

CAPITOLO

L'ECG nella cardiomiopatia ipertrofica

F. Cecchi, E. Servettini, B. Tomberli

*Università di Firenze, Centro di Riferimento Regionale per le Cardiomiopatie
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è la più frequente malattia del muscolo cardiaco geneticamente determinata.¹ Non viene considerata una malattia rara. La sua prevalenza è risultata circa il 2 per mille nei vari studi epidemiologici effettuati nella popolazione generale in diverse nazioni. Il criterio utilizzato per la diagnosi è uno spessore di parete ventricolare sinistra superiore a 15 mm in ecocardiografia (ECO).² Se si prova ad applicare questo tasso alla popolazione locale in Italia, è evidente che la maggior parte dei pazienti resta ancora da diagnosticare, verosimilmente per gli scarsi sintomi e lo scarso grado di limitazione funzionale presenti in un'ampia percentuale di soggetti affetti.

Nella pratica clinica l'uso combinato dell'ECG a dodici derivazioni e dell'ecocardiogramma è sufficiente per la diagnosi nella maggioranza dei casi. Peralto la risonanza magnetica cardiaca (RMN) può essere determinante nei casi dubbi, perché consente di misurare lo spessore parietale in zone del ventricolo sinistro (VS) non ben visualizzabili in ECO, come la parete laterale e l'apice.³ Dato che solitamente è presente una familiarità con trasmissione autosomica dominante, lo screening di altri membri della famiglia, mediante ECG ed ECO, nei quali si dimostri la presenza di CMI, o come accade più raramente, anche altre forme di cardiomiopatia, può facilitare la diagnosi.⁴

È dimostrato che nei programmi di screening per l'idoneità all'attività sportiva agonistica, come avviene in Italia, l'interpretazione dell'ECG standard a riposo permette di selezionare i soggetti con sospetta CMI da avviare all'esame ECO, e contribuisce a ridurre la morte improvvisa nei giovani atleti rispetto a paesi, come ad esempio gli Stati Uniti, ove questi programmi richiedono solo la visita medica.⁵⁻⁶

LA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

La CMI comprende forme diverse per trasmissione genetica, sede ed entità dell'ipertrofia ventricolare, causa e meccanismo patogenetico che determina lo sviluppo dell'ipertrofia. Ad esempio l'ipertrofia è spesso asimmetrica e diffusa, ma esistono numerosi pazienti che presentano solo forme localizzate, per lo più a livello del setto interventricolare, anteriore o posteriore, più raramente nella parete laterale o all'apice del VS.

La recente revisione della classificazione delle cardiomiopatie della Società Europea di Cardiologia costituisce un prezioso aiuto per il clinico, per facilitare la diagnosi delle diverse forme di cardiomiopatia e di CMI.⁷ In circa 2/3 dei pazienti con un quadro ecocardiografico diagnostico di CMI, possono essere identificate una o più mutazioni nei geni sarcomerici, che producono proteine contrattili del sarcomero che determinano ipertrofia dei cardiomiociti, come, ad esempio, β -miosina (MYH7), proteina C legante la miosina (MYBPC3), troponina T (TTN2) e I (TTNI) ed altre ancora.⁸ Queste mutazioni determinano ipertrofia dei cardiomiociti nella maggior parte dei soggetti e si esprimono con un aumento progressivo dello spessore parietale, che può comparire e quindi essere osservato in tutte le età, dalla nascita fino alla settima e ottava decade (Figg. da 1 a 4). In media l'ipertrofia miocardica compare nella seconda-quarta decade nei maschi e più tardivamente nelle femmine, verosimilmente per effetto degli ormoni maschili. Tuttavia esistono anche forme causate da mutazioni in geni che non producono proteine sarcomeriche, ad esempio per accumulo di glicogeno o di metaboliti a livello lisosomiale, oppure

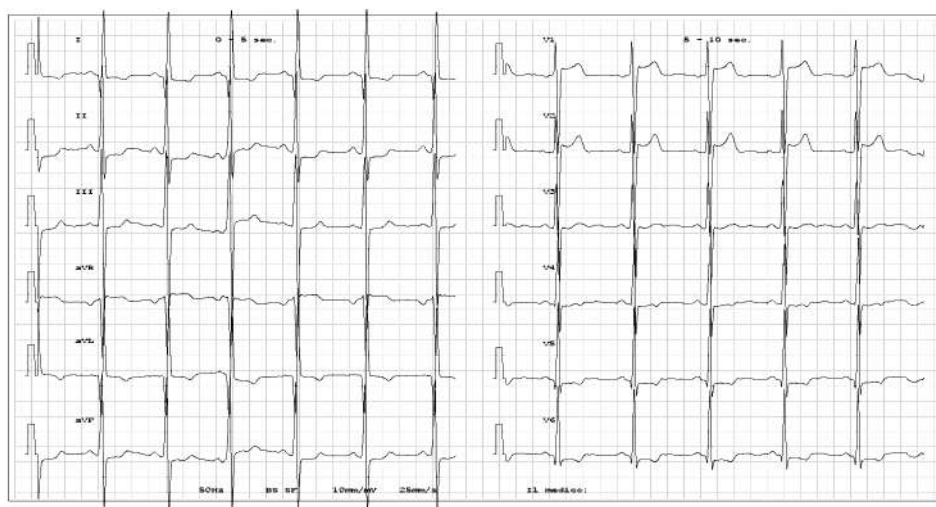


Figura 1 - A.B. femmina di anni 30, CMI non ostruttiva, familiare, da mutazione sarcomerica. Onda Q profonda in D1 e aVL, sopraslivellamento ST in V1-V2 e alterazioni dell'onda T.

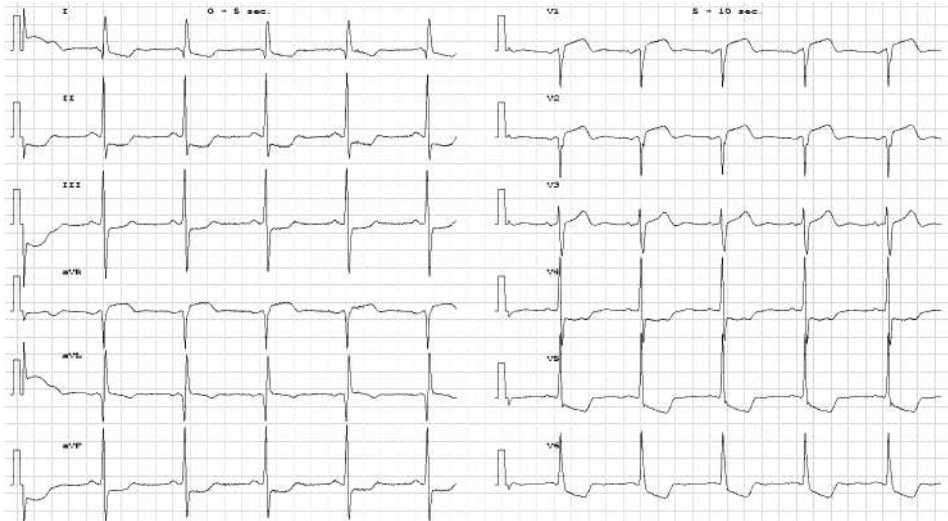


Figura 2 - B.F. femmina di anni 48. CMI non ostruttiva da mutazione sarcomerica. Onda Q profonda in aVL e V1-V2 con soprasslivellamento ST e profondo sottoslivellamento ST nelle derivazioni inferolaterali.

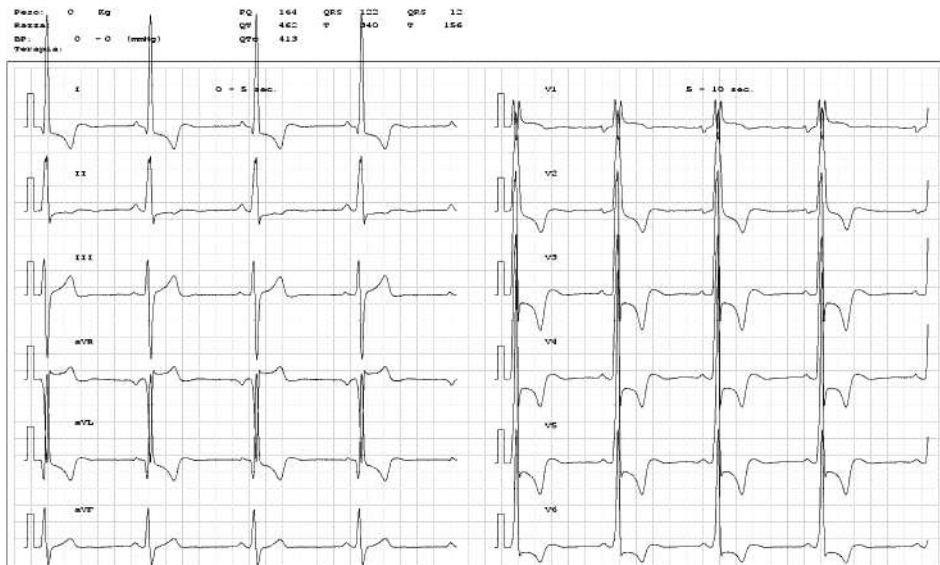


Figura 3 - T.E. maschio di anni 28. CMI non ostruttiva apicale da mutazione sarcomerica. Alte onde R ed alterazioni secondarie dell'onda T.

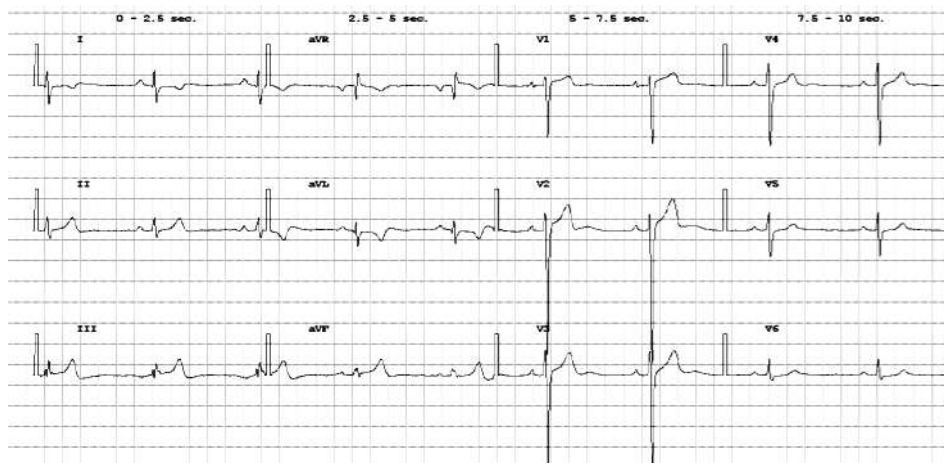


Figura 4 - B.N. maschio di anni 28. CMI non ostruttiva da mutazione sarcomerica. Onde S profonde in V1-V4 da IVS. Onda T invertita in aVL.

che entrano in gioco nei processi energetici cellulari, come le malattie mitocondriali, o in presenza di altre anomalie caratterizzate in sindromi specifiche, per lo più cardiofaciali (es. sindrome di Noonan).⁷ Queste diverse forme non sono facilmente distinguibili in ECO, ma possono presentare modificazioni specifiche dell'ECG, che orientano verso la loro diagnosi.⁹

La loro precisa identificazione è importante per la gestione clinica dei pazienti, per la valutazione del rischio di morte improvvisa o scompenso cardiaco e per decidere la strategia terapeutica. In particolare è fondamentale per la possibilità di iniziare una terapia specifica, come nelle malattie mitocondriali o nelle malattie da deficit enzimatico (es. malattia di Pompe e di Anderson-Fabry),¹⁰ in attesa che in futuro la ricerca offra anche la possibilità di una terapia genica.

IL RUOLO DELL'ECG

Il contributo dell'ECG nella diagnosi e gestione clinica dei pazienti con CMI è riportato nella tabella 1.

Nella CMI l'ECG può presentare alterazioni considerate tipiche, come onde Q profonde (Figg. 1 e 2), onde S profonde in V1-V3 o R alte in V4-V6 da ipertrofia ventricolare sinistra con alterazioni dell'onda T (Figg. 3 e 4).¹¹ Anche se non specifica, la presenza di onde T negative giganti può essere associata ad una localizzazione apicale dell'IVS (Fig. 5).¹²⁻¹³ In molti casi sono presenti solamente alterazioni del tratto ST, con sotto o soprasslivellamento (Fig. 6), o dell'onda T, che può essere difasica o invertita (Figg. 7 e 8).

| |
|---|
| DIAGNOSI Onde Q profonde, IVS, alterazioni ST ed onda T |
| DIAGNOSI DIFFERENZIALE Preeccitazione ventricolare |
| VALUTAZIONE DEL RISCHIO Blocco seno atriale o atrioventricolare Fibrillazione atriale Salve di TVNS Tachicardia ventricolare sostenuta Ischemia miocardica Ritardo di conduzione intraatriale (P>140 msec) Ritardo di conduzione intraventricolare (QRS>120 msec) |
| VALUTAZIONE DELLA TERAPIA |

Tabella 1 - Ruolo dell'ECG nella diagnosi e gestione clinica della CMI.

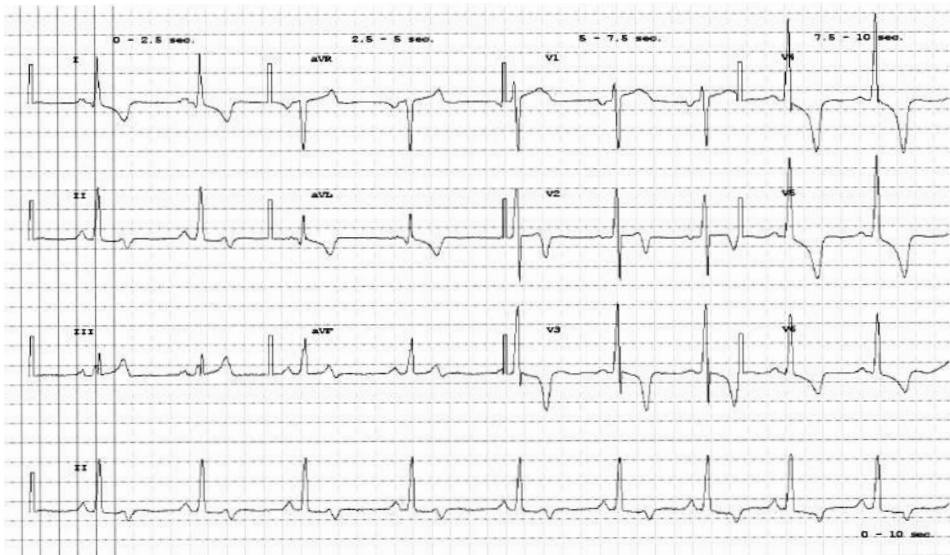


Figura 5 - C.C. maschio di anni 21. CMI ostruttiva da mutazione sarcomerica. Onde T giganti negative nelle derivazioni anterolaterali.

Tuttavia l'ECG può risultare nei limiti della norma in una percentuale non trascurabile dei pazienti con CMI, compresa fra 5 e 10% (Fig. 9).¹⁴ In circa la metà dei pazienti poi, le alterazioni sono atipiche ed aspecifiche (Figg. 10, 11), talvolta solo limitate ad un ritardo di conduzione intraventricolare o ad una assenza di onda R in V2 (Fig. 12). In questi casi occorre fare una accurata anamnesi familiare ed un esame clinico attento, ed in particolare un esame ecocardiografico, che permetta di definire gli spessori parietali nelle diverse zone del VS, incluso aree come il setto posteriore (Fig. 13), la parete laterale, l'apice.

Le modificazioni dell'ECG possono far pensare ad un infarto miocardico pregresso (Fig. 1). Se il paziente si presenta con dolore toracico, con o senza movimento enzimatico da necrosi miocardica, può essere sospettata una sindrome coronarica acuta o subacuta, e per questo può essere effettuata una coronarografia d'urgenza, che dimostra quasi sempre arterie coronarie prive di lesioni significative. Solo in un tempo successivo, un ecocardiogramma permette la diagnosi (Fig. 14).

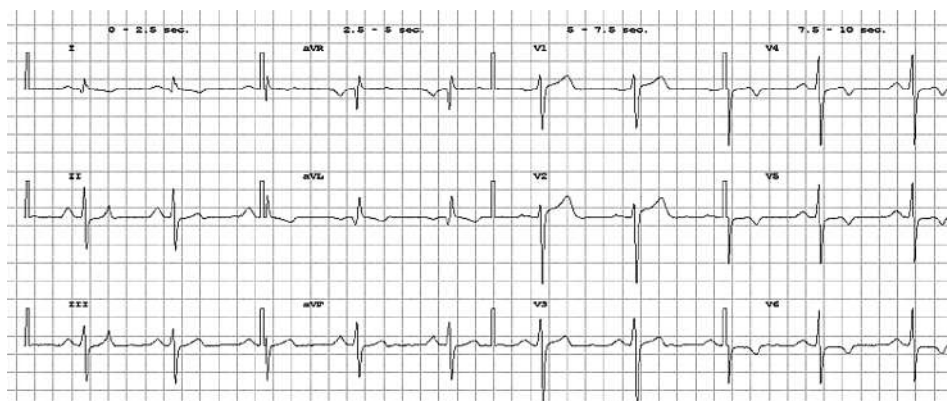


Figura 6 - A.P. maschio di anni 60. CMI non ostruttiva, da mutazione sarcomerica. Onda T invertita nelle derivazioni anterolaterali.

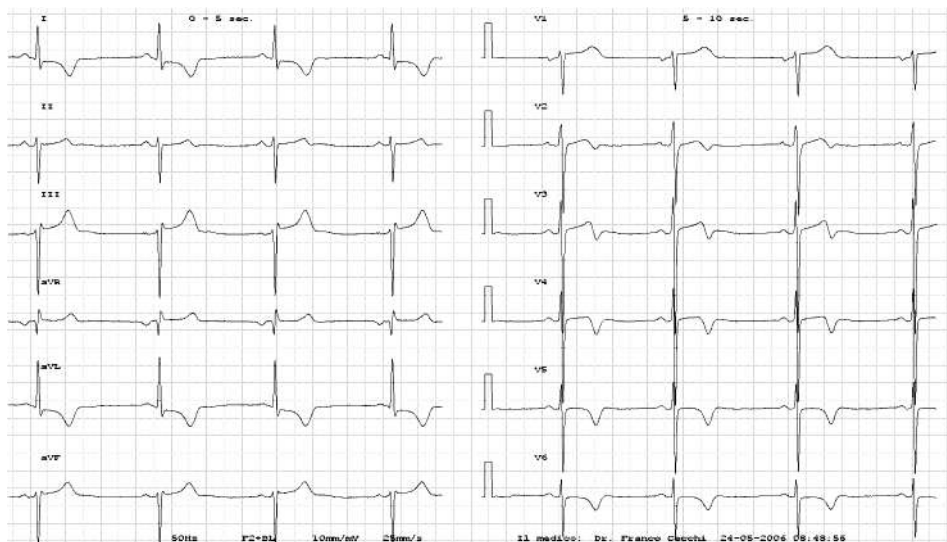


Figura 7 - C.C. maschio di anni 23. CMI ostruttiva da mutazione, sarcomerica. Onda T invertita nelle derivazioni anterolaterali.

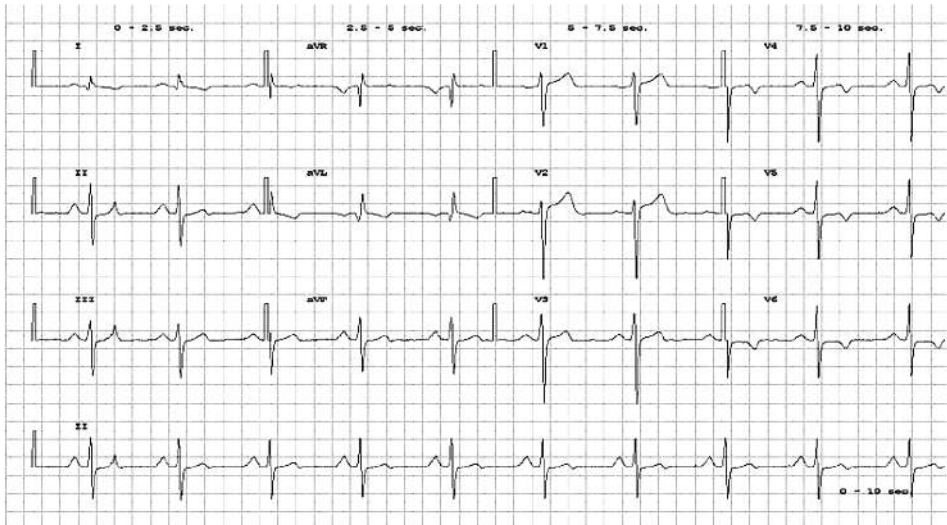


Figura 8 - A.P. maschio di anni 60. CMI non ostruttiva da mutazione sarcomerica. Onda T invertita nelle derivazioni anterolaterali.

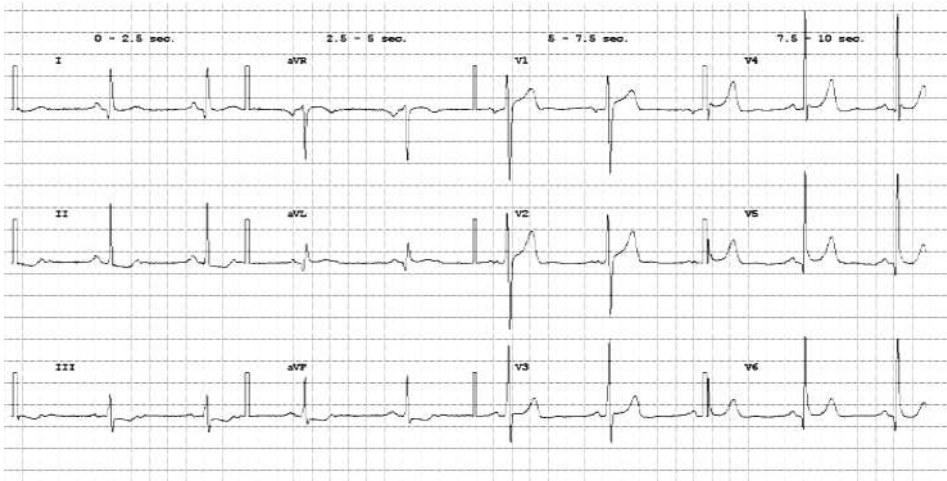


Figura 9 - D.A. maschio di anni 27. CMI non ostruttiva da mutazione sarcomerica. ECG nei limiti della norma.

Elettrocardiografia clinica deduttiva



Figura 10 - L.D. maschio di anni 18. CMI non ostruttiva da mutazione sarcomerica. Alterazioni aspecifiche dell'onda T.

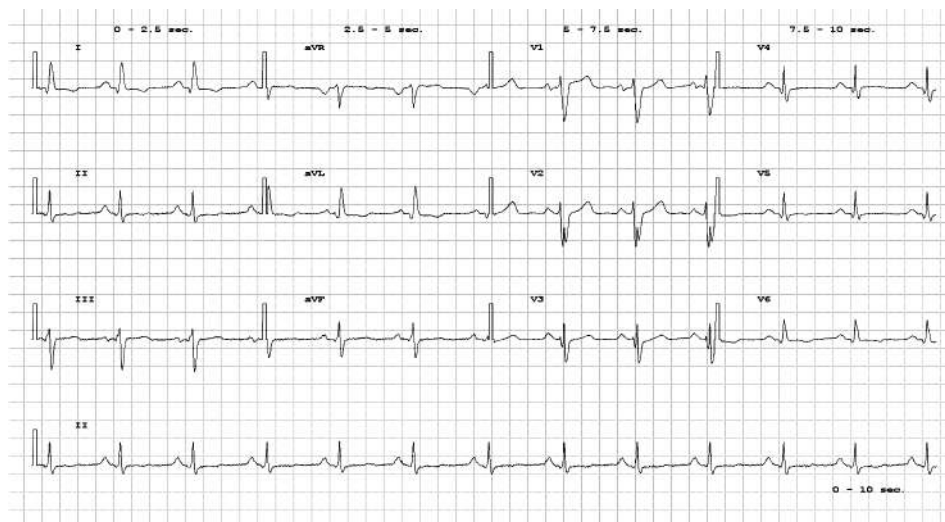


Figura 11 - V.F. Femmina di anni 21. CMI ostruttiva da mutazione sarcomerica. Alterazioni aspecifiche ST-T nelle derivazioni laterali. Da segnalare anche turbe di conduzione intraventricolare.



Figura 12 - M.E. femmina di anni 63. CMI non ostruttiva da mutazione sarcomerica. Onda R assente in V2.

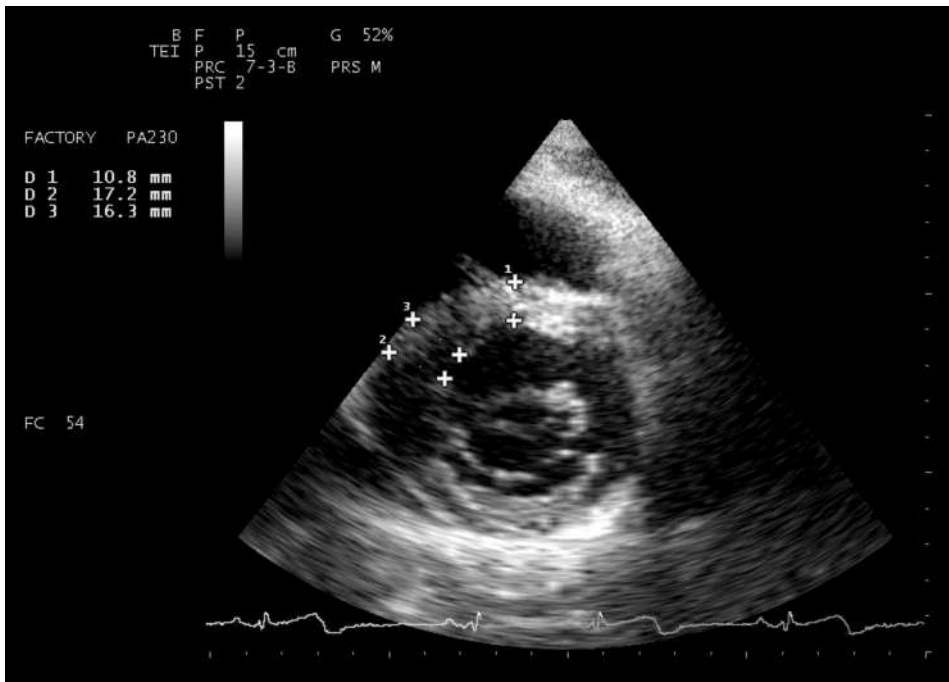


Figura 13 - B.M. maschio di anni 18. CMI non ostruttiva da mutazione sarcomerica con ipertrofia localizzata solo al setto posteriore.



Figura 14 - S.R. maschio di anni 38. CMI non ostruttiva da mutazione sarcomerica. ST sopraslavelato in V1-V3.

LE ARITMIE

Le aritmie costituiscono la più frequente complicanza della CMI. Battiti ectopici prematuri atriali o ventricolari, tachicardia, fibrillazione o flutter atriale (FA) parossistica e non, salve di tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS), o sostenuta (TVS) fino alla fibrillazione ventricolare (FV), possono essere riscontrati all'ECG standard a riposo, con ECG dinamico o nel corso di un test ergometrico, alla prima osservazione o nel decorso clinico. Il loro riconoscimento è determinante per impostare una terapia antiaritmica, o porre indicazione a procedure ablativo o all'impianto di pacemaker o ICD. La presenza di battiti ectopici nell'attività quotidiana, che scompaiono al test ergometrico, non è un criterio di esclusione di CMI nei pazienti con IVS lieve. Nel decorso clinico di pazienti con CMI possono essere osservati anche blocchi seno-atriali o atrioventricolari di vario grado, anche avanzato, sintomatici e no.

LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Anomalie anche marcate dell'ECG non si associano necessariamente a quadri di IVS severa ed in alcuni casi si possono riscontrare spessori miocardici appena superiori alla norma, in particolare nel sesso femminile. In questi casi

resta difficile fare una diagnosi di CMI. È possibile che l'IVS, che ha tempi di sviluppo progressivo relativamente lunghi, sia preceduta dalle alterazioni dell'ECG e solo durante il follow-up si osservino con l'ECO spessori miocardici aumentati tali da consentire la diagnosi di CMI. Un'alternativa è costituita dalla ricerca, a livello dell'apice ventricolare sinistro, di una ipertrabecolatura spiccata e di un ridotto spessore parietale, talvolta non facilmente evidenziabile in ECO, ma con RMN, tale da permettere la diagnosi di ventricolo sinistro non compatto.¹⁵⁻¹⁶ Questa è considerata una nuova forma di cardiomiopatia, che può portare ad aritmie, scompenso cardiaco e morte improvvisa, talvolta associata a gradi diversi di dilatazione del VS, o più raramente, a CMI.⁷⁻¹⁵⁻¹⁷

All'interno dei diversi sottogruppi delle cardiomiopatie,⁷ va sottolineato come la preecitazione ventricolare sia presente in elevata percentuale in presenza di cardiomiopatia ipertrofica da accumulo di glicogeno, in particolare nei pazienti con IVS anche di grado lieve, affetti da mutazioni genetiche che modificano un enzima, la AMP-proteinchinasi (PRKAG2).⁹ Pertanto in presenza di preecitazione ventricolare con IVS anche di grado lieve, può essere sospettata una CMI da accumulo di glicogeno.

L'accumulo di globotriaosilceramide (GL3) e di altri metaboliti, che si realizza in carenza di α -galattosidasi A per mutazioni o delezione del gene che la produce, provoca la malattia di Anderson Fabry, una malattia lisosomiale rara, a trasmissione genetica x-linked. In questa malattia multisistemica, in particolare nell'uomo dopo i 30 anni, si può osservare lo sviluppo di IVS, anche severa, spesso concentrica ed associata ad ipertrofia del ventricolo destro. Il fenotipo è indistinguibile in ECO da una forma di CMI sarcomerica. Raramente, in alcuni pazienti, anche in assenza di IVS, si può riscontrare una spiccata bradicardia sinusale, una insufficienza cronotropa e talvolta un intervallo PR breve, mentre in età avanzata può comparire un blocco atrioventricolare di diverso grado, anche completo.¹⁰⁻¹⁸⁻¹⁹

PROGNOSI

Esiste anche un ruolo prognostico dell'ECG nei pazienti con CMI. Recentemente è stato evidenziato che il sottogruppo di pazienti con CMI che presentano un ECG senza alterazioni significative, tale da essere considerato nei limiti della norma, ha un decorso clinico migliore rispetto al gruppo di pazienti con ECG anormale.¹⁴ Viceversa pazienti con ritardo di conduzione intraventricolare, con QRS > 120 msec, hanno una maggior mortalità cardiovascolare a 8 anni di follow-up (55% versus 7.1%).²⁰ Inoltre un quadro di IVS severa, definito con un punteggio basato sulla misurazione di diversi parametri, è associato ad un

decorso clinico sfavorevole.²¹ Turbe di conduzione intraatriale con tempo di conduzione dell'onda P superiore a 140 msec, unitamente al riscontro di dilatazione atriale sinistra, hanno un alto valore predittivo per fibrillazione atriale, che rappresenta la complicanza più frequente, associata ad un decorso sfavorevole, nei pazienti con CMI.²²

BIBLIOGRAFIA

1. Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997 Jul 12; 350(9071): 127-133.
2. Cecchi F, Yacoub MH, Olivotto I: Hypertrophic cardiomyopathy in the community: why we should care. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*.2005; 2: 324-325.
3. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M et al.: Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005 Aug 9th; 112(6): 855-861.
4. Nistri S, Olivotto I, Girolami F et al.: Looking for hypertrophic cardiomyopathy in the community: why is it important? *JCTR Vol 2 Num 4 Dec 2009*.
5. Corrado D, Basso C, Pavei A et al.: Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *Jama* 2006 Oct 4th; 296(13): 1593-1601.
6. Corrado D, Basso C, Schiavon M et al.: Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998 Aug 6th; 339(6): 364-369.
7. Elliott P, Andersson B, Arbustivi E et al.: Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008 Jan; 29(2): 270-6. Epub 2007 Oct 4th.
8. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ et al.: Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008 Jun; 83(6): 630-638.
9. Arad M, Maron BJ, Gorham JM et al.: Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005 Jan 27; 352(4): 362-372.
10. Pieruzzi F, Pieroni M, Cimenti C et al.: Area cardiologia-advisory board plan multidisciplinare "Diagnosi e follow-up malattia di Fabry". *G Ital Cardiol (Rome)* 2010 Jul-Aug; 11(7-8): 566-572.
11. Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB et al.: Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1180-1186.
12. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S et al.: Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979 Sep; 44(3): 401-411.
13. Webb JG, Sasson Z, Rakowski H et al.: Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical follow-up and diagnostic correlates. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 83.
14. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA et al.: Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *JACC* 2009; 54(3).
15. Finsterer J: Left ventricular non-compaction and its cardiac and neurologic implications. *Heart Fail Rev* 2010; 15: 589-603.
16. Baldi M, Sgalambro A, Nistri S et al.: Clinical and genetic features of left ventricular noncompaction: a continuum in cardiomyopathy. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010 May; 11(5): 377-385.
17. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG et al.: Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2005 Jan; 26(2): 187-192.
18. Weidemann F, Niemann M, Warnock DG et al.: The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist. *Ann Rev Med* 2010 Nov 17th.
19. O'Mahony C, Elliott P: Anderson-Fabry disease and the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 2010 Jan-Feb; 52(4): 326-335.
20. Bongioanni S, Bianchi F, Migliardi A et al.: Relation of QRS duration to mortality in a community-based cohort with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007 Aug 1st; 100(3): 503-506.
21. Ostman-Smith I, Wisten A, Nylander E et al.: Electrocardiographic amplitudes: a new risk factor for sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010 Feb; 31(4): 439-449.
22. Cecchi F, Monterecci A, Olivotto I et al.: Risk for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by signal-averaged P-wave duration. *Heart* 1997; 78: 44-49.