

Ecocardiografia in ambito internistico: contributo dell'analisi Doppler tissutale

Giovanna Pelà¹, Paolo Pattoneri¹, Alberto Montanari²

¹Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, ²Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi, Parma

Key words:
Amyloidosis;
Echocardiography;
Systemic autoimmune
disorders;
Tissue Doppler imaging;
Vasculitis.

The Doppler echocardiographic examination is the most important and common method used for cardiac imaging due to its safety, its relatively low cost and the great amount of morphofunctional information it can provide. It also plays a relevant role in the assessment of cardiac involvement underlying systemic diseases, in most of which the complication rate is often subclinical and represents one of the main causes of mortality. Advances in technology have lead to an increase in diagnostic accuracy and the range of applications of echocardiography. Among the new techniques, tissue Doppler echocardiography has been shown to identify early ventricular changes in both diastolic and systolic phases and in the preclinical stage of systemic diseases such as amyloidosis, systemic lupus erythematosus, vasculitis, with possible cardiac involvement. The increased sensitivity derives from the possibility of assessing longitudinal mechanics, which seems affected earlier than the circumferential one by pathological processes. Tissue Doppler echocardiography analysis, associated with a complete clinical history, can make an early diagnosis or arise a diagnostic suspicion to the physician, allowing early detection and rapid implementation of diagnostic and therapeutic measures able to improve patient prognosis.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (8): 545-557)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 23 ottobre 2007; nuova stesura il 4 dicembre 2007; accettato il 5 dicembre 2007.

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Giovanna Pelà

Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione
Università degli Studi
Via Gramsci, 14
43100 Parma
E-mail: gpela@unipr.it

Introduzione

L'ecocardiografia rappresenta l'indagine diagnostica più utilizzata per lo studio degli aspetti morfofunzionali del cuore sia per il relativo basso costo, per l'innocuità della procedura, per l'ampia disponibilità delle apparecchiature ecocardiografiche, sia presso le unità di cardiologia ma anche presso i reparti internistici, e soprattutto per l'elevato numero di informazioni che possiamo ricavare da questo esame, inclusa la possibilità di ottenere parametri emodinamici ben correlati a quelli delle metodiche invasive.

Tale indagine risulta di primaria importanza per la diagnosi di coinvolgimento cardiaco in corso di malattie internistiche, nella maggior parte delle quali la complicanza cardiaca è la prima causa di mortalità. Fra queste, in primo luogo, bisogna ricordare l'amiloidosi, le malattie del connettivo, in particolare il lupus eritematoso sistemico (LES), e forme più rare come le vasculiti. In queste patologie il quadro clinico è dominato principalmente da sintomi sistemici o di interessamento di altri organi ed apparati (respiratorio, neurologico, renale) mentre sono generalmente assenti i sintomi cardiaci. Dal momento che il de-

corso è subclinico, solo un'accurata valutazione diagnostica può consentire una diagnosi precoce di coinvolgimento cardiaco e l'attuazione delle misure terapeutiche per la prevenzione delle complicanze e degli eventi fatali.

Pertanto, tutti i pazienti affetti da malattie internistiche, a rischio di complicanze cardiache, dovrebbero essere sottoposti ad esame ecocardiografico pur in assenza di motivazioni cliniche.

Il costante processo di evoluzione tecnologica delle apparecchiature ecocardiografiche ha consentito di incrementare il campo di studio dell'ecocardiografia (studio della perfusione oltre che della meccanica cardiaca) e la capacità diagnostica di tale esame in grado di rilevare anche le iniziali compromissioni della funzione sistodiastolica ventricolare. In particolare, l'ecocardiografia Doppler tissutale (DT), da alcuni anni oggetto di studio presso il nostro laboratorio, viene ampiamente applicata sia nella valutazione della fisiologia che della patologia cardiaca^{1,2}.

La tecnica DT, nella modalità Doppler pulsato, analizza nei segmenti miocardici esplorati, le velocità di contrazione (onda S) e di rilasciamento (onda E e onda A) del miocardio consentendo una stima affidabi-

le della funzione sistolica e diastolica regionale³⁻⁵. Tale analisi viene comunemente effettuata nelle proiezioni apicali ponendo il volume campione nelle diverse sedi dell'anello mitralico (laterale, setto posteriore, anteriore e inferiore) e valutando l'escursione base-apice del piano atrioventricolare⁶. La media degli accorciamenti e allungamenti delle diverse sedi dell'anello può rappresentare un indice di meccanica longitudinale globale del ventricolo sinistro⁵. Per l'analisi della meccanica circonferenziale, lo studio viene effettuato nelle proiezioni parasternali, asse lungo ed asse corto, sul setto interventricolare anteriore e sulla parete posteriore⁷.

Numerosi lavori hanno dimostrato in questi ultimi anni i vantaggi del DT, in particolare nella valutazione della funzione diastolica ventricolare sinistra⁸. La velocità dell'onda E tissutale (E_{tex}) rappresenta un indice più sensibile, rispetto alla velocità dell'onda E di flusso transmitralico (E_{flux}), di rilasciamento ventricolare poiché, rispetto a quest'ultima, è meno influenzabile dal precarico⁹. È stato dimostrato anche che l' E_{tex} si correla significativamente in modo inverso con la costante τ , un indice invasivo di rilasciamento ventricolare¹⁰. Pertanto, le fasi avanzate di disfunzione diastolica, caratterizzate da un pattern mitralico pseudonormale, possono essere correttamente identificate dall'analisi DT che mostra una riduzione di E_{tex} e un'inversione del rapporto E_{tex}/A_{tex} ^{10,11}.

Il DT è stato impiegato per correggere il pattern di flusso mitralico dall'influenza del rilasciamento ventricolare sinistro e per ottenere una stima delle pressioni capillari polmonari e quindi della pressione di riempimento ventricolare sinistro^{11,12}. Ommen et al.¹², su un'ampia casistica, hanno dimostrato che un rapporto $E_{flux}/E_{tex} > 15$ ha una specificità dell'86% di un incremento della pressione media ventricolare sinistra > 12 mmHg.

Tali considerazioni sono applicabili anche per le cavità destre in cui l' E_{tex} , ricavato sull'anello tricuspideale, e il rapporto fra E_{flux}/E_{tex} sono indici di rilasciamento ventricolare destro e delle pressioni venose sistemiche¹³.

Tale tecnica risulta vantaggiosa in particolare in corso di malattie sistemiche con possibile coinvolgimento cardiaco per la capacità di identificare una precoce disfunzione non solo diastolica ma anche sistolica, in una fase preclinica di malattia. Questa maggiore sensibilità deriva anche dalla capacità di studio della meccanica longitudinale, dipendente dalla contrazione-rilasciamento delle fibre longitudinali⁶. Tale meccanica sembra più precocemente interessata da un processo patologico rispetto a quella circonferenziale. In svariate condizioni è stato possibile dimostrare una riduzione della velocità dell'onda S quando ancora i parametri tradizionali quali la frazione di eiezione e la frazione di accorciamento erano ancora conservati².

Pertanto, è possibile affermare che i parametri offerti dal DT sono sensibili nell'identificazione di precoci alterazioni funzionali miocardiche, ma tuttavia

aspecifici per il tipo di patologia miocardica e pertanto non definiscono la diagnosi eziologica.

Amiloidosi

L'amiloidosi cardiaca è una miocardiopatia infiltrativa caratterizzata da un'infiltrazione di amiloide nell'interstizio miocardico con conseguente ispessimento delle pareti atriali e ventricolari e disfunzione diastolica. Tale quadro è stato pertanto classificato nell'ambito delle cardiomiopatie restrittive.

A seconda della proteina coinvolta nell'infiltrazione miocardica possiamo distinguere alcune forme: l'amiloidosi primaria (AL), la più frequente, l'amiloidosi familiare, detta anche amiloidosi da transtiretina (ATTR), l'amiloidosi da apolipoproteina A1 e l'amiloidosi reattiva^{14,15}.

L'esame ecocardiografico ha un ruolo di primo piano nella diagnosi di amiloidosi cardiaca ma, se da una parte è facile identificare il coinvolgimento miocardico quando la malattia è già riconosciuta o la si sospetti, dall'altro risulta difficile diagnosticarla nelle forme più rare familiari.

Le caratteristiche ecocardiografiche di questa patologia sono rappresentate principalmente da un aumento di spessore di tutte le pareti cardiache, in primo luogo di quelle del ventricolo sinistro, e delle valvole cardiache, dilatazione biatriale, cavità ventricolari piccole, versamento pericardico, di norma non significativo, e segni dapprima di disfunzione diastolica e disfunzione sistolica nelle fasi tardive (Figure 1-3).

L'elemento fondamentale per la diagnosi di coinvolgimento cardiaco è la presenza di uno spessore del setto interventricolare > 12 mm in assenza di altre cause che possano giustificare l'ipertrofia cardiaca, ad ecoinicità definita come "granular sparkling".

Un'altra caratteristica dell'amiloidosi cardiaca è la presenza di disfunzione diastolica con il tipico aspetto al Doppler transmitralico di pattern restrittivo. Tale riscontro, espressione tipica della restrizione miocardica, non si evidenzia se non nelle fasi più avanzate della malattia mentre nelle fasi precedenti possiamo riscontrare o il pattern da alterato rilasciamento o il pattern pseudonormale. In questi casi può risultare difficile diagnosticare un'amiloidosi e l'ispessimento del ventricolo sinistro può essere erroneamente interpretato come ipertrofia parietale. La Figura 1 ne riporta un esempio.

La disfunzione diastolica può essere invece facilmente identificata dall'analisi DT. Koyama et al.^{16,17}, in una casistica di pazienti con amiloidosi AL, hanno dimostrato che l' E_{tex} è significativamente ridotta rispetto ai controlli; nei pazienti in cui era presente anche scompenso cardiaco la riduzione del rilasciamento protodiastolico era più marcata ed in questi ultimi si osservava anche una compromissione della contrazione longitudinale.

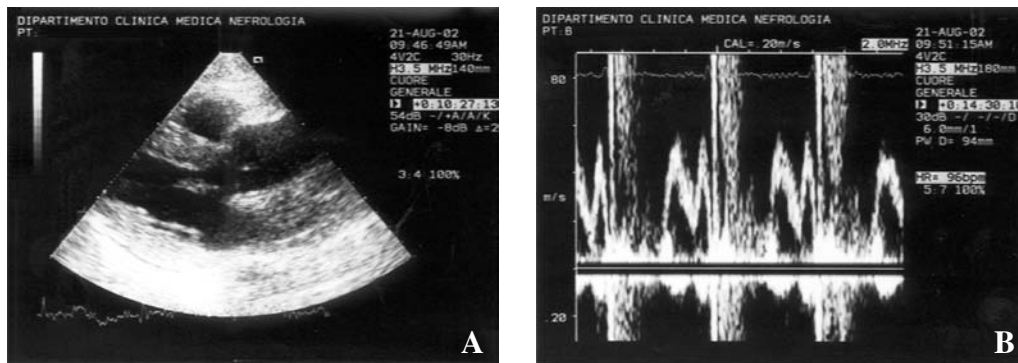


Figura 1. Ecocardiogramma di un giovane di 40 anni, affetto da amiloidosi familiare, ricoverato per diarrea profusa accompagnata da grave ipotensione ortostatica. Nella sezione parasternale asse lungo si nota l'ispessimento parietale concentrico del ventricolo sinistro con la caratteristica ecogenicità a lucentezza granulare e il lieve distacco dei foglietti pericardici (A). All'analisi Doppler del flusso transmitralico, pattern con rapporto E/A conservato (B).

Un valore di E_{tex} pari a 8 cm/s è stato proposto quale cut-off per discriminare la pericardite costrittiva dalla miocardiopatia restrittiva nei pazienti con evidenze cliniche ed ecocardiografiche di disfunzione diastolica¹⁸.

Un recente studio italiano ha confermato la superiorità del DT rispetto al Doppler di flusso poiché in grado, rispetto a quest'ultimo, di diagnosticare non solo la disfunzione diastolica nella sua forma iniziale, ma anche di identificare i pazienti con aumentate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro valutate dal rapporto $E_{\text{flux}}/E_{\text{tex}}$ ¹⁹. L'incremento di tale rapporto, osservato in un gruppo di pazienti con amiloidosi AL, non era in relazione al pattern mitralico ma si correlava in modo significativo all'entità dell'ispessimento parietale¹⁹.

Il DT può essere utile per smascherare una disfunzione diastolica anche sul ventricolo destro. La Figura 2 mostra il pattern di velocità tissutale campionato sull'anulus tricuspideale (Figura 2A) confrontato con quello di flusso (Figura 2B) in un caso di amiloidosi ATTR.

L'analisi tissutale, ma non quella di flusso, consente di cogliere una disfunzione diastolica ventricolare destra. L'applicazione dello "strain" e dello "strain rate", di più recente introduzione, ha incrementato la capacità diagnostica del DT sia nella valutazione della meccanica ventricolare sinistra che di quella atriale^{17,20}.

L'esame ecocardiografico consente di caratterizzare le diverse forme di amiloidosi cardiaca. L'amiloidosi AL, rispetto all'ATTR e all'amiloidosi reattiva, presenta una più severa disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, con elevata prevalenza di pattern restrittivi all'analisi del flusso transmitralico; a tali aspetti si associa un coinvolgimento contemporaneo anche della meccanica sistolica del ventricolo destro²¹. È stato ipotizzato che tali differenze siano dovute al tipo di proteina infiltrante il miocardio con maggior tossicità esplicata nella forma AL e di conseguenza anche con prognosi più sfavorevole²¹.

La Figura 3 mostra il caso di una paziente di 77 anni ricoverata per dispnea e sindrome nefrosica in mieloma complicato da amiloidosi. L'esame ecocardiografico mostra un marcato ispessimento parietale coinvolgente entrambi i ventricoli con il tipico aspetto a lucentezza granulare; si noti inoltre il versamento pericardico (Figura 3A). L'analisi DT mostra una marcata disfunzione diastolica caratterizzata da riduzione delle velocità dell'onda E e dell'onda A; si osserva inoltre una ridotta velocità dell'onda S pur in presenza di una conservata frazione di eiezione (Figura 3B).

Poiché la complicità cardiaca nell'amiloidosi ha un impatto negativo sulla mortalità (50% a 6 mesi nei pa-

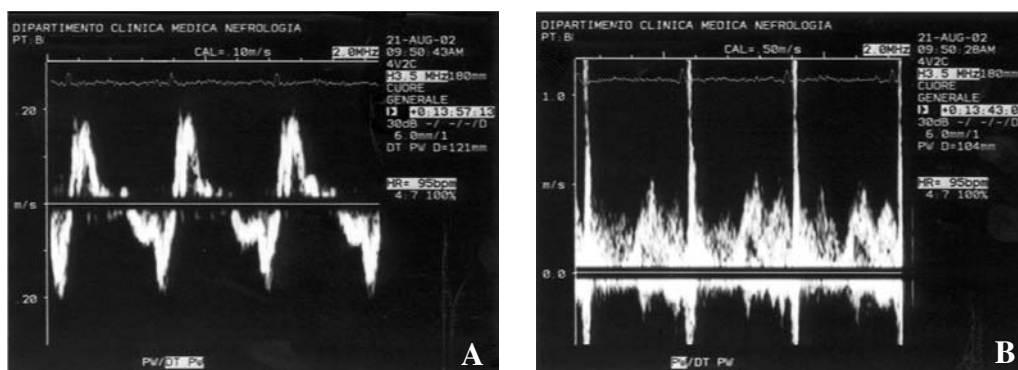


Figura 2. Amiloidosi familiare: analisi della funzione diastolica del ventricolo destro. A: pattern da alterato rilascio al Doppler tissutale valutato sull'anulus tricuspideale laterale. B: pattern normalizzato al Doppler del flusso transtricuspideale.

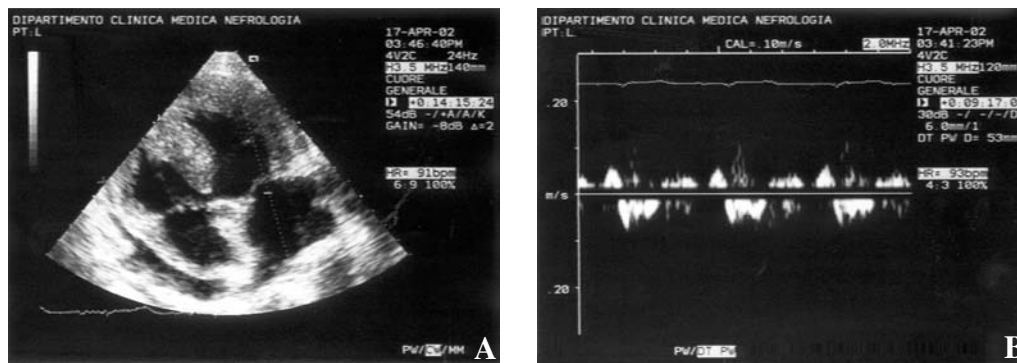


Figura 3. Amiloidosi primaria in paziente con mieloma e sindrome nefrosica. In sezione apicale 4 camere si nota l'ispessimento parietale, coinvolgente sia i ventricoli che gli atri con la caratteristica birifrangenza, e il versamento pericardico (A). All'analisi Doppler tissutale effettuata sul setto interventricolare anteriore, dalla sezione parasternale asse lungo, si osserva la marcata riduzione dell'onda S (negativa) e dell'onda E ed A (positive) (B).

zienti con quadro clinico di scompenso) e l'approccio terapeutico è differente nelle varie forme di amiloidosi (chemioterapia e trapianto di midollo nella forma AL e trapianto di fegato e/o di cuore nella forma ATTR), risultano determinanti per un rapido intervento terapeutico sia l'identificazione della proteina amiloidogenetica sia gli indici precoci e sensibili di infiltrazione miocardica.

La stratificazione prognostica dei pazienti con AL ha confermato il ruolo di alcuni parametri ecocardiografici tra i quali la frazione di accorciamento, il rapporto E/A mitralico, il DT dell'onda E mitralica, le dimensioni atriali, il rapporto D/S del flusso venoso polmonare, predittivi non solo della mortalità cardiovascolare ma anche di quella globale²². Anche lo studio della tessitura miocardica con "backscatter" ha fornito un potente indice prognostico²².

L'indice Tei, un indice combinato di funzione sistolica e diastolica, il cui impiego è stato proposto da Tei et al.²³, non si è confermato predittivo su una recente ampia casistica di pazienti con amiloidosi AL²².

Uno studio recentissimo ha confermato il ruolo della proteina coinvolta (nell'amiloidosi AL la sopravvivenza a 1 e 3 anni è del 68% e 63% rispetto all'amiloidosi ATTR in cui la sopravvivenza a 1 e 3 anni è del 91% e 83%) e di altri due parametri, uno elettrocardiografico (voltage del QRS) ed uno ecocardiografico (frazione di eiezione) nella stratificazione prognostica di tali pazienti. La combinazione di bassi voltage del QRS, la frazione di eiezione <45% e l'eziologia dell'amiloidosi identificano i pazienti a più alto rischio di eventi²⁴.

Gli indici funzionali tissutali ottenuti con il DT, più sensibili di quelli convenzionali, potrebbero in futuro contribuire a migliorare la stratificazione prognostica di questi pazienti, indirizzando i candidati ad approcci terapeutici avanzati, quali ad esempio il trapianto di cuore.

In conclusione, l'ecocardiografia rappresenta l'esame principale per diagnosticare l'amiloidosi cardiaca e per seguirne l'evoluzione. Tuttavia, il problema principale è di identificarla all'esordio quando le alterazioni sono solo principalmente morfologiche ed i parametri

funzionali convenzionali non sono ancora alterati. In questo ambito si conferma vantaggioso l'impiego del DT. L'amiloidosi è inoltre una malattia rara e spesso non viene presa in considerazione. La collaborazione fra internisti e cardiologi è elemento fondamentale per una corretta identificazione di questa patologia cardiaca. In particolare, in questo ambito è indispensabile l'approccio multidisciplinare con ampio interscambio di informazioni cliniche e anamnestiche, utili per l'interpretazione delle immagini strumentali.

Le malattie del connettivo

Le malattie del connettivo sono un eterogeneo gruppo di malattie su base autoimmune caratterizzate da manifestazioni sistemiche (febbre, artralgie, polisierositi) e possibilità di coinvolgimento di molti organi.

Il LES, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (AFL), la sclerodermia, l'artrite reumatoide e la dermatomiosite/polimiosite sono le principali malattie del connettivo a possibile interessamento cardiaco. Possono essere interessati con frequenza diversa il pericardio, il miocardio, l'endocardio, il sistema di conduzione e le arterie coronarie. Nella gran parte dei casi questi pazienti vengono gestiti in ambiente internistico e solo in un secondo momento vengono sottoposti a valutazione specialistica cardiologica. In rari casi, tuttavia, la manifestazione cardiaca può rappresentare l'esordio della malattia prima ancora che compaiano i sintomi sistemici e la positività dei parametri laboratoristici²⁵.

Il decorso clinico del coinvolgimento cardiaco è il più delle volte asintomatico o paucisintomatico e questo potrebbe giustificare l'ampia variabilità delle diverse casistiche. Da studi autopsici risulta invece che l'interessamento cardiaco è molto più frequente di quanto riportato da studi clinici. Risulta pertanto necessario sottoporre tutti i pazienti con malattia del connettivo ad un'attenta valutazione cardiologica includendo non solo la visita clinica e l'ECG ma anche un esame ecocardiografico.

Fra le malattie del connettivo quella che più spesso determina danno valvolare è il LES. L'interessamento valvolare coinvolge principalmente la valvola mitrale e la valvola aortica. La manifestazione tipica del LES è l'endocardite di Libman-Sacks, detta anche endocardite pseudoinfettiva, descritta già nel 1924 da questi autori²⁶. Si tratta di vegetazioni abatteriche, sessili, di diverse dimensioni (circa 3-4 mm), localizzate più spesso sul versante ventricolare della valvola mitrale (Figura 4A). La diagnosi differenziale deve essere fatta con l'endocardite batterica e possono aiutare nella diagnosi le emoculture, la conta dei globuli bianchi e la proteina C-reattiva.

Tali vegetazioni possono essere riscontrate non solo sul margine libero ma anche sul corpo valvolare o alla base di entrambi i lembi; in casi rari può essere coinvolto anche l'apparato sottovalvolare. All'esame ecocardiografico B-mode, queste vegetazioni appaiono come masse di varie forme e dimensioni, a bordi irregolari, ad ecogenicità eterogenea. Esse possono persistere o variare nel tempo scomparendo o ricomparendo in sedi diverse (Figura 4B). Un altro segno di coinvolgimento endocardico nel LES è l'ispessimento della valvola mitralica od aortica. Queste alterazioni, vegetazione ed ispessimento, spesso coesistono e causano frequentemente insufficienza e raramente stenosi.

La frequenza dell'interessamento valvolare varia a seconda delle casistiche e dalle tecniche diagnostiche utilizzate. Roldan et al.²⁷ nel 1996, con l'impiego dell'ecocardiografia transesofagea, su una casistica di 69 pazienti affetti da LES, hanno riscontrato anomalie valvolari nel 61% dei pazienti con evidenza di ispessimento nel 51% dei casi e di vegetazioni nel 43%, sulla mitrale piuttosto che sulla valvola aortica. Studi recentissimi, su un'ampia casistica di 342 soggetti valutati con esame ecocardiografico transtoracico, hanno riportato la presenza di vegetazioni solo nell'11% dei casi, percentuali simili a quelle di altri studi precedenti²⁸. Anche in queste casistiche la mitrale è la valvola più spesso interessata e l'insufficienza è la disfunzione valvolare più frequente²⁸.

I pazienti con LES complicato da endocardite hanno, rispetto a quelli senza complicanze valvolari, una

positività agli anticorpi antifosfolipidi, anticardiolipina e anticoagulante lupico, associata o meno alla sindrome AFL (trombosi venose e arteriose, aborti ricorrenti, trombocitopenia). Questa associazione è stata riscontrata da molti autori ed è stato ipotizzato che tali anticorpi possano avere un ruolo nella patogenesi delle lesioni valvolari promuovendo la formazione di trombi sulle valvole²⁸⁻³².

Il danno valvolare si correla inoltre alla durata della malattia, all'indice di attività determinato da una maggior frequenza di pericardite, nefrite lupica e anemia emolitica²⁸. La presenza di vegetazioni e ispessimento comporta un maggior rischio di complicanze sia infettive che tromboemboliche^{27,28,33}. Si impone pertanto, a maggior ragione da queste evidenze, la necessità di una valutazione ecocardiografica in tutti i pazienti con LES, nella gran parte dei casi asintomatici e senza obiettività clinica significativa, per la stratificazione del rischio di complicanze e per l'attuazione delle misure terapeutiche più idonee.

La terapia anticoagulante è una scelta obbligata nei pazienti con associata sindrome AFL per la prevenzione degli eventi cerebrovascolari, mentre non vi sono dimostrazioni riguardo all'efficacia dell'acido acetilsalicylico^{27,30,34}. Dati contrastanti esistono in letteratura riguardo all'impiego dei corticosteroidi, secondo alcuni utili nel favorire la risoluzione dell'endocardite, secondo altri potenzialmente pericolosi per l'evoluzione fibrotica con conseguente deformità valvolare permanente. Nei pazienti con endocardite di Libman-Sacks è necessaria una profilassi antibiotica per la prevenzione dell'endocardite infettiva^{27,30,34}. Rara è la necessità di un intervento chirurgico di sostituzione valvolare^{27,30,34}.

Un'altra manifestazione tipica del LES è la pericardite^{31,35}. La sua frequenza si aggira attorno al 50% dei pazienti (fino al 62% negli studi autoptici), per lo più decorre asintomatica nell'ambito di un quadro di polisierosite e solo in rari casi (1% circa) può determinare un versamento pericardico severo con tamponamento cardiaco (<1%) o evolvere in pericardite costrittiva^{31,35,36}. Tale manifestazione non si correla alla presenza di anticorpi antifosfolipidi³¹.

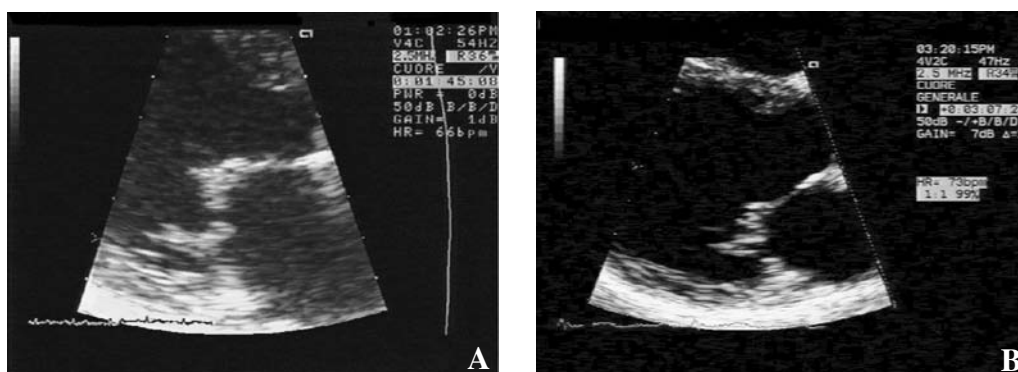


Figura 4. Sezione parasternale asse lungo. A: endocardite di Libman-Sacks con presenza di una vegetazione nella parte centrale del versante ventricolare del lembo anteriore mitralico associata ad ispessimento dei lembi. B: regressione dell'endocardite verrucosa e dell'ispessimento dei lembi.

I casi di miocardite con scompenso cardiaco sono piuttosto rari e si associano ad altre manifestazioni del LES in un quadro di pancardite³⁷. L'esame ecocardiografico dimostra un incremento dei volumi del ventricolo sinistro con compromissione della cinetica globale, associata a versamento pericardico (Figura 5A) ed a disfunzione diastolica (Figura 6A). Studi autoptici hanno dimostrato una miocardite immuno-mediata con riscontro di anticorpi anti-miocardici, immunocomplessi, infiltrati infiammatori e necrosi dei miociti³⁵. Il quadro clinico è quello dello scompenso cardiaco in giovani donne in età fertile. Il trattamento, oltre a quello sintomatico dell'insufficienza cardiaca, richiede immunosoppressori e corticosteroidi ad alte dosi che possono far regredire il quadro³⁷ (Figure 5B e 6B).

L'esame ecocardiografico mostra con maggior frequenza alterazioni della cinetica segmentaria. In uno studio del gruppo di Fedele³¹, nel 9% dei pazienti con LES è stata riscontrata una disfunzione sistolica regionale associata ad un'anormalità di perfusione alla tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo. Tutti questi pazienti non avevano malattia coronarica dei vasi epicardici ed è stata ipotizzata una trombosi dei piccoli vasi intramiocardici correlata alla presenza di anticorpi antifosfolipidi. Non si possono escludere

tuttavia anche aree di miocardite focale ad aspetto simil-infartuale.

Una coronarite dei vasi epicardici può sfociare in un infarto miocardico acuto, una complicanza per fortuna rara ma spesso fatale che colpisce giovani donne in età premenopausale senza precedenti eventi ischemici³⁸ (Figura 7).

La presenza di una sindrome AFL, sia primitiva che in corso di LES, si associa ad una disfunzione diastolica ventricolare sia sinistra che destra. In un recente lavoro, Paran et al.³⁹, confrontando una casistica di pazienti asintomatici affetti da LES o da sindrome AFL, hanno dimostrato una riduzione del rapporto E/A del flusso transmitralico e transtricuspidale e una riduzione del tempo di rilasciamento isovolumetrico ventricolare sinistro nei pazienti con sindrome AFL sia primitiva che secondaria, confrontati a pazienti con LES con e senza tali anticorpi.

Uno studio precedente⁴⁰ aveva fornito risultati simili dimostrando che la presenza della sindrome AFL o di elevati livelli di anticorpi antifosfolipidi risulta il più potente predittore del peggioramento della funzione diastolica, principalmente sul ventricolo destro⁴⁰. Da questi risultati è emersa l'ipotesi che tali anticorpi non solo abbiano un ruolo patogenetico per il danno valvolare ma

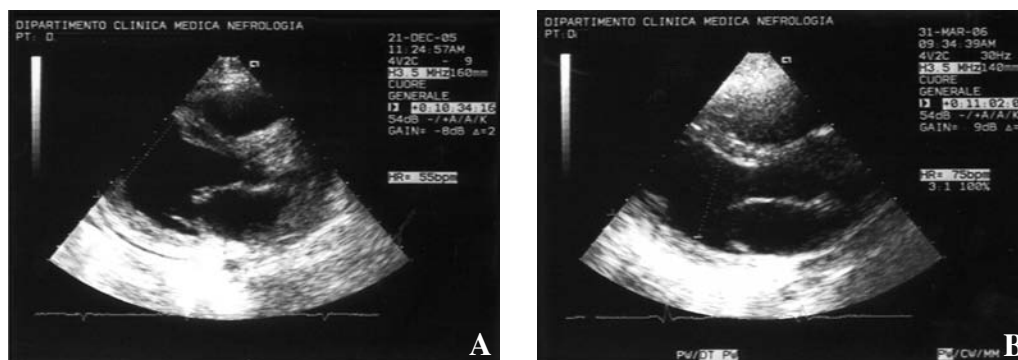


Figura 5. Sezione parasternale asse lungo. Caso di miopericardite in corso di lupus eritematoso sistemico all'esordio (A) e in remissione (B). A: si noti l'aspetto globoso del ventricolo sinistro che è dilatato e globalmente ipocinetico. È presente lieve versamento pericardico. B: normalizzazione dei diametri e della cinetica del ventricolo sinistro e scomparsa del versamento pericardico.

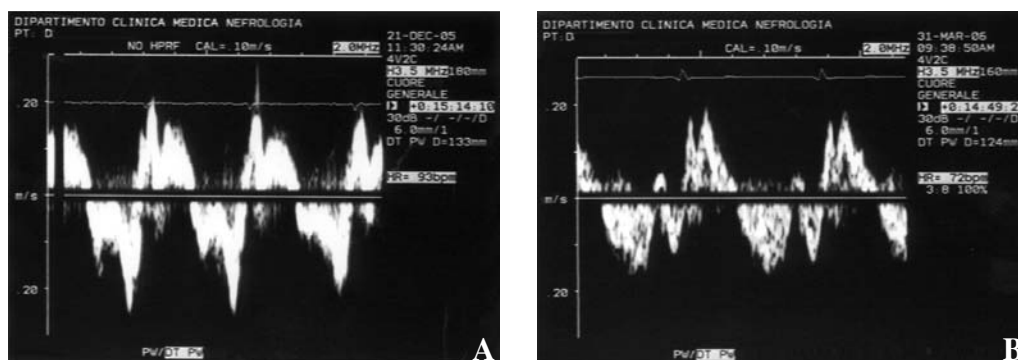


Figura 6. Pattern Doppler tissutale ricavato sull'anulus mitralico laterale in un caso di miopericardite in corso di lupus eritematoso sistemico. A: esordio; si noti il pattern da marcata disfunzione diastolica. B: follow-up; regressione della disfunzione diastolica e incremento della velocità di picco dell'onda S.

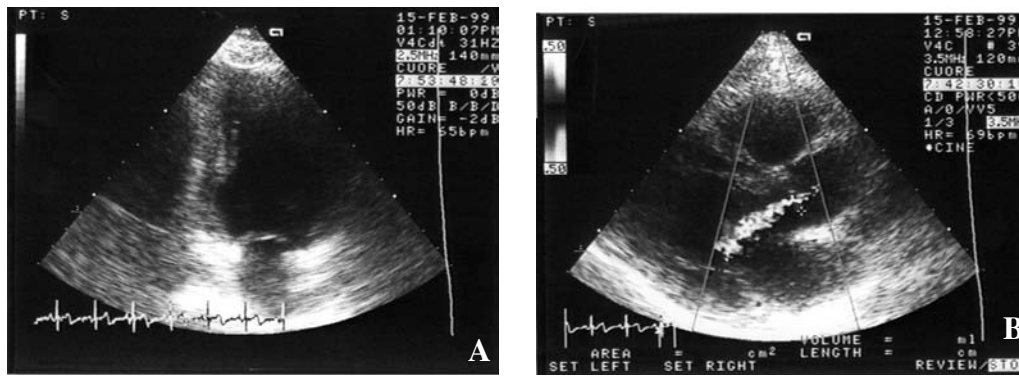


Figura 7. Infarto miocardico acuto in giovane donna affetta da lupus eritematoso sistemico con riscontro emodinamico di coronarite della discendente anteriore e della circonflessa. A: sezione apicale 2 camere; aneurisma della porzione basale della parete inferiore del ventricolo sinistro. B: sezione parasternale asse lungo; insufficienza aortica moderata da ispessimento valvolare.

anche per il peggioramento della funzione diastolica attraverso un meccanismo ischemico di trombosi dei vasi coronarici intramiocardici. Il ventricolo destro potrebbe essere più suscettibile del ventricolo sinistro al danno microvascolare a causa della massa inferiore o della presenza concomitante di ipertensione polmonare.

Le tecniche più sofisticate, applicate anche in questo campo, hanno dimostrato una disfunzione globale della meccanica cardiaca. In pazienti con LES, l'analisi DT, effettuata sia sull'anello tricuspide che sull'anello mitralico, a livello del setto e della parete laterale, ha dimostrato in tutte le sedi un prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico; solo sul ventricolo destro era dimostrabile anche una disfunzione sistolica⁴¹. In questi pazienti, la riduzione della velocità dell'onda S era tuttavia dipendente dalla presenza di ipertensione polmonare⁴¹. L'indice di performance miocardica (Tei), calcolato con il DT nelle tre sedi, era significativamente prolungato nei pazienti con LES confrontati ai controlli⁴¹. Tali dati confermano il coinvolgimento biventricolare in questa malattia e ribadiscono l'importanza dello studio del ventricolo destro, più sensibile al processo patologico, quindi in grado di fornire parametri precoci di coinvolgimento cardiaco.

Il coinvolgimento selettivo del ventricolo destro è stato dimostrato anche in un'altra malattia autoimmune, la sclerodermia, affezione caratterizzata da danno vascolare e fibrosi cutanea con possibilità di interessamento di altri organi quali il polmone, il rene, il tratto gastrointestinale e il cuore. In una casistica di pazienti con sclerodermia il DT è risultato più sensibile del Doppler di flusso nell'evidenziare una disfunzione diastolica sul ventricolo destro (Figura 8), mentre non risultava coinvolto il ventricolo sinistro⁴². La velocità di picco dell'onda E_{tex} e il tempo di rilasciamento isovolumetrico erano i parametri maggiormente alterati e correlavano significativamente con l'entità dell'interessamento cutaneo e con i valori di pressione polmonare⁴². Un valore di $E_{\text{tex}} < 11$ cm/s era in grado di predire una più severa ipertensione arteriosa polmonare e un maggior coinvolgimento cutaneo⁴².

Il meccanismo ipotizzato per il selettivo interessamento del ventricolo destro nei pazienti sclerodermici risulta principalmente legato all'aumentato postcarico polmonare con conseguente ipossia ventricolare destra⁴². Una disfunzione diastolica destra può tuttavia essere rilevata anche in assenza di ipertensione arteriosa polmonare, suggerendo l'intervento di altri meccanismi, quali ad esempio quelli secondari alla fibrosi miocardica⁴³.

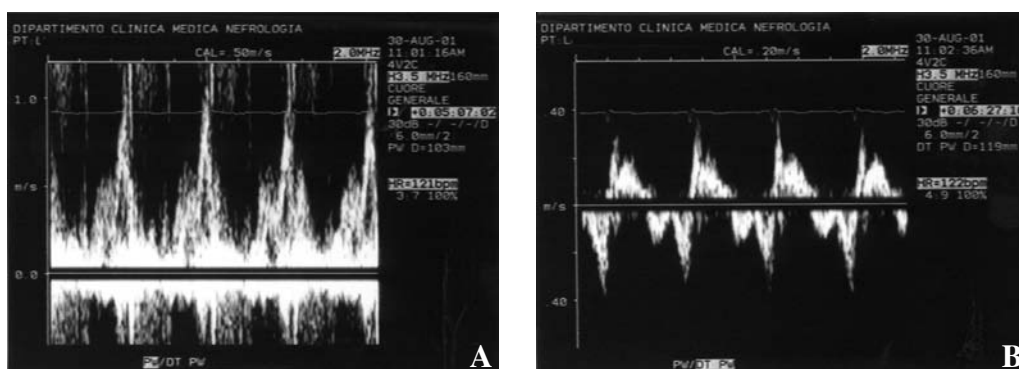


Figura 8. Sclerodermia: marcata disfunzione diastolica ventricolare destra evidenziata dall'analisi Doppler del flusso transtricuspidale (A) e con Doppler tissutale (B) campionato sull'anulus laterale del ventricolo destro dalla sezione apicale 4 camere.

Anormalità pericardiche sono spesso riscontrabili all'esame ecocardiografico nei pazienti sclerodermici; un versamento o un ispessimento pericardico viene evidenziato in più della metà di questi pazienti⁴⁴.

L'eco-stress farmacologico con dobutamina può indurre la comparsa di alterazioni segmentarie della cinetica ventricolare con aspetto a "macchia di leopardo". Tale riscontro, ascrivibile ad aree di fibrosi focale, sembrerebbe tipico della sclerodermia⁴⁵.

La diagnosi precoce di coinvolgimento cardiaco risulta determinante anche in questi pazienti, in cui la malattia è spesso subdola, per la pronta attuazione delle adeguate misure terapeutiche atte in particolare a contrastare l'ipertensione polmonare ed i conseguenti effetti deleteri sulla meccanica cardiaca destra.

Come nelle altre malattie del connettivo, anche nell'artrite reumatoide, malattia infiammatoria articolare cronica e sistemica, l'interessamento cardiaco è spesso presente ma clinicamente silente. L'anormalità più frequentemente riscontrata è la malattia valvolare caratterizzata da ispessimenti e dai noduli; la mitrale e l'aorta sono parimenti interessate con percentuali sovrapponibili che arrivano fino al 60% con l'impiego dell'ecocardiografia transesofagea⁴⁶. Meno frequenti sono la pericardite e la cardiomiopatia⁴⁷. Una disfunzione diastolica è dimostrabile sia sul ventricolo sinistro che sul ventricolo destro mediante Doppler di flusso e DT^{48,49}. Il coinvolgimento cardiaco sembrerebbe non correlarsi all'attività della malattia e ai parametri immunologici^{46,48}.

Meno frequenti sono le complicanze cardiache nella dermatomiosite/polimiosite, miopatie infiammatorie autoimmuni, rappresentate principalmente da una disfunzione diastolica secondaria a miocardite, riscontrabile nel 42% dei soggetti⁵⁰. Bisogna sottolineare però che in questo campo gli studi sono limitati e non recenti.

Le vasculiti

Le vasculiti sistemiche sono complesse sindromi cliniche rappresentate da processi di natura flogistica che conducono ad un danno endoteliale dei vasi sanguigni sia di piccolo che di grande calibro. Le manifestazioni cliniche delle vasculiti dipendono principalmente dalle dimensioni dei vasi colpiti e dalla loro localizzazione. Il coinvolgimento miocardico è spesso clinicamente evidente e rappresenta una tra le principali cause di mortalità in questi pazienti. Anche in tali patologie lo studio ecocardiografico può essere di aiuto non solo nella definizione diagnostica ma anche nella stratificazione delle complicazioni cardiovascolari ad esse correlate.

Tra le vasculiti dei grandi vasi si ricordano la malattia di Behçet e l'arterite a cellule giganti. Queste forme prevalentemente coinvolgono i grandi vasi arteriosi determinando flogosi e successiva dilatazione aneurismatica dell'aorta in tutta la sua estensione. Spesso il coinvolgimento infiammatorio si estende a tutto il miocardio compromettendo la performance sistolica e diasto-

lica del ventricolo sinistro⁵¹⁻⁵³. La prolungata infiammazione dell'aorta può estendersi al piano valvolare aortico determinando insufficienza valvolare ma la rottura aneurismatica che ne deriva rappresenta la principale causa di morte⁵⁴. Da tali osservazioni ne scaturisce l'importanza di una precoce valutazione ecocardiografica per la determinazione e il monitoraggio di queste complicazioni.

Le vasculiti dei vasi di calibro medio comprendono la sindrome di Churg-Strauss (CSS), la poliartrite nodosa e la granulomatosi di Wegener. La CSS è una rara vasculite necrotizzante ad eziologia sconosciuta⁵⁵⁻⁵⁷. Il coinvolgimento miocardico è stato descritto come pericardite o miocardite eosinofila, fino a quadri maggiormente severi quali l'insufficienza cardiaca o la morte per infarto miocardico, complicanze aritmiche o tamponamento cardiaco⁵⁸⁻⁶³. I dati presenti in letteratura riguardanti la prevalenza e la severità della compromissione miocardica in corso di CSS sono tuttavia discordanti e ciò potrebbe dipendere sia dalle metodiche utilizzate per diagnosticare il coinvolgimento miocardico, sia dal differente approccio terapeutico utilizzato.

Il nostro gruppo di ricerca ha valutato in modo non invasivo il coinvolgimento miocardico in 16 pazienti seguiti dal Gruppo SE.PRI.VA (Gruppo Vasculiti Primitive e Secondarie) dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, affetti da CSS ed asintomatici dal punto di vista cardiovascolare, mediante l'utilizzo dell'ecocardiografia convenzionale e del DT, tecnica quest'ultima che offre una buona sensibilità nella diagnosi di una iniziale disfunzione ventricolare². In questa patologia risulta di particolare interesse anche lo studio ecocardiografico del ventricolo destro che sembra maggiormente suscettibile ai processi infiltrativi. L'analisi dell'escursione dell'anello tricuspide mediante DT ha confermato i risultati ricavati dal Doppler di flusso trans-tricuspidale, dimostrando però una maggior sensibilità rispetto all'ecocardiografia Doppler convenzionale nel valutare l'esistenza di una disfunzione diastolica, in assenza di qualsiasi evidenza clinica di cardiopatia⁶⁴ (Figura 9). Correlazioni statisticamente significative sono state ritrovate fra i parametri DT ricavati sul ventricolo destro e gli indici ematologici di malattia (eosinofilia, proteina C-reattiva), suggerendo una genesi infiltrativa. In tali pazienti abbiamo evidenziato inoltre un versamento pericardico lieve nel 37.5%, mentre nel 62.5% dei casi abbiamo riscontrato una lieve insufficienza mitralica, associata ad una lieve insufficienza aortica nel 12.5%⁶⁴. In circa il 19% dei pazienti abbiamo riscontrato alterazioni della cinetica regionale che comunque non compromettevano la funzione di pompa⁶⁴. In uno di questi pazienti l'esame ecocardiografico aveva mostrato un aneurisma basale della parete inferiore con albero coronarico indenne all'esame angiografico, suggerendo una miocardite focale a presentazione simil-infartuale. Non si può tuttavia escludere in questo paziente un interessamento del microcircolo coronarico. Tali risultati, se da un lato possono suggerire un metodo di studio non

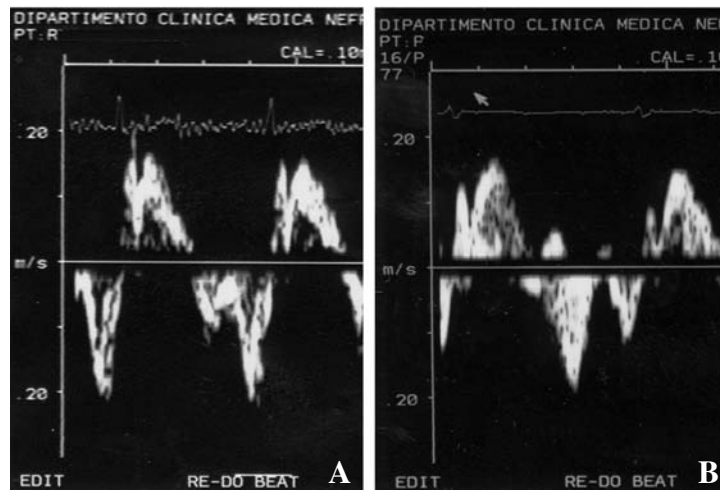


Figura 9. Analisi Doppler tissutale effettuata sull'anulus tricuspidale in un paziente affetto da sindrome di Churg-Strauss (A) confrontato ad un controllo (B).

invasivo in grado di consentire un monitoraggio nel tempo, dall'altro contrastano chiaramente con i dati presenti in letteratura, che enfatizzano l'importanza del coinvolgimento miocardico in questa sindrome.

In corso di poliartrite nodosa la presenza di coronarite è spesso il principale rilievo anatomico-clinico, sebbene una miocardite interstiziale possa essere saltuariamente riscontrata⁶⁵. Sebbene nel passato la compromissione miocardica su base ischemica rappresentava la principale causa di morte dei pazienti affetti da poliartrite nodosa, l'avvento di terapie mirate immunosoppressive e corticosteroidi ha aumentato l'aspettativa di vita di questi pazienti⁶⁵.

La granulomatosi di Wegener, vasculite a prevalente interessamento del tratto respiratorio, raramente determina un coinvolgimento miocardico, specialmente quanto più precocemente viene intrapreso un mirato trattamento immunosoppressivo⁶⁶. Altre casistiche riportano una disfunzione sistolica silente presente nel 50% dei pazienti e un versamento pericardico nel 20% circa⁶⁷. Nostri dati preliminari riguardanti la valutazione ecocardiografica di 20 pazienti affetti da granulomatosi di Wegener, senza quadro clinico di cardiopatia, di età media di 53 anni, differiscono da tali rilievi, mostrando la presenza di un versamento pericardico da lieve a moderato nel 60% dei casi, mentre il 50% mostra un'insufficienza mitralica lieve e nel 25% un'insufficienza aortica lieve associata (Figura 10). Solamente nel 5% sono state riscontrate alterazioni cinetiche segmentarie, seppur non tali da alterare la performance sistolica globale del ventricolo sinistro. Una disfunzione diastolica biventricolare può essere evidenziata con il DT (Figura 11).

Miocardite eosinofila

La miocardite eosinofila rappresenta una rara patologia del miocardio che prevalentemente interessa i giovani

adulti, con una età media all'esordio di circa 40 anni. Nel 20% dei casi si associa ad altre malattie autoimmuni. La diagnosi eziologica viene posta mediante biopsia endomiocardica sebbene il sospetto diagnostico possa emergere di fronte ad un quadro di scompenso cardiaco progressivo di nuova ed improvvisa insorgenza⁶⁸. L'esame ecocardiografico riveste in genere un ruolo da protagonista nella diagnosi e nel monitoraggio del paziente scompensato e, anche in questa patologia, rappresenta un valido strumento per l'internista. I principali elementi ecocardiografici che sono di supporto al dubbio clinico di miocardite eosinofila sono rappresentati da una dilatazione del ventricolo sinistro con riduzione globale della contrattilità e in alcuni casi con alterazioni della cinetica distrettuale, tali da simulare un infarto miocardico focale⁶⁹. Nelle fasi precoci della malattia vi può essere un aumento degli spessori delle pareti miocardiche^{70,71} secondario all'edema infiammatorio e il riscontro occasionale di trombi murali⁷². Una diagnosi precoce è importante perché permette un tem-

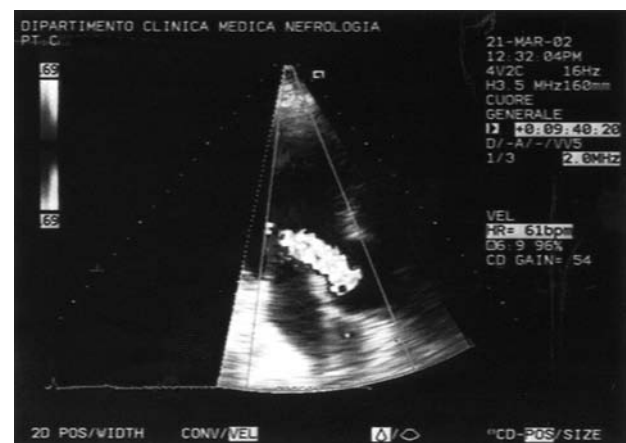


Figura 10. Sezione apicale 3 camere: insufficienza aortica in paziente con granulomatosi di Wegener.

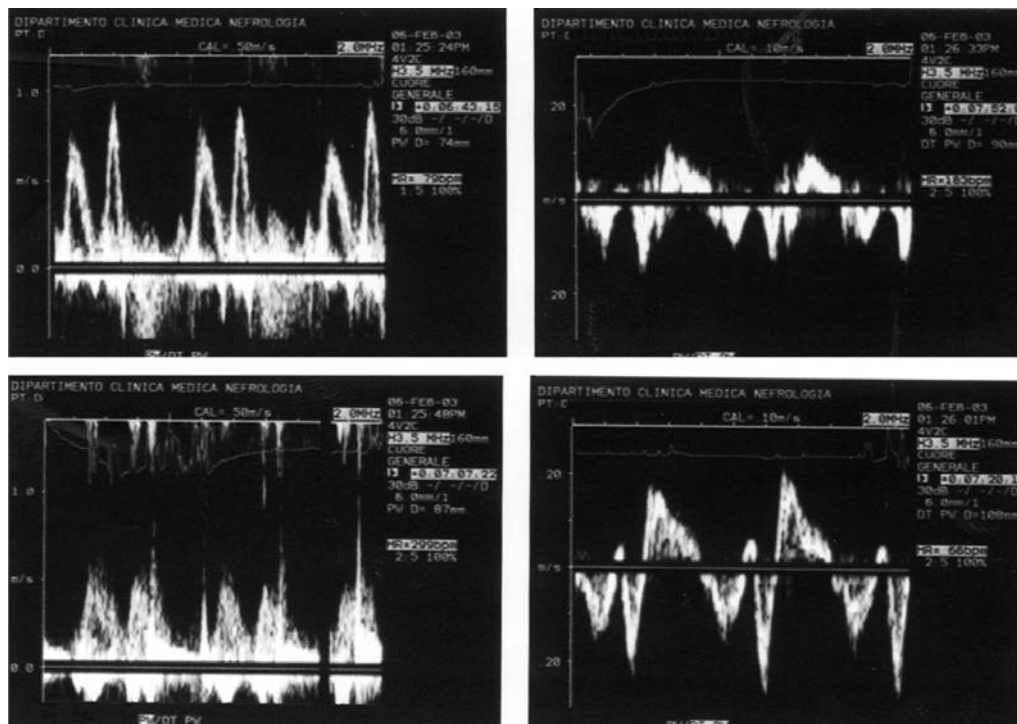


Figura 11. Disfunzione ventricolare sinistra (in alto) e ventricolare destra (in basso), valutate con Doppler di flusso (a sinistra) e con Doppler tissutale (a destra) in un paziente con granulatosi di Wegener.

pestivo approccio terapeutico prevalentemente basato sulla terapia immunosoppressiva e steroidea⁷³. Il decorso clinico della miocardite eosinofila prevede una rapida evoluzione verso l'insufficienza cardiaca⁷⁴, talvolta complicato da aritmie ventricolari refrattarie che possono condurre a morte improvvisa⁷⁵. Riportiamo un esempio di miocardite eosinofila evoluta in cardiopatia ipocinetico-dilatativa in una giovane donna di 23 anni deceduta successivamente per morte improvvisa (Figura 12).

Conclusioni

In conclusione, l'esame ecocardiografico risulta determinante nella diagnosi di coinvolgimento cardiaco in

corso di malattie sistemiche sia infiltrative che autoimmuni. Attraverso questa indagine è possibile identificare la complicanza cardiaca già in una fase preclinica consentendo l'attuazione delle misure terapeutiche atte a prevenire la progressione della malattia. La tecnica DT si è dimostrata, rispetto all'ecocardiografia convenzionale, più sensibile nel diagnosticare alterazioni della meccanica sisto-diastolica non solo sul ventricolo sinistro ma anche sul ventricolo destro, come anche dimostrato in un nostro precedente lavoro². Tuttavia il DT fornisce parametri aspecifici per il tipo di patologia miocardica e pertanto non consente una diagnosi eziologica. Infine, si ribadisce l'importanza in questo ambito dell'approccio multidisciplinare internistico-cardiologico, utile per l'interpretazione delle immagini strumentali.

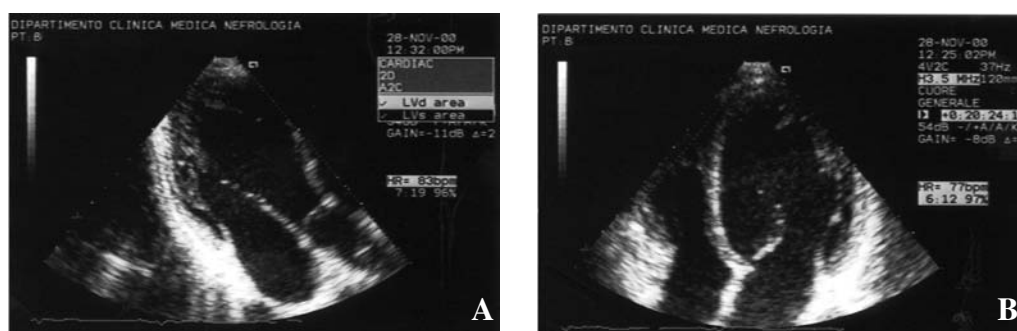


Figura 12. Sezione apicale 3 camere (A) e 4 camere (B) in una paziente con miocardite eosinofila: si nota una dilatazione del ventricolo sinistro che ha un aspetto globoso.

Riassunto

L'esame ecocardiografico Doppler rappresenta l'indagine di imaging cardiaca più utilizzata, sia per l'innocuità della procedura e relativo basso costo, sia per l'elevato numero di informazioni morfofunzionali ricavabili. Tale indagine risulta anche di primaria importanza nella diagnosi di coinvolgimento cardiaco in corso di malattie internistiche, nella maggior parte delle quali la complicanza cardiaca è spesso subclinica e rappresenta una tra le cause principali di mortalità. Il costante processo di evoluzione tecnologica delle apparecchiature ha incrementato il campo di studio e la capacità diagnostica dell'ecocardiografia. Fra le nuove tecniche, l'analisi Doppler tissutale si è dimostrata in grado di identificare precoci alterazioni ventricolari non solo della fase diastolica ma anche di quella sistolica, in una fase preclinica, in corso di malattie sistemiche quali ad esempio l'amiloidosi, il lupus eritematoso sistemico, le vasculiti. Questa maggior sensibilità deriva dalla capacità di analizzare la meccanica longitudinale, mediante lo studio dell'escursione del piano atrioventricolare, dipendente dalla contrazione-rilasciamento delle fibre longitudinali, che sembra più precocemente interessata da un processo patologico rispetto a quella circonferenziale. Gli indici Doppler tissutali, unitamente a dettagliati elementi clinico-anamnestici, potrebbero contribuire a migliorare la stratificazione prognostica di questi pazienti, indirizzando l'internista verso mirati approcci diagnostici e terapeutici.

Parole chiave: Amiloidosi; Doppler tissutale; Ecocardiografia; Malattie sistemiche autoimmuni; Vasculiti.

Bibliografia

1. Pelà G, Bruschi G, Montagna L, Manara M, Manca C. Left and right ventricular adaptation assessed by Doppler tissue echocardiography in athletes. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 205-11.
2. Pelà G, Bruschi G, Cavatorta A, Manca C, Cabassi A, Borghetti A. Doppler tissue echocardiography: myocardial wall motion velocities in essential hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2: 108-17.
3. Palka P, Lange A, Fleming AD, Sutherland GR, Fenn LN, McDicken WN. Doppler tissue imaging: myocardial wall motion velocities in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8 (5 Pt 1): 659-68.
4. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J* 1996; 132: 648-56.
5. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 979-84.
6. Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations, and timing of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 105-11.
7. Oki T, Tabata T, Mishiroy Y, et al. A. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 308-13.
8. Galderisi M, Nistri S, Ansalone G, et al, per il Gruppo di Studio di Ecocardiografia della Società Italiana di Cardiologia. Il Doppler tissutale pulsato illustrato ad uno specializzando in cardiologia. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 92-101.
9. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
10. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-8.
11. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.
12. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-94.
13. Nagueh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA, Nagueh SF. Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1448-51.
14. McCarty RE 3rd, Kasper EK. A review of the amyloidoses that infiltrate the heart. *Clin Cardiol* 1998; 21: 547-52.
15. Arbustini E, Gavazzi A, Merlini G. Proteine che "fibrillano": l'amiloidosi. Nuove speranze per una malattia che il cardiologo deve conoscere. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 590-7.
16. Koyama J, Ray-Sequin PA, Davidoff R, Falk RH. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1067-71.
17. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2446-52.
18. Ha JW, Ommen SR, Tajik AJ, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2004; 94: 316-9.
19. Innelli P, Galderisi M, Catalano L, et al. Detection of increased left ventricular filling pressure by pulsed tissue Doppler in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 742-7.
20. Modesto KM, Dispenzieri A, Cauduro SA, et al. Left atrial myopathy in cardiac amyloidosis: implications of novel echocardiographic techniques. *Eur Heart J* 2005; 26: 173-9.
21. Moyssakis I, Triposkiadis F, Rallidis L, Hawkins P, Kyriakidis M, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic features of primary, secondary and familial amyloidosis. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 484-9.
22. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Prognostic significance of ultrasound myocardial tissue characterization in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2002; 106: 556-61.
23. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Stewart JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 658-64.
24. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO, et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 617-24.
25. Pelà G, Arisi A, Tirabassi G, Pattoneri P, La Canna G. Non-bacterial endocarditis as first evidence of systemic lupus erythematosus. *Ital Heart J* 2004; 5: 566-7.
26. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med* 1924; 33: 701-37.
27. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with sys-

- temic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996; 335: 1424-30.
28. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007; 120: 636-42.
29. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 335: 1541-4.
30. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1579-87.
31. Gentile R, Laganà B, Tubani L, Casato M, Ferri GM, Fedele F. Assessment of echocardiographic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with levels of antiphospholipid antibodies. *Ital Heart J* 2000; 1: 487-92.
32. Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3918-25.
33. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-98.
34. Nesher G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 27-35.
35. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 275-84.
36. Cauduro SA, Moder KG, Tsang TS, Seward JB. Clinical and echocardiographic characteristics of hemodynamically significant pericardial effusions in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1370-2.
37. Bijl M, Brouwer J, Kallenberg GG. Cardiac abnormalities in SLE: pancarditis. *Lupus* 2000; 9: 236-40.
38. Astorri E, Pattoneri P, Arisi A, Giuseppe A. Coronary artery disease in young patients with systemic lupus erythematosus: two case reports. *Ital Heart J* 2003; 4: 880-3.
39. Paran D, Caspi D, Levartovsky D, et al. Cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 506-10.
40. Tektonidou MG, Ioannidis JP, Moyssakis I, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 43-8.
41. Gin PL, Wang WC, Yang SH, Hsiao SH, Tseng JC. Right heart function in systemic lupus erythematosus: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 441-9.
42. D'Andrea A, Bellissimo S, Scotto di Uccio F, et al. Associations of right ventricular myocardial function with skin and pulmonary involvement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *Ital Heart J* 2004; 5: 831-9.
43. Lindqvist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G, et al. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Chest* 2005; 128: 755-63.
44. Fischer A, Misumi S, Curran-Everett D, et al. Pericardial abnormalities predict the presence of echocardiographically defined pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Chest* 2007; 131: 988-92.
45. Vacca A, Montisci R, Cauli A, et al. Evaluation of cardiac functional abnormalities in systemic sclerosis by dobutamine stress echocardiography: a myocardial echostress scleroderma pattern. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1669-70.
46. Roldan CA, DeLong C, Qualls CR, Crawford MH. Characterization of valvular disease in rheumatoid arthritis by transesophageal echocardiography and clinical correlates. *Am J Cardiol* 2007; 100: 496-502.
47. Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, Barthelemy B, Rat AC, Boissier MC. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 129-35.
48. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004; 24: 141-6.
49. Birdane A, Korkmaz C, Ata N, et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the left and right ventricular diastolic functions in rheumatoid arthritis. *Echocardiography* 2007; 24: 485-93.
50. Gonzales-Lopez L, Gamez-Nava JJ, Sanchez L, et al. Cardiac manifestations in dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 373-9.
51. Yavuz B, Sahiner L, Akdogan A, et al. Left and right ventricular function is impaired in Behcet's disease. *Echocardiography* 2006; 23: 723-8.
52. Bozkurt A, Akpınar O, Uzun S, Akman A, Arslan D, Birand A. Echocardiographic findings in patients with Behcet's disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 710-5.
53. Baris N, Okan T, Gurler O, et al. Evaluation of left ventricular diastolic dysfunction with conventional and current Doppler techniques in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 873-6.
54. Hunder GG. Giant cell (temporal) arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 399-409.
55. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301.
56. Conron M, Beynon HL. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000; 55: 870-7.
57. Garini G, Corradi D, Vaglio A, Buzio C. Churg-Strauss syndrome. *Recenti Prog Med* 2003; 94: 573-81.
58. Sharma A, De Varennes B, Sniderman AD. Churg-Strauss syndrome presenting with marked eosinophilia and pericardial effusion. *Can J Cardiol* 1993; 9: 329-30.
59. Alvarez-Sala R, Prados C, Armada E, Del Arco A, Villamor J. Congestive cardiomyopathy and endobronchial granulomas as manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Postgrad Med J* 1995; 71: 365-6.
60. Hellemans S, Dens J, Knockaert D. Coronary involvement in the Churg-Strauss syndrome. *Heart* 1997; 77: 576-8.
61. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361: 587-94.
62. Rosenberg M, Lorenz HM, Gassler N, Katus HA, Frey N. Rapid progressive eosinophilic cardiomyopathy in a patient with Churg-Strauss syndrome (CSS). *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 289-94.
63. Val-Bernal JF, Mayorga M, Garcia-Alberdi E, Pozueta JA. Churg-Strauss syndrome and sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol* 2003; 12: 94-7.
64. Pelà G, Tirabassi G, Pattoneri P, Pavone L, Garini G, Bruschi G. Cardiac involvement in the Churg-Strauss syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1519-24.
65. Schrader ML, Hochman JS, Bulkley BH. The heart in polyarteritis nodosa: a clinicopathologic study. *Am Heart J* 1985; 109: 1353-9.
66. Hoffman GS, Kerr GS, Laevitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.

67. Oliveira GH, Seward JB, Tsang TS, Specks U. Echocardiographic findings in patients with Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1435-40.
68. Sohn IS, Park JC, Chung JH, et al. A case of acute eosinophilic myopericarditis presenting with cardiogenic shock and normal peripheral eosinophil count. *Korean J Intern Med* 2006; 21: 136-40.
69. Galiuto L, Enriquez-Sarano M, Reeder GS, et al. Eosinophilic myocarditis manifesting as myocardial infarction: early diagnosis and successful treatment. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 603-10.
70. Adsett M, West MJ, Galbraith A, Duhig E, Lange A, Palka P. Eosinophilic heart: marked left ventricular wall thickening and myocardial dysfunction improving with corticosteroid therapy. *Echocardiography* 2003; 20: 369-74.
71. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, et al. Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study. *Jpn Circ J* 2001; 65: 863-6.
72. Kontani M, Takashima S, Okura K, et al. Survival after acute necrotizing eosinophilic myocarditis complicating a massive left ventricular mural thrombus: a case report. *J Cardiol* 2007; 50: 127-33.
73. Watanabe N, Nakagawa S, Fukunaga T, Fukuoka S, Hatekeyama K, Hayashi T. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis successfully treated by high dose methylprednisolone. *Jpn Circ J* 2001; 65: 923-6.
74. Terasaki F, Hayashi T, Hirota Y, et al. Evolution to dilated cardiomyopathy from acute eosinophilic pancarditis in Churg-Strauss syndrome. *Heart Vessels* 1997; 12: 43-8.
75. Corradi D, Vaglio A, Maestri R, et al. Eosinophilic myocarditis in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome: insights into mechanisms of myocardial cell death. *Hum Pathol* 2004; 35: 1160-3.