

**Dottorato di ricerca in Fisiopatologia dell'Insufficienza Cardiaca
Coordinatore Prof. Angelo Branzi**

**IL "RITARDO EVITABILE" NELLA DIAGNOSI DI SINDROME
AORTICA ACUTA: ANALISI DEI DETERMINANTI CLINICI E
POSSIBILI RIPERCUSSIONI SULL'OUTCOME.**

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

**Presentata dal Dott.
CARLA LOFIEGO**

**Relatore Chiar.mo Prof.
ANGELO BRANZI**

Anno Accademico 2005-2006

INDICE

INTRODUZIONE.....	2
SCOPO DELLO STUDIO.....	4
MATERIALI E METODI.....	5
Pazienti.....	5
Definizione dei pattern ECG.....	6
Altre definizioni cliniche.....	7
Analisi della tempistica.....	7
Analisi dei dati.....	8
RISULTATI.....	9
Pazienti.....	9
Tecniche di imaging.....	11
Outcome.....	12
Caratteristiche elettrocardiografiche.....	12
Confronto fra pazienti con e senza ECG SCA-like.....	14
ECG SCA-like e mortalità intraospedaliera.....	16
Analisi della tempistica.....	18
DISCUSSIONE.....	27
CONCLUSIONI.....	33
ICONOGRAFIA.....	35
BIBLIOGRAFIA.....	45

INTRODUZIONE

La dissezione aortica acuta rappresenta una emergenza cardiologica e cardiocirurgica che richiede una diagnosi rapida ed accurata e un trattamento tempestivo (1-6). Si tratta di una patologia relativamente poco frequente, con una incidenza di approssimativamente 2,9 casi per 100.000 abitanti per anno (7) ma dalle conseguenze cliniche catastrofiche.

La mortalità in fase acuta è difatti stimata intorno all'1% per ora quando non trattata (7), ma con percentuali di sopravvivenza significativamente migliorate dalla precoce somministrazione di un adeguato trattamento medico e/o chirurgico. Ne deriva che una diagnosi tempestiva rappresenta un elemento fondamentale nella gestione clinica dei pazienti affetti da sindrome aortica acuta. D' altra parte nonostante il progresso nelle tecniche diagnostiche di imaging, la diagnosi rimane problematica e difficile a causa dell'ampio spettro di presentazione clinica della malattia (8-12). La capacità infatti di simulare sia clinicamente che strumentalmente varie affezioni, giustifica alla dissezione aortica l'appellativo di "grande simulatrice".

I segni e i sintomi della malattia sono eterogenei e coinvolgono spesso numerosi organi e apparati. La dissezione aortica può simulare o provocare come complicanza le più svariate condizioni morbose dall'infarto miocardico acuto all'ictus, alla colica renale, all'addome acuto, all'ischemia acuta degli arti, al tamponamento cardiaco, all'edema polmonare acuto. La difficoltà di diagnosi è ben nota e anche in un centro di riferimento come la Mayo Clinic (Rochester, USA) in un lavoro di 10 anni fa (13), ben il 30 % dei casi veniva diagnosticato solo ad un esame autoptico. Nei dati più recenti dell'International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) (1) i rilievi clinici considerati tipici risultano essere davvero poco frequenti. Il dolore toracico dorsale è

presente solo nel 36% dei pazienti e il dolore migrante solo nel 17% dei casi. Nel 9 % dei casi il quadro di esordio è quello di una sincope, talvolta non associata al dolore toracico. Il soffio da insufficienza aortica è presente solo in un terzo dei casi e l'ipotasfigmia di un polso periferico è presente in meno del 20 % dei pazienti (1). L'elettrocardiogramma (ECG) non è di ausilio, anzi talvolta può avere un effetto confondente simulando una sindrome coronarica acuta (14-18). Non è eccezionale infatti il rilievo di alterazioni della ripolarizzazione ventricolare "di tipo ischemico acuto" o addirittura i segni di infarto miocardico acuto con sopralivellamento del tratto ST. Il risvolto clinico di tale similitudine è rilevante, in quanto la precoce somministrazione di farmaci antitrombotici e l'angioplastica coronarica- in accordo con le correnti linee guida per le sindromi coronariche acute- può determinare effetti catastrofici nelle sindromi aortiche acute dilazionando la chirurgia e favorendo la rottura della parte aortica e complicanze emorragiche fatali (19-23). Sebbene i dati dell'IRAD indicano la presenza di alterazioni elettrocardiografiche in grado di simulare la cardiopatia ischemica acuta in circa il 25% dei pazienti (1), poco è noto riguardo l'esatta frequenza dei pattern STEMI-like e NSTEMI-like, i possibili substrati sottostanti e la rilevanza clinica dei differenti pattern ECG.

SCOPO DELLO STUDIO

Questo studio ha avuto due obiettivi:

- il primo è stato quello di valutare in una larga serie di 233 pazienti con sindromi aortica acuta la frequenza e le caratteristiche dei pattern ECG alla presentazione clinica ed indagare e i possibili substrati fisiopatologici e il loro significato clinico e prognostico.
- Il secondo obiettivo è stato quello di valutare in un sottogruppo di 148 pazienti il percorso clinico e i tempi di diagnosi per esaminare il ritardo diagnostico e terapeutico ed esplorare i possibili determinanti clinici implicati.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Il presente studio si fonda su una casistica di pazienti consecutivi ammessi nell'Istituto di Cardiologia e Dipartimento di Cardiocirurgia dell'Ospedale S.Orsola dell'Università di Bologna tra il gennaio 1990 e Dicembre 2006. Tale ospedale rappresenta un centro di riferimento di III livello per l'area metropolitana per le patologie aortiche, cui afferiscono pertanto tutti i pazienti provenienti dai centri limitrofi. Sono stati analizzati tutti i pazienti con una diagnosi finale di sindrome aortica acuta (dissezione aortica o ematoma intramurale). Ai fini analitici sia la dissezione aortica acuta che l'ematoma intramurale acuto sono stati raggruppati in accordo alla classificazione di Stanford in tipo A e tipo B. Sono stati analizzati i dati clinici e anamnestici, l'ECG alla presentazione, le metodiche diagnostiche eseguite, i dati relativi agli interventi cardiocirurgici qualora eseguiti e la mortalità intraospedaliera. Tutti i dati sono stati disponibili in un totale di 233 casi.

In particolare è stata effettuata una dettagliata revisione dell'ECG alla presentazione, dei rilievi dell'ecografia transesofagea e transtoracica del paziente, degli esami TC e RMN. In particolare il primo ECG dopo l'inizio dei sintomi è stato analizzato "in cieco" da tre cardiologi in accordo ai criteri diagnostici standard per identificare aritmie, anomalie della conduzione atrio-ventricolare, emblocchi e blocchi di branca, pattern di infarto miocardico e anomalie della ripolarizzazione ventricolare (eventuali differenze sono state chiarite da discussioni di gruppo). Le registrazioni ecocardiografiche sono state esaminate "in cieco" da tre ecocardiografisti che hanno valutato i dettagli anatomici della dissezione ed identificato il coinvolgimento degli osti coronarici tramite una valutazione dei rapporti dinamici e spaziali tra il flap

intimale e gli osti. Le scansioni TC e RM sono state esaminate da due radiologi per la definizione dei dettagli anatomici. In un sottogruppo di 83 pazienti sono stati disponibili i dati relativi al dosaggio della troponina I all'ammissione in ospedale e poi eseguito in accordo ai protocolli standard usati nei dipartimenti di Pronto Soccorso e nelle Terapie intensive (prelievi ematici eseguiti alla presentazione e dopo 8 ore o fino alla corretta diagnosi di sindrome aortica acuta).

Definizione dei pattern ECG

Sono stati identificati, e caratterizzati, i pazienti che presentavano un aspetto a "sindrome coronarica acuta" (SCA), suddivisi a loro volta nei pattern STEMI-like (con sopralivellamento del tratto ST) o NSTEMI-like (senza sopralivellamento del tratto ST).

In accordo alle correnti linee guida (28-33) un ECG è stato definito:

- STEMI-like in caso di sopralivellamento del tratto ST ≥ 0.2 mV nelle derivazioni V1-V3 e ≥ 0.1 mV nelle altre derivazioni in almeno due derivazioni contigue;
- NSTEMI-like in caso di sottolivellamento del tratto ST ≥ 0.1 mV o inversione delle onde T ≥ 0.2 mV in almeno due derivazioni contigue. Il sottolivellamento del tratto ST minore di 0.1 mV o l'inversione delle onde T minore di 0.2 mV sono stati classificati come alterazioni della ripolarizzazione non specifiche.

Onde Q patologiche, blocchi ed emiblocchi e bassi potenziali sono stati definiti secondo i criteri standard. Ipertrofia ventricolare sinistra è stata definita in base al criterio di Sokolow-Lyon (34). Le alterazioni della ripolarizzazione a sede laterale (derivazioni V5-V6 e D1-aVL) sono state considerate come alterazioni da sovraccarico in presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e un segmento ST

discendente sovra-convesso con onde T negative e asimmetriche nelle due branche (35).

Altre definizioni cliniche

Lo shock è stato definito come ipotensione sostenuta (PA sistolica < 90 mmHg per almeno 30 minuti) associata a segni clinici di ipoperfusione periferica/cerebrale (36).

Il tamponamento cardiaco è stato definito come la coesistenza di due dei seguenti segni: distensione venosa giugulare, polso paradossale di almeno 10 mmHg, frequenza cardiaca >100 bpm e PA sistolica <100 mmHg (37). Il versamento pleurico è stato valutato alla radiografia del torace o alla TC toracica. Il versamento pericardico è stato diagnosticato all'ecocardiografia transtoracica o transesofagea, alla TC o RM.

Analisi della tempistica

Per un sottogruppo di 148 pazienti è stato possibile esaminare i dati relativi alla tempistica: l'orario di insorgenza della sintomatologia, di arrivo in un primo ospedale, di trasferimento presso il nostro centro, i tempi del sospetto diagnostico e della conferma diagnostica.

In particolare abbiamo analizzato:

- il tempo intercorrente tra l'insorgenza dei sintomi e l'arrivo in un primo ospedale (tempo pre-ospedaliero);
- il tempo intercorrente tra l'arrivo in un primo ospedale e la conferma diagnostica di sindrome aortica acuta (ritardo diagnostico intra-ospedaliero);
- il tempo intercorrente tra la diagnosi di certezza e l'intervento chirurgico qualora eseguito (ritardo terapeutico).

Analisi dei dati

Le analisi descrittive sono espresse come media \pm una deviazione standard, come mediana (range interquartili) per distribuzioni asimmetriche o come numeri (percentuali).

In virtù delle differenze in termini di prognosi e di strategie terapeutiche tra i due sottotipi Stanford, il tipo A e B sono stati spesso considerati separatamente. Il confronto fra gruppi di pazienti è stato eseguito con il test t Student per dati non appaiati o con il Mann-Whitney U test a seconda dei casi. Il Chi-quadrato è stato eseguito per dati nominali. Un valore di p minore di 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

L'analisi multivariata di regressione logistica è stata effettuata per identificare predittori indipendenti di mortalità intraospedaliera inserendo nel modello multivariato le variabili che raggiungevano la significatività statistica ($p < 0,05$) nell'analisi univariata.

RISULTATI

Pazienti

Sono stati analizzati 233 pazienti affetti da sindrome aortica acuta, dei quali 164 (70%) di tipo A. L'ematoma intramurale acuto è stato diagnosticato in 28 pazienti (12%), dei quali 19 (19/164, 12%) di tipo A e 9 (9/69, 13%) di tipo B.

Le caratteristiche cliniche e anamnestiche dei pazienti sono illustrate nella Tabella 1. Si trattava nella maggior parte dei casi di maschi (67% dei casi) con un'età media di 61 ± 13 anni con un'età lievemente più elevata nei pazienti con sindrome aortica acuta tipo A. Una storia di ipertensione era presente nel 66% dei casi.

I reperti considerati tipici della dissezione aortica acuta sono risultati estremamente poco frequenti. Il dolore migrante e l'anisofigmia erano presenti rispettivamente nel 21% e nel 24% dei casi. Il dolore dorsale era presente nel 39% della popolazione totale. Il dolore associato a sincope e dolore +shock erano presenti rispettivamente nel 9 e 12% dei casi.

La sindrome di Marfan era più frequente nel tipo B che nel tipo A (10% vs 3%, $p=0,02$). Il dolore toracico anteriore è risultato più frequente nel tipo A (79% vs 46%, $p<0,001$), mentre il dolore toracico posteriore era prevalente nel tipo B (30% vs 61%; $p<0,001$). Pazienti con sindrome aortica acuta tipo A mostravano più frequentemente un quadro complicato da ipotensione (17% vs 4%, $p=0,009$), shock (19% vs 4%, $p=0,003$), sincope (16% vs 0 casi, $p<0,001$), versamento pericardico e tamponamento cardiaco (rispettivamente 41% vs 17%, $p=0,001$ e 19% vs 0 casi, $p<0,001$) e insufficienza aortica severa o moderato-severa (35% vs 1%, $p<0,001$). Pazienti con sindrome aortica acuta tipo B presentavano più spesso valori di pressione arteriosa sistolica superiori a 160 mmHg (59% vs 24%, $p<0,001$) e più frequentemente

versamento pleurico (40% vs 11%, p<0,001).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti

	Totali (n=233)	Tipo A (n=164)	Tipo B (n=69)	p (tipo A vs tipo B)
Età, media ± SD	61 ± 13	63 ± 12	59 ± 14	0.035
Genere M, n (%)	156 (67)	105 (64)	51 (74)	0.143
Ematoma intramurale, n (%)	28 (12)	19 (12)	9 (13)	0.755
Storia di ipertensione, n (%)	155 (66)	105 (70)	50 (72)	0.213
Terapia antiipertensiva, n (%)	137 (59)	93 (57)	44 (64)	0.317
Sindrome di Marfan, n (%)	12 (5)	5 (3)	7 (10)	0.02
Valvola aortica bicuspidica, n (%)	4 (2)	2 (1)	2 (3)	0.368
Coartazione aortica, n (%)	1 (0.4)	0	1 (1)	0.122
Gravidanza, n (%)	1 (0.4)	1 (1)	0	0.516
Diabete, n (%)	2 (1)	0	2 (3)	0.03
CHD, n (%)	12 (5)	6 (4)	6 (9)	0.112
FA, n (%)	13 (5)	9 (5)	4 (6)	0.925
Pregresso ictus, n (%)	8 (3)	7 (4)	1 (1)	0.281
Aneurisma aorta toracica noto, n (%)	9 (4)	7 (4)	2 (3)	0.620
Precedente chirurgia dell'aorta ascendente e/o della valvola aortica, n (%)	14 (6)	8 (5)	6 (9)	0.263
PAs, media ± SD, mmHg	138 ± 39	127 ± 36	167 ± 34	< 0.001
PAs >160 mmHg, n (%)	80 (34)	39 (24)	41 (59)	< 0.001
PAs ≤ 90 mmHg, n (%)	31 (13)	28 (17)	3 (4)	0.009
Dolore toracico anteriore, n (%)	161 (69)	129 (79)	32 (46)	< 0.001
Dolore toracico dorsale, n (%)	92 (39)	50 (30)	42 (61)	< 0.001
Dolore addominale, n (%)	67 (29)	42 (26)	25 (36)	0.102
Dolore migrante, n (%)	48 (21)	28 (17)	20 (29)	0.04
Dolore in altre sedi, n (%)	21 (9)	15 (9)	6 (9)	0.913
Dispnea, n (%)	24 (10)	19 (12)	5 (7)	0.320

Sincope, n (%)	27 (11)	27 (16)	0	<0.001
Paraplegia, n (%)	5 (2)	2 (1)	3 (4)	0.132
Dolore+sincope, n (%)	21 (9)	21 (13)		
Dolore+shock, n (%)	28 (12)	26 (16)	2 (3)	
Dolore+paraplegia, n (%)	5 (2)	2 (1)	3 (4)	
Shock entro le prime 12 h, n (%)	35 (15)	32 (19)	3 (4)	0.003
Tamponamento cardiaco, n (%)	31 (13)	31 (19)	0	<0.001
Versamento pericardico, n (%)	90 (39)	77 (47)	13 (19)	<0.001
Versamento pleurico, n (%)	46 (20)	18 (11)	28 (41)	<0.001
Versamento periaortico, n (%)	39 (17)	15 (9)	24 (35)	<0.001
Insufficienza aortica $\geq 3+$, n (%)	59 (25)	57 (35)	2 (3)	<0.001

CHD: malattia coronarica. FA: fibrillazione atriale. PAs: pressione arteriosa sistolica.

Tecniche di imaging

Le frequenza di utilizzo delle varie metodiche diagnostiche è mostrata in Tabella 2.

Gli esami più frequentemente utilizzati per la diagnosi sono stati l'ecocardiografia transesofagea e la TC toracica.

Tabella 2. Utilizzo delle metodiche diagnostiche.

	Totali (n=233)	Tipo A (n=164)	Tipo B (n=69)	p (tipo A vs tipo B)
ETT, n (%)	170 (73)	118 (72)	52 (75)	N.A.
ETE, n (%)	177 (76)	134 (82)	43 (62)	N.A.
TC, n (%)	160 (69)	105 (64)	55 (80)	N.A.
RM, n (%)	44 (19)	10 (6)	34 (49)	N.A.
Angiografia, n (%)	73 (31)	43 (26)	30 (43)	N.A.

ETT: ecocardiogramma transtoracico. ETE: ecocardiogramma transesofageo. TC: tomografia computerizzata. RM: risonanza magnetica.. N.A.: non applicabile.

Outcome

L'intervento chirurgico è stato eseguito in 126 pazienti con sindrome aortica acuta tipo A (126/164, 77%) con una mortalità intra-ospedaliera pari al 21% (n=26). Nei restanti pazienti con tipo A (n=38) non sottoposti a intervento chirurgico a causa dell'età avanzata, delle comorbidità, rifiuto da parte del paziente o morte prima dell'arrivo in sala operatoria per l'intervento programmato, la mortalità intraospedaliera è risultata 61% (n=23). Nei pazienti con sindrome aortica acuta tipo B l'intervento chirurgico o il trattamento con endoprotesi è stato effettuato in 18 (26%) pazienti a causa di segni di rottura imminente della parete aortica o di segni di malperfusione d'organo. La mortalità intraospedaliera è stata del 17% (n=3) tra i pazienti con tipo B sottoposti a trattamento chirurgico/endoprotesi, mentre nei restanti 51 pazienti è stata pari al 12% (n=6).

Caratteristiche elettrocardiografiche

I dati elettrocardiografici della popolazione totale e secondo il tipo Stanford sono illustrati in Tabella 3. In totale, il 27% (62/233) dei pazienti presentavano un ECG SCA-like. La grande maggioranza dei profili SCA-like di entrambi i tipi Stanford aveva caratteristiche NSTEMI-like (tipo A: 83%, 35/42; tipo B: 85%, 17/20; totale: 84%, 52/62) (Fig.1 e 2). La maggioranza (61%, 32/52) dei tracciati NSTEMI-like erano caratterizzati da onde T negative.

Il pattern STEMI-like era presente in 10 pazienti (10/62, 16%), dei quali 3 avevano una dissezione di tipo B.

Tabella 3. Caratteristiche ECG dei pazienti alla presentazione

	Popolazione totale (n=233)	Tipo A (n=164)	Tipo B (n=69)	p
ECG normale, n (%)	44 (19)	31 (19)	13 (19)	1
Ritmo sinusale, n (%)	214 (92)	149 (91)	65 (94)	0.554
FA, n (%)	13 (5)	9 (5)	4 (6)	1
Altri ritmi, n (%)	6 (2)	6 (4)	0 (0)	0.248
IVsn, n (%)	72 (31)	47 (29)	25 (36)	0.324
BBdx, n (%)	13 (5)	11 (7)	2 (3)	0.399
BBSn, n (%)	5 (2)	4 (2)	0 (0)	0.450
Emiblocco anteriore sinistro, n (%)	21 (9)	14 (8)	7 (10)	0.888
Bassi voltaggi, n (%)	10 (4)	9 (5)	1 (1)	0.301
Onde Q patologiche, n (%)	12 (5)	8 (5)	4 (6)	1
Alterazioni ST-T non specifiche, n (%)	145 (62)	96 (59)	49 (71)	0.07
<u>PROFILO SCA-like</u>	62 (27)	42 (26)	20 (29)	0.711
STEMI, n (%)	10 (4)	7 (4)	3 (4)	0.978
NSTEMI	52 (22)	35 (21)	17 (25)	0.581
- ↓ ST, n (%)	5 (2)	2 (1)	3 (4)	0.132
- ↓ ST + anomalie onda T, n (%)	17 (7)	11 (7)	6 (9)	0.594
- Inversione onda T ≥ 2mm in 2 o più derivazioni contigue, n (%)	30 (13)	22 (13)	8 (12)	0.705

FA: fibrillazione atriale. IVsn: ipertrofia ventricolare sinistra. BBdx: blocco di branca destra. BBSn: blocco di branca sinistra. SCA: sindrome coronarica acuta. STEMI: sindrome coronarica acuta con sopralivellamento del tratto ST. NSTEMI: sindrome coronarica acuta senza sopralivellamento del tratto ST.

N.B.: uno stesso paziente può avere più di una alterazione ECG.

Confronto fra pazienti con e senza ECG SCA-like

I dati clinici, morfologici e funzionali dei pazienti con e senza un ECG SCA-like sono mostrati in Tabella 4.

Nel tipo A i pazienti con ECG SCA-like presentavano più frequentemente un coinvolgimento degli osti coronarici (Fig. 3, 4 e 5) e un rigurgito aortico emodinamicamente significativo (moderato-severo o severo).

Nel tipo B i pazienti con ECG SCA-like erano significativamente più anziani, mostravano valori pressori significativamente più elevati alla presentazione clinica e presentavano più frequentemente un versamento pleurico rispetto ai pazienti tipo B senza ECG SCA-like.

Nel sottogruppo dei pazienti per i quali erano disponibili i risultati del dosaggio della troponina, la positività di questo test era più frequente nei pazienti con ECG SCA-like (indipendentemente dal tipo Stanford).

Di nota il fatto che 8 pazienti con ECG SCA-like (6 tipo A e 2 tipo B) sono stati sottoposti a terapia trombolitica (n=2) o trattamento antitrombotico con inibitori delle glicoproteine IIb-IIIa (n=6). Ulteriori 4 pazienti (3 tipo A e 1 tipo B) che mostravano alterazioni della ripolarizzazione ma che non soddisfacevano i criteri ECG SCA-like come definiti nelle correnti linee guida, hanno ricevuto anch'essi un trattamento antitrombotico.

Tabella 4. Confronto fra pazienti con e senza ECG SCA-like

	Tipo A		Tipo B		p
	SCA-like (n=42)	Non SCA- like (n=122)	SCA-like (n=20)	Non SCA- like (n=49)	
Età, media ± SD	61 ± 12	63 ± 13	65 ± 11	57 ± 15	0.021
Genere, n (%)	29 (69)	77 (63)	14 (70)	36 (73)	0.770
Ematoma intramurale, n (%)	4 (9)	15 (12)	2 (9)	7 (14)	0.632
Storia di ipertensione, n (%)	26 (63)	79 (65)	14 (67)	36 (73)	0.770
CHD, n (%)	1 (2)	5 (4)	3 (14)	3 (6)	0.235
PAs, media ± SD, mmHg	131 ± 33	144 ± 40	184 ± 32	167 ± 35	0.06
PAs >160 mmHg, n (%)	8 (19)	30 (25)	16 (76)	26 (53)	0.038
PAs ≤ 90 mmHg, n (%)	7 (17)	21 (17)	2 (9)	1 (2)	0.141
Versamento pericardico, n (%)	18 (43)	59 (48)	5 (25)	8 (16)	0.403
Versamento pleurico, n (%)	5 (12)	13 (11)	14 (67)	15 (31)	0.003
Versamento periaortico, n (%)	3 (7)	12 (10)	6 (28)	18 (37)	0.594
Insufficienza aortica ≥ 3+, n (%)	21 (51)	36 (30)	2 (9)	0 (0)	0.025
Shock, n (%)	11 (27)	21 (17)	2 (9)	1 (2)	0.141
Coinvolgimento osti coronarici, n (%)	9 (22)	6 (5)	0 (0)	0 (0)	0.001
Positività troponina, n/N (%)	11/25 (44)	5/39 (13)	5/9 (55)	0/10 (0)	0.034

CHD: malattia coronarica. PAs: pressione arteriosa sistolica.

ECG SCA-like e mortalità intraospedaliera

La Tabella 5 mostra i risultati dell'analisi univariata e multivariata dei fattori di rischio (ECG SCA-like e altri) per la mortalità intraospedaliera tra i pazienti con sindrome aortica acuta tipo A. Insieme al mancato intervento chirurgico, l'età e la dispnea alla presentazione, l'ECG SCA-like è risultato essere un predittore indipendente di mortalità intraospedaliera (OR 2.51, 95% CI 1.07-5.92; $p=0,035$).

Analizzando separatamente il contributo prognostico dei differenti profili ECG STEMI-like e NSTEMI-like in un'ulteriore analisi univariata, entrambi non raggiungevano la significatività statistica (NSTEMI-like OR 1.90, 95% CI 0.87-4.17; $p=0,109$; STEMI-like OR 2.47, 95% CI 0.59-10.29, $p=0,215$).

La somministrazione inappropriata della terapia antitrombotica e trombolitica non raggiungeva la significatività statistica all'analisi univariata (verosimilmente per lo scarso numero di casi).

Nei pazienti con sindrome aortica acuta tipo B la presenza di un ECG SCA-like non raggiungeva la significatività statistica all'analisi univariata (OR 1.26, 95% CI 0.28-5.64; $p=0,758$). L'unica variabile che in questi pazienti si è dimostrata significativamente correlata al decesso nell'analisi univariata è stata il dolore migrante (OR 6.57, IC 1.45-29.73, $p=0,015$).

Tabella 5. Analisi univariata e multivariata dei predittori di mortalità intraospedaliera tra i pazienti con sindrome aortica acuta tipo A.

	Univariata		Multivariata	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Età (ogni incrementale 10 anni)	1.65 (1.21–2.27)	0.002	1.46 (1.03 – 2.07)	0.035
Genere maschile	0.66 (0.33–1.31)	0.232		
Storia di ipertensione	1.23 (0.61–2.50)	0.563		
PAs ≤ 90mmHg	1.67 (0.72–3.89)	0.235		
PAs ≥ 160mmHg	1.24 (0.57–2.67)	0.590		
Dolore addominale	1.66 (0.79–3.48)	0.180		
Dolore migrante	0.93 (0.38–2.27)	0.868		
Sintomi neurologici	1.65 (0.83–3.28)	0.157		
Dispnea alla presentazione	3.02 (1.14–7.99)	0.026	3.10 (1.06 – 9.07)	0.039
Sincope	3.14 (1.35–7.32)	0.008	2.40 (0.89 – 6.46)	0.084
ECG SCA-like	2.20 (1.06–4.59)	0.035	2.51 (1.07 – 5.92)	0.035
Tamponamento cardiaco	3.23 (1.44–7.24)	0.004		
Shock	2.54 (1.15–5.64)	0.022		
Versamento pericardico	2.45 (1.21–4.96)	0.013		
Versamento pleurico	3.41 (1.21–4.96)	0.015		
Versamento periaortico	0.61 (0.16–2.30)	0.466		
Insufficienza aortica ≥ 3+	1.24 (0.62–2.50)	0.545		
No intervento chirurgico	5.56 (2.56–12.50)	<0.001	4.76 (2.04 – 11.11)	<0.001
Tempo tra insorgenza sintomi e diagnosi finale (ogni incrementale h)	1.00 (0.99–1.00)	0.975		
Ematoma intramurale	0.84 (0.33–2.15)	0.720		
Terapia trombolitica/antitrombotica	2.43 (0.47–12.50)	0.287		

Analisi della tempistica

Tempo pre-ospedaliero

Il tempo mediano intercorrente tra l'insorgenza dei sintomi e l'arrivo in un primo ospedale è risultato pari a 76 minuti. La distribuzione di tali tempi è mostrata nella Figura 6.

La quasi totalità dei pazienti si è recata in ospedale entro le prime 4 ore dall'insorgenza dei sintomi. In particolare il 41% dei pazienti (60/148) arriva in ospedale entro la prima ora, il 24% (36/148) entro la seconda ora e il 18% entro 2-4 h dall'inizio della sintomatologia.

Tempo di diagnosi intra-ospedaliero

Il tempo mediano intercorrente tra l'arrivo in un primo ospedale e la conferma diagnostica è risultato pari a 181 minuti per la popolazione totale, 180 minuti per la sindrome aortica acuta tipo A e 196 minuti per il tipo B. La distribuzione di tali tempi è mostrata nella Figura 7.

Esaminando i tempi di diagnosi in base all'anno di ricovero, si osserva un trend non significativo nella riduzione del tempo diagnostico nel corso del periodo storico esaminato (Fig. 8).

Le tabelle 6, 7 e 8 mostrano le caratteristiche dei pazienti con tempi di diagnosi inferiori o superiori alla mediana. La sindrome di Marfan risulta un elemento associato a una diagnosi più precoce ($p=0,037$) nella popolazione totale, mentre non sembrano esserci elementi caratterizzanti una diagnosi più tardiva nella popolazione totale così come nei due sottotipi Stanford A e B.

Tabella 6. Confronto fra le caratteristiche cliniche di pazienti con sindrome aortica acuta con tempo di diagnosi superiore o inferiore alla mediana

	Intervallo ospedale- diagnosi \leq 181 min	Intervallo ospedale- diagnosi $>$ 181 min	p
Numero pazienti	74	74	
Età	62 \pm 14	63 \pm 13	0,684
Genere M, n (%)	45 (61)	52 (70)	0,299
Dissezione tipo A, n (%)	56 (76)	53 (72)	0,709
IMH, n (%)	9 (12)	10 (14)	1,000
Ipertensione arteriosa, n (%)	49 (66)	49 (66)	1,000
Terapia antiipertensiva, n (%)	46 (62)	45 (61)	1,000
Sindrome di Marfan, n (%)	6 (8)	0	0,037
PA max (mmHg)	135 \pm 44	150 \pm 42	0,042
PA \leq 90 mmHg, n (%)	16 (22)	11(15)	0,395
PA $>$ 160mmHg, n (%)	19 (26)	32 (43)	0,038
Dolore toracico anteriore, n (%)	51 (69)	53 (72)	0,857
Dolore toracico posteriore, n (%)	34 (46)	28 (38)	0,405
Dolore addominale, n (%)	23 (31)	26 (35)	0,727
Dolore migrante, n (%)	12 (16)	7 (9)	0,326
Dispnea, n (%)	7 (9)	10 (14)	0,606
Sincope, n (%)	8 (11)	12 (16)	0,471
Shock entro le prime 12 h, n (%)	17 (23)	14 (19)	0,686
Dolore+sincope, n (%)	7 (9)	9 (12)	0,791
Dolore+shock, n (%)	14 (19)	10 (14)	0,503
Anisofigmia, n (%)	24 (32)	23 (31)	1,000
Tamponamento cardiaco, n (%)	14 (19)	10 (14)	0,503
Versamento pericardico, n (%)	26 (35)	27 (36)	1,000
Versamento pleurico, n (%)	11 (15)	21 (28)	0,072
Insufficienza aortica \geq 3+, n (%)	28 (38)	36 (49)	0,245
Criteri ECG SCA-like, n (%)	22 (30)	22 (30)	1,000
Positività troponina, n/N (%)	4/28 (14)	8/39 (21)	0,739
Decesso intraospedaliero, n (%)	17 (23%)	17 (23%)	1,000

Tabella 7. Confronto fra le caratteristiche cliniche di pazienti con sindrome aortica acuta tipo A con tempo di diagnosi superiore o inferiore alla mediana

	Intervallo ospedale- diagnosi ≤ 180 min	Intervallo ospedale- diagnosi > 180 min	p
Numero pazienti	56	53	
Età	64±13	63±13	0,664
Genere M, n (%)	30 (54)	37 (70)	0,122
IMH, n (%)	6 (11)	8 (15)	0,692
Ipertensione arteriosa, n (%)	37 (66)	35 (66)	1,000
Terapia antiipertensiva, n (%)	34 (61)	33 (62)	1,000
Sindrome di Marfan, n (%)	2 (4)	0	0,500
PA max (mmHg)	125±41	136±38	0,119
PA ≤ 90 mmHg, n (%)	15 (27)	10 (19)	0,450
PA > 160mmHg, n (%)	10 (18)	16 (30)	0,199
Dolore toracico anteriore, n (%)	44 (79)	42 (79)	1,000
Dolore toracico posteriore, n (%)	20 (36)	16 (30)	0,682
Dolore addominale, n (%)	17 (30)	18 (34)	0,843
Dolore migrante, n (%)	8 (14)	5 (9)	0,627
Dispnea, n (%)	6 (11)	8 (15)	0,692
Sincope, n (%)	8 (14)	12 (23)	0,379
Shock entro le prime 12 h, n (%)	16 (29)	13 (25)	0,794
Dolore+sincope, n (%)	7 (13)	9 (17)	0,697
Dolore+shock, n (%)	13 (23)	10 (19)	0,748
Anisosfigmia, n (%)	17 (30)	16 (30)	1,000
Tamponamento cardiaco, n (%)	14 (25)	10 (19)	0,589
Versamento pericardico, n (%)	22 (39)	24 (45)	0,660
Versamento pleurico, n (%)	4 (7)	8 (15)	0,308
Insufficienza aortica ≥ 3+, n (%)	27 (48)	32 (60)	0,280
Criteri ECG SCA-like, n (%)	16 (29)	15 (28)	1,000
Positività troponina, n/N (%)	4/23 (17)	6/31(19)	0,865
Decesso intraospedaliero, n (%)	14 (25)	15 (28)	0,863

Tabella 8. Confronto fra le caratteristiche cliniche di pazienti con sindrome aortica acuta tipo B con tempo di diagnosi superiore o inferiore alla mediana

	Intervallo ospedale- diagnosi ≤ 196 min	Intervallo ospedale- diagnosi > 196 min	p
Numero pazienti	20	19	
Età	58±16	63±14	0,307
Genere M, n (%)	16 (80)	14 (74)	0,930
IMH, n (%)	4 (20)	1 (5)	0,370
Ipertensione arteriosa, n (%)	14 (70)	12 (63)	0,910
Terapia antiipertensiva, n (%)	14 (70)	10 (53)	0,432
Sindrome di Marfan, n (%)	4 (20)	0	0,126
PA max (mmHg)	169±36	184±34	0,190
PA ≤ 90 mmHg, n (%)	1 (5)	1 (5)	0,491
PA > 160mmHg, n (%)	11 (55)	14 (74)	0,378
Dolore toracico anteriore, n (%)	9 (45)	9 (47)	0,863
Dolore toracico posteriore, n (%)	14 (70)	12 (63)	0,910
Dolore addominale, n (%)	7 (35)	7 (37)	0,831
Dolore migrante, n (%)	4 (20)	2 (11)	0,707
Dispnea, n (%)	1 (5)	2 (11)	0,963
Sincope, n (%)	-	-	
Shock entro le prime 12 h, n (%)	1 (5)	1 (5)	0,491
Dolore+shock, n (%)	1 (5)	0	
Anisosfigmia, n (%)	7 (35)	7 (37)	0,831
Tamponamento cardiaco, n (%)	-	-	
Versamento pericardico, n (%)	5 (25)	2 (11)	0,447
Versamento pleurico, n (%)	9 (45)	11 (58)	0,628
Insufficienza aortica ≥ 3+, n (%)	2 (10)	3 (16)	0,951
Criteri ECG SCA-like, n (%)	7 (35)	6 (32)	0,910
Positività troponina, n/N	0/7	2/6	0,374
Decesso intraospedaliero, n (%)	3 (15)	2 (11)	0,951

Nel tentativo di individuare le caratteristiche cliniche di pazienti con diagnosi molto tardiva, abbiamo confrontato i rilievi clinici, morfologici e funzionali di pazienti con tempi diagnostici superiori o inferiori al 75 percentile (Tabella 9 e 10). Tale valore è risultato essere pari a 12 ore e 15 minuti per la popolazione totale e 11 h per i pazienti con sindrome aortica acuta tipo A. Questo significa che il 25% della popolazione totale o con tipo A riceve una diagnosi corretta solo dopo 12h e 15 min o 11 h rispettivamente. Sia nella popolazione totale che nei pazienti con sindrome aortica acuta tipo A, l'ipotensione severa è risultata essere associata a tempi di diagnosi più precoce ($p=0,037$ e $0,051$ rispettivamente), mentre nel sottogruppo di pazienti in cui era disponibile il dosaggio della troponina la positività del dosaggio era più frequentemente associata a una diagnosi più tardiva ($p=0,019$ e $0,052$ rispettivamente).

Tabella 9 . Confronto fra le caratteristiche cliniche di pazienti con sindrome aortica acuta con tempo di diagnosi superiore o inferiore al 75 percentile

	Intervallo ospedale- diagnosi \leq 735 min (12h e 15 min)	Intervallo ospedale- diagnosi $>$ 735 min (12h e 15 min)	p
Numero pazienti	111	37	
Età	64 \pm 13	59 \pm 13	0,035
Genere M, n (%)	69 (62)	28 (76)	0,194
Dissezione tipo A, n (%)	83 (75)	26 (70)	0,747
IMH, n (%)	17 (15)	2 (5)	0,202
Ipertensione arteriosa, n (%)	71 (64)	27 (73)	0,422
Terapia antiipertensiva, n (%)	68 (61)	23 (62)	1,000
Sindrome di Marfan, n (%)	6 (5)	0	0,336
PA max (mmHg)	137 \pm 45	159 \pm 35	0,008
PA \leq 90 mmHg, n (%)	25 (23)	2 (5)	0,037
PA $>$ 160mmHg, n (%)	34 (31)	17 (46)	0,134
Dolore toracico anteriore, n (%)	78 (70)	26 (70)	1,000
Dolore toracico posteriore, n (%)	48 (43)	14 (38)	0,700
Dolore addominale, n (%)	38 (34)	11 (30)	0,762
Dolore migrante, n (%)	14 (13)	5 (14)	1,000
Dispnea, n (%)	10 (9)	7 (19)	0,180
Sincope, n (%)	17 (15)	3 (8)	0,405
Shock entro le prime 12 h, n (%)	27 (24)	4 (11)	0,129
Dolore+sincope, n (%)	13 (12)	3 (8)	0,760
Dolore+shock, n (%)	20 (18)	4 (11)	0,440
Anisosfigmia, n (%)	37 (33)	10 (27)	0,610
Tamponamento cardiaco, n (%)	21 (19)	3 (8)	0,198
Versamento pericardico, n (%)	41 (37)	12 (27)	0,767
Versamento pleurico, n (%)	18 (16)	14 (38)	0,011
Insufficienza aortica \geq 3+, n (%)	48 (43)	16 (43)	1,000
Criteri ECG SCA-like, n (%)	31 (28)	13 (35)	0,533
Positività troponina, n/N (%)	5/49 (10)	7/18 (39)	0,019
Decesso intraospedaliero, n (%)	28 (25)	6 (16)	0,367

Tabella 10 . Differenze nella presentazione clinica di 109 pazienti con sindrome aortica acuta tipo A con tempi di diagnosi inferiori e superiori al 75 percentile.

	Intervallo ospedale- diagnosi ≤ 660 min (11 h)	Intervallo ospedale- diagnosi > 660 min (11 h)	p
Numero pazienti	82	27	
Età	65±13	59±13	0,040
Genere M, n (%)	47 (57)	20 (74)	0,186
IMH, n (%)	11 (13)	3 (11)	0,983
Ipertensione arteriosa, n (%)	53 (65)	19 (70)	0,755
Terapia antiipertensiva, n (%)	50 (61)	17 (63)	0,965
Sindrome di Marfan, n (%)	2 (2)	0	
PA max (mmHg)	125±41	147±31	0,012
PA ≤ 90 mmHg, n (%)	23 (28)	2 (7)	0,051
PA > 160mmHg, n (%)	17 (21)	9 (33)	0,284
Dolore toracico anteriore, n (%)	65 (79)	21 (78)	0,915
Dolore toracico posteriore, n (%)	29 (35)	7 (26)	0,504
Dolore addominale, n (%)	27 (33)	8 (30)	0,936
Dolore migrante, n (%)	10 (12)	3 (11)	0,848
Dispnea, n (%)	8 (10)	6 (22)	0,178
Sincope, n (%)	17 (21)	3 (11)	0,405
Shock entro le prime 12 h, n (%)	25 (30)	4 (15)	0,178
Dolore+sincope, n (%)	13 (16)	3 (11)	0,771
Dolore+shock, n (%)	19 (23)	4 (15)	0,515
Anisosfigmia, n (%)	26 (32)	7 (26)	0,745
Tamponamento cardiaco, n (%)	21 (26)	3 (11)	0,190
Versamento pericardico, n (%)	34 (41)	12 (44)	0,962
Versamento pleurico, n (%)	7 (9)	5 (19)	0,279
Insufficienza aortica ≥ 3+, n (%)	44 (54)	15 (56)	0,959
Criteri ECG SCA-like, n (%)	22 (27)	9 (33)	0,686
Positività troponina, n/N (%)	4/38 (11)	6/16 (38)	0,052
Decesso intraospedaliero, n (%)	23 (28)	6 (22)	0,731

Confronto fra centro terziario e ospedali periferici

In 129 pazienti è stato possibile stabilire esattamente il percorso diagnostico-terapeutico effettuato dai pazienti:

- 70 pazienti sono stati ricoverati presso l'Ospedale S.Orsola e in particolare 30 sono stati trasferiti dal Pronto Soccorso (P.S.) alla Terapia Intensiva Cardiologica, 14 pazienti dal Pronto Soccorso alla Terapia Intensiva Cardiochirurgica e 26 pazienti hanno presentato altri percorsi interni all'ospedale generalmente con un transito in reparti di Medicina d'Urgenza o Medicina Interna.
- 59 pazienti sono stati trasferiti presso il S.Orsola dopo che la diagnosi di sindrome aortica acuta è stata effettuata in ospedali periferici e in particolare 24 di loro sono stati trasferiti presso la Terapia Intensiva Cardiologica e 35 presso la Terapia Intensiva Cardiochirurgia.

I tempi mediani di diagnosi non sono risultati differenti fra il S.Orsola e gli ospedali periferici (rispettivamente 180 minuti e 190 minuti, $p=0,582$).

Esaminando i tempi intercorsi tra la conferma diagnostica e l'intervento chirurgico qualora eseguito per pazienti affetti da sindrome aortica acuta tipo A, è risultato che:

- tra i pazienti ricoverati all'interno del S.Orsola ($n=55$) sono stati operati 45 pazienti con un tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'intervento chirurgico pari a 3 h e 9 minuti.
- Tra i pazienti trasferiti al S.Orsola da ospedali periferici ($n=43$) sono stati operati 38 pazienti con un tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'intervento chirurgico pari a 3 h e 45 minuti. Tale differenza non è risultata statisticamente significativa nel confronto fra gruppi ($p=0,172$).

Esaminando i dati relativi a pazienti ricoverati presso il S.Orsola, è risultato che:

- i pazienti con percorso P.S.- Terapia Intensiva Cardiologica (n=17) hanno presentato un tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'intervento chirurgico pari a 3 h;
- i pazienti con percorso P.S.- Terapia Intensiva Cardiochirurgia (n=11) hanno presentato un tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'intervento chirurgico pari a 2 h e 40 minuti (p= 0,410 per il confronto con pazienti con percorso P.S.- Terapia Intensiva Cardiologica). Di nota, la quasi totalità dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva Cardiochirurgia (10/11, 91%) è stata sottoposta a due metodiche diagnostiche, un esame TC eseguito presso il P.S. e un esame ecocardiografico transesogafeo eseguito in Terapia Intensiva Cardiochirurgica in 9 casi e solo in un caso direttamente in sala operatoria.

DISCUSSIONE

I risultati del presente studio indicano che fino a un quarto dei pazienti con sindrome aortica acuta possono avere un ECG che simula una sindrome coronarica acuta e che può potenzialmente condurre a una diagnosi incorretta e a un trattamento inadeguato. Tali alterazioni si manifestano non solo nella classica dissezione aortica ma anche nell'ematoma intramurale, e nel tipo B così come nel tipo A.

Rilevanza e frequenza del pattern ECG SCA-like

Le sindromi aortiche acute possono mimare le sindromi coronariche acute a cause di somiglianze sia nella presentazione clinica che nelle caratteristiche elettrocardiografiche (14-18).

La frequenza delle alterazioni elettrocardiografiche SCA-like pari al 27% nella popolazione oggetto di questo studio è in accordo con i dati della letteratura. Un unico studio dedicato all'analisi dei rilievi ECG registrati entro 6 ore dall'esordio di una dissezione aortica acuta in un gruppo più piccolo di pazienti ha mostrato una frequenza di alterazioni acute del tratto ST-T pari al 40% (24). Sebbene non sia ancora disponibile nell'ambito del registro IRAD uno studio dedicato all'analisi dettagliata e sistematica delle alterazioni elettrocardiografiche, i dati riportati finora mostrano alterazioni che simulano una cardiopatia ischemica acuta in circa il 25% dei pazienti (1-6). In letteratura esistono vari report di casi clinici sulla coesistenza di dissezione aortica e un quadro ecg STEMI-like (14-18), mentre una minore attenzione è stata posta alle alterazioni NSTEMI-like, che risultano tuttavia molto più frequenti (24). Nel presente studio le alterazioni NSTEMI-like risultavano essere 6 volte più frequenti delle alterazioni STEMI-like.

In termini pratici, tale similitudine clinica ed elettrocardiografica può avere conseguenze cliniche devastanti in un'era in cui le correnti linee guida propongono un atteggiamento terapeutico medico e interventistico aggressivo sia per le sindromi coronariche acute STEMI che NSTEMI.

Possibili substrati fisiopatologici dei pattern SCA-like delle sindrome aortiche acute

Le alterazioni SCA-like all'ECG di presentazione di una sindrome aortica acuta risultano essere associate ad un quadro più complicato in ogni sottotipo Stanford. In particolare i pazienti con sindrome aortica acuta tipo A ed ecg SCA-like risultano essere caratterizzati più frequentemente da coinvolgimento degli osti coronarici e rigurgito aortico di entità emodinamicamente significativa. D'altra parte, i pazienti con sindrome aortica acuta tipo B con ecg SCA-like tendono ad essere più anziani e più frequentemente manifestano severa ipertensione e versamento pleurico.

Un unico studio in letteratura ha analizzato i valori di troponina miocardica in pazienti con dissezione aortica acuta tipo A, mostrando valori aumentati in circa il 10-23% dei casi (a seconda della definizione laboratoristica) (38). Esaminando il seppur limitato gruppo di pazienti nel nostro studio in cui erano disponibili i dati sulla troponina, è risultato che in circa la metà dei pazienti con ecg SCA-like la troponina risultava negativa. Sebbene nessun tipo di conclusione definitiva possa essere tratta dato il numero esiguo di pazienti in cui correlare il dato elettrocardiografico ed enzimatico, le alterazioni SCA-like sembrano non essere invariabilmente la conseguenza di ischemia miocardica acuta al tempo della patologia aortica. Possibili spiegazioni alternative includono: alterazioni della ripolarizzazione pre-esistenti dovute a un precedente evento ischemico o coronaropatia cronica, alterazioni della

ripolarizzazione da sovraccarico o anomalie di ST-T dovute a versamento pericardico acuto.

Nei casi in cui le alterazioni SCA-like siano determinate da vera ischemia miocardica, vari meccanismi tra loro coesistenti possono essere implicati: coinvolgimento degli osti coronarici o per dissezione dell'ostio coronarico o per accollamento del flap sull'ostio coronarico in diastole con ostruzione dinamica del flusso; ipertensione severa con sovraccarico acuto di pressione; ischemia miocardica generalizzata dovuta a tamponamento cardiaco o altre cause di ipotensione/shock. Una coronaropatia sottostante potrebbe chiaramente amplificare gli effetti di ognuno di tali meccanismi. Mentre l'interessamento degli osti coronarici, il tamponamento cardiaco e l'insufficienza aortica acuta sono meccanismi esclusivi della sindrome aortica acuta tipo A, gli altri meccanismo proposti potrebbero essere implicati in entrambi i tipi Stanford.

Significato prognostico delle alterazioni SCA-like

Il presente studio ha documentato il significato prognostico delle alterazioni ecg SCA-like nei pazienti con sindrome aortica acuta tipo A in termini di mortalità intraospedaliera, insieme con il mancato intervento chirurgico, l'età più avanzata e lo scompenso cardiaco acuto alla presentazione. Diversi studi hanno valutato i fattori prognostici negativi nelle sindromi aortiche acute tipo A e B (3-5,39-43). In letteratura gli unici dati a noi noti sulla rilevanza clinica e prognostica delle alterazioni ECG SCA-like provengono dall'IRAD, in cui la mortalità intraospedaliera e la frequenza dell'intervento chirurgico in pazienti di tipo A (1) sono risultati simili a quelli rilevati nel presente studio. In particolare uno studio tratto dall'IRAD sulla mortalità intraospedaliera di pazienti con dissezione aortica acuta tipo A ha documentato il

significato prognostico di un ampio spettro di alterazioni ecg (onde Q patologiche, deviazioni del segmento ST, inversione dell'onda T, blocco di branca sinistra, o ipertrofia ventricolare sinistra) (39). Inoltre, un recente studio tratto dall'IRAD su uno score predittivo di mortalità chirurgica intraospedaliera di pazienti con dissezione aortica acuta tipo A ha proposto uno score che includeva alterazioni ECG a tipo ischemica miocardia/infarto (40).

I risultati del presente studio sono potenzialmente di grande rilevanza clinica in varie fasi del processo diagnostico di pazienti con sospetta sindrome aortica acuta. In primo luogo, di fronte a un paziente con quadro clinico compatibile con sindrome aortica acuta, il medico dovrebbe essere consapevole che la presenza di alterazioni ECG SCA-like (sia STEMi che NSTEMI) non escludono la diagnosi di sindrome aortica acuta, incluso il tipo B di Stanford. In secondo luogo, nei casi in cui una sindrome aortica acuta è diagnosticata, la presenza di un pattern ecg SCA-like risulta associato ad un quadro clinico più complicato e risulta un fattore prognostico negativo a breve termine in pazienti con sindrome aortica acuta tipo A.

Analisi dei tempi di diagnosi

La prima fase del processo diagnostico della sindrome aortica acuta è il sospetto clinico. Infatti, rispetto all'altissimo numero di soggetti che afferiscono nei reparti di Pronto Soccorso con un dolore toracico, non è pensabile, in termini di gestione delle risorse e di rapporti tra costi e benefici, sottoporre ognuno di essi ad esami diagnostici costosi e complessi. In questo senso possono essere di ausilio del medico alcuni sintomi e segni che rappresentano delle "stigmati" specifiche della dissezione aortica e che dovrebbero quindi guidare il sospetto diagnostico.

I risultati del presente studio confermano i dati IRAD (1) che i reperti considerati tipici della dissezione aortica acuta sono in realtà estremamente poco frequenti, essendo presenti in meno di un quarto dei pazienti. Il dolore migrante e l'anisofigmia erano presenti rispettivamente nel 21% e nel 24% dei casi, in linea con i dati dell'IRAD che mostrano rispettivamente una frequenza del 28% e del 15%. Il dolore dorsale era presente nel 39% della popolazione totale. Il dolore associato a sincope e dolore +shock erano presenti rispettivamente nel 9 e 12% dei casi.

La caratterizzazione dei pazienti in base al tempo di diagnosi non ha mostrato significative differenze cliniche in pazienti che ricevono una diagnosi più tardiva (superiore alla mediana o al 75 percentile dei tempi di diagnosi). La sindrome di Marfan è risultata associata a una diagnosi più precoce, risultato del precoce sospetto clinico di una patologia aortica in pazienti con aspetto marfanoide. L'ipotensione severa ($PA_s \leq 90\text{mmHg}$) è risultata associata a una diagnosi più precoce, verosimilmente dovuta a un precoce ricorso alle metodiche di imaging data la drammaticità del quadro clinico. Nel sottogruppo di pazienti in cui era disponibile il dosaggio della troponina, la positività della troponina è risultata associata a una diagnosi più tardiva. E' noto come la troponina possa aumentare in svariate condizioni cliniche diverse dalla cardiopatia ischemica (44). I risultati del presente studio, per quanto in un numero molto limitato di pazienti, sottolineano la necessità di non "adagiarsi" su una diagnosi finale di cardiopatia ischemica in base alla positività della troponina ma ricercare ed escludere altre patologie potenzialmente coinvolte.

Limiti dello studio

La popolazione descritta nel presente studio non può essere considerata rappresentativa dell'intera popolazione di pazienti affetti da sindrome aortica acuta. Vi

è infatti alla base una bias di selezione legato alla mancata inclusione di quei pazienti che muoiono prima dell'arrivo in ospedale o prima di una definizione diagnostica di sindrome aortica acuta e le cui caratteristiche possono essere anche molto differenti dai pazienti esaminati.

Il presente studio retrospettivo è basato sui dati relativi a un singolo centro (sebbene sia un centro di riferimento per gli ospedali circostanti e pertanto comprensivo di tutti i casi di sindrome aortica acuta dell'area metropolitana) e i risultati ottenuti andrebbero confermati in studi multicentrici o un registro internazionale che, coinvolgendo più centri ospedalieri e includendo un numero maggiore di pazienti, risultano più rappresentativi della popolazione di pazienti con sindrome aortica acuta. Tali studi potrebbero valutare meglio le cause sottostanti delle alterazioni ecg SCA-like, considerare separatamente il significato prognostico dei pattern STEMI e NSTEMI-like e indagare in un numero maggiore di pazienti il dosaggio dei livelli di troponina I.

CONCLUSIONI

Il presente studio conferma le problematiche di natura diagnostica delle sindromi aortiche acute.

In circa un quarto dei pazienti la diagnosi di sindrome aortica acuta avviene solo dopo dodici ore dall'arrivo in ospedale. Ad eccezione dell'ipotensione severa e dello shock che impone di "fare presto", non vi sono differenze cliniche significative tra i pazienti che ricevono una diagnosi più precoce e quelli che ricevono una diagnosi più tardiva, il che implica che il sospetto clinico da parte del medico è la fase fondamentale del processo diagnostico. D'altra parte i reperti clinici considerati tipici della dissezione aortica acuta e pertanto cardine del sospetto diagnostico, come il dolore migrante e l'ipoafigmia di un polso periferico, sono in realtà poco frequenti.

La positività della troponina è risultata associata a tempi di diagnosi maggiori verosimilmente dovuti a una diagnosi iniziale di cardiopatia ischemica alla base del ritardo diagnostico.

Le alterazioni ECG "sindrome coronarica acuta (SCA)-like" risultano piuttosto comuni coinvolgendo circa un terzo dei pazienti affetti da sindrome aortica acuta alla presentazione clinica e più frequentemente con un pattern NSTEMI-like. Tali alterazioni si manifestano non solo nella classica dissezione aortica ma anche nell'ematoma intramurale, e nel tipo B così come nel tipo A. Tali alterazioni ECG possono condurre a terapie antitrombotiche aggressive e potenzialmente catastrofiche. Tali pattern ECG possono derivare da substrati differenti, variabili da vera ischemia miocardica, alterazioni della ripolarizzazione da sovraccarico, anomalie di ST-T dovute a versamento pericardico acuto o alterazioni della ripolarizzazione pre-esistenti dovute a un precedente evento ischemico o coronaropatia cronica. Nei casi in cui le alterazioni ECG derivino da vera ischemia miocardica, i meccanismi implicati

possono essere diversi: coinvolgimento degli osti coronarici o per dissezione dell'ostio coronarico o per accollamento del flap sull'ostio coronarico in diastole con ostruzione dinamica del flusso, ipertensione severa con sovraccarico acuto di pressione, ischemia miocardica generalizzata dovuta a tamponamento cardiaco o altre cause di ipotensione/shock. Le alterazioni ecg SCA-like sono risultate associate a un quadro clinico più complicato di sindrome aortica acuta. In particolare i pazienti con sindrome aortica acuta tipo A ed ecg SCA-like risultano essere caratterizzati più frequentemente da coinvolgimento degli osti coronarici e rigurgito aortico di entità emodinamicamente significativa. D'altra parte, i pazienti con sindrome aortica acuta tipo B con ecg SCA-like tendono ad essere più anziani e più frequentemente manifestano severa ipertensione e versamento pleurico. Nei pazienti con sindrome aortica acuta tipo A di Stanford le alterazioni ECG SCA-like sono risultate associate a una mortalità intra-ospedaliera più alta. Ciò è potenzialmente di grande rilevanza clinica in quanto non solo la presenza di alterazioni ECG SCA-like (sia STEMi che NSTEMI) non esclude la diagnosi di sindrome aortica acuta, incluso il tipo B di Stanford, ma nei casi in cui una sindrome aortica acuta è diagnosticata, la presenza di un pattern ecg SCA-like risulta associato ad un quadro clinico più complicato e risulta un fattore prognostico negativo a breve termine in pazienti con sindrome aortica acuta tipo A.

ICONOGRAFIA

Fig. 1.

Distribuzione dei pattern STEMI-like e NSTEMI-like in pazienti affetti da sindrome aortica acuta tipo A.

Fig.2.

Distribuzione dei pattern STEMI-like e NSTEMI-like in pazienti affetti da sindrome aortica acuta tipo B.

Fig.3.

Rilievi elettrocardiografici ed ecocardiografici (all'esame transesofageo) in paziente affetto da sindrome aortica acuta tipo A. Il tracciato ecg mostra un ritmo atriale basso e un sopralivellamento del tratto ST nelle derivazioni inferiori e nelle precordiali destre. L'immagine dell'eco transesofageo mostra l'aorta a doppio lume con dissezione dell'ostio coronarico destro da parte del flap intimale.

Fig.4.

Rilievi elettrocardiografici ed ecocardiografici (all'esame transesofageo) in paziente affetto da sindrome aortica acuta tipo A. Il tracciato ecg mostra alterazioni della ripolarizzazione di tipo ischemico (onde T negative) a sede antero-laterale (V3-V6). L'immagine dell'eco transesofageo mostra l'aorta a doppio lume con accollamento del flap sull'ostio coronarico sinistro in fase diastolica con conseguente ostruzione del flusso.

Fig.5.

Rilievi elettrocardiografici ed ecocardiografici (all'esame transesofageo) in paziente affetto da sindrome aortica acuta tipo A. Il tracciato ecg mostra diffuse alterazioni ischemiche della ripolarizzazione (con sottolivellamento del tratto ST e onde T negative) a sede antero-laterale e inferiore. L'immagine dell'eco transesofageo mostra l'aorta a doppio lume con accollamento del flap sull'ostio coronarico sinistro e destro in fase diastolica con conseguente compromissione del flusso coronarico.

Fig. 6.

Distribuzione dei tempi tra insorgenza dei sintomi e arrivo in ospedale nella popolazione totale di pazienti affetti da sindrome aortica acuta.

Fig. 7.

Distribuzione dei tempi tra arrivo in ospedale e diagnosi certa di sindrome aortica acuta nella popolazione totale di pazienti affetti da sindrome aortica acuta.

Fig. 8.

Intervalli di tempo tra ricovero ospedaliero e diagnosi certa di sindrome aortica acuta, suddivisi in tre periodi di tempo a seconda dell'anno di ricovero.

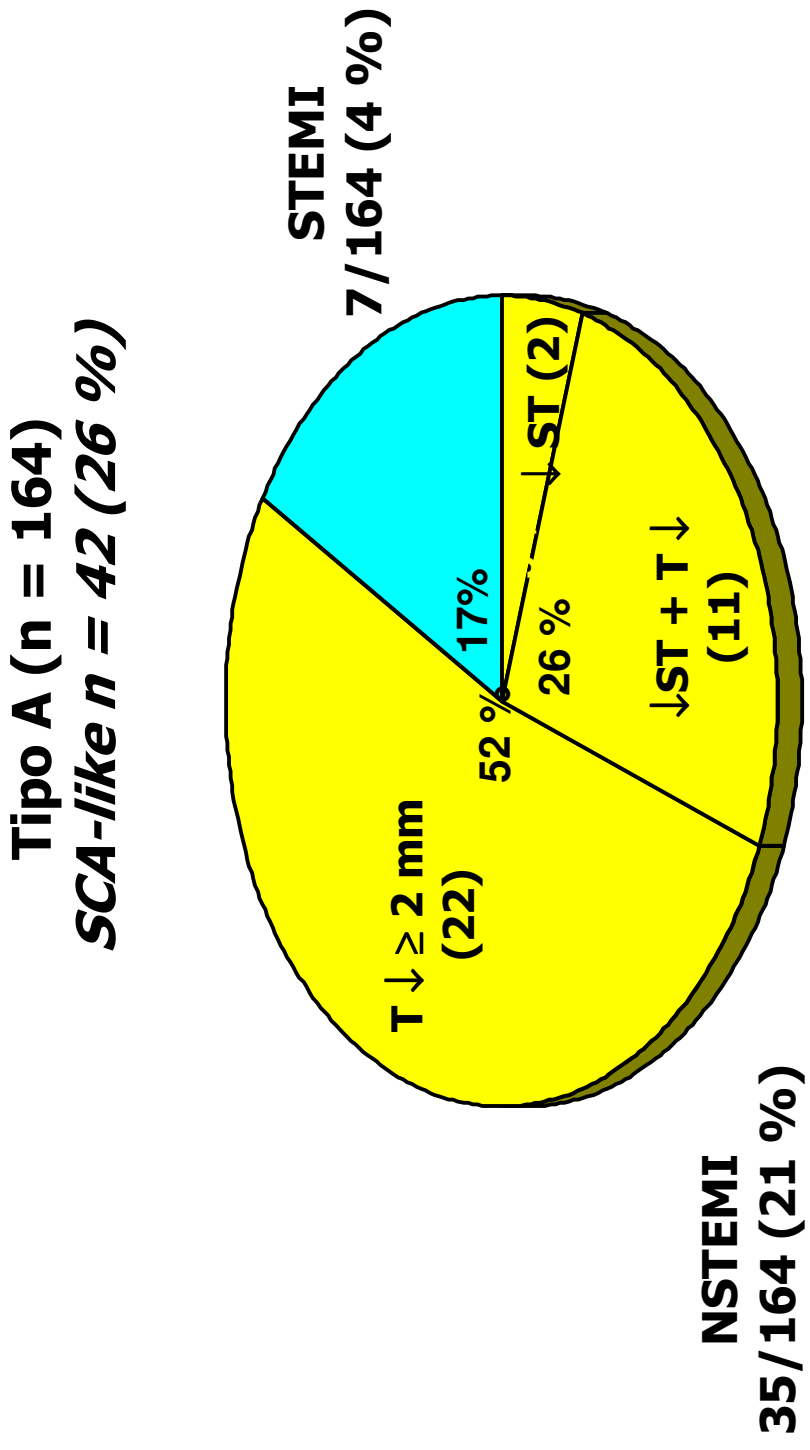


Fig.1

Tipo B (n = 69)
SCA-like n = 20 (29 %)

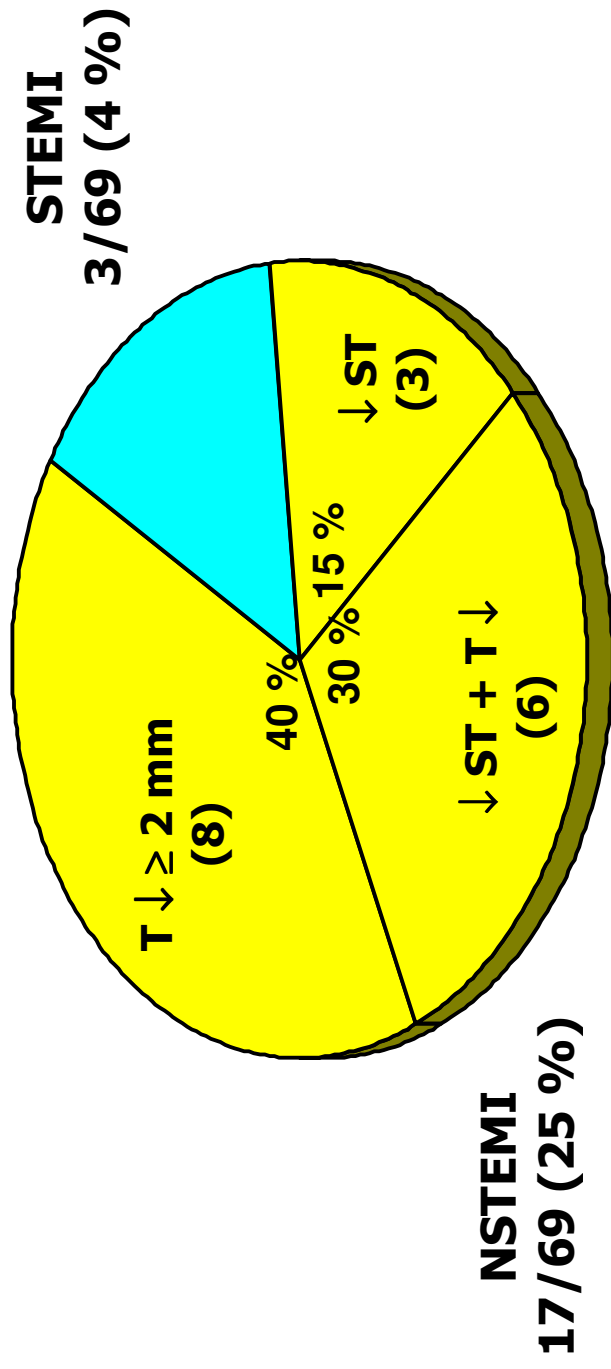


Fig.2

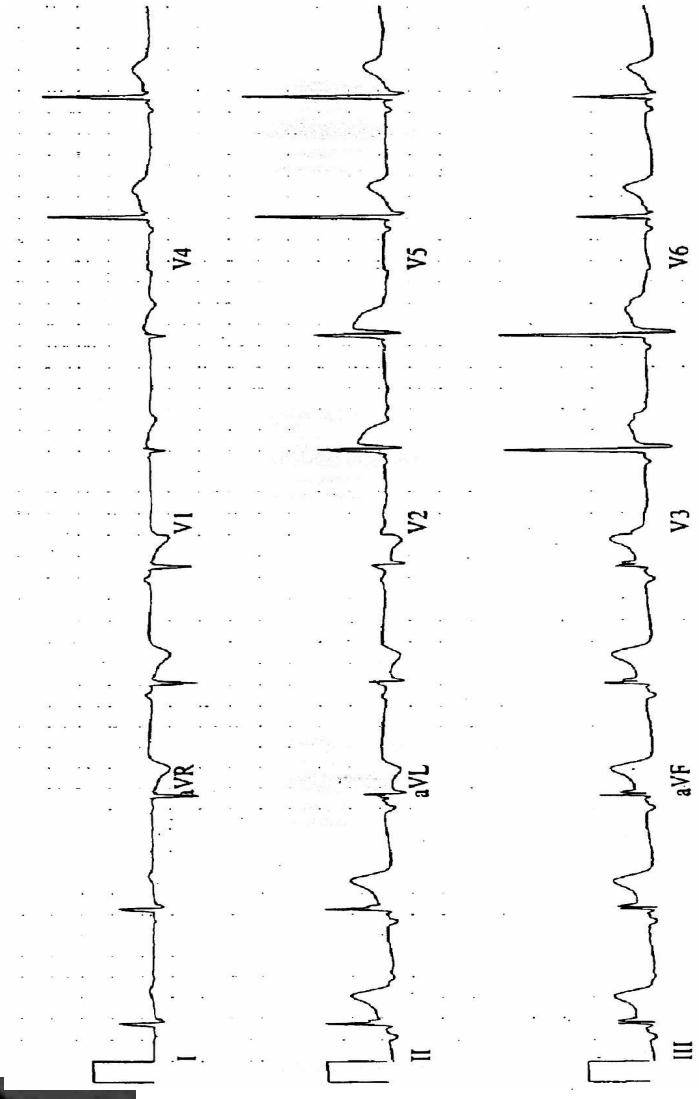
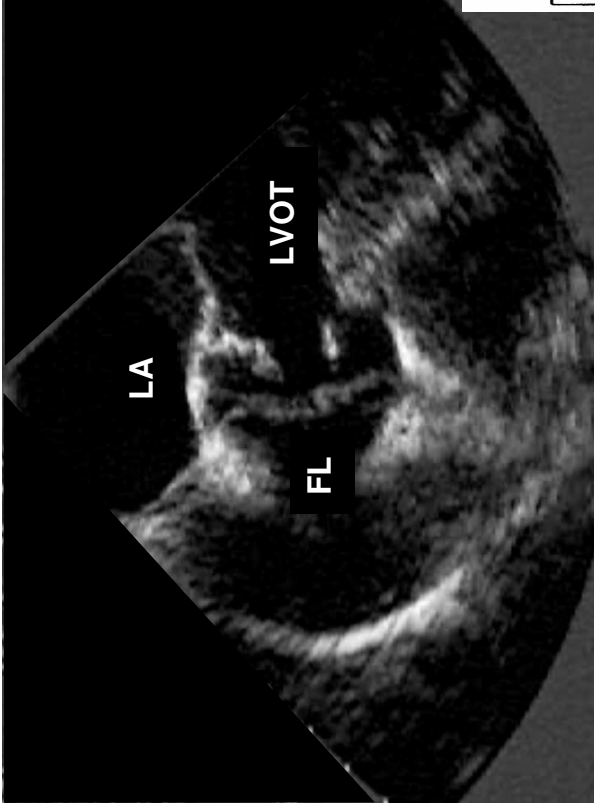


Fig.3

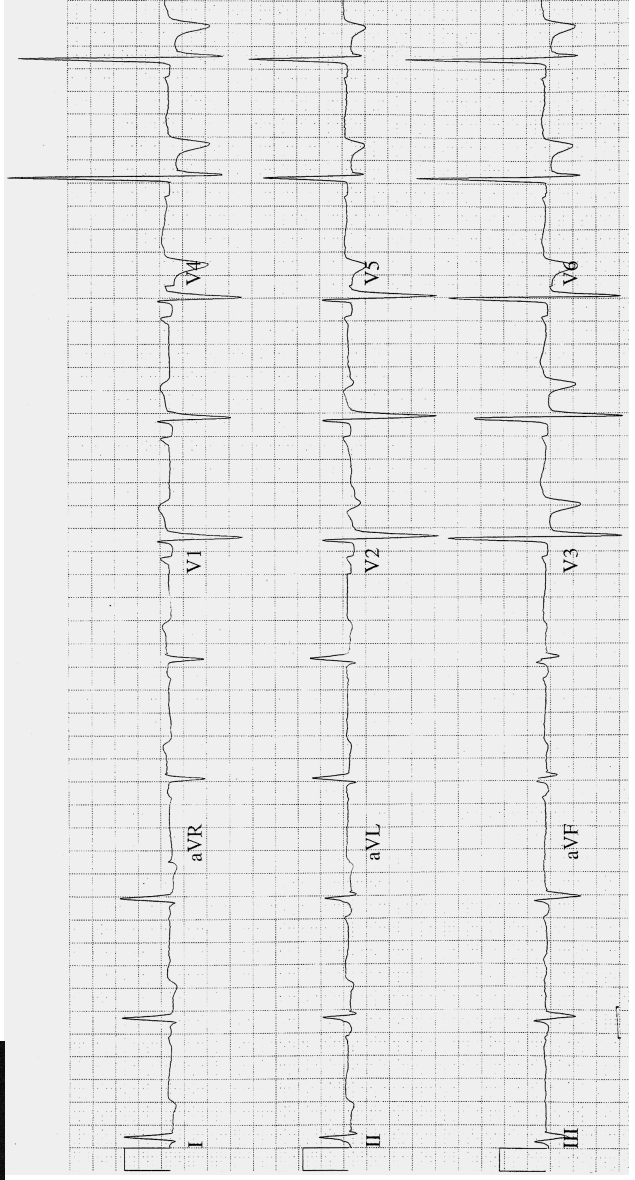
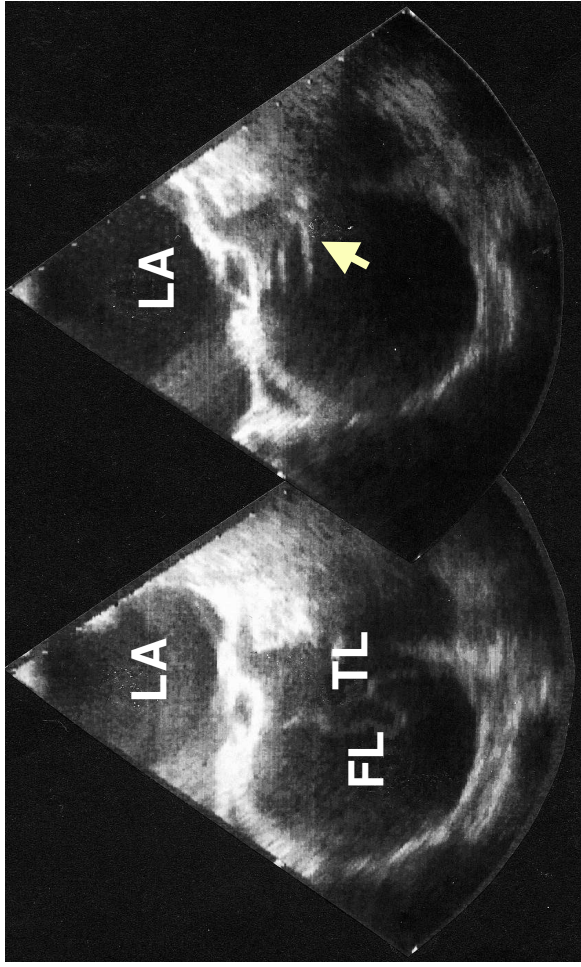


Fig.4

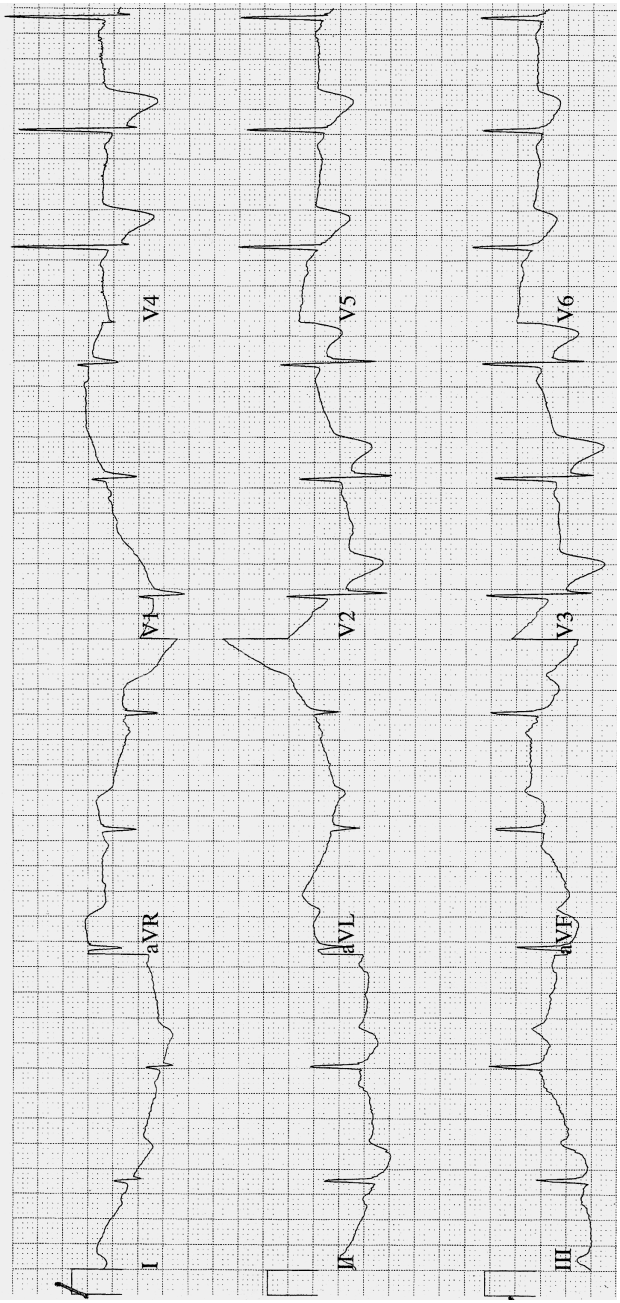
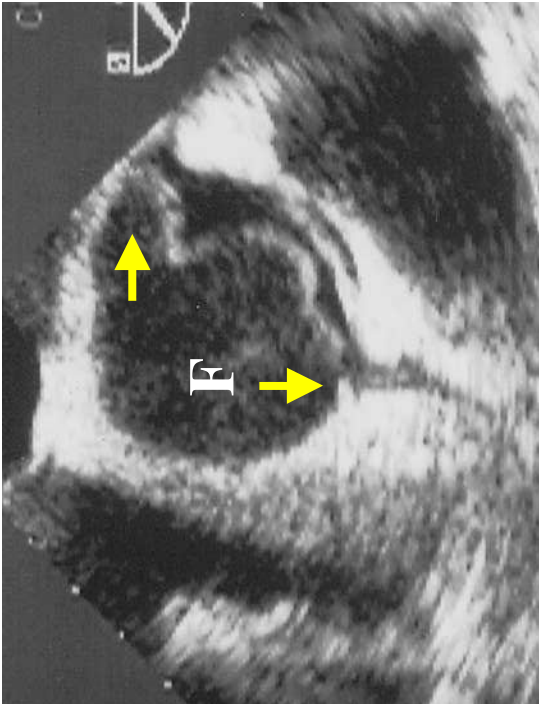
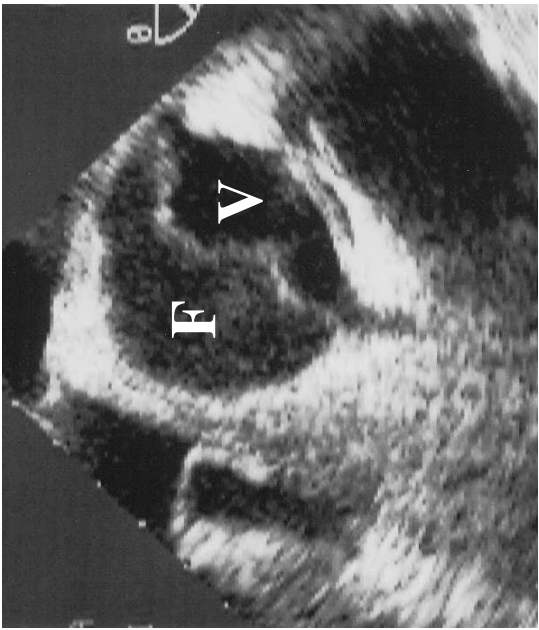


Fig.5

Intervalli di tempo tra insorgenza dei sintomi e arrivo in ospedale

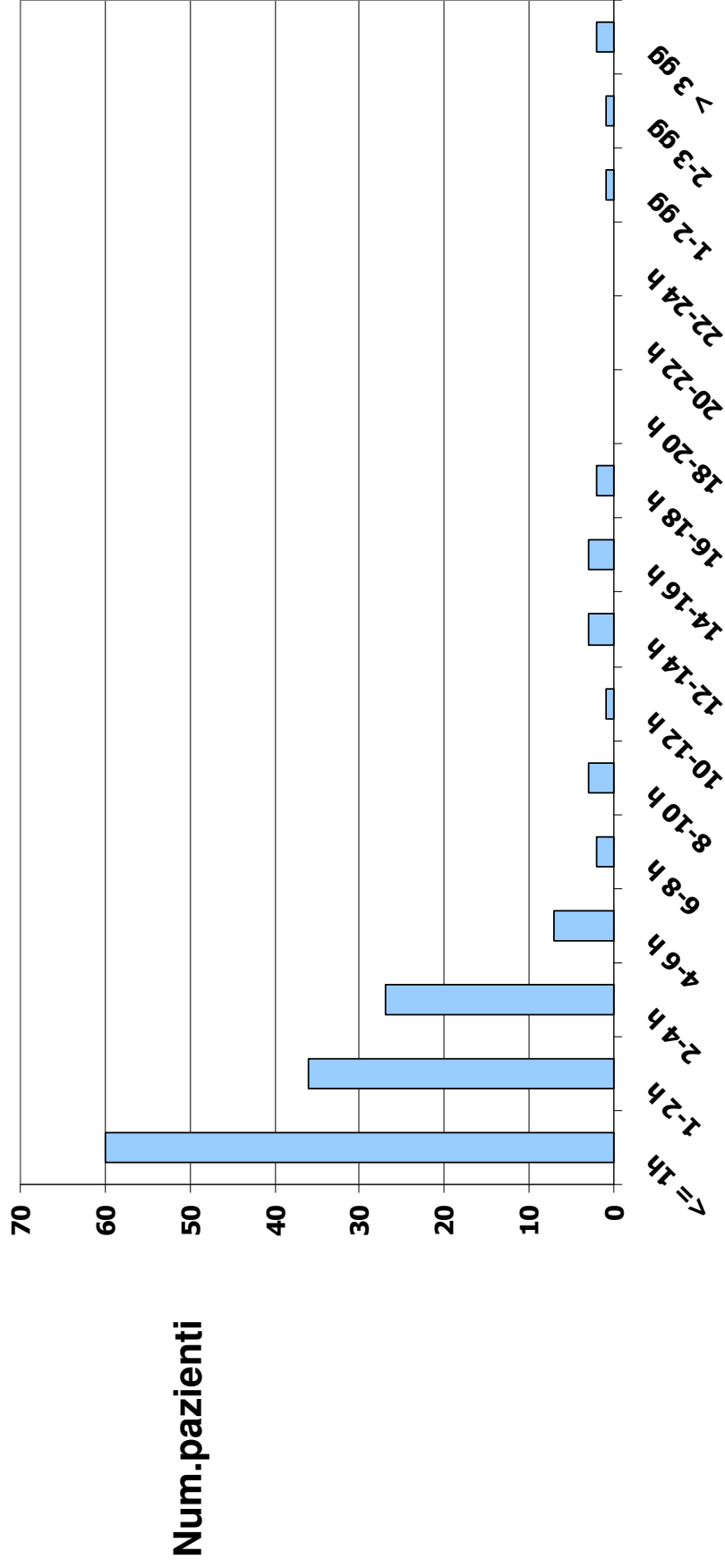


Fig.6 Insorgenza dei sintomi- arrivo in ospedale

Intervalli di tempo tra ricovero ospedaliero e diagnosi certa di S.A.A.

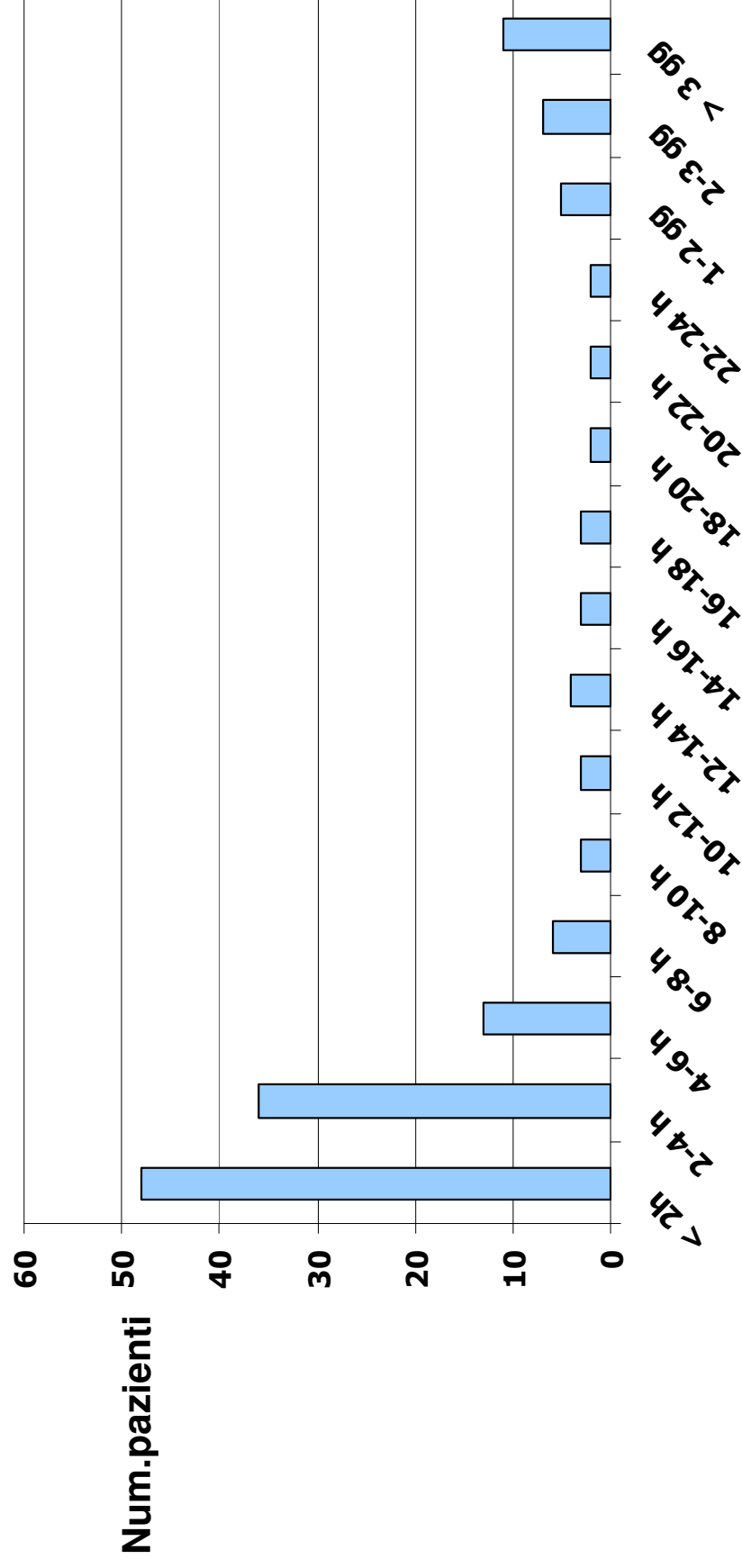


Fig.7 Arrivo in ospedale - diagnosi definitiva

Intervalli di tempo tra ricovero ospedaliero e diagnosi certa di S.A.A. in tre differenti periodi "storici"

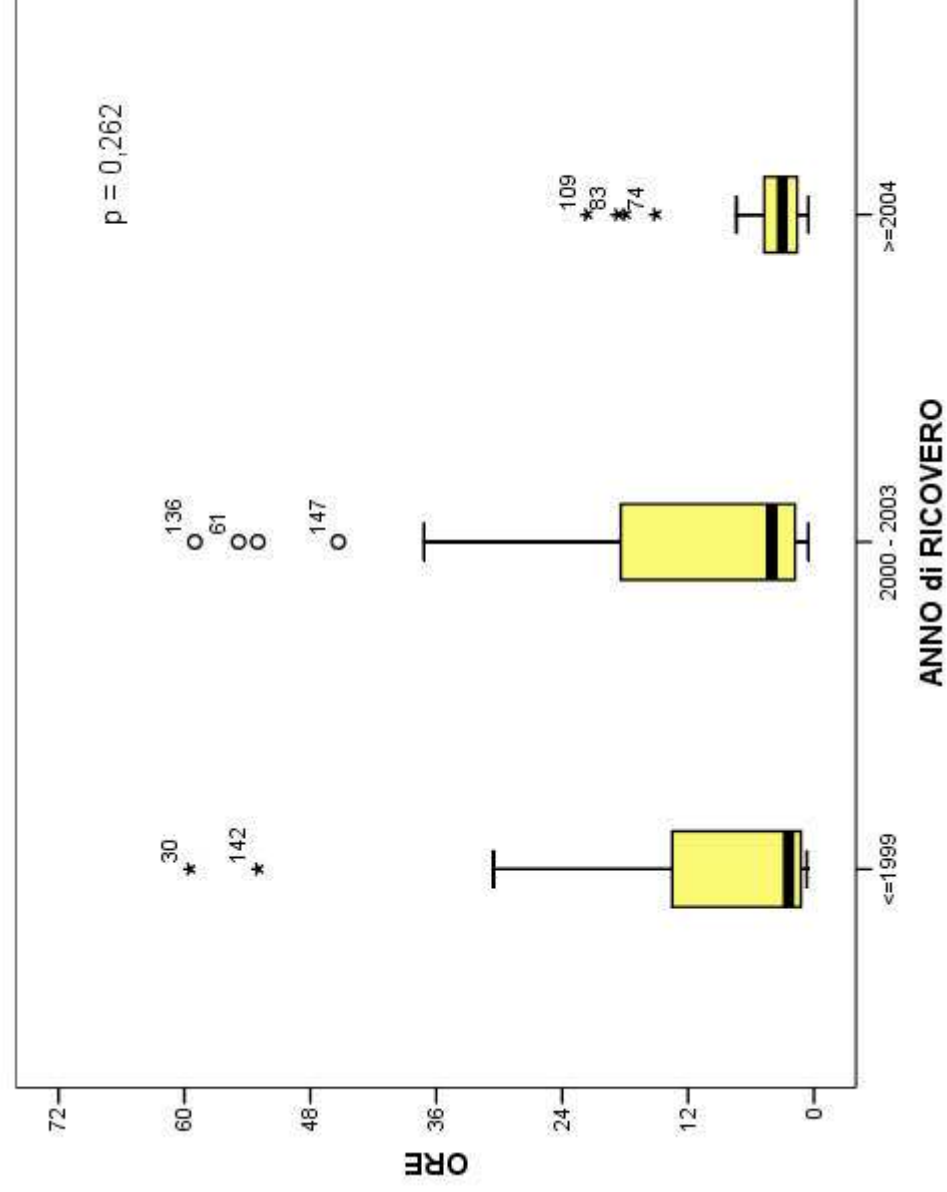


Fig.8

BIBLIOGRAFIA

1. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000;283:897-903.
2. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, Siglow V, et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med*. 1993;328:1-9.
3. Collins JS, Evangelista A, Nienaber CA, et al; International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). Differences in clinical presentation, management, and outcomes of acute type a aortic dissection in patients with and without previous cardiac surgery. *Circulation*. 2004;110(Suppl):II237-II242.
4. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, et al; International Registry of Acute Aortic Dissection. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation*. 2004;109:3014-3021.
5. Suzuki T, Mehta RH, Ince H, Nagai R, et al; International Registry of Aortic Dissection. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2003;108(Suppl):II312-II317.
6. Evangelista A, Mukherjee D, Mehta RH, et al; International Registry of Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Acute intramural hematoma of the aorta: a mystery in evolution. *Circulation*. 2005;111:1063-1070.
7. Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection: a population-base longitudinal study over 27 years. *Chest* 2000; 117: 1271.

8. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA*. 2002;287:2262-2272.
9. Gleeson H, Hughes T, Northridge D, Prendergast BD. Bulbar palsies and chest pain. *Lancet*. 2000 Sep 2;356(9232):826.
10. Chan-Tack KM. Aortic dissection presenting as bilateral testicular pain. *N Engl J Med*. 2000;343:1199.
11. Flemming KD, Brown RD Jr. Acute cerebral infarction caused by aortic dissection: caution in the thrombolytic era. *Stroke*. 1999;30:477-478.
12. Nallamothu BK, Mehta RH, Saint S, et al. Syncope in acute aortic dissection: diagnostic, prognostic, and clinical implications. *Am J Med*. 2002;113:468-471.
13. Spittell PC, Spittell JA, Joice J et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clinic Proc* 1993; 68: 642-651.
14. Satler LF, Levine S, Kent KM, et al. Aortic dissection masquerading as acute myocardial infarction: implication for thrombolytic therapy without cardiac catheterization. *Am J Cardiol*. 1984;54:1134-1135.
15. Ortega-Carnicer J. Impending complete rupture of proximal aortic dissection manifested by ST-segment elevation. *Intensive Care Med*. 2001;27:940-941.
16. Neri E, Toscano T, Papalia U, et al. Proximal aortic dissection with coronary malperfusion: presentation, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:552-560.
17. Chang HC, Yeh KH, Huang HL, Wang CC, Chang YS. Aortic intramural hematoma presenting as acute inferior wall MI with cardiogenic shock. *Am J Emerg Med*. 2004;22:433-436.

18. Scarabeo V, Di Marco A, Pantaleoni A, Contessotto F, Mantovani E, Piovesana P. Dissection of the ascending aorta mimicking an acute coronary syndrome: usefulness of transthoracic echocardiography for the differential diagnosis. *Ital Heart J.* 2002;3:490-494.
19. Davis DP, Grossman K, Kiggins DC, Vilke GM, Chan TC. The inadvertent administration of anticoagulants to ED patients ultimately diagnosed with thoracic aortic dissection. *Am J Emerg Med.* 2005;23:439-442.
20. Curzen NP, Clarke B, Gray HH. Intravenous thrombolysis for suspected myocardial infarction: a cautionary note. *Br Med J.* 1990;300:513.
21. Eriksen UH, Molgaard H, Ingerslev J, Nielsen TT. Fatal haemostatic complications due to thrombolytic therapy in patients falsely diagnosed as acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1992;13:840-843.
22. Weiss P, Weiss I, Zuber M, Ritz R. How many patients with acute dissection of the thoracic aorta would erroneously receive thrombolytic therapy based on the electrocardiographic findings on admission? *Am J Cardiol.* 1993;72:1329-1330.
23. Eriksen UH, Molgaard H, Ingerslev J, Nielsen TT. Fatal haemostatic complications due to thrombolytic therapy in patients falsely diagnosed as acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1992;13:840-843.
24. Hirata K, Kyushima M, Asato H. Electrocardiographic abnormalities in patients with acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 1995;76:1207-1212.
25. Barabas M, Gosselin G, Crepeau J, Petitclerc R, Cartier R, Theroux P. Left main stenting-as a bridge to surgery-for acute type A aortic dissection and anterior myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;51:74-77.

26. Patel VB, Griffin BP. Anomalous coronary artery, aortic dissection, and acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:326-330.
27. Khan R, Amaram S, Gomes JA, Kelen GJ, Lynfield J, El-Sherif N. Myocardial infarction following acute aortic dissection. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1980;6:181-184.
28. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation.* 2002;106:1893-1900.
29. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:970-1062.
30. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:671-719.

31. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
32. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W; Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
33. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
34. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J*. 1949;37:161-186.
35. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, et al. Electrocardiographic strain pattern and prediction of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004;44:48-54.
36. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE: Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 131:47-59, 1999.
37. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med*. 2003; 349: 684-690, Reddy PS, Curtiss EI, Uretsky BF. Spectrum of hemodynamic changes in cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 1990;66:1487-1491.

38. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Chabaud S, Touboul P. Significance of serum troponin I elevation in patients with acute aortic dissection of the ascending aorta. *Acta Cardiol.* 2005;60:165-170.
39. Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Predicting death in patients with acute type a aortic dissection. *Circulation.* 2002;105:200-6.
40. Rampoldi V, Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Simple risk models to predict surgical mortality in acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection score. *Ann Thorac Surg.* 2007 Jan;83(1):55-61.
41. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). Long-term survival in patients presenting with type A acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I350-6.
42. Mehta RH, O'Gara PT, Bossone E, Nienaber CA, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 21;40(4):685-92.
43. Tsai TT, Fattori R, Trimarchi S, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection. Long-term survival in patients presenting with type B acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation.* 2006 Nov 21;114(21):2226-31. Epub 2006 Nov 13.

44. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest*. 2004 May;125(5):1877-84.