pazienti deceduti (mortalità 6.7%). Il ritardo di ricovero medio è stato di 5.05 h nel gruppo FL, 7.04 h nel gruppo PTCA e 7.05 h nel gruppo TC. L'exitus è avvenuto con tempo medio di 13 h nel gruppo FL, 15 h nel gruppo PTCA e 19 h nel gruppo TC. L'exitus si è verificato per rottura di cuore in 56 pazienti (36.5%), per shock in 55 (35.7%), per dissociazione elettromeccanica in 29 (18.8%) e per scompenso in 14 (9%). Sia nel gruppo FL che in quello PTCA la causa prevalente di morte, e anche la più precoce (rispettivamente 10 e 12 h), è risultata la rottura di cuore, mentre nel gruppo TC la causa più precoce di morte è stata lo shock (13 h). La rottura di cuore è risultata prevalente nell'infarto anteriore, che è il più frequente (n = 104, 65%) dei decessi, mentre l'infarto inferiore è stato rilevato negli altri 50 casi (35%). Lo studio istologico ha dimostrato, nei casi trattati con FL o PTCA, un maggior grado di infiltrazione emorragica nelle aree necrotiche accompagnate da presenza di elementi ematici della serie bianca.

Conclusioni. Il nostro studio ha messo in evidenza che la rottura di cuore rappresenta la maggiore causa di exitus cardiaco nei pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST trattati con FL e PTCA, ipotizzando che l'insulto meccanico e litico conseguenti alla riperfusione, nell'ambito della necrosi coagulativa, può rappresentare una concausa della rottura di cuore che si manifesta precocemente e prevalentemente entro le prime ore.

Parole chiave: Angioplastica coronarica; Fibrinolisi; Rottura di cuore; Terapia.

Bibliografia

1. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 ran-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

domised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001; 358: 605-13.
2. Askari AT, Lincoff AM. GUSTO V: combination drug treatment of acute myocardial infarction. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Cleve Clin J Med 2002; 69: 554-60.
3. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, for the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. Eur Heart J 2003; 24: 1616-29.
4. Steffenino G, Chinaglia A, Millesimo G, Orlando A, Gnavi R. L'assistenza all'infarto miocardico acuto in Piemonte: risultati del Registro PRIMA. http://www.dors.it/alleg/0201/Registo_PRIMA_01_2006.pdf.
5. Gruppo Italiano per lo Studio delta Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1: 397-402.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349-60.
7. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1992; 339: 753-70.
8. The Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-22.
9. Mauri F, De Biase AM, Franzosi MG, Pampallona S, Foresti A, Gasparini M. GISSI: analisi delle cause di morte intraospedaliera. G Ital Cardiol 1987; 17: 37-44.
10. Honan MB, Harrell FE Jr, Reimer KA, et al. Cardiac rupture, mortality and the timing of thrombolytic therapy: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 359-67.
11. Loukinen KL, O'Neill W, Laufer N, Lew A, Timmis GC. Myocardial rupture complicating tissue plasminogen activator therapy for acute myocardial infarction [abstract]. J Am Coll Cardiol 1983; 13: 94A.
12. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? J Clin Invest 1985; 76: 1713-9.
13. Reperfusion injury after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Lancet 1989; 2: 655-7.
14. Baigent C. Cardiologia invasiva. In: Atti XI Corso di Emodinamica e Cineangioterapia e Angiografia. 1993: 91-103.
15. Becker AE, van Mantgem JP. Cardiac tamponade. A study of 50 hearts. Eur J Cardiol 1975; 3: 349-58.
16. Shapira I, Isakov A, Burke M, Almog C. Cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction. Chest 1987; 92: 219-23.
17. Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 717-28.
18. Hutchins KD, Skurnick J, Lavenhar M, Natarajan GA. Cardiac rupture in acute myocardial infarction: a reassessment. Am J Forensic Med Pathol 2002; 23: 78-82.
19. Sakai T, Inoue S, Murakami M, et al. Clinicopathological study of left ventricular remodeling after first acute myocardial infarction. J Cardiol 2000; 35: 325-34.
20. Kawano H, Miyauchi K, Okada R, et al. Histopathological study of cardiac rupture following myocardial infarction with and without thrombolytic therapy. J Cardiol 1994; 24: 249-55.
21. Sobkowicz B, Lenartowska L, Nowak M, et al. Trends in the incidence of the free wall cardiac rupture in acute myocardial infarction. Observational study: experience of a single center. Rocz Akad Med Bialymst 2005; 50: 161-5.
22. Mottura G. Tecnica delle autopsie per riscontro diagnostico. Torino: UTET, 1963.
23. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
24. Williams DO, Braunwald E, Knatterud G, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigation (TIMI) Phase II Trial. Circulation 1992; 85: 533-42.
25. Terrin ML, Williams DO, Kleiman NS, et al. Two- and three-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II clinical trial. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1763-72.
26. Kleiman NS, Terrin M, Mueller H, et al. Mechanisms of early death despite thrombolytic therapy: experience from the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) study. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1129-35.
27. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. Circulation 1994; 90: 2103-14.
28. Kleiman NS, White HD, Ohman EM, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. Circulation 1994; 90: 2658-65.
29. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982; 66: 1146-9.
30. Solomon SD, Ridker PM, Antman EM. Ventricular arrhythmias in trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A meta-analysis. Circulation 1993; 88: 2575-81.
31. Lautsch EV, Lanks KW. Pathogenesis of cardiac rupture. Arch Pathol 1967; 84: 264-71.
32. Batts KP, Ackermann DM, Edwards WD. Postinfarction rupture of the left ventricular free wall: clinicopathologic correlates in 100 consecutive autopsy cases. Hum Pathol 1990; 21: 530-5.
33. Gertz SD, Kragel AH, Kalan JM, Braunwald E, Roberts WC. Comparison of coronary and myocardial morphologic findings in patients with and without thrombolytic therapy during fatal first acute myocardial infarction. The TIMI Investigators. Am J Cardiol 1990; 66: 904-9.
34. Fujiwara H, Onodera T, Tanaka M, et al. A clinicopathologic study of patients with hemorrhagic myocardial infarction treated with selective coronary thrombolysis with urokinase. Circulation 1986; 73: 749-57.
35. Waller BF. The pathology of acute myocardial infarction: definition, location, pathogenesis, effects of reperfusion, complications, and sequelae. Cardiol Clin 1988; 6: 1-28.
36. Yasuno M, Endo S, Takahashi M, et al. Angiographic and pathologic evidence of hemorrhage into the myocardium after coronary reperfusion. Angiology 1984; 35: 797-801.
37. Richardson SG, Allen DC, Morton P, Murtagh JG, Scott ME, O'Keeffe DB. Pathological changes after intravenous streptokinase treatment in eight patients with acute myocardial infarction. Br Heart J 1989; 61: 390-5.
38. Higginson LA, White F, Heggtveit HA, Sanders TM, Bloor CM, Covell JW. Determinants of myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in the anesthetized dog. Circulation 1982; 65: 62-9.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 09:03:06

39. Gertz SD, Kalan JM, Kragel AH, Roberts WC, Braunwald E. Cardiac morphologic findings in patients with acute myocardial infarction treated with recombinant tissue plasminogen activator. Am J Cardiol 1990; 65: 953-61.
40. Factor SM, Robinson TF, Dominitz R, Cho SH. Alterations of the myocardial skeletal framework in acute myocardial infarction with and without ventricular rupture. A preliminary report. Am J Cardiovasc Pathol 1986; 1: 91-7.
41. Campbell SE, Diaz-Arias AA, Weber KT. Ventricular rupture and fibrillar collagen degradation [abstract]. Circulation 1991; 84 (Suppl II): II-232.
42. Schaper J, Schaper W. Reperfusion of ischemic myocardium: ultrastructural and histochemical aspects. J Am Coll Cardiol 1983; 1: 1037-46.
43. Bulkely BH, Hutchins GM. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery. The paradox of necrosis in areas of revascularization. Circulation 1977; 56: 906-13.
44. Becker LC, Ambrosio G. Myocardial consequences of reperfusion. Prog Cardiovasc Dis 1987; 30: 23-44.
45. Collen D. Human tissue-type plasminogen activator: from the laboratory to the bedside. Circulation 1985; 72: 18-20.
46. Pepine CJ, Prida X, Hill JA, Feldman RL, Conti CR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. Am Heart J 1984; 107: 820-2.
47. Guarnieri C, Flamigni F, Caldarera CM. Role of oxygen in the cellular damage induced by re-oxygenation in hypoxic heart. J Mol Cell Cardiol 1980; 12: 797-808.
48. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J Clin Invest 1974; 54: 1496-508.
49. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. Am Heart J 1999; 138 (2 Pt 2): S69-S75.
50. Chatelain P, Latour JG, Tran D, de Lorgeril M, Dupras G, Bourassa M. Neutrophil accumulation in experimental myocardial infarcts: relation with extent of injury and effect of reperfusion. Circulation 1987; 75: 1083-90.
51. Feinberg H, Rosenbaum DS, Levitsky S, Silverman NA, Kohler J, LeBreton G. Platelet deposition after surgically induced myocardial ischemia. An etiologic factor for reperfusion injury. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84: 815-22.
52. Ambrosio G, Becker LC, Hutchins GM, Weisman HF, Weisfeldt ML. Reduction in experimental infarct size by recombinant human superoxide dismutase: insights into the pathophysiology of reperfusion injury. Circulation 1986; 74: 1424-33.
53. Villari B, Ambrosio G, Golino P, et al. The effects of calcium channel antagonist treatment and oxygen radical scavenging on infarct size and the no-reflow phenomenon in reperfused hearts. Am Heart J 1993; 125: 11-23.
54. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. Circulation 1989; 80: 1846-61.
55. Duilio C, Ambrosio G, Kuppusamy P, DiPaula A, Becker LC, Zweier JL. Neutrophils era primary source of O_2 radicals during reperfusion after prolonged myocardial ischemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280: H2649-H2657.
56. Charney RH, Takahashi S, Zhao M, Sonnenblick EH, Eng C. Collagen loss in the stunned myocardium. Circulation 1992; 85: 1483-90.
57. Whittaker P, Boughner DR, Kloner RA. Role of collagen in acute myocardial infarct expansion. Circulation 1991; 84: 2123-34.
58. Peuhkurinen KJ, Risteli L, Melkko JT, Linnaluoto M, Jounela A, Risteli J. Thrombolytic therapy with streptokinase stimulates collagen breakdown. Circulation 1991; 83: 1969-75.
59. Dreyer WJ, Michael LH, West MS, et al. Neutrophil accumulation in ischemic canine myocardium. nsights into time course, distribution, and mechanism of localization during early reperfusion. Circulation 1991; 84: 400-11.
60. Farb A, Kolodgie FD, Jenkins M, Virmani R. Myocardial infarct extension during reperfusion after coronary artery occlusion: pathologic evidence. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1245-53.
61. Becker RC, Gore JM, Lambrew C, et al. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1321-6.