

Cardiomiopatia dilatativa: cosa chiedere alla valutazione clinica e bioumorale

Renato Razzolini

Cattedra di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Padova

Key words:
Clinical course;
Dilated cardiomyopathy.

From the clinical standpoint a cardiomyopathy can be classified as primitive when other causes, i.e. ischemic, infiltrative, systemic diseases, can be ruled out. Initial symptoms usually include a progressive dyspnea and fatigue with tachycardia in a patient previously healthy. Congestive heart failure may be the initial manifestation. Angina is often present, not only because of coronary heart disease. Auscultatory findings usually include a gallop rhythm with a third heart sound, not rarely a four-sound gallop. Blood test to evaluate renal and liver function should be performed. The dosage of troponin I and/or troponin T, plasma renin activity, brain natriuretic peptide or endothelins has recently gained some reputation to indicate prognosis, but there is no reason to believe that these measures are superior to cardiopulmonary stress test.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (4): 394-398)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 18 febbraio
2002; accettato il 27
febbraio 2002.

Per la corrispondenza:

Prof. Renato Razzolini

*Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi
Policlinico
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
E-mail: renato.razzolini@
unipd.it*

Introduzione

Negli ultimi anni il numero di cardiomiopatie dilatative (CMPD) giudicate autenticamente primitive o idiopatiche, cioè ad eziologia ignota, si è ridotto grandemente¹. Gli studi di genetica umana, sul malato o sulle famiglie, le ricerche virologiche e immunologiche consentono di identificare con molta probabilità un'eziologia in più della metà dei casi prima ritenuti a causa ignota. D'altro canto, la causa delle CMPD secondarie è molto articolata e complessa, comprendendo forme assai frequenti, come la cardiomiopatia ischemica, e forme estremamente rare, per cui spesso è impossibile definire primitiva o secondaria una cardiomiopatia, quanto meno sulla base della sola valutazione clinica e bioumorale. Cercheremo di valutare quando è possibile, mediante elementi clinici e bioumorali, non solo se è possibile escludere alcune cause di CMPD secondaria, ma anche se si possono identificare alcune forme primitive. Per semplicità conviene ridurre le forme a quattro²⁻⁴: ischemiche, infiltrative, carenziali (compresa la cardiomiopatia alcolica), e secondarie a malattie sistemiche (e per esclusione accettare come forme primitive i casi in cui quelle non si dimostrino verosimili). Avverto che considererò nelle cardiomiopatie ischemiche le forme comuni, cioè quelle conseguenti a malattia ischemica del muscolo cardiaco, di qualsiasi entità⁵. La

definizione di cardiomiopatia ischemica fornita dalla WHO/ISFC del 1997 sembra infatti applicarsi a troppi pochi casi per essere considerata valida⁶.

Un capitolo a parte meriterebbero le cosiddette cardiomiopatie valvolari, per la difficoltà di porre la diagnosi differenziale tra una malattia valvolare concomitante o una disfunzione ventricolare sinistra grave conseguente a malattia valvolare. Tale problema è particolarmente sentito per l'insufficienza mitralica, che spesso consegue ad una dilatazione ventricolare sinistra, ma altrettanto spesso può esserne la causa. Una distinzione sicura non può farsi senza l'ausilio di dati strumentali (ecocardiografici ed emodinamici) sulla funzione ventricolare sinistra e sulle cavità cardiache. L'anamnesi certamente deve mirare a cogliere precedenti di malattia reumatica, o evidenze sicure di cardiopatia valvolare organica nella storia clinica.

Prima che ci addentriamo nella valutazione analitica dei segni e sintomi di cardiomiopatia, converrà tratteggiare le caratteristiche comuni delle cardiomiopatie idiopatiche dal punto di vista clinico. Abituamente tale malattia ha un esordio subdolo, e si manifesta con una progressiva astenia, dispnea da sforzo, cardiopalmo tachicardico e sensazione di battito cardiaco, o addirittura scompenso congestizio, in pazienti fino a poco prima in buona salute e con capacità fisica normale. Al momento della prima vi-

sita medica il paziente ha già una funzione ventricolare gravemente compromessa per perdita della contrattilità, quindi con volumi diastolici ventricolari sinistri nettamente aumentati e frazione di eiezione nettamente ridotta. L'obiettività clinica mostra essenzialmente i segni della ridotta funzione ventricolare, con galoppo proto-diastolico. Radiologicamente sono sempre presenti almeno i segni di reclutamento apicale. Si nota una cardiomegalia con sviluppo soprattutto sinistro e bottone aortico poco evidente (bassa portata) (Tab. I).

Anamnesi familiare

L'anamnesi familiare può essere di importanza capitale nella valutazione di una CMPD, essendo fondamentale ricercare la presenza di patologie cardiologiche negli ascendenti, discendenti e collaterali. La patologia cardiologica va valutata con molta criticità, senza accontentarsi di diagnosi sbrigative come "infarto miocardico", ma cercando di comprendere il motivo per cui quella diagnosi fu posta, ed eventualmente verificando riscontri documentali (ad esempio, il riscontro di un'elevazione della troponina I o T). Di estrema importanza l'età in cui queste patologie si sono manifestate nella famiglia.

Ovviamente si dovrà porre la massima attenzione ad evidenziare la presenza di morte improvvisa, o di aritmie particolarmente ventricolari. Anche questo dato va valutato con molta criticità. Per approfondimenti sul punto dell'anamnesi familiare, in particolare dei problemi genetici, si rimanda all'apposito capitolo.

Naturalmente, il rilievo di cardiomiopatia nei familiari e la presenza di disfunzione ventricolare o scompenso clinico è un fortissimo indizio per la presenza di una cardiomiopatia familiare.

Sintomatologia

La sintomatologia delle cardiomiopatie primitive non è molto diversa da quella delle secondarie, come mostra l'analisi dei sintomi e poi delle epoche e circostanze di insorgenza.

Angina. Su basi statistiche, la presenza di angina dovrebbe far pensare ad una cardiomiopatia ischemica, ma tale asserzione non è sempre vera. Angina, anzitutto, è presente anche nelle miocardio-pericarditi, che possono costituire l'episodio iniziale da cui si scatena poi una cardiomiopatia "primitiva" con meccanismo immunitario, infettivo, o di rimodellamento. Ma angina è anche presente per "discrepanza", quando il ventricolo sinistro è dilatato e la parete stirata, cosicché il consumo di ossigeno è alto mentre il letto coronarico non è proporzionalmente cresciuto. Alcuni pazienti riferiscono anche un infarto nella loro storia, senza che poi di questo si trovi traccia all'elettrocardiogramma o all'ecocardiogramma.

Dispnea. Questo sintomo è assolutamente aspecifico, ma assai frequente nelle cardiomiopatie primitive fin dall'inizio. Naturalmente è espressione dell'aumento del contenuto idrico del polmone e della pressione di riempimento ventricolare sinistra. In particolare nei pazienti diabetici può essere un equivalente anginoso. È più frequente nelle forme con ridotta riserva di precarico, quindi in quelle con parete ipertrofica, o rigida, perché fibrosa o infiltrata.

Astenia. L'astenia da sforzo, pur non essendo assolutamente un sintomo specifico, è tuttavia più frequente nelle forme idiopatiche, che più di altre hanno un ventricolo sinistro dilatato e distensibile, cioè con una pressione di riempimento relativamente minore. È presente sempre nelle forme infettive. Spesso è il sintomo di esordio.

Edemi. Gli edemi periferici, sono una forma aspecifica di scompenso cardiaco congestizio, quando si dimostri che sono dovuti ad un aumento della pressione venosa centrale (turgore giugulare). Sono relativamente frequenti nelle forme idiopatiche, si ritiene perché in queste ambedue i ventricoli sono colpiti dalla disfunzione sistolica, ma anche quando compare ipertensione polmonare, successiva ad insufficienza ventricolare sinistra. Però sono anche possibili nelle forme ischemiche, anche se solitamente in concomitanza ad altra sintoma-

Tabella I. Frequenza dei segni clinici nelle varie cardiomiopatie.

	Idiopatica	Infiltrativa	Ischemica	Alcolica/metabolica	Malattia sistemica
Età (anni)	< 50	< 50	> 50	40-60	> 50
Fibrillazione atriale	20%	20-30%	30-40%	80%	50%
Disturbi di conduzione (BBS)	> 50%	40%	30%	30%	40%
Congestione sistemica	70%	50%	30%	60-80%	50%
Congestione polmonare	50%	60%	80%	50%	60%
Toni aggiunti	3°	4°	4°	3°-4°	4°
Ipertensione	Rara o assente	Rara	Frequente	Frequente (sistolica)	Media
Frequenza cardiaca	Elevata	Normale	Normale	Elevata	Elevata
Dilatazione aorta ascendente (bottone aortico)	No	No	Sì	Sì	(Sì)

BBS = blocco di branca sinistro.

tologia specifica, e particolarmente edema polmonare. In generale, l'edema polmonare esprime una compromissione prevalente del ventricolo sinistro, e quindi è caratteristico, anche se certamente non esclusivo, delle forme secondarie, anche perché in queste più spesso la parete e la camera sono più rigide (forme infiltrative e ischemiche).

Ipertensione arteriosa. Abitualmente l'ipertensione non dovrebbe essere presente nelle forme primitive. Tuttavia nelle forme con importante attivazione simpatica può esservi ipertensione arteriosa, generalmente con aumento della pressione minima e riduzione della differenziale. Anche nella cardiomiopatia alcolica può esserci ipertensione arteriosa, però solitamente di tipo sistolico e con aumento della differenziale. Naturalmente ci può anche essere nelle forme ischemiche, come espressione della patologia aterosclerotica.

Modalità di insorgenza

È cruciale ai fini della distinzione tra forme primitive e secondarie la precisazione delle modalità di insorgenza. L'esordio subdolo con importante astenia e precoce scompenso congestizio, in età < 50 anni, in assenza di causa apparente, depone indubbiamente per una forma primitiva. La ricerca accurata di un evento specifico che abbia dato inizio alla malattia può essere determinante: naturalmente, l'evidenziazione di un infarto miocardico, debitamente documentato, definisce un'etiologia ischemica. Devono essere ricercati con molta cura episodi infettivi a carico delle vie aeree, dei polmoni, dell'intestino, o episodi descritti superficialmente come "influenzali", che abbiano avuto un lento decorso ed una ancor più stentata guarigione. A questo proposito, spesso conviene dar credito alle affermazioni dei pazienti stessi, che sovente collegano temporalmente fatti che, a loro modo di vedere, hanno determinato la loro malattia.

Esame obiettivo

Anche se un'importante cardiomegalia, con itto non discinetico, è molto comune nella CMPD primitiva, non ci sono, naturalmente, segni obiettivi specifici. Dal punto di vista ascoltorio, e con gli inevitabili errori che ogni generalizzazione introduce, si può dire che nelle forme primitive i toni possono essere normali, e spesso la durata della sistole è uguale a quella della diastole, ed è più frequente il terzo tono (ventricolo dilatato, non rigido), mentre nelle forme ischemiche o infiltrative è più frequente il quarto tono (rilasciamento lento, parete rigida). Nelle forme alcoliche non è rara la presenza simultanea di terzo e quarto tono. Inoltre, come già ricordato, anche la pressione arteriosa ha un comportamento diverso, ovviamente senza pretese di

specificità. L'ipertensione è frequente nelle cardiomiopatie ischemiche e alcoliche, e rara ma non eccezionale nelle idiopatiche. Se c'è ipertensione, la differenziale è spesso elevata nelle forme alcoliche, a causa della vasodilatazione generalizzata e dell'aumento della portata cardiaca. È invece ridotta nelle forme primitive, in cui la portata è tendenzialmente diminuita. Pressoché costante la tachicardia non modificabile con gli atti respiratori, cioè a frequenza fissa, indice della grave e non facilmente correggibile riduzione dell'efficienza ventricolare sinistra e dell'elevata stimolazione simpatica.

Elettrocardiogramma e radiografia del torace

L'elettrocardiogramma delle forme primitive frequentemente presenta un ritmo sinusale e un blocco di branca sinistro. Se non ci sono disturbi di conduzione spesso ci sono alterazioni dell'onda T del tutto aspecifiche. Queste sono peraltro presenti in qualsiasi tipo di cardiomiopatia.

Le alterazioni radiologiche delle forme secondarie dipendono in parte dalla malattia di base. Ad esempio, nelle forme ischemiche il ventricolo sinistro è globoso e l'aorta ascendente è piuttosto dilatata. Dilatazione aortica è anche presente nelle forme secondarie a malattia sistemica o in quelle con pressione sistolica o differenziale aumentata (alcolica). Invece nelle forme primitive l'aorta non è dilatata anche in età avanzata, verosimilmente per lo stato di bassa gettata cronico. I campi polmonari presentano quasi sempre almeno un reclutamento apicale, non necessariamente una stasi ilare, che è più frequente nelle forme ischemiche.

Cardiomiopatia alcolica

A tutt'oggi l'entità nosografica della cardiomiopatia alcolica rimane incerta. Mentre è noto l'effetto della tossicità acuta da alcool sia sulla contrattilità che sulle aritmie, non è chiaro quale sia l'effetto dell'intossicazione cronica. Sono sconcertanti le osservazioni cliniche, peraltro molto comuni, che in effetti una CMPD alcolica è relativamente rara in soggetti con cirrosi epatica alcolica avanzata. D'altra parte la cardiomiopatia degli alcolisti spesso è dovuta anche ad uno stato di avitaminosi B1 (tipo beri-beri). Questa forma, sia che si manifesti come sindrome ad alta che a bassa portata, è prontamente reversibile dopo somministrazione di tiamina. Altre forme invece non beneficiano della tiamina. In questi casi si può supporre che un'infezione virale, favorita dal terreno alcolico, abbia determinato la disfunzione ventricolare.

La sintomatologia della cardiomiopatia alcolica è caratterizzata generalmente da scompenso congestizio e intensa astenia. Spesso è presente alta portata con ipertensione arteriosa sistolica e differenziale elevata. La fibrillazione atriale è molto frequente.

Esami bioumorali obbligatori, opzionali, superflui

Indicheremo qui una serie di esami, indicando anche lo scopo per cui vengono richiesti.

• Obbligatori:

- esame emocromocitometrico completo (per evidenziare eventuali anemie),
- azotemia, creatininemia (esplorazione funzionalità renale; uso di ACE-inibitori, ecc.),
- uricemia,
- aspartato transaminasi, alanina transaminasi, γ -glutamilttransferasi, bilirubina totale e frazionata (funzionalità epatica per danno epatico primitivo o secondario),
- proteinemia totale e frazionata (elettroforesi delle proteine plasmatiche; controllo degli edemi),
- attività protrombinica (tempo di protrombina, INR) e tromboplastina (tempo di tromboplastina parziale),
- glicemia,
- ionemia (sodio, potassio, calcio, cloro),
- sideremia,
- creatinfosfochinasi totale e frazione MB,
- latticodeidrogenasi,
- troponina I o T (danno miocardico),
- proteina C reattiva e velocità di eritrosedimentazione (attività infiammatoria),
- assetto lipidico completo (colesterolemia totale e frazioni HDL e LDL, trigliceridemia, lipoproteina(a)),
- esame urine completo,
- attività reninica plasmatica,
- fattore di necrosi tumorale,
- fattore natriuretico atriale e peptide natriuretico cerebrale (BNP) (valore prognostico particolarmente importante),
- autoanticorpi organo-specifici e non organo-specifici,
- anticorpi antivirus.

• Opzionali:

- funzionalità tiroidea: T3, T4, ormone tireotropo, tireoglobulina,
- folati,
- carnitina,
- equilibrio acido-base (in condizioni di stabilità clinica e buon compenso),
- catecolamine circolanti,
- magnesiemia,
- osmolarità plasmatica,
- curva da carico di glucosio.

L'inserimento delle troponine, dell'attività reninica plasmatica, del fattore di necrosi tumorale e del BNP tra gli esami "obbligatori" necessita qualche spiegazione. Un notevole numero di pubblicazioni tende a dimostrare un aumento dei neurormoni in presenza di scompenso congestizio, e in qualche caso a collegarne la concentrazione plasmatica alla prognosi. Secondo me si possono fare sinteticamente le seguenti considerazioni:

- in particolare il BNP è effettivamente aumentato in presenza di scompenso cardiaco, indipendentemente dalla causa. Per esempio, aumenta anche in presenza di

stenosi mitralica. Non è chiaro se l'aumento sia proporzionale alle pressioni di riempimento, o alle dimensioni striali sinistre, essendo inversamente proporzionale a queste ultime. Benché sia specifico per lo scompenso, non si deve credere che con il BNP si possa fare la diagnosi, che è essenzialmente clinica, né che se ne ricavano importanti indicazioni prognostiche. Lo studio BNP (Breathing Not Properly) recentemente presentato all'American College of Cardiology (McCullough P.A., dati non pubblicati) sostiene che il BNP è un criterio diagnostico di scompenso;

- le troponine possono essere aumentate nello scompenso cardiaco, in particolare nelle forme acute. Esprimono sempre un danno miocardico; non è chiaro se, ed eventualmente in quale misura, reversibile. Occasionalmente si vede persistenza di aumento di troponina in pazienti con andamento ingravescente, indipendentemente dall'eziologia ischemica. Non è tuttavia stato accertato un ruolo prognostico nella generalità della popolazione;

- il fattore di necrosi tumorale in qualche segnalazione è aumentato e correlato alla capacità fisica e, in ultima analisi, alla prognosi. Non è comunque superiore ad altri parametri standardizzati, quali il test ergospirometrico o il test dei 6 min di cammino.

Da quanto detto si deduce che queste indagini possono essere utili per arricchire le informazioni nel singolo caso⁷⁻⁹, ma più per ragioni di studio che per effettive necessità terapeutiche o decisionali. Credo che una grande struttura, con finalità anche di ricerca clinica, dovrebbe raccogliere questi dati anche se non indispensabili per il trattamento.

Riassunto

Dal punto di vista clinico una cardiomiopatia può essere definita "primitiva" quando si possano escludere cause ischemiche, valvolari, infiltrative, carenziali, e secondarie a malattie sistemiche. Le caratteristiche più comuni dal punto di vista clinico sono un esordio subdolo, con progressiva astenia, cardiopalmo e dispnea in un paziente prima in buona salute. Non raro è l'esordio con scompenso congestizio. L'angina può essere presente, e spesso, ma non esclusivamente, indica un'etiologia ischemica. Non ci sono caratteristiche esclusive dal punto di vista ascoltorio, anche se un galoppo con terzo tono (o un ritmo a quattro tempi) è molto frequente. Tra gli esami bioumorali obbligatori vanno citati quelli per valutare la funzione renale ed epatica. I più recenti dosaggi di troponine, neurormoni, citochine aggiungono qualche informazione prognostica, senza essere superiori, per ora, alla valutazione prognostica standard mediante il test cardiopolmonare.

Parole chiave: Cardiomiopatia dilatativa; Decorso clinico.

Bibliografia

1. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-75.
2. Guertl B, Noehammer C, Hoefler G. Metabolic cardiomyopathies. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 349-72.
3. Drazner MH, Rame E, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 574-81.
4. Constant J. The alcoholic cardiomyopathies - genuine and pseudo. *Cardiology* 1999; 91: 92-5.
5. Boffa GM, Tarantini G, Abbasciano AS, Razzolini R, Chioin R, Thiene G. Ischemic cardiomyopathy: lack of clinical applicability of the WHO/ISFC classification of cardiomyopathies. *Ital Heart J* 2001; 2: 778-81.
6. Giles TD. New WHO/ISFC classification of cardiomyopathies: a task not completed. *Circulation* 1997; 96: 2081-2.
7. Ferrari R. Il fattore di necrosi tumorale e lo scompenso cardiaco. *Cardiologia* 1998; 43: 143-55.
8. Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 646-53.
9. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.