- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.87.95 Mon, 29 Apr 2024, 08:45:57

Manifestazioni cliniche e valutazione diagnostica dello scompenso cardiaco nell'anziano

Luigi Tarantini, Gianfranco Alunni*, Rita Mariotti**

*Divisione di Cardiologia, Ospedale San Martino, Belluno, *Cardiologia Intensiva, Ospedale R. Silvestrini, Perugia, **Scuola di Specializzazione in Cardiologia, Università degli Studi, Pisa*

Key words:
Aging; Echocardiography; Electrocardiography; Heart failure; Natriuretic peptides; Pathophysiology.

The diagnosis of heart failure in the elderly frequently represents a clinical challenge. Atypical symptoms and signs and confounding comorbid conditions are common situations in old patients with heart failure and may obscure the clinical picture, complicating the diagnostic evaluation. Furthermore in the elderly, especially in female gender with a long-lasting history of hypertension, heart failure commonly may ensue as a consequence of a predominating impairment of the diastolic function with normal or near-normal preserved systolic function. Echocardiography represents the gold standard for the confirmation of the clinical suspicion of heart failure and may provide detailed information about left and right ventricular dimensions and function, atrial dimensions, valvular function and pericardium. For this reason it is recommended as part of initial diagnostic evaluation in almost all cases of heart failure. However, the low diagnostic accuracy of the clinical picture in elderly patients with suspected heart failure, as suggested by the international guidelines, requires the corroboration of the clinical suspicion with the help of "first-line" traditional investigations like ECG and chest X-ray. Recently natriuretic peptides (B-type natriuretic peptide [BNP] and NT-proBNP) have emerged as an attracting "tool" to support the clinical signs in patients with suspected heart failure. In this review we discuss about the opportunity that BNP and NT-proBNP would be relevant in the diagnostic process of elderly patients with suspected heart failure.

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 10): 17S-25S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Luigi Tarantini
Divisione di Cardiologia
Ospedale San Martino
Viale Europa, 10
32100 Belluno
E-mail:
gitarant@yahoo.com

È noto a chi si occupa quotidianamente di scompenso cardiaco, che tale malattia più che una singola entità morbosa è una "sindrome" clinica dagli aspetti complessi[1]. Tutte le malattie cardiovascolari possono, infatti, potenzialmente condurre allo sviluppo dell'insufficienza cardiaca che, a sua volta, può presentare un'elevata variabilità fisiopatologica, clinica e prognostica.

La natura complessa dello scompenso cardiaco trova la sua maggiore espressione quando insorge negli anziani, la fascia di età a più rapido incremento demografico nelle società occidentali ed in cui la malattia ha la massima incidenza e prevalenza[2,3].

In tale gruppo di pazienti lo scompenso cardiaco rappresenta la "quintessenza" delle malattie cardiache e riflette la convergenza di molteplici fattori: a) le modificazioni dell'apparato cardiovascolare indotte dall'età; b) lo stile di vita condotto negli anni precedenti; c) l'aumentata sopravvivenza dei soggetti con affezioni, quali ad esempio il diabete e l'ipertensione arteriosa che predispongono allo scompenso; d) l'aumento della prevalenza delle stesse cardiopatie, come ad esempio, la cardiopatia ischemica, le malattie valvolari, la cardiopatia ipertensiva; e) le comorbilità.

In questa rassegna analizzeremo le cause, la fisiopatologia, le manifestazioni cliniche e come si diagnostica lo scompenso dell'anziano.

Eziologia e fattori precipitanti

L'eziologia dello scompenso non presenta sostanziali differenze tra pazienti giovani ed anziani; in quest'ultimo gruppo di soggetti, tuttavia, la malattia spesso è multifattoriale e frequentemente sono presenti comorbilità che condizionano, e talvolta confondono, il quadro clinico e la valutazione del paziente.

Nelle società occidentali le malattie di gran lunga più frequenti (60-80% dei casi) che causano lo scompenso sono la cardiopatia ischemica e l'ipertensione arteriosa, e questo vale soprattutto per gli anziani, fascia di età in cui si concretizza il peso della ridotta mortalità nelle fasi acute della malattia coronarica e dell'aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da iperten-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.87.95 Mon, 29 Apr 2024, 08:45:57

sione e diabete[4,5]. Le malattie valvolari, specialmente la stenosi aortica e l'insufficienza mitralica, sono attualmente più frequenti negli anziani rispetto ai giovani, viceversa in questo ultimo gruppo di pazienti è molto più frequente, rispetto all'età avanzata, la presenza di cardiomiopatia dilatativa idiopatica. La cardiomiopatia ipertrofica, malattia tipicamente diagnosticata in età infantile o nei giovani, è presente anche negli anziani[6] dove può essere espressione di un'esagerata risposta cardiaca all'ipertensione (cardiomiopatia ipertrofica ipertensiva) e determinare scompenso con funzione sistolica conservata[7,8]. Un'altra causa di scompenso cardiaco con funzione sistolica almeno inizialmente conservata è rappresentata dall'amiloidosi cardiaca, molto rara nei giovani e sempre più riconosciuta quale causa di scompenso cardiaco nell'età molto avanzata (> 90 anni)[8,9].

L'endocardite infettiva e lo scompenso cardiaco ad alta portata sono rari nell'anziano ma, quando presenti, sono spesso sottovalutati[10]. Cause di scompenso ad alta gittata nell'anziano, caratteristicamente più "fragile" rispetto agli individui più giovani, sono: un'anemia cronica, l'ipertiroidismo, la cirrosi epatica, la malattia di Paget e il deficit di tiamina nei pazienti con storia di abuso alcolico e uso prolungato di diuretici dell'ansa[11]. L'anemia, l'ipertiroidismo, la denutrizione, così come molte altre condizioni (Tab. I) e comorbilità, sono più frequentemente chiamati in causa come fattori precipitanti lo scompenso. Nell'anziano spesso sono presenti molte concause e può essere molto arduo valutare il ruolo potenziale di ciascun fattore nel determinismo dello scompenso.

Tabella I. Fattori precipitanti lo scompenso cardiaco negli anziani.

Ischemia o infarto miocardico
Introito eccessivo di sodio con la dieta
Introito eccessivo di liquidi
Non compliance alla terapia
Sovraccarico di volume per infusione di liquidi (iatrogeno, ad esempio nel postoperatorio)
Aritmie
Fibrillazione o flutter atriale
Aritmie ventricolari
Bradiaritmie (specialmente malattia del nodo del seno)
Comorbilità
Febbre
Infezioni, specialmente polmoniti o sepsi
Ipertiroidismo o ipotiroidismo (ad esempio amiodarone)
Anemia (ad esempio insufficienza renale, sanguinamento occulto, dieta povera di folati e ferro)
Insufficienza renale
Deficit di tiamina
Embolia polmonare
Ipossia da broncopneumopatia cronica ostruttiva
Ipertensione arteriosa non controllata
Farmaci e sostanze
Alcool
Betabloccanti (incluso i colliri oftalmologici)
Calcioantagonisti
Farmaci antiaritmici
Antinfiammatori non steoidei
Corticosteroidi
Preparati estrogenici
Antipertensivi (ad esempio clonidina, minoxidil)

Da Rich[10], modificata.

Fisiopatologia

Le modificazioni del sistema cardiovascolare indotte dall'invecchiamento. Con il progredire dell'età, il sistema cardiovascolare subisce notevoli modificazioni (Tab. II), alcune delle quali molto rilevanti per la fisiopatologia dello scompenso.

Tabella II. Effetti principali dell'invecchiamento sul sistema cardiovascolare.

↑ Rigidità vascolare
↑ Rigidità miocardica
↓ Risposta alla stimolazione β-adrenergica
Alterata funzione endoteliale
↓ Funzione del nodo del seno
↓ Funzione del sistema barorecettoriale

Modificazioni vascolari. Nella media e nell'avventizia delle arterie di grande e medio calibro si ha la progressiva deposizione di collagene e la riduzione del contenuto di elastina. Tali modificazioni determinano una riduzione della compliance vascolare ed un aumento dell'impedenza all'eiezione ventricolare sinistra con incremento del postcarico[12,13]. L'accentuazione della rigidità vascolare determina, infatti, l'aumento di velocità di propagazione dell'onda sfigmica, la quale, una volta riflessa dalla periferia (onda di riflessione elastica) ritorna all'aorta ascendente quando il cuore è ancora in sistole, causando in tal modo un incremento dei valori della pressione arteriosa sistolica (Fig. 1)[14], un aumento della pressione differenziale e quindi un aumento del postcarico ventricolare che a sua volta induce ipertrofia ventricolare sinistra patologica (Fig. 2)[14-17]. La rigidità vascolare è infine amplificata dalla presenza di condizioni molto frequenti nell'età avanzata quali la sedentarietà[18], la disfunzione endoteliale[19], il diabete[20,21] e la ridotta funzione renale[22].

Modificazioni cardiache. Con il progredire dell'età, negli anziani sani, avvengono delle significative modificazioni morfo-funzionali a carico del cuore: vi è un progressivo aumento degli spessori delle pareti ventricolari sinistre e, negli uomini, un modesto aumento delle dimensioni telediastoliche ventricolari[16]. Tale aumento è legato soprattutto ad un accrescimento del volume dei singoli miociti. Aumenta inoltre il contenuto di collagene, che presenta aspetti molto simili a quello prodotto dai cuori sottoposti a sovraccarico cronico di pressione: una maggior percentuale di collagene di tipo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.87.95 Mon, 29 Apr 2024, 08:45:57

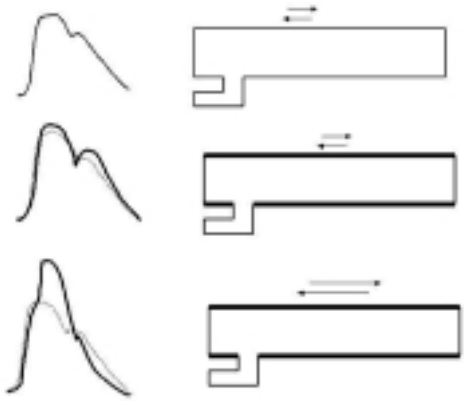

Figura 1. *Modello schematico (tubulare) del sistema arterioso sistemico.* In alto: *distensibilità e velocità dell'onda sfigmica normali.* Al centro: *riduzione della distensibilità ma normale propagazione dell'onda sfigmica.* In basso: *riduzione della distensibilità con aumento della propagazione dell'onda sfigmica.* A sinistra: *ampiezza e profilo delle onde sfigmiche generate da questi modelli dalle medesime gittate sistoliche. Nel caso dei pazienti anziani, la riduzione della distensibilità del sistema arterioso si accompagna all'aumento della velocità di propagazione dell'onda sfigmica. Si genererà così un'onda sfigmica riflessa che, ritornando all'aorta in telesistole, determina un incremento della pressione arteriosa sistolica e del postcarico ventricolare. Da O'Rourke*[14]*, modificata.*

I più rigido rispetto a quello di tipo III più "elastico", con tralci fibrillari più spessi ed un maggior numero di legami collaterali[23]. Il rimodellamento dell'interstizio cardiaco se da un lato aiuta a controllare lo stress parietale indotto dall'aumento del postcarico, dall'altro può determinare un incremento della rigidità ventricolare e quindi avere un impatto negativo sulla funzione diastolica. La deposizione di collagene avviene in tutte le parti del cuore ma in maggior misura negli strati subendocardici. Particolare rilevanza clinica assume, inoltre, l'aumento del tessuto connettivale a carico dell'apparato fibroso valvolare e del sistema di conduzione. La fibrosi dell'apparato di sostegno del cuore, infatti, si accompagna spesso a calcificazione dell'anulus mitralico, della radice aortica e del setto interventricolare membranoso, favorendo in tal modo la comparsa di valvulopatie, disturbi di conduzione e aritmie ipocinetiche. Queste ultime infine possono essere facilitate dalla degenerazione del nodo del seno, caratterizzata dalla progressiva perdita delle cellule "pacemaker" e dalla deposizione di grasso nel miocardio atriale circostante[16].

Studi sperimentali condotti su cardiomiociti o cuori animali isolati hanno evidenziato che l'invecchiamento, di per sé, determina numerose modificazioni morfofunzionali alcune delle quali molto simili a quelle riscontrate nei modelli sperimentali di ipertrofia da sovraccarico cronico di pressione (Tab. III)[16]. Rilevanti per il possibile sviluppo dello scompenso cardiaco sono: l'incapacità da parte dei mitocondri di aumentare la produzione di adenosina trifosfato in caso di aumentata richiesta di energia con conseguente maggior tendenza all'acidosi intracellulare; il progressivo allungamento del tempo di rilasciamento, dovuto all'aumento di durata dello stato attivo cellulare secondario alla ridotta efficienza del "re-uptake" del calcio intracellulare; l'aumento, infine, della componente "atriale" del riempimento ventricolare, spia dell'aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra[24-29]. L'alte-

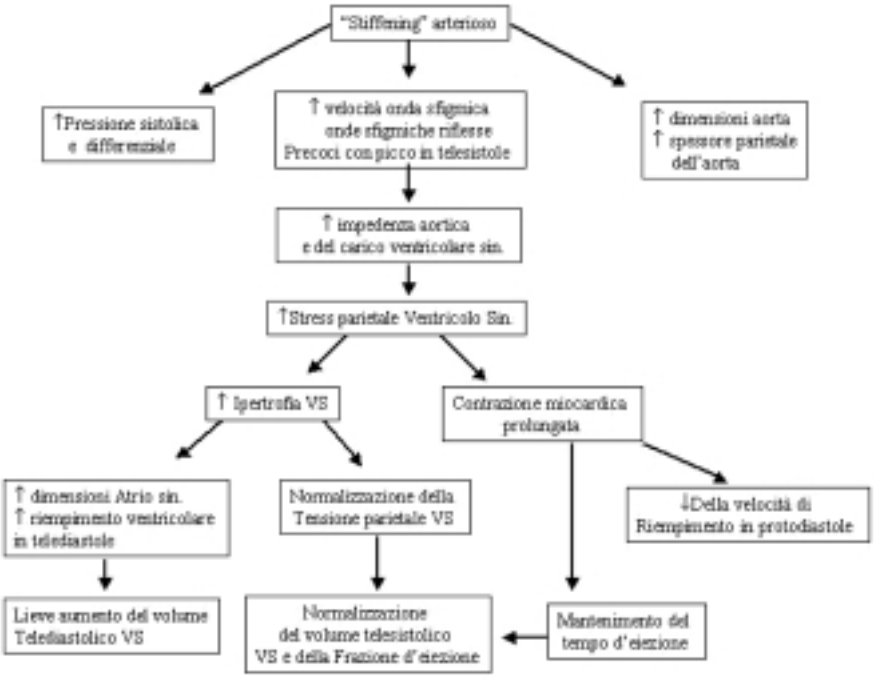

Figura 2. *Modificazioni arteriose e cardiache che avvengono con l'invecchiamento fisiologico. Un'interpretazione della costellazione (flusso delle frecce) è che le modificazioni vascolari conducono ad alterazioni strutturali e funzionali cardiache le quali sostengono la funzione cardiaca. VS = ventricolare sinistro/a. Da Lakatta*[17]*, modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.87.95 Mon, 29 Apr 2024, 08:45:57

Tabella III. Modificazioni morfo-funzionali cardiache indotte dall'invecchiamento e dal sovraccarico di pressione sperimentale cronico del ventricolo sinistro (ratto).

Modificazioni	Sovraccarico di pressione	Invecchiamento
Dimensioni cardiomiociti	↑	↑
Contenuto collagene cardiaco	↑	↑
Durata contrazione cardiaca	↑	↑
Composizione isoenzimi miosina	↓α ↑β	↓α ↑β
Velocità pompa del Ca^{2+} del sistema reticolare	↓	↓
Durata transitoria della [Ca^{2+}] intracellulare	↑	↑
Sensibilità miofibrille Ca^{2+}	↔	↔
Potenziale d'azione, durata ripolarizzazione	↑	↑
Risposta inotropa β-adrenergica	↓	↓
Risposta glicosidi cardiaci	↓	↓
Soglia per il sovraccarico di Ca^{2+}	↓	↓

Da Lakatta e Boluyt[16], modificata.

razione della diastole ventricolare determina ipertrofia e dilatazione atriale che a sua volta predispone alla fibrillazione atriale[10], aritmia che spesso è in grado di precipitare lo scompenso.

Risposta alla stimolazione simpatica. L'invecchiamento del sistema cardiovascolare si accompagna ad un progressivo declino della responsività alla stimolazione simpatica, che si manifesta con riduzione delle risposte cronotropa ed inotropa positive alla stimolazione dei recettori β_1 cardiaci e, a livello vascolare, con una ridotta vasodilatazione in seguito alla stimolazione dei recettori β_2[30]. I precisi meccanismi responsabili della ridotta risposta alla stimolazione simpatica non sono stati ben delucidati e sono molteplici, includendo: la riduzione del "re-uptake" postsinaptico delle catecolamine con aumento dei livelli circolanti e un'occupazione persistente con desensibilizzazione dei recettori, una riduzione del numero e della sensibilità dei recettori, una ridotta risposta del segnale postrecettoriale da parte delle cellule che, in seguito alla stimolazione catecolaminica, dovrebbe portare alla liberazione di una maggior quantità di calcio intracellulare[13,17,30]. In definitiva, la ridotta risposta alla stimolazione adrenergica del cuore dell'anziano determina una condizione simile a quella che si riscontra nei soggetti più giovani in trattamento con farmaci betabloccanti.

La risposta all'esercizio fisico. Nella popolazione sedentaria priva di malattie cardiovascolari, la capacità funzionale cala linearmente con l'età con una riduzione pari all'8-10% per decade[17,31,32]. Il declino del consumo di ossigeno con l'invecchiamento è legato sia ad una riduzione della portata cardiaca, sia ad una diminuzione della differenza artero-venosa di ossigeno. Tale riduzione persiste anche normalizzando i parametri da sforzo per la massa muscolare[33], ad indicare che la risposta emodinamica allo sforzo presenta sostanziali differenze rispetto a quella dell'età giovanile[34]. La riduzione della sensibilità alla stimolazione simpatica e l'aumento del postcarico, precedentemente menzionati, riducono la possibilità di aumentare la portata cardiaca ricorrendo efficacemente ai meccanismi che usualmente sono attivati nei giovani, cioè: l'aumento della frequenza e dell'inotropismo cardiaci e la riduzione dell'impedenza aortica. Nell'anziano l'incremento della portata sotto sforzo è sostenuta ricorrendo principalmente al meccanismo di Frank-Starling, aumentano cioè il precarico ed i volumi ventricolari[13,25,35,36]. Molto importante nel determinare la ridotta riserva cardiaca da sforzo è il ruolo svolto dal sistema vascolare, vale a dire la disfunzione endoteliale e l'aumento dell'impedenza aortica, meccanismi che possono essere efficacemente controllati mediante programmi di esercizio aerobico di moderata entità[18,33,36,37].

In conclusione l'invecchiamento del cuore in assenza di malattie predispone allo scompenso perché riduce la "riserva cardiaca". Esso compromette, infatti, la capacità di adeguare la portata cardiaca alle esigenze dell'organismo sollecitato da stress fisiologici (ad esempio esercizio fisico) o patologici (ad esempio infezioni) perché altera profondamente e progressivamente i fattori che ne determinano l'aumento: il precarico per l'alterazione del processo di riempimento diastolico, il postcarico per l'aumento dell'impedenza vascolare, la ridotta efficienza dell'aumento della frequenza cardiaca e dell'inotropismo per la diminuita sensibilità alle catecolamine.

L'attivazione dei sistemi neuroendocrini nell'anziano scompensato. L'attivazione neuroendocrina rappresenta uno dei più potenti fattori prognostici nel paziente scompensato. Bisogna però osservare che il livello dell'attivazione neuroendocrina è stato valutato principalmente all'interno dei grandi trial e soprattutto nel CONSENSUS[38] e nel SOLVD[39], in pazienti la cui classe di età era compresa tra 40 e 65 anni: come è stato più volte rimarcato non siamo sicuri che gli stessi parametri abbiano un valore sovrapponibile nella popolazione anziana.

Il sistema renina-angiotensina è generalmente attivato e la concentrazione plasmatica di norepinefrina e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.87.95 Mon, 29 Apr 2024, 08:45:57

peptide natriuretico atriale è elevata nei pazienti anziani con scompenso cardiaco che assumono terapia diuretica. Questa attivazione è simile ma non identica ai soggetti più giovani[40]. La concentrazione plasmatica di norepinefrina aumenta con l'età anche nella popolazione anziana normale. Il livello di norepinefrina circolante in ottantenni è simile a quello che indica una prognosi infausta in soggetti più giovani affetti da scompenso cardiaco ed a questo si associa una ridotta densità dei β-recettori (ad indicare il declino della funzione cardiaca e renale). Nei soggetti anziani scompensati la concentrazione plasmatica di norepinefrina è ancora maggiore; pertanto, pur in mancanza di studi in letteratura sull'argomento dei limiti connessi al dosaggio e della correlazione con lo stato clinico (scarsa nell'anziano), si può ipotizzare per la norepinefrina un significato prognostico anche per questa categoria di pazienti scompensati. L'attività reninica plasmatica diminuisce con l'età ed il livello negli anziani è minore rispetto ai soggetti più giovani affetti da scompenso cardiaco[41]. Inoltre, data l'elevata età media dei pazienti con scompenso cardiaco, la riduzione della portata renale plasmatica e della funzione renale derivate dall'insufficienza cardiaca possono sommarsi alla fisiologica riduzione di questi parametri che si verifica con l'avanzare dell'età[42].

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone ed i suoi ormoni effettori, l'angiotensina II e l'aldosterone, sono importanti artefici della comparsa e della progressione dei sintomi e segni dell'insufficienza cardiaca. La riduzione della perfusione renale provoca un'iperproduzione di renina a livello della macula densa, innescando il sistema che porta all'iperproduzione di angiotensina II che, a livello del surrene, induce la secrezione di aldosterone, il più potente ormone mineralcorticoide dell'organismo, che a livello renale promuove la ritenzione di sodio ed acqua. L'eccesso di angiotensina II ed aldosterone circolanti vanificano gli effetti renali della produzione di ormoni natriuretici da parte del cuore scompensato.

Lo scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata. Lo scompenso cardiaco nell'anziano spesso si manifesta in presenza di una funzione sistolica normale o solo lievemente ridotta. Studi epidemiologici di comunità hanno riscontrato che la presenza dell'insufficienza cardiaca con una frazione di eiezione ≥ 45-50% aumenta progressivamente con l'età, raggiungendo nella fascia degli ultraottantenni percentuali > 50% dei casi[43-50]. Sebbene tale gruppo di pazienti sia eterogeneo[51-53] lo scompenso cardiaco con una normale frazione di eiezione negli anziani è dovuto frequentemente ad alterazione della diastole[43,45,54,55]. La maggior parte dei soggetti con funzione sistolica conservata sono donne, con una sottostante cardiopatia ipertensiva, frequentemente con fibrillazione atriale ed obesità, mentre è relativamente meno frequente la cardiopatia ischemica postinfartuale[43].

Le alterazioni della funzione diastolica che insorgono con l'età, soprattutto nel sesso femminile[13,56,57], sono un importante fattore che predispone gli anziani allo sviluppo dello scompenso diastolico.

Manifestazioni cliniche

Segni e sintomi. Lo scompenso cardiaco nell'anziano è sia sopradiagnosticato che sottodiagnosticato[58]. Tale apparente paradosso è causato dal fatto che i sintomi di per sé aspecifici quali l'astenia e la dispnea da sforzo, nell'anziano possono essere causati da condizioni molto frequenti quali l'obesità, il decondizionamento fisico, pneumopatie croniche, distiroidismi. Allo stesso modo segni quali i rantoli polmonari o gli edemi declivi possono essere causati da una pneumopatia cronica, da insufficienza venosa cronica, dall'ipoalbuminemia, dalla sedentarietà. Un tono aggiunto (quarto tono) è molto frequente ed aspecifico nell'anziano.

Con l'invecchiamento vi è la tendenza a ridurre l'attività fisica, questo può determinare un ritardo nella comparsa dei sintomi da sforzo e spiega in parte come nell'anziano, se confrontato con i pazienti più giovani, si giunge alla diagnosi in stadi più avanzati della malattia[59]. Per contro gli anziani sedentari possono manifestare, quale unica manifestazione dello scompenso, sintomi "atipici" quali confusione mentale, irritabilità, atonia, anoressia, nausea, alterazioni nel respiro (respiro di Cheynes-Stokes)[13,58]. Un gruppo di pazienti anziani in cui è particolarmente arduo formulare la diagnosi clinica è rappresentato da quelli con importante deterioramento cognitivo. Per tale motivo è bene sospettare sempre la presenza di uno scompenso cardiaco qualora in un anziano siano presenti sintomi sistemici e neurologici inspiegabili quali un rapido peggioramento del deterioramento mentale, un'inspiegabile irritabilità, una progressiva perdita di interesse nelle usuali attività e, per contro, nei pazienti che presentano quadri lievi bisogna sempre valutare la coesistenza di altre comorbilità. Non bisogna inoltre dimenticare che la dispnea da sforzo ha più spesso nell'anziano che nel giovane la valenza di un equivalente ischemico.

Nei pazienti che afferiscono alle strutture ospedaliere con il sospetto di scompenso cardiaco, la diagnosi viene confermata in meno di un terzo dei casi[60] per cui, data l'ingannevole natura dei sintomi legata alla frequente coesistenza di comorbilità e l'elevata prevalenza di patologia, è verosimile che questa popolazione sia soprattutto rappresentata da soggetti anziani. Pertanto, nelle fasce di età più avanzate, a maggior ragione, si dovrebbe procedere ad opportuni approfondimenti diagnostici mediante indagini sia strumentali che di laboratorio, evitando così ricoveri e terapie inappropriate, dannose e costose[61]. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla diagnosi dello scompenso cardiaco (Fig. 3)[62] ribadiscono l'indispensabilità del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.87.95 Mon, 29 Apr 2024, 08:45:57

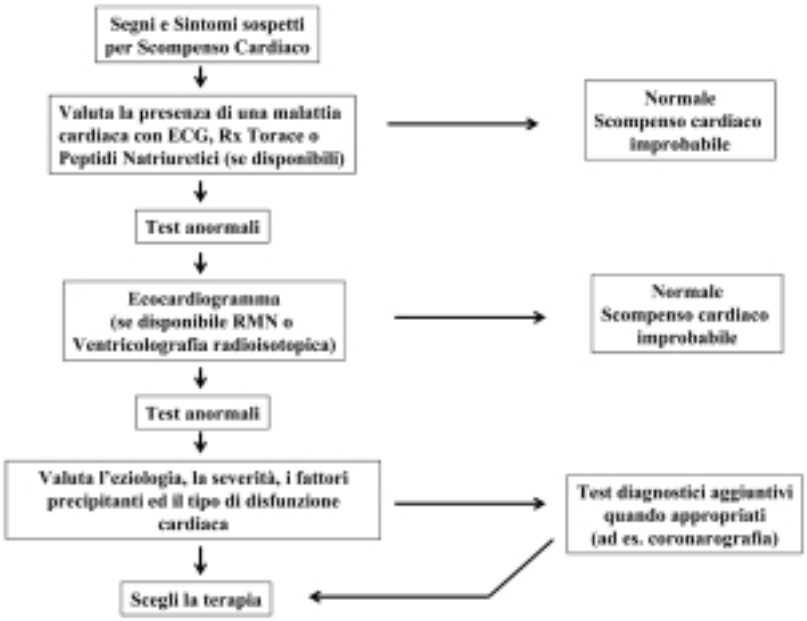

Figura 3. *Algoritmo per la diagnosi di scompenso cardiaco proposto dalla Società Europea di Cardiologia[62]. RMN = risonanza magnetica nucleare.*

l'ECG in tutti i casi, per il suo elevato potere predittivo negativo.

La radiografia del torace, ancora insostituibile indagine di primo livello, permetterà di evidenziare cardiomegalia e segni di un'eventuale congestione polmonare, ma anche e soprattutto un impegno polmonare diverso da quello dovuto a disfunzione cardiaca.

Nella diagnosi di disfunzione cardiaca, l'ecocardiografia è l'indagine non invasiva più importante in tutte le fasce di età. Il riscontro di una funzione sistolica conservata in circa il 50% dei casi[63], la presenza di comorbilità come la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'obesità, la patologia osteoarticolare, rendono l'esame di non sempre facile interpretazione ed esecuzione nella popolazione anziana. Un ecocardiogramma, quando usato per conferma diagnostica rispetto al sospetto su base esclusivamente clinica, riduce la prevalenza di scompenso cardiaco negli anziani da 29 a 9 per mille[64]. L'ecocardiogramma in età avanzata mostra per lo più lesioni di tipo degenerativo, come osservato in uno studio riguardante 63 donne (età media di 82 anni) ricoverate per scompenso cardiaco, che ha evidenziato la predominanza di lesioni valvolari, con l'interessamento di più valvole e una funzione sistolica conservata, in più della metà dei casi; ingrandimento atriale sinistro e ipertrofia settale rispettivamente nell'84 e 60%[65]. Per quanto largamente diffusa, l'ecocardiografia non è sempre eseguita, soprattutto in ambiente extracardiologico, dove si producono la maggior parte delle dimissioni con diagnosi di scompenso cardiaco; infatti dallo studio epidemiologico TEMISTOCLE sulla gestione ospedaliera dello scompenso cardiaco, risulta che l'ecocardiografia viene eseguita solo nel 54.8% dei pazienti ricoverati nelle divisioni di medicina (età media 76 ± 10 anni)[66]. Questo dato riflette una scarsa disponibilità della metodica con le ovvie conseguenze in termini di accuratezza diagnostica e costi in DRG. A tale proposito, in assenza di un ecocardiografo, la disponibilità di una semplice indagine laboratoristica potrebbe contribuire a correggere una certa quota di diagnosi errate. I marker biologici in genere vengono usati per: a) screening in popolazione asintomatica, b) diagnosi in caso di sintomi di incerta natura, c) stratificazione di rischio, d) guida alla terapia di una patologia nota.

Il dosaggio del peptide natriuretico di tipo B (BNP) o il suo frammento amino-terminale (NT-proBNP) a più lunga emivita, sulla base di numerosissimi studi pubblicati, si sta diffondendo nella pratica clinica come valido mezzo diagnostico per la disfunzione ventricolare sinistra. Scoperto nel 1988, secreto dai miociti che subiscono uno "stretching", ha un'azione natriuretica, vasodilatatrice e inibitrice del sistema renina-angiotensina-aldosterone[67].

In uno studio di popolazione generale coinvolgente 3346 persone, ogni incremento di 1 DS del valore di BNP correlò con un aumentato rischio di morte del 27%, stroke del 53%, fibrillazione atriale del 66% e di scompenso cardiaco del 77%[68]. Da un recente studio di screening di popolazione coinvolgente 1360 individui, è risultato che per identificare la presenza di un caso di disfunzione ventricolare sinistra era necessario eseguire 78 ecocardiogrammi; il numero si ridusse a 27 nei soggetti con valori di BNP aumentati e a soli 6 esami se oltre l'incremento del peptide natriuretico erano presenti anomalie ECG e anamnesi positiva per cardiopatia ischemica[69].

Dai dati della letteratura emerge come i livelli plasmatici tendano ad essere superiori alla norma nei sog-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.87.95 Mon, 29 Apr 2024, 08:45:57

getti anziani anche in assenza di disfunzione cardiaca. L'esperienza riguardante un gruppo di pazienti ultraottantenni in corso di ciclo riabilitativo, in assenza di segni o sintomi riferibili a scompenso cardiaco, era volta ad indagare la correlazione fra i livelli plasmatici di BNP ed i segni ecocardiografici. Tutti i pazienti hanno mostrato valori di BNP superiori alla norma, ma l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aumento dell'indice di massa ventricolare, la disfunzione ventricolare sinistra sia sistolica che diastolica, hanno correlato con livelli ancora più elevati di BNP, come pure una lieve insufficienza renale[70].

In una popolazione di anziani con patologia cardiovascolare in compenso clinico, i livelli plasmatici di BNP correlarono positivamente con i diametri ventricolari ed inversamente con la frazione di eiezione[71]. Il tasso plasmatico di BNP correlò in modo proporzionale, con i vari gradi di disfunzione diastolica, in uno studio su 294 pazienti senza disfunzione sistolica[72]. Per un valore di 62 pg/ml è stata riscontrata una sensibilità dell'85%, una specificità dell'83% e un'accuratezza dell'84%. A parità di disfunzione diastolica, i valori più elevati sono stati osservati in presenza di sintomi di scompenso cardiaco. In un recente studio[73] vennero confrontati pazienti ultrasettantenni con anamnesi positiva per edema polmonare acuto secondario a scompenso diastolico indipendente da ipertrofia ventricolare sinistra e, come gruppo di controllo, pazienti ipertesi con disfunzione diastolica, mai scompensati, con parametri ecocardiografico-velocimetrici sovrapponibili. I pazienti che avevano sofferto l'edema polmonare acuto mostrarono, a distanza di 1 anno, pur liberi da sintomi, elevati valori di BNP. In seguito a tale riscontro, i livelli plasmatici elevati di BNP vennero indicati come marker di rischio di scompenso diastolico nei soggetti con disfunzione diastolica indipendente da ipertrofia.

Il BNP si è dimostrato utile nella diagnosi eziologica della dispnea acuta[74]. La stenosi aortica è una valvulopatia ad elevata prevalenza nell'anziano, la comparsa dei sintomi di solito induce a programmare l'intervento di sostituzione valvolare. Da una parte c'è la criticità di una decisione di questo tipo in un paziente in età avanzata, dall'altra l'aspecificità dei sintomi, spesso in presenza di comorbilità come anemia, broncopneumopatia. In uno studio con 74 pazienti affetti da stenosi aortica isolata, il livello plasmatico del BNP correlò con i sintomi che a loro volta correlavano con le aree valvolari più ridotte[75].

Dalla letteratura risulta che il BNP è aumentato negli anziani sani ed in patologie tipiche delle fasce di età più avanzate come la fibrillazione atriale, l'insufficienza renale, la cardiopatia ischemica, indipendentemente dalla presenza di scompenso cardiaco[76]. Ciò significa che nella diagnosi di scompenso cardiaco dell'anziano, a fronte di un basso potere predittivo positivo, si ha un valore predittivo negativo del BNP ancora più potente. Per tale ragione, migliorando l'accuratezza nell'individuare i range di normalità per fasce di età, una indagine con queste caratteristiche potrebbe rivelarsi ancora più utile in una popolazione in età avanzata, dove la crescente prevalenza di malattia e di comorbilità mette spesso il medico di fronte all'incertezza nell'interpretazione dei sintomi dello scompenso cardiaco, costringendolo a rivolgersi sempre più spesso alle già sature strutture cardiologiche.

I dati finora raccolti in letteratura lasciano ben sperare sui vantaggi ottenibili da un diffuso utilizzo della determinazione plasmatica dei peptidi natriuretici, allo scopo di snellire il percorso dei pazienti con scompenso cardiaco cronico. I maggiori beneficiari potrebbero essere proprio i pazienti più anziani non autonomi che, con un semplice prelievo, potrebbero evitare i disagi derivanti dallo spostamento per esami e/o ricoveri inutili e iniziare un trattamento ottimale al proprio domicilio.

Riassunto

La diagnosi dello scompenso cardiaco negli anziani può frequentemente rappresentare una sfida molto ardua per il clinico. I sintomi ed i segni sono spesso aspecifici e le frequenti coesistenti comorbilità, confondendo il quadro clinico, possono rendere difficile la valutazione diagnostica. Negli anziani, soprattutto di sesso femminile con lunga storia di ipertensione arteriosa, è frequente inoltre, il riscontro dello scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata o solo lievemente compromessa, per prevalente alterazione della diastole. Attualmente l'ecocardiogramma rappresenta il *gold standard* per la conferma del sospetto clinico di scompenso cardiaco in quanto offre dettagliate informazioni sulle dimensioni e funzione ventricolare, permette una valutazione delle dimensioni atriali, dello stato delle valvole e del pericardio. Per tali ragioni l'ecocardiogramma è raccomandato per la valutazione iniziale di tutti i pazienti con scompenso cardiaco. Tuttavia l'esecuzione dell'esame sulla scorta del solo sospetto clinico, soprattutto negli anziani, è inaccurato ed economicamente dispendioso perché gravato dalla consistente inaccuratezza diagnostica dei sintomi e segni clinici. Attualmente le linee guida internazionali per la conferma del sospetto clinico di scompenso cardiaco, consigliano un iter diagnostico basato su esami strumentali di primo livello quali ECG ed Rx torace. Recentemente gli ormoni natriuretici (peptide natriuretico di tipo B [BNP] ed NT-proBNP) stanno emergendo come un interessante "strumento" per il supporto dell'impressione clinica nei pazienti con sospetto scompenso cardiaco. In questa rassegna discutiamo sull'opportunità di un loro possibile impiego nel processo diagnostico dello scompenso cardiaco che insorge nell'anziano.

Parole chiave: Ecocardiogramma; Elettrocardiogramma; Fisiopatologia; Invecchiamento; Peptidi natriuretici; Scompenso cardiaco.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.87.95 Mon, 29 Apr 2024, 08:45:57

Bibliografia

1. Francis GS, Wilson Tang WH. Clinical evaluation of heart failure. In: Mann DL, ed. Heart failure. A companion to Braunwald's heart disease. 1st edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004: 505-26.
2. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? Heart 2003; 89: 49-53.
3. Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. Am Heart J 1999; 137: 352-60.
4. Kannel WB, Vasan RS. Epidemiology of heart failure. In: Mann DL, ed. Heart failure. A companion to Braunwald's heart disease. 1st edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004: 339-49.
5. Starling RC. Health care impact of heart failure. In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincot Williams & Wilkins, 2002: 1807-17.
6. Cannan CR, Burnett JC Jr, Brandt RR, Lerman A. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. Circulation 1995; 92: 2488-95.
7. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. N Engl J Med 1985; 312: 277-83.
8. Zieman SJ, Fortuin NJ. Hypertrophic and restrictive cardiomyopathies in the elderly. Cardiol Clin 1999; 17: 159-72.
9. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. Am J Cardiol 1983; 52: 137-46.
10. Rich MW. Heart failure. Cardiol Clin 1999; 17: 123-35.
11. Shimon I, Almog S, Vered Z, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. Am J Med 1995; 98: 485-90.
12. Hallock P, Benson IC. Studies of the elastic properties of human isolated aorta. J Clin Invest 1937; 16: 595-602.
13. Schulman SP. Cardiovascular consequences of the aging process. Cardiol Clin 1999; 17: 35-49.
14. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. Hypertension 1995; 26: 2-9.
15. Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. J Hypertens 1995; 13: 943-52.
16. Lakatta EG, Boluyt MO. Age-associated changes in the cardiovascular system in the absence of cardiovascular disease. In: Hosenpund JD, Greenberg BH, eds. Congestive heart failure. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 137-56.
17. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. Physiol Rev 1993; 73: 413-67.
18. Taddei S, Galetta F, Virdis A, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. Circulation 2000; 101: 2896-901.
19. Asai K, Kudej RK, Shen YT, et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1493-9.
20. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes Care 2003; 26: 2133-8.
21. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. Circulation 2003; 107: 2089-95.
22. Konings CJ, Dammers R, Rensma PL, et al. Arterial wall properties in patients with renal failure. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1206-12.
23. Janicki JS, Matsubara BB. Myocardial collagen and left ventricular diastolic dysfunction. In: Gaasch WH, Le Winter MM, eds. Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure. Malvern, PA: Lea & Febiger, 1994: 125-40.
24. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. Circulation 1977; 56: 273-8.
25. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. Circulation 1984; 69: 203-13.
26. Port S, Cobb FR, Coleman RE, Jones RH. Effect of age on the response of the left ventricular ejection fraction to exercise. N Engl J Med 1980; 303: 1133-7.
27. Friedman BJ, Drinkovic N, Miles H, Shih WJ, Mazzoleni A, DeMaria AN. Assessment of left ventricular diastolic function: comparison of Doppler echocardiography and gated blood pool scintigraphy. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1348-54.
28. Miller TR, Grossman SJ, Schectman KB, Biello DR, Ludbrook PA, Ehsani AA. Left ventricular diastolic filling and its association with age. Am J Cardiol 1986; 58: 531-5.
29. Wei JY. Age and the cardiovascular system. N Engl J Med 1992; 327: 1735-9.
30. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: links to heart disease. Circulation 2003; 107: 346-54.
31. Dehn MM, Bruce RA. Longitudinal variations in maximal oxygen intake with age and activity. J Appl Physiol 1972; 33: 805-7.
32. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, Coleman RE, Cobb FR. Physiologic basis for the age-related decline in aerobic work capacity. Am J Cardiol 1986; 57: 1374-9.
33. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH 3rd, et al. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. Circulation 1992; 86: 494-503.
34. Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. J Appl Physiol 1995; 78: 890-900.
35. Correia LC, Lakatta EG, O'Connor FC, et al. Attenuated cardiovascular reserve during prolonged submaximal cycle exercise in healthy older subjects. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1290-7.
36. Beere PA, Russell SD, Morey MC, Kitzman DW, Higginbotham MB. Aerobic exercise training can reverse age-related peripheral circulatory changes in healthy older men. Circulation 1999; 100: 1085-94.
37. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Circulation 2003; 107: 1210-25.
38. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group. Am J Cardiol 1990; 66: 40D-44D.
39. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
40. Dutka DP, Olivotto I, Ward S, Oakley CM, Impallomeni M, Cleland JG. Effects of aging on neuroendocrine activation in subjects and patients in the presence and absence of heart

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.87.95 Mon, 29 Apr 2024, 08:45:57

failure with left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol 1996; 77: 1197-201.
41. Walker JE. Congestive heart failure in the elderly. Conn Med 1993; 57: 293-8.
42. Lakatta EG, Mitchell JH, Pomerance A, Rowe GG. Human aging: changes in structure and function. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 42A-47A.
43. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 317-27.
44. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al, for the Cardiovascular Health Study Research Group. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol 2001; 87: 413-9.
45. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Normal left ventricular ejection fraction in older persons with congestive heart failure. Chest 1998; 113: 867-9.
46. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; 289: 194-202.
47. Dauterman KW, Go AS, Rowell R, Gebretsadik T, Gettner S, Massie BM. Congestive heart failure with preserved systolic function in a statewide sample of community hospitals. J Card Fail 2001; 7: 221-8.
48. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998; 98: 2282-9.
49. Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, Bailey KR, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. J Card Fail 2002; 8: 279-87.
50. Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. Heart Fail Rev 2002; 7: 17-27.
51. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, et al, for the IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). Am Heart J 2002; 143: 45-55.
52. Tarantini L, Faggiano P, Senni M, et al. Clinical features and prognosis associated with a preserved left ventricular systolic function in a large cohort of congestive heart failure outpatients managed by cardiologists. Data from the Italian Network on Congestive Heart Failure. Ital Heart J 2002; 3: 656-64.
53. Massie BM, Abdalla I. Heart failure in patients with preserved left ventricular systolic function: do digitalis glycosides have a role? Prog Cardiovasc Dis 1998; 40: 357-69.
54. Cioffi G, Stefenelli 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.
55. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 2001; 104: 779-82.
56. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. JAMA 2002; 288: 2144-50.
57. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1065-72.
58. Wenger NK, Franciosa JA, Weber KT. Cardiovascular disease in the elderly. Heart failure. J Am Coll Cardiol 1987; 10 (Suppl A): 73A-76A.
59. LeJemtel TH, Sonnenblick EH. Heart failure in the elderly. In: Thresch DD, Aronow WA, eds. Cardiovascular disease in the elderly patient. New York, NY: Marcel Dekker, 1994: 473-84.
60. Cowie MR. BNP: soon to become a routine measure in the care of patients with heart failure? Heart 2000; 83: 617-8.
61. Cowie MR. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997; 350: 1349-53.
62. Remme WJ, Swedberg K, on behalf of the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
63. Senni M. Congestive heart failure in elderly patients. Mayo Clin Proc 1997; 72: 453-60.
64. Owen A, Cox S. Diagnosis of heart failure in elderly patients in primary care. Eur J Heart Fail 2001; 3: 79-81.
65. Potocka-Plazak K, Kmita A, Plazak W. Echocardiographic assessment of left ventricular structure and function in elderly women with congestive heart failure. Aging (Milano) 2000; 12: 42-7.
66. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al, for the TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds - the TEMISTOCLE study. Am Heart J 2003; 146: E12.
67. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new peptide in porcine brain. Nature 1988; 332: 78-81.
68. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels in the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med 2004; 350: 655-63.
69. Ng LL, Loke I, Davies JE, et al. Identification of previously undiagnosed left ventricular systolic dysfunction: community screening using natriuretic peptides and electrocardiography. Eur J Heart Fail 2003; 5: 775-82.
70. Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M. Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly patients greater than normal? Coron Artery Dis 1999; 10: 537-40.
71. Yamada Y, Goto J, Yokota M. Brain natriuretic peptide is a sensitive indicator of impaired left-ventricular function in elderly patients with cardiovascular disease. Cardiology 1997; 88: 401-7.
72. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. Circulation 2002; 105: 595-601.
73. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 55-60.
74. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. N Engl J Med 2004; 350: 647-54.
75. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. Circulation 2003; 107: 1884-90.
76. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Saito Y, Masuda I, Nakao K. Brain natriuretic peptide in an elderly population. J Intern Med 1997; 242: 307-11.