

# La valutazione dell'ostruzione del tratto di efflusso alla luce delle nuove linee guida europee sulla cardiomiopatia ipertrofica

Iacopo Olivotto<sup>1</sup>, Alessandra Rossi<sup>2</sup>, Pierluigi Stefàno<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro di Riferimento per le Cardiomiopatie, <sup>2</sup>S.O.D. Cardioanestesia, <sup>3</sup>S.O.D. Cardiochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

G Ital Cardiol 2015;16(3):134-137

Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (CMI) l'ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro è l'espressione di una vera cospirazione fisiopatologica, il cui risultato finale è tanto elegante quanto diabolico, un rebus la cui soluzione ha richiesto ai primi investigatori, tra cui Eugene Braunwald, oltre un decennio<sup>1-6</sup> (Figura 1). I fattori che contribuiscono alla genesi del movimento sistolico anteriore dei lembi mitralici (SAM) sono estremamente vari e complessi, spaziando da elementi morfologici ad altri puramente funzionali<sup>3,6</sup>. Tutti questi elementi sono riconducibili alla stessa origine molecolare, una mutazione a carico dei principali geni sarcomerici, anche se le vie che li determinano restano in gran parte un mistero. La CMI ha un fenotipo molto più complesso e variegato della semplice ipertrofia: studi recenti hanno dimostrato che i lembi mitralici (sebbene non esprimano in modo diretto le proteine sarcomeriche mutate) sono quasi sempre anomali, caratterizzati da dimensioni marcatamente aumentate rispetto al normale<sup>7</sup>. Questo dato si riscontra in qualunque fascia di età, indipendentemente dal grado di ipertrofia e di ostruzione, e viene considerato una caratteristica primitiva della malattia, forse legata a meccanismi di maladattamento che risalgono all'epoca dello sviluppo<sup>8</sup>. Questi lembi così ridondanti si trovano ad operare in una cavità ventricolare sinistra che è spesso di piccole dimensioni e ipercontrattile per l'effetto "gain-of-function" di molte mutazioni sarcomeriche<sup>9</sup>. I muscoli papillari sono spesso posizionati in modo anomalo, sollevando il punto di coaptazione della mitrale; le corde sono lasse, offrendo un sostegno insufficiente durante la sistole<sup>6</sup>. L'ipertrofia del setto interventricolare determina una riduzione anatomica del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, più marcata nell'anziano per la chiusura dell'angolo tra setto ed aorta, ed altera la direzione del flusso anterogrado in sistole, con l'effetto di "catturare" i lembi mitralici ridondanti e di spingerli verso l'efflusso stesso, causando l'obliterazione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e la genesi del tipico gradiente con picco telesistolico<sup>3,6</sup>. Il SAM si associa a per-

dità di coaptazione dei lembi mitralici e ad insufficienza valvolare funzionale, con jet di rigurgito tipicamente diretto infero-lateralmente in atrio sinistro. A questo quadro si aggiungono elementi accessori, come la fibrosi dei trigoni, che riduce l'escursione sistolica verso il basso della benderella subaortica, o la presenza di calcificazione posteriore dell'anulus mitralico, legata all'età: ambedue queste anomalie portano ad una elevazione del punto di coaptazione dei lembi mitralici, rendendone la cattura da parte del flusso in uscita più probabile e più marcato<sup>3</sup>. L'effetto Venturi esercitato dall'accelerazione del flusso nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, a lungo considerato il principale determinante del SAM mediante un'azione di aspirazione sui lembi, è in realtà un elemento secondario ed efficace solo una volta che il SAM si è già largamente verificato<sup>6</sup>. Infine, essendo l'ostruzione un fenomeno classicamente dinamico, esistono una serie di condizioni che posso provocarla o accentuarla, come l'esercizio fisico, la disidratazione, lo squatting, i pasti, l'alcool e i farmaci vasodilatatori o inotropi positivi<sup>3,4,6</sup>. Né va dimenticata la possibilità, nei pazienti con CMI, di sedi alternative (ma non mutuamente esclusive) in cui può verificarsi un'ostruzione dinamica: a livello medio-ventricolare, determinata da un contatto anomalo tra setto e papillare anteriore, e a livello dell'efflusso ventricolare destro, in pazienti con ipertrofia massiva, per un meccanismo a sfintere tra la parete libera del ventricolo e la cresta sopraventricolare<sup>10</sup>. La ricchezza di fattori predisponenti (cui potrebbero aggiungersi ulteriori elementi qui tralasciati per motivi di spazio) giustifica il fatto che l'ostruzione dinamica sia così frequente nei pazienti con CMI: in circa un quarto è presente in condizioni di riposo, ma in una maggioranza degli altri può essere elicitata con lo sforzo fisico o con stimoli farmacologici<sup>4</sup>. Pertanto, sebbene non sia appannaggio esclusivo di questa malattia (la si ritrova negli ipertesi, dopo interventi cardiocirurgici, nella sindrome tako-tsubo, ecc.), l'ostruzione all'efflusso legata a SAM è divenuta nell'immaginario cardiologico un vero sinonimo di CMI<sup>1,2,6</sup>.

A lungo considerata solo un importante determinante di sintomi come dispnea, angor e sincope da sforzo, l'ostruzione dinamica presente a riposo si è successivamente rivelata anche un fattore predittivo potente di prognosi sfavorevole per scompenso e morte improvvisa<sup>5</sup>. Il ruolo prognostico dell'ostruzione inducibile è ancora *sub judice*: verosimilmente riveste un ruolo anch'esso sfavorevole, anche se di peso minore<sup>11</sup>. Pertanto, la corretta gestione dell'ostruzione rappresenta uno dei principali problemi terapeutici nei pazienti con CMI. È importante ricordare che i pazienti ostruttivi non trattati, o trattati tardi, pre-

© 2015 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 29.12.2014; accettato 07.01.2015.

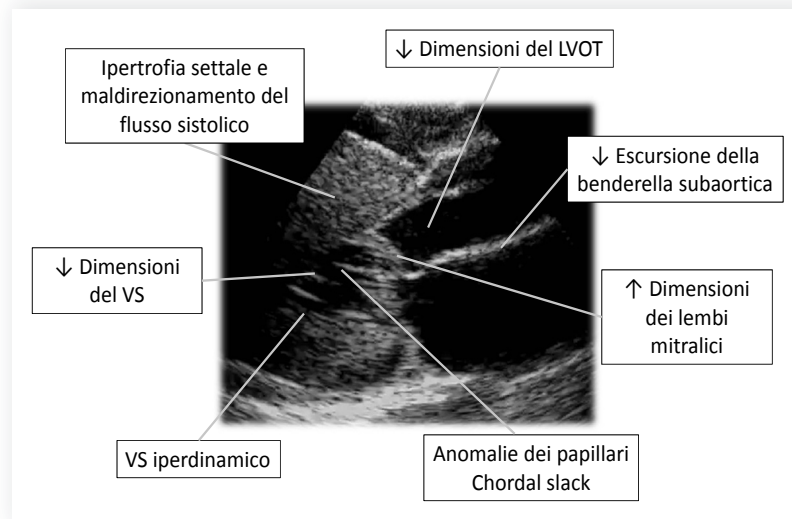
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Dr. Iacopo Olivotto Cardiologia San Luca, Dipartimento Cuore e Vasi, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Viale Pieraccini 1, 50134 Firenze  
e-mail: olivottoi@aou-careggi.toscana.it

LINEE GUIDA ESC-CMI: L'OSTRUZIONE ALL'EFFLUSSO



**Figura 1.** L'ostruzione dinamica all'efflusso nella cardiomiopatia ipertrofica: una cospirazione fisiopatologica. LVOT, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; VS, ventricolo sinistro.

sentano gradi estremamente marcati di dilatazione ventricolare sinistra e sviluppano fibrillazione atriale, due elementi prognosticamente sfavorevoli a lungo termine<sup>10</sup>. Il fatto che nei pazienti sottoposti a miectomia chirurgica con successo, il cui outcome è in genere eccellente, due dei più importanti fattori prognostici sfavorevoli siano proprio la dilatazione atriale e la fibrillazione atriale, suggerisce che un ritardo del timing chirurgico possa privare i pazienti del massimo beneficio terapeutico<sup>12,13</sup>.

Il trattamento farmacologico dell'ostruzione, basato sull'uso di betabloccanti e della disopiramide, è in genere efficace soprattutto sulle forme inducibili, ma spesso non altrettanto sulle forme presenti a riposo<sup>14-16</sup>. La disopiramide tende a perdere di efficacia col tempo ed è gravata da effetti collaterali anticolinergici importanti. Nei pazienti con sintomi refrattari a tali terapie, sono indicate opzioni invasive. Fino dai primi anni '60, i pazienti con CMI ostruttiva sono stati sottoposti a interventi chirurgici prima di miotomia, poi di miectomia classica secondo Morrow, ed infine di miectomia estesa con variazioni sul tema (quali sbrigliamento dei papillari, plicatura dei lembi, applicazioni di patch di pericardio, approccio "edge-to-edge" nei pazienti con minima ipertrofia)<sup>12,13,17</sup>. I continui progressi nella comprensione della fisiopatologia dell'ostruzione hanno consentito di raggiungere risultati sempre migliori e più personalizzati al quadro del singolo paziente, a fronte di un rischio operatorio, nei centri ad alto volume, estremamente ridotto. Tuttavia, negli anni '90, la supremazia della miectomia chirurgica è stata insidiata dapprima dal pacing bicamerale, che ha rapidamente mostrato la sua inefficacia (salvo in un piccolo gruppo di responder, per lo più anziani) in studi randomizzati eseguiti *ad hoc*, e successivamente dall'alcolizzazione settale percutanea<sup>18</sup>. Quest'ultima tecnica, introdotta nel 1995, presenta l'indubbio vantaggio di evitare al paziente una sternotomia ed una anestesia generale; a fronte di vari svantaggi tra cui un'efficacia strettamente dipendente dall'anatomia coronarica del paziente, una risoluzione meno radicale dell'ostruzione, un maggior rischio di blocco atrioventricolare completo richiedente impianto di pacemaker, una mortalità periprocedurale non inferiore alla chirurgia ed una cicatrice residua gravata dal sospetto di favorire aritmie ventricolari maligne<sup>19</sup>.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) recentemente pubblicate rappresentano un documento di ampio respiro che affrontano in modo dettagliato la valutazione e il trattamento dell'ostruzione dinamica<sup>20</sup>. In un'ottica generale, viene ripreso ed ampliato il concetto già espresso dalle linee guida americane del 2011, di un Heart Team applicato alla CMI. La valutazione multidisciplinare in un ambito specificamente dedicato viene ribadita come un elemento estremamente importante, perché tende a ridurre il rischio di una gestione isolata del paziente da parte dello specialista "innamorato" della propria tecnica (secondo il proverbio americano: "quando hai in mano un martello, tutto assomiglia a un chiodo"). Le conseguenze di un tale approccio distorto, favorito dalla mancanza di evidenze forti in letteratura, erano infatti chiaramente emerse con l'epidemia di alcolizzazioni settali degli anni '90 e primi anni 2000, che aveva portato in alcune realtà alla annichilazione della miectomia chirurgica, disperdendo un'expertise accumulato nel corso di decenni<sup>19,21</sup>. Nella stessa ottica, viene definito il concetto di operatore esperto, che appare superfluo se applicato alle patologie cardiovascolari di grande impatto epidemiologico, ma diventa invece cruciale in malattie relativamente rare come la CMI. Per le linee guida europee, un operatore esperto deve espletare un volume minimo di 10 interventi/anno, indipendentemente che si parli di miectomia o di alcolizzazione settale percutanea<sup>20</sup>. Analogamente, nelle ultime linee guida americane viene invece definito esperto un operatore con almeno 20 casi eseguiti individualmente o che lavora in un programma dedicato alla CMI con almeno 50 casi trattati cumulativamente nel centro<sup>18</sup>.

Nell'affrontare il trattamento dell'ostruzione dinamica, le linee guida ESC si allineano a quelle americane per quanto riguarda l'uso dei farmaci come i betabloccanti, il verapamil e la disopiramide (Tabella 1), ormai consacrati dall'uso cinquantennale anche se privi di evidenze di classe A<sup>16</sup>. Nei pazienti con ostruzione associata a sintomi severi e refrattari alla terapia farmacologica, viene data una indicazione di classe I, con livello di evidenza B per le opzioni invasive chirurgica e percutanea. Da notare che, tuttavia, il documento ESC mantiene un atteggiamento "tiepido" nei confronti della chirurgia, alla luce dell'annoso dibattito tra miectomia e alcolizzazione settale. Nelle linee

**Tabella 1.** Confronto delle indicazioni fornite dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dall'American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA), per il trattamento dell'ostruzione all'efflusso nella cardiomiopatia ipertrofica.

	ESC 2014	ACCF/AHA 2011
Betabloccanti	I B	I B
Verapamil (se i betabloccanti sono controindicati o non tollerati)	I B	I B
Disopiramide in associazione (a betabloccanti o verapamil)	I B	Ila B
Disopiramide in monoterapia	IIb C	–
Valutazione multidisciplinare esperta prima di un trattamento invasivo	I C	I C
Valutazione presso centri in cui siano disponibili entrambe le opzioni (miectomia/alcolizzazione settale)	–	Ila C
Miectomia preferibile ad alcolizzazione settale in presenza di ulteriori indicazioni chirurgiche (es. sostituzione mitralica)	I C	–
Miectomia chirurgica come "gold standard" (in presenza di sintomi refrattari alla terapia farmacologica)	–	Ila B
Alcolizzazione settale in pazienti non candidabili alla chirurgia	–	Ila B
Alcolizzazione settale in pazienti candidabili alla chirurgia	–	IIb B

guida americane veniva infatti sancita una superiorità della prima sulla seconda, anche in termini di indicazione (Ila contro IIb, rispettivamente, nei pazienti candidabili ad ambedue le procedure; mentre l'indicazione per l'alcolizzazione sale a Ila nei pazienti non idonei alla chirurgia; vedi Tabella 1). In pratica, veniva ribadito il ruolo della miectomia come "gold standard", e quello dell'alcolizzazione come tecnica da impiegare nei soggetti ad alto rischio chirurgico, o in caso di una espressa volontà del paziente di optare per la soluzione percutanea dopo adeguata informazione<sup>18</sup>. Nel documento europeo viene invece presa una posizione sostanzialmente neutra, esprimendo una (ovvia) preferenza per la chirurgia solo in presenza di indicazioni aggiuntive quali la necessità di riparare o sostituire la valvola mitrale<sup>20</sup>. Tale posizione rispecchia la mancanza di dati prospettici e randomizzati di confronto tra miectomia ed alcolizzazione settale; dati che, almeno per quanto riguarda gli endpoint legati alla sopravvivenza, non è realistico aspettarsi nemmeno in futuro<sup>22</sup>. Oggi sappiamo che entrambe le tecniche migliorano i sintomi e la capacità di sforzo dei pazienti con CMI. Tuttavia, i risultati con la chirurgia sono in genere più radicali (mentre con l'alcolizzazione sono frequenti gradienti residui di una certa entità), più mirati allo specifico meccanismo dell'ostruzione nel singolo paziente, ed associati a dati di outcome a lungo termine davvero lusinghieri<sup>17</sup>. Inoltre, è da tenere presente l'incognita dell'ampia cicatrice che residua dopo l'alcolizzazione, soprattutto nei pazienti più giovani, mentre tale esito è del tutto assente nei cuori sottoposti a chirurgia<sup>19</sup>. Di fatto, una via preferenziale verso la chirurgia è tacitamente implicita nella raccomandazione di sottoporre il paziente ad una valutazione multidisciplinare in ambito dedicato alla CMI, in quanto i maggiori centri di riferimento optano molto più spesso per tale opzione, che per l'alcolizzazione<sup>12,13,19</sup>. Tuttavia, sarebbe

stato forse condivisibile riconoscere in modo più deciso alla miectomia i meriti raccolti in oltre 50 anni di onorato servizio, e gli oggettivi vantaggi che continua a presentare nei confronti della soluzione percutanea.

Il prossimo futuro vede già un potenziale impiego di tecniche percutanee alternative all'alcolizzazione settale nei pazienti con CMI ostruttiva sintomatica, quali la MitraClip<sup>23</sup>. La possibilità di risolvere l'ostruzione evitando un intervento cardiocirurgico, ma anche la cicatrice legata all'iniezione di etanolo, sarebbe sicuramente ben accolta. Tuttavia, è probabile che le opzioni percutanee restino comunque destinate ad una nicchia di pazienti con CMI. Sul campo opposto, i notevoli risultati della chirurgia stanno infatti già portando ad una sua probabile espansione in questa patologia. Sebbene le linee guida europee ed americane chiariscano in modo inequivocabile che qualunque opzione invasiva deve essere limitata ai pazienti ostruttivi con sintomi marcati e refrattari alla terapia farmacologica<sup>18,20</sup>, da più parti sorge infatti il sospetto che un intervento più precoce ed in casi meno sintomatici possa portare ad un beneficio in termini di prognosi. Trattandosi di pazienti spesso giovani ed attivi sul piano fisico e lavorativo, l'impatto di una miectomia ben eseguita – purché il rischio sia sufficientemente basso da renderla plausibile – è tale da poterla considerare prima che le conseguenze morfostrutturali, prima fra tutte la dilatazione atriale, ne limitino il beneficio<sup>3</sup>. Analogamente a quanto osservato per la chirurgia riparativa sulle valvole, è ragionevole pensare di abbassare l'asticella per la miectomia chirurgica nei pazienti con CMI, purché tale processo si collochi nell'ambito di una valutazione multidisciplinare e venga gestito da operatori esperti? L'impressione è che lo sia. Tuttavia, piuttosto che seguire impressioni personali ed "expert opinions", come troppe volte in passato, la risposta a questa domanda deve basarsi su studi solidi e adeguatamente disegnati.

## BIBLIOGRAFIA

- Braunwald E, Maron BJ. Eugene Braunwald, MD and the early years of hypertrophic cardiomyopathy: a conversation with Dr. Barry J. Maron. *Am J Cardiol* 2012; 109:1539-47.
- Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:83-99.
- Yacoub MH, El-Hamamsy I, Said K, et al. The left ventricular outflow in hypertrophic cardiomyopathy: from structure to function. *J Cardiovasc Transl Res* 2009;2:510-7.
- Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114:2232-9.
- Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract ob-

LINEE GUIDA ESC-CMI: L'OSTRUZIONE ALL'EFFLUSSO

- struction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
- 6.** Sherrid MV, Wever-Pinzon O, Shah A, Chaudhry FA. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:212-9.
- 7.** Maron MS, Olivotto I, Harrigan C, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:40-7.
- 8.** Olivotto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Developmental origins of hypertrophic cardiomyopathy phenotypes: a unifying hypothesis. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:317-21.
- 9.** Belus A, Piroddi N, Scellini B, et al. The familial hypertrophic cardiomyopathy-associated myosin mutation R403Q accelerates tension generation and relaxation of human cardiac myofibrils. *J Physiol* 2008;586:3639-44.
- 10.** Olivotto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail* 2012;5:535-46.
- 11.** Vaglio JC Jr, Ommen SR, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ. Clinical characteristics and outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy with latent obstruction. *Am Heart J* 2008;156:342-7.
- 12.** Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111:2033-41.
- 13.** Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2013;128:209-16.
- 14.** Nistri S, Olivotto I, Maron MS, et al. Beta blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:715-9.
- 15.** Sherrid MV, Shetty A, Winson G, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with  $\beta$ -blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013;6:694-702.
- 16.** Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivotto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012;33:1724-33.
- 17.** Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:470-6.
- 18.** Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e783-831.
- 19.** Maron BJ, Nishimura RA. Surgical septal myectomy versus alcohol septal ablation: assessing the status of the controversy in 2014. *Circulation* 2014;130:1617-24.
- 20.** Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.
- 21.** Iacovoni A, Spirito P, Simon C, et al. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:2080-7.
- 22.** Olivotto I, Ommen SR, Maron MS, Cecchi F, Maron BJ. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Will there ever be a randomized trial? *J Am Coll Cardiol* 2007;50:831-4.
- 23.** Schäfer U, Frerker C, Thielsen T, et al. Targeting systolic anterior motion and left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic obstructed cardiomyopathy with a MitraClip. *EuroIntervention* 2014 Aug 30 [Epub ahead of print].