

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA



TESI DI DOTTORATO DI RICERCA IN

FISIOPATOLOGIA CLINICA E MEDICINA SPERIMENTALE

XXVIII CICLO

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

**VALUTAZIONE ECOGRAFICA INTEGRATA DELLA DISPNEA
ACUTA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE E STRATIFICAZIONE
PROGNOSTICA.**

Relatore

Ch.mo Prof.
Domenico Bonaduce

Candidata

M. 991226
Dott.ssa Laura Sasso

Anno accademico 2014-2015

INDICE

	<i>PAGINA</i>
INTRODUZIONE	4
SCOPO DELLO STUDIO	12
MATERIALI E METODI	13
RISULTATI	21
DISCUSSIONE	24
CONCLUSIONI	31
BIBLIOGRAFIA	32
TABELLE	43
FIGURE	46

INTRODUZIONE

La dispnea acuta costituisce uno dei principali motivi di accesso al Dipartimento di Emergenza. La diagnosi eziologica del quadro di insufficienza cardio-respiratoria che sottende la dispnea è fondamentale per la gestione del paziente e permette di assumere rapidamente un corretto atteggiamento terapeutico. Essa si associa a una prognosi variabile e ad un rischio di morte o riospedalizzazione che, quando è sottesa da una patologia cardiaca, va dal 30 al 60% nei successivi mesi [1]. La maggior parte dei quadri di dispnea acuta è rappresentata dalla coesistenza di patologie cardiache e polmonari, andando a configurare così quadri misti [1].

L'insufficienza cardiaca acuta è una sindrome clinica complessa caratterizzata da un quadro sintomatologico che comprende la dispnea, l'intolleranza all'esercizio fisico, la congestione polmonare e splancnica, edemi periferici, ritenzione di fluidi derivante da un deficit funzionale e/o strutturale del riempimento ventricolare o dell'eiezione ventricolare sinistra [2]. Per scompenso cardiaco acuto si intende un quadro di nuova insorgenza in pazienti con anamnesi cardiologica negativa o una riacutizzazione di una condizione cronica preesistente.

Data la grande varietà di presentazione clinica è possibile distinguere dal punto di vista fisiopatologico due forme di scompenso cardiaco acuto: scompenso sistolico, laddove vi sia evidenza di compromissione della performance ventricolare intesa come riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro; scompenso diastolico, laddove la funzione sistolica ventricolare sinistra sia conservata, ma le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro siano aumentate [3]. La prevalenza dello Scompenso Cardiaco continua drammaticamente e inesorabilmente ad aumentare nei paesi industrializzati registrando negli Stati Uniti più di 650000 nuovi casi diagnosticati all'anno [4, 5, 6] ed anche il tasso di ospedalizzazione richiesto è cresciuto esponenzialmente determinando più di un milione di ospedalizzazioni all'anno [7]; sebbene la sopravvivenza media sia aumentata il tasso di mortalità assoluto rimane approssimativamente del 50% entro cinque anni dalla diagnosi [8].

Tra le cause di natura prevalentemente polmonare di dispnea acuta rientra invece la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e la forma riacutizzata di quest'ultima. La BPCO rappresenta una patologia che interessa circa tre milioni di persone nel Regno Unito e che ad oggi resta molto spesso non diagnosticata [9]. La diagnosi può

essere considerata sulla base di criteri clinici ed anamnestici (pazienti con età superiore a i 35 anni fumatori che presentano sintomi quali dispnea da sforzo, tosse cronica, regolare produzione di secrezioni bronchiali e frequenti “bronchiti” invernali) e coadiuvata dall’esecuzione di un esame spirometrico che mostra un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo [10].

Entrambe queste entità nosologiche, scompenso cardiaco e BPCO, sono gravate da alta morbilità e mortalità con una prognosi quoad vitam e quoad valetudinem negative. La possibilità di poter effettuare a letto del paziente una valutazione ecografica integrata di cuore, polmone e vena cava inferiore in aggiunta alla valutazione clinico-anamnestica permette al medico d’urgenza di orientarsi velocemente nel percorso diagnostico e di mettere in atto procedure terapeutiche appropriate ottimizzando in tal modo i tempi e la prognosi con una metodica semplice, riproducibile e facilmente applicabile come l’ecografia [11].

Negli ultimi decenni è avvenuta una lenta ma progressiva rivoluzione rappresentata dall’avvento dell’ecografia “point of care” ossia dell’ecografia eseguita ed interpretata dal clinico al letto del paziente.

L'ecografia rappresenta infatti uno strumento diagnostico caratterizzato da alta ripetibilità, semplicità d'esecuzione, rapidità di impiego e buona resa diagnostica e non è gravato dall'utilizzo di radiazioni ionizzanti. Numerose recenti evidenze hanno messo in luce il valore aggiunto della valutazione ecografica integrata di cuore, polmone e vena cava inferiore della dispnea acuta in termini di accuratezza diagnostica rapportandola ed integrandola con la valutazione clinico-anamnestica e laboratoristica. Negli ultimi anni la valutazione ecografica integrata di cuore, polmone e vena cava inferiore abbinata alla valutazione clinico-anamnestica si è rivelata avere un valore aggiunto in termini di accuratezza diagnostica nel differenziare la dispnea di origine cardiogena da quella di origine non cardiogena [12]. L'uso ormai consolidato dell'ecocardiografia transtoracica permette l'identificazione e la valutazione completa della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro una quantificazione della stessa ed una valutazione della funzione sistolica ventricolare destra [13]. L'ecografia toracica nasce, invece, negli anni 80', ed assume nel corso degli anni successivi un ruolo sempre maggiore in Medicina d'Urgenza estendendo i suoi campi d'applicazione e subendo continue evoluzioni fino ad esserle stato

riconosciuto progressivamente da parte della Comunità Scientifica Internazionale un ruolo diagnostico e prognostico [14]. Nell'ultima revisione delle Linee Guida Internazionali della Società Europea di Ecocardiografia riguardanti l'utilizzo dell'Ecocardiografia nella cura dell'Emergenze Cardiologiche è stata riconosciuta all'ecografia toracica un valore predittivo negativo altissimo nell'identificazione della presenza di edema interstiziale nell'edema polmonare acuto cardiogeno [14]. Nel 1997 Lichtenstein, un intensivista francese, osservò che il polmone affetto da patologia interstiziale ed, in particolare, con edema mostrava immagini caratteristiche che vennero allora definite e chiamate "comet tails" [15]. Numerosi studi si susseguirono nel corso degli anni successivi sino ad arrivare nel 2012 alla pubblicazione del documento della prima Consensus Conference Internazionale sull'ecografia polmonare "point of care" che raccoglie le Raccomandazioni concordate dai principali esperti mondiali dell'argomento [16]. L'ecografia toracica nasce come metodica artefattuale: l'interfacciarsi del fascio ultrasonoro con l'aria, il principale componente del polmone, determina una riflessione quasi totale del fascio ultrasonoro stesso impedendone così la penetrazione in profondità determinando grossolani effetti di riverberazione che

sono le fisiologiche linee A. Le linee B, ossia raggi iperecogeni verticali a partenza pleurica, sono invece reperti patologici generati dall'imbibizione del parenchima polmonare derivanti quindi dalla sostituzione del contenuto aereo con quello acquoso. Diversi studi hanno dimostrato che il numero assoluto di linee B è strettamente correlato con la quantità di acqua extra-vascolare contenuta nel polmone, così da definire come quadro polmonare normale il polmone "nero" in contrapposizione al polmone bianco "white lung" che è l'immagine patologica caratteristica dell'edema interstiziale [17,18].

Già nel 1997 Lichtenstein et al. descrissero come la presenza di linee B potesse permettere di differenziare edema polmonare acuto cardiogeno dalla riacutizzazione della BPCO con una sensibilità del 100% ed una specificità del 92% e con un'accuratezza diagnostica comparabile ai peptidi natriuretici [19]. Questi dati sono poi successivamente stati confermati ed è stato dimostrato che la presenza di linee B ha un'accuratezza diagnostica sovrapponibile a quella dei peptidi natriuretici nel predire l'origine cardiogena della dispnea [20].

Numerosi studi hanno dimostrato come la valutazione ecografica integrata di cuore, polmone e vena cava inferiore ha un'accuratezza diagnostica superiore alla sola ecografia toracica ed alla valutazione

clinico-laboratoristica nel differenziare la dispnea acuta correlata allo scompenso cardiaco da quella correlata alla patologia polmonare [21].

Numerose inoltre sono le evidenze recenti che dimostrano la superiorità in termini di sensibilità e specificità dell'ecografia toracica rispetto alla tradizionale radiografia del torace nella definizione di numerosi quadri patologici. Essa, infatti, oltre ad offrire il vantaggio di non usare radiazioni ionizzanti, è caratterizzata da facilità di apprendimento e possibilità di monitoraggio e follow-up al letto del paziente [17]. Pertanto, alla luce di tutte queste considerazioni, l'utilizzo dell'ecografia toracica in aggiunta all'ecocardiografia permette l'identificazione del coinvolgimento polmonare nel quadro di dispnea acuta in quanto la presenza di multiple linee B bilaterali associato ad una disfunzione sistolica e/o diastolica del ventricolo sinistro è altamente indicativo di un coinvolgimento principale cardiaco; al contrario la presenza di diffuse linee B associato ad una funzione sistolica e/o diastolica normale del cuore orienta per una causa non cardiogena sottostante al quadro di dispnea [22].

L'approccio ecografico integrato al paziente con dispnea acuta diventa pertanto mandatorio; aggiungendo alla valutazione ecografica cardio-polmonare la valutazione ecografica della vena cava inferiore e del

suo indice di collapsabilità con gli atti del respiro è fondamentale per avviare il corretto iter diagnostico-terapeutico, in quanto permette di stimare indirettamente ed in maniera non invasiva la pressione venosa centrale che riflette la pressione atriale destra [23, 24]. Ad oggi tuttavia risulta poco noto il significato prognostico delle alterazioni evidenziabili attraverso questo approccio ecografico integrato.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del presente studio è stato di valutare il valore prognostico in termini di mortalità e ri-ospedalizzazione di parametri derivati dalla valutazione ecografica integrata di cuore, polmone e vena cava in pazienti consecutivi che afferivano al Dipartimento di Emergenza per dispnea acuta.

MATERIALI e METODI

Disegno

Si tratta di uno studio osservazionale di tipo prospettico.

Popolazione

Sono stati arruolati 118 pazienti consecutivi che accedevano per dispnea acuta al Dipartimento di Emergenza presso l'Unità Operativa Complessa di Pronto Soccorso (PS) dell'Ospedale di Arzignano (Vicenza) tra il Settembre 2013 ed il Maggio 2015. Tutti i pazienti hanno espresso il proprio consenso informato scritto alla partecipazione allo studio. Sono stati esclusi i pazienti con sintomi e/o segni elettrocardiografici suggestivi di Sindrome Coronarica Acuta. All'accesso in PS venivano raccolti i principali dati anamnestici, veniva registrato l'elettrocardiogramma e venivano effettuati prelievi per esami ematochimici in urgenza con l'emogasanalisi. Ciascun paziente è stato sottoposto ad esame ecografico integrato di cuore, polmone e vena cava inferiore. Tutti i pazienti sono stati seguiti al follow-up per sei mesi dopo la dimissione. È stato eseguito un follow-up con intervista telefonica al paziente o al suo medico curante. È stato in tal modo possibile

verificare l'incidenza della mortalità per cause cardiovascolari e non, le eventuali ospedalizzazioni ad un mese ed a sei mesi.

Ecocardiografia 2D, M mode, PW Doppler

Ciascun paziente arruolato nello studio è stato sottoposto ad un esame ecocardiografico transtoracico standard 2D, M-Mode e PW-Doppler presso il PS. Tutti gli esami sono stati effettuati utilizzando l'ecografo Esaote My lab 30 Gold Cardiovascular munito di trasduttore settoriale a 5 MHz di frequenza. Le immagini sono state acquisite con il paziente posto in decubito laterale supino quando possibile altrimenti in decubito supino, eseguendo scansioni nelle proiezioni convenzionali apicale quattro e due camere e sottocostale. Sono stati acquisiti tre cicli consecutivi e poi analizzati off-line da due esperti ecocardiografisti.

Studio del ventricolo sinistro

In accordo con le raccomandazioni delle Linee Guida della Società Americana di Ecocardiografia recentemente revisionate [13] sono stati calcolati, dalle proiezioni apicale quattro e due camere la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE%) usando il metodo Simpson Biplano distinguendo nelle due categorie rispettivamente

superiore o inferiore al 40%; in Figura 1 viene rappresentato il metodo Simpson Biplano per la stima della FE.

La valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro è stata ottenuta campionando con il Doppler pulsato, dalla proiezione apicale quattro camere, l'afflusso mitralico posizionando il volume campione fra i margini liberi dei lembi mitralici durante la diastole. Gli elementi che caratterizzano il riempimento diastolico sono un iniziale picco di velocità di flusso mitralico in corrispondenza della fase precoce del riempimento rapido (onda E) ed un secondo picco di velocità di flusso in corrispondenza della fase di riempimento tardiva legata alla contrazione atriale in presenza di ritmo sinusale (onda A). In base al rapporto E/A è stato poi possibile classificare la funzione diastolica in quattro classi: normale, disfunzione lieve (da alterato rilasciamento), moderata (pseudo normale) e severa (restrittiva) [25]. (Figura 2)

Studio del ventricolo destro

È stato effettuato uno studio funzionale del ventricolo destro così come raccomandato dalle Linee Guida della Società Americana di Ecocardiografia recentemente revisionate [13]. Come indice di

performance sistolica è stato misurato, dalla proiezione apicale quattro camere ottimizzata per una completa visualizzazione della parete laterale del ventricolo destro l'escursione sistolica dell'anello tricuspide (TAPSE). Il TAPSE rispecchia l'accorciamento base-apice del VD ed è determinabile mediante M mode dalla proiezione quattro camere misurando l'escursione massima della parete laterale dell'anello tricuspide espressa in millimetri (mm) come si può osservare nella figura 3. Un valore di TAPSE inferiore a 16 mm è considerato indice di disfunzione sistolica ventricolare destra. (Figura 3.)

Ecografia del polmone

L'esame è stato eseguito a paziente supino utilizzando l'Ecografo Esaote My lab 30 Gold Cardiovascular munito di sonda Convex 3,5 MHz. Lo studio del polmone ha richiesto scansioni intercostali, trasversali e longitudinali. Ciascun emitorace così come mostrato in Figura 4. è stato scansionato e suddiviso in 4 zone per un totale di otto delimitate dalla linea parasternale, ascellare anteriore ed ascellare posteriore [26].

Lo studio ecografico del polmone mira all'identificazione del pattern A profile e B profile e all'identificazione dell'eventuale presenza di versamento pleurico. Le linee A sono artefatti caratterizzati da linee orizzontali, parallele alla linea pleurica, non mobili, che sono una rappresentazione speculare della linea pleurica stessa in un ambiente aereo, sia quando l'aria è intra-alveolare sia quando è libera nel cavo pleurico come nel caso patologico dello pneumotorace. Il pattern A in presenza di sliding rappresenta il polmone "asciutto" e configura quindi il pattern di normalità. Le linee A vengono generate dalla riflessione del fascio ultrasonoro che si interfaccia con l'aria presente nel polmone; le patologiche linee B sono invece definite come artefatti di riverberazione verticali ed iperecogeni che originano dalla pleura. La presenza di linee B rappresenta la presenza di interfaccia liquido aria ed il pattern B identifica pertanto, la sindrome interstiziale. Abbiamo considerato diagnostica una conta totale delle linee B superiore a tre per campo in almeno due campi e patognomoniche di edema cardiogeno la bilateralità [16]. In Figura 5. viene rappresentata l'evoluzione del quadro ecografico polmonare in correlazione con i quadri patologici che determinano una progressiva diminuzione del

normale contenuto aereo polmonare. In figura 6. invece viene mostrato l'evoluzione ecografica polmonare dal normale pattern A profile al pattern patologico B profile caratterizzato dal progressivo aumento delle patologiche linee B. Il versamento pleurico infine, è stato identificato come spazio anecogeno evidenziato ponendo la bilateralmente alle basi polmonari con paziente in decubito supino; in Figura 7. è mostrata l'immagine ecografica corrispondente alla presenza di versamento pleurico.

Valutazione ecografica della vena cava inferiore

Dalla proiezione sottocostale utilizzando la sonda settoriale 5 MHz è stato possibile valutare in accordo con le Linee Guida della Società Europea di Ecocardiografia le dimensioni della vena cava inferiore misurandola a circa due centimetri dallo sbocco in atrio destro l'escursione con le fasi espiratoria ed inspiratoria (Figura 8.) e l'indice di collassabilità è stato calcolato applicando la seguente formula: $\text{Diametro massimo vena cava inferiore} - (\text{diametro minimo} / \text{diametro massimo})$. È stato considerato in range di normalità un diametro massimo di 17 mm ed un indice di collassabilità uguale o superiore al 50% che corrispondono

indirettamente ad una stima della pressione atriale destra di 0-5 mmHg [24].

ANALISI STATISTICA

Le indagini ecografiche sono state effettuate da due medici esperti in ecografia e sono state effettuate le misurazioni off-line. I dati sono espressi come media \pm deviazione standard e sono stati analizzati usando il pacchetto SPSS 17 (IBM Corp, Harmonk, USA). Le distribuzioni di variabili continue sono state confrontate usando il test t di Student. Le frequenze di variabili discrete sono state confrontate usando il test χ^2 . Ciascuna variabile è stata inserita in un'analisi di regressione logistica univariata usando come variabile dipendente gli end-point ospedalizzazione ad uno ed a sei mesi e mortalità a sei mesi; le variabili risultate significativamente associate all'end-point al test univariato sono state inserite in un modello di regressione logistica multivariata stepwise backward; in questo modello le variabili selezionate vengono dapprima inserite tutte, e poi eliminate una alla volta finchè il modello non perde di significatività. Per ogni variabile sono stati indicati gli Hazard Ratio (H.R.) con i limiti di confidenza al 95%. Una $p < 0,05$ è stata considerata statisticamente significativa.

RISULTATI

La popolazione

Nel nostro studio sono stati arruolati 118 pazienti consecutivi che hanno effettuato un accesso al Dipartimento di Emergenza presso l'Unità Operativa Complessa di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Arzignano (Vicenza) per dispnea acuta. La popolazione oggetto di studio è costituita per il 69 % da donne e l'età media è compresa tra 73 ± 17 anni, il 36% dei pazienti era fumatore (n=42) ed il 33% affetto da diabete (n=38). Il 68 % (n= 80) dei pazienti presentava all'elettrocardiogramma ritmo sinusale, il 33 % (n= 38) un'aritmia totale da fibrillazione atriale. La Tabella 1 riassume le caratteristiche della popolazione.

Parametri ecografici

È stata effettuata un'analisi tra il sottogruppo dei pazienti nel quale si era verificato un evento inteso come ospedalizzazione ad un mese, a sei mesi e morte ed il sottogruppo dei pazienti che non hanno presentato eventi. Come si può notare nella Tabella 2 è stata

trovata una significatività statistica per quanto riguarda le ospedalizzazioni ad un mese per la presenza di disfunzione diastolica ovvero la presenza di un rapporto E/A patologico (p 0,05); la presenza di B profile (p 0,001); versamento pleurico (p 0,005) e per la variabile combinata cuore-polmone-vena cava inferiore (p 0,04) che sono risultati differenti nei due sottogruppi. Dalla regressione logistica multivariata così come evidenziato viene confermata la significatività statistica del rapporto E/A patologico (p 0,04) e la presenza di B profile (p 0,001). La tabella 3. descrive invece, la correlazione tra i parametri ecocardiografici e le ospedalizzazioni a sei mesi, si può notare come via sia una significatività statistica per il valore di FE inferiore al 40% (p 0,003), presenza di versamento pleurico (p 0,001) e per la variabile combinata cuore- polmone- vena cava inferiore (p 0,004); alla regressione logistica persiste significatività per tutte e tre le variabili rispettivamente FE inferiore 40% (p 0,001), versamento pleurico (p 0,004) e variabile combinata cuore- polmone- vena cava inferiore (p 0,002) . Infine, la tabella 4, mette in evidenza la presenza di significatività statistica con la mortalità a sei mesi e risultano avere correlazione statisticamente significativa i parametri

ecografici FE \leq 40% (p 0,002), B profile (p 0), versamento pleurico (p 0,2) la variabile combinata cuore- polmone- vena cava inferiore (p 0,001), ed indice di collassabilità della vena cava inferiore (p 0,4), rimane statisticamente significativa dopo la regressione logistica la presenza di B profile (p 0,04).

Follow-up

A sei mesi di follow-up si sono osservati 28 decessi. Per quanto riguarda le riammissioni ospedaliere 20 pazienti sono stati ospedalizzati ad un mese e 35 a sei mesi.

DISCUSSIONE

Nel nostro studio condotto in pazienti con dispnea acuta è stata evidenziato il ruolo che l'ecografia integrata di cuore, polmone e vena cava inferiore offre nella stratificazione prognostica a breve e medio termine ed in particolare l'impatto su ospedalizzazioni ad un mese, a sei mesi e sulla mortalità a sei mesi. In letteratura vi sono pochi lavori a tutt'oggi che abbiano valutato il valore prognostico della valutazione ecografica integrata di cuore, polmone e vena cava inferiore nella dispnea acuta. Le cause di ospedalizzazione e morte nei pazienti che accedono per dispnea acuta al Dipartimento di Emergenza sono numerose e tra esse possono essere menzionate le aritmie, l'ischemia e peggioramento dell'emodinamica. L'identificazione precoce dei pazienti con dispnea acuta ed aumentato rischio di ospedalizzazione e mortalità permette di selezionare quel sottogruppo nel quale una stretta sorveglianza e la modifica dell'atteggiamento terapeutico può migliorare la prognosi. In letteratura vi sono invece numerosi studi inerenti all'accuratezza diagnostica della valutazione integrata ecografica di cuore, polmone e vena cava inferiore; infatti è ampiamente dimostrata l'estrema utilità soprattutto in scenari quali quello della Medicina D'Urgenza

dove si opera in condizioni critiche su pazienti instabili. In questi casi la rapidità e la correttezza della diagnosi risultano essere fondamentali per l'adeguata gestione del paziente. L'ecografia del torace consente, grazie all'identificazione delle linee B, una rapida distinzione tra dispnea cardiogena e non cardiogena e questo ha immediati e comprensibili risvolti pratici sulla terapia da attuare in urgenza [27]. L'integrazione dell'ecografia polmonare con la valutazione della collassabilità della vena cava inferiore e con l'ecografia cardiaca migliora sensibilmente l'accuratezza diagnostica del medico dell'urgenza. Già Kajimoto et al. hanno dimostrato la notevole accuratezza diagnostica dell'ecografia integrata di cuore, polmone e vena cava inferiore nel differenziare la dispnea acuta da cardiogena da quella polmonare raffrontandola con l'ecografia polmonare e l'ecografia polmonare ed il dosaggio del Brain Natriuretic Peptide (BNP) [21].

Recenti studi hanno valutato il valore prognostico delle Linee B, ed è stato dimostrato che le linee B valutate con l'eco torace sono segno di congestione polmonare e rappresentano il principale predittore di mortalità e morbilità in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Già Gargani L. et al., hanno messo in evidenza come in

pazienti con scompenso cardiaco congestizio ricoverati nel dipartimento di cardiologia l'assenza di congestione polmonare significativa alla dimissione valutata con l'ecografia toracica identifica un gruppo di pazienti a basso rischio di riammissione ospedaliera a sei mesi per un nuovo episodio di scompenso; al contrario la persistenza di Linee B alla dimissione, ossia la presenza di congestione polmonare predice in maniera fortemente significativa la re ospedalizzazione a sei mesi per nuovo episodio di scompenso [28]. Nel nostro studio è stata messa in evidenza una forte correlazione tra l'ospedalizzazione ad un mese e la congestione polmonare rappresentata dalla presenza ecografica di B profile e la presenza di disfunzione diastolica ventricolare sinistra rappresentata da un rapporto E/A patologico che rappresenta parametro indiretto di congestione polmonare. Numerosi studi già presenti in letteratura hanno messo in correlazione l'aumento delle linee B con il peggioramento della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro; già Frassi et al. hanno inoltre dimostrato che l'immagine eco torace di B profile può predire eventi avversi e che il numero di linee B aumenta all'aumentare della disfunzione diastolica [29]. I nostri dati mettono in evidenza nella

stratificazione prognostica nelle riammissioni ospedaliere ad un mese il ruolo della presenza di B profile e disfunzione diastolica valutata come pattern patologico di riempimento transmitralico al PW Doppler nei pazienti che accedono per dispnea acuta in pronto soccorso vi è una forte correlazione tra presenza di linee B disfunzione diastolica ventricolare sinistra ed ospedalizzazioni ad un mese. Già Zile et al., hanno dimostrato come l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro giochi un ruolo chiave nella fisiopatologia dello scompenso acuto sia sistolico che diastolico ed è pertanto importante distinguere le varie fasi di congestione perché a parità di aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro ci possono essere fasi di congestione polmonare differenti [30, 31]. La combinazione di disfunzione ventricolare sinistra, aumento dell'acqua extravascolare rappresentato dal B profile e la riduzione dell'indice di collassabilità della vena cava inferiore configurano un quadro ecografico altamente predittivo di riammissione ospedaliera a sei mesi nei pazienti arruolati nel nostro studio con dispnea acuta. Per quanto riguarda l'ospedalizzazione a sei mesi nel nostro studio è stata messa in evidenza infatti una forte correlazione con la ridotta

frazione di eiezione del ventricolo sinistro (minore di 40%), la presenza di versamento pleurico e la variabile combinata cuore-polmone- vena cava inferiore. A medio termine pertanto, sembra evidente che la disfunzione globale rappresentata dalla variabile combinata cuore, polmone e vena cava inferiore insieme alla depressione della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro già noto indice prognostico negativo correlano significativamente con l'aumento del tasso di ospedalizzazione a sei mesi [32]. Già Chen et al., hanno dimostrato che nei pazienti con dispnea acuta l'aumento del pro-BNP correla con gli indici ecocardiografici di disfunzione cardiaca e sono predittori di eventi avversi a sei mesi ed un anno [33]. Nota da tempo ed ampiamente dimostrata in letteratura è la stretta correlazione tra congestione polmonare presenza di liquido extra-vascolare linee B all'ecografia toracica peptidi natriuretici e prognosi negativa; l'uso complementare dell'ecocardiografia e dell'ecografia toracica e la valutazione integrata permettono di identificare sottogruppi di pazienti con aumentato rischio di riammissione ospedaliera a sei mesi. Infine, per quanto riguarda la mortalità è stata evidenziata una forte correlazione con la valutazione ecografica polmonare e con la

presenza di linee B. Già Frassi et al. hanno dimostrato nei pazienti ricoverati in ospedale per dispnea e/o dolore toracico la diretta correlazione tra numero di linee B all'ecografia del torace e l'aumentato rischio di eventi avversi a sei mesi ed un anno [34]. Nel nostro studio l'aspetto polmonare e la presenza di congestione polmonare ossia l'evidenza ecografica toracica di B profile appaiono correlare strettamente con la mortalità. I risultati del nostro studio condotto in pazienti con dispnea acuta dimostrano una differenza statisticamente significativa nei valori di B profile nel sottogruppo dei pazienti in cui si è verificato un evento inteso come mortalità a sei mesi. La presenza di B profile nella nostra popolazione ha un alto valore predittivo di evento superiore agli altri indici ecografici presi in esame e può pertanto svolgere un ruolo nella stratificazione prognostica. La funzione sistolica e la valutazione funzionale globale cuore, polmone, vena cava inferiore assumono invece un ruolo nella stratificazione prognostica a medio termine correlando significativamente con le ospedalizzazioni a sei mesi. La valutazione invece della funzione sistolica del ventricolo destro attraverso il TAPSE non sembra almeno dai dati da noi

acquisiti assumere un ruolo prognostico a breve e medio termine nei pazienti con dispnea acuta.

LIMITI DELLO STUDIO

I nostri dati dovranno essere validati e confermati da studi con una numerosità campionaria più ampia. Il nostro studio è stato effettuato in un unico centro e sono state escluse le sindromi coronariche acute ed il follow up è durato solo sei mesi. Il limite principale delle metodiche ecografiche è inoltre rappresentato dall'operatore dipendenza e dalla variabilità intra ed inter operatore che possono inficiare la ripetibilità delle misurazioni.

CONCLUSIONI

Appare evidente come una valutazione globale ecografica di cuore, polmone e vena cava inferiore possa nel paziente con dispnea acuta non solo in termini di accuratezza diagnostica come già ampiamente dimostrato in letteratura, ma in termini di stratificazione prognostica offrire un valore aggiunto. L'ausilio di una metodica semplice, riproducibile e di facile attuazione può rivelarsi fondamentale in scenari come quello della medicina d'urgenza dove si opera in condizioni difficili e con malati critici.

BIBLIOGRAFIA

1. Rutten F. H., Cramer M. J., Lammers J.W., Grobbee D.E., Hoes A.W.
Review: Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? Frans H. *European Journal of Heart Failure* 8 (2006) 706 – 711.
2. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with HFA of the ESC. Authors/Task Force Members: McMurray J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A, Jaarsma T., Køber L., Lip G Y.H., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B. M., Popescu B.A., Rønnevik P.K., Frans H. Rutten F.H., Schwitter J., Seferovic P., Stepinska J, Trindade P., Voors A.A., Zannad F., Zeiher A. *Eur J Heart Fail.* 2012 Aug;14(8):803-69.
3. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Yancy C. W.;

Jessup M.; B.; Butler J.; Casey D.E.Jr; Drazner M.H.; Fonarow G.C.; Geraci S.A.; Horwich T.; Januzzi J.L.; Johnson M.R.; Kasper E.K.; Levy W.C.; Masoudi F.A.; McBride P.E. ; McMurray; J.J.V. Mitchell J.E. ; Peterson P.N.; Riegel B.; Sam F.; Stevenson L.W.; Tang W.H.W; Tsai E.J.; Wilkoff B.L *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 15;62(16):e147-239.

4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127: e6–245.
5. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994–2003. *Arch Intern Med.* 2008; 168:418–24.
6. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA.* 2004; 292:344–50.

7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9.
8. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347:1397–402.
9. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care. *National Clinical Guideline centre (UK)*. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 Jun. National Institute for Health and Clinical Excellence : Guidance.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. GOLD Executive Committee. Rodriguez-Roisin R., Anzueto A., Bourbeau J., DeGuia T.S., Hui D., Jenkins D., Martinez F., Mishima M., Montes de Oca M., Stockley R., van Weel C., Vestbo J, *GOLD Report* April,2016

- 11.Mantuani D, Nagdev A. Three-view bedside ultrasound to differentiate acute decompensated heart failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Emerg Med.* 2013 Apr;31(4): 759.e3-5. doi: 10.1016/j.ajem.2012.11.028. Epub 2013 Feb 4.
- 12.Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E, Volpicelli G, Balzaretto P, Banderali A, Iacobucci A, Locatelli S, Casoli G, Stone MB, Maule MM, Baldi I, Merletti F, Cibinel GA; SIMEU Group for Lung Ultrasound in the Emergency Department in PiedmontChest. Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED: A SIMEU Multicenter Study. 2015 Jul;148(1):202-10. doi: 10.1378/chest.14-2608.
- 13.Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt M. J-U., Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging *J Am Soc Echocardiogr.* 2015

Jan; 28 (1): 1-39.e 14.

14. Lancellotti P., Price S., Edvardsen T., Cosyns B., Neskovic A. N., Dulgheru R., Flachskampf F.A., Hassager C., Pasquet A., Gargani L., Galderisi M., Cardim N., Haugaa K.H., Ancion A., Zamorano J.-L., Donal E., Bueno H., and Habib G.. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2015) 16, 119–146
15. Lichtenstein DA, Mezière GA, Biderman P, Gepner A, Barre O: The comet –tail artifact. An ultrasound sign of alveolar- interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 1640-1646
16. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby JJ, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breikreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International

Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound
Intensive Care Med. 2012 Apr;38(4):577-91.

17. Jambrick Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, Picano E: Usefulness of ultrasound lung comets as a non radiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol* 2004, 93: 1265-70

18. Copetti R., Soldati G., Copetti P. “Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome” *Cardiovascular ultrasound* 2008, 6:16 doi: 10.1186/1476-7120-6-16

19. Lichtenstein D, Mezière G: A lung ultrasound sign allowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD. The comet tail artifact. *Intensive Care Med* 1998, 24:1331-4

20. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghide M, Picano E: Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute

cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2008, 10:70-7.

21. Kajimoto K., Madeen K., Nakayama T., Tsudo H., Kuroda T. and Abe T.. Cardiovascular Ultrasound, rapid evaluation by lung- cardiac- inferior vena cava (LCI) integrated ultrasound for differenziating heart failure from pulmonary disease as the cause of acute dyspnea in the emergency setting. *Cardiovascular Ultrasound* 2012 10:49 DOI: 10.1186/1476-7120-10-49

22. Gargani L. “Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist.” *Cardiovascular Ultrasound* 2011, 9:6-13

23. Zengin S, Al B, Genc S, Yildirim C, Ercan S, Dogan M, Altunbas G. Role of inferior vena cava and right ventricular diametere in assessment of volume status: a comparative status: ultrasound and hypovolemia *Am J Emerg Med*, 2013 May;31(5):763-7.

24. Cole R. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? *Chest* 2008; 134:172-178
25. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(2):167-84.
26. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, Cardinale L, Casoli G, Perotto F, Fava C, Frascisco M Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med* 2006; 24:689–696.
27. Cibinel GA, Casoli G, Elia F, Padoan M, Pivetta E, Lupia E, Goffi A. Diagnostic accuracy and reproducibility of pleural and lung ultrasound in discriminating cardiogenic causes of acute dyspnea in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2012; 7:65-70.

28. Gargani L., Pang P.S., Frassi F., Miglioranza M.H., Dini F.L., Landi P. and Picano E. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovascular Ultrasound* (2015) 13:40
29. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, Ciampi Q, Mottola G, Picano E. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr.* 2007 Dec;8(6):474-9
30. Zile M.R.; Bennett T.D.; Sutton M.St. J; Cho Y.K.; Adamson P.B.; Aaron M.F; Aranda J.M.; Abraham W.T., MD; Smart F.W.; Stevenson L.W.; Kueffer F.J.; Bourge R.C.. Transition From Chronic Compensated to Acute Decompensated Heart Failure Pathophysiological Insights Obtained From Continuous Monitoring of Intracardiac Pressures . *Circulation.* 2008 Sep 30;118(14):1433-41.
31. Volpicelli G, Skurzak S, Boero E, Carpinteri G, Tengattini M, Stefanone V, et al. Lung ultrasound predicts well extravascular lung water but is of limited usefulness in the prediction of wedge pressure. *Anesthesiology.*

2014;121(2):320–7.

32. Tsutsui H, Tsuchihashi M, Takeshita A. Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol* 2001; 88:530–533.

33. Chen A.A., Wood M.J., Krauser D. G., Baggish A.L., Tung R., Anwaruddin S., Picard M.H., and Januzzi J.L. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy *European Heart Journal* (2006) 27, 839–84

34. Frassi F., Gargani L., Tesorio P., Raciti M., Mottola G., Picano E. Prognostic Value of Extravascular Lung Water Assessed With Ultrasound Lung Comets by Chest Sonography in Patients With Dyspnea and/or Chest Pain. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 13 No. 10 2007

TABELLE

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione e parametri ecografici presi in esame.

<i>Caratteristiche cliniche</i>	<i>n. di pazienti 118</i>
Età (anni)	73 ± 17
Sesso (F)	81(69%)
FC (bpm)	99 ± 23
PAS (mmHg)	128 ± 28
PAD (mmHg)	73 ± 17
RS	80(68%)
Fumo	42(36%)
Diabete	38(33%)
 <i>Parametri ecografici</i>	
FE ≤ 40%	40(34%)
E/A	0,9± 0,32
TAPSE (mm)	16,5 ± 4,6
A profile	54(46%)
B profile	60(51%)
Versamento pleurico	45(38%)
 IC (%)	 37± 14

FE, frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; VCI, vena cava inferiore; IC, indice di collassabilità; RS, ritmo sinusale; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica; TAPSE, tricuspidal annular systolic excursion.

Tabella 2. Predittori dell'outcome ospedalizzazione ad un mese: analisi univariata e multivariata

	Hazard ratio (95% IC)	P
<i>Predittori all'analisi univariata</i>		
B profile	4(2,3- 32)	0,001
Versamento pleurico	3,6(2,5 - 5,2)	0,005
E/A patologico	2,7 (1,3 - 4,4)	0,05
FE-Polmone-VCI	1,8(1 - 46)	0,04
<i>Predittori all'analisi multivariata</i>		
B profile	8(1,46 - 48,9)	0,001
E/A	4(1,4 - 5)	0,04

FE, frazione d'iezione del ventricolo sinistro; VCI, vena cava inferiore; IC, intervallo di confidenza.

Tabella 3. Predittori dell'outcome ospedalizzazione a sei mesi: analisi univariata e multivariata

	Hazard ratio (95% IC)	P
<i>Predittori all'analisi univariata</i>		
FE ≤ 40%	10 (3,1-40)	0,003
Versamento pleurico	1,7(0,4-7,6)	0,001
FE-Polmone-VCI	5,8(1,8-18)	0,004
<i>Predittori all'analisi multivariata</i>		
FE ≤ 40%	12 (4 -37)	0,001
Versamento pleurico	5(2,8 - 7)	0,004
FE-Polmone-VCI	10(2,5 - 45,9)	0,002

VCI, vena cava inferiore; FE, frazione d'iezione; IC intervallo di confidenza.

Tabella 4. Predittori dell'outcome mortalità a sei mesi: analisi univariata e multivariata

	Hazard ratio (95% IC)	P
<i>Predittori all' analisi uni variata</i>		
FE ≤ 40%	7(5 -12)	0,002
B profile	4(1,2-16)	0
Versamento pleurico	1,6(0,5 – 5,4)	0,2
FE-Polmone-VCI	4(0,1-80)	0,001
IC (%)	1(1-1,09)	0,4
<i>Predittori all 'analisi multivariata</i>		
B profile	4(1 – 16)	0,04

IC, indice di collassabilità; FE, frazione d'eiezione; VCI, vena cava inferiore; IC, intervallo di confidenza.

FIGURE

Figura 1. Stima della funzione sistolica globale ventricolare sinistra dalla proiezione apicale quattro camere ed apicale due camere mediante applicazione del metodo Simpson Biplano. EDV, end diastolic volume; ESV end systolic volume.

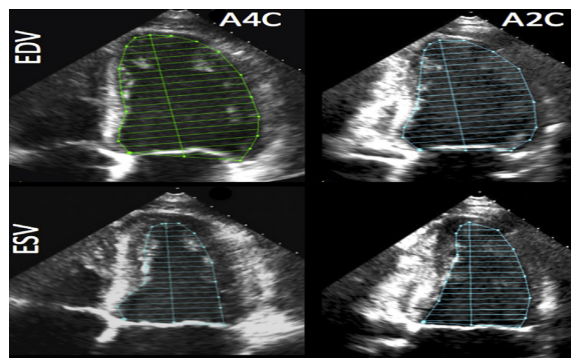


Figura 2. Valutazione del pattern di riempimento diastolico del ventricolo sinistro con PW- Doppler. Normale, Da alterato rilasciamento, pseudo-normale e restrittivo.

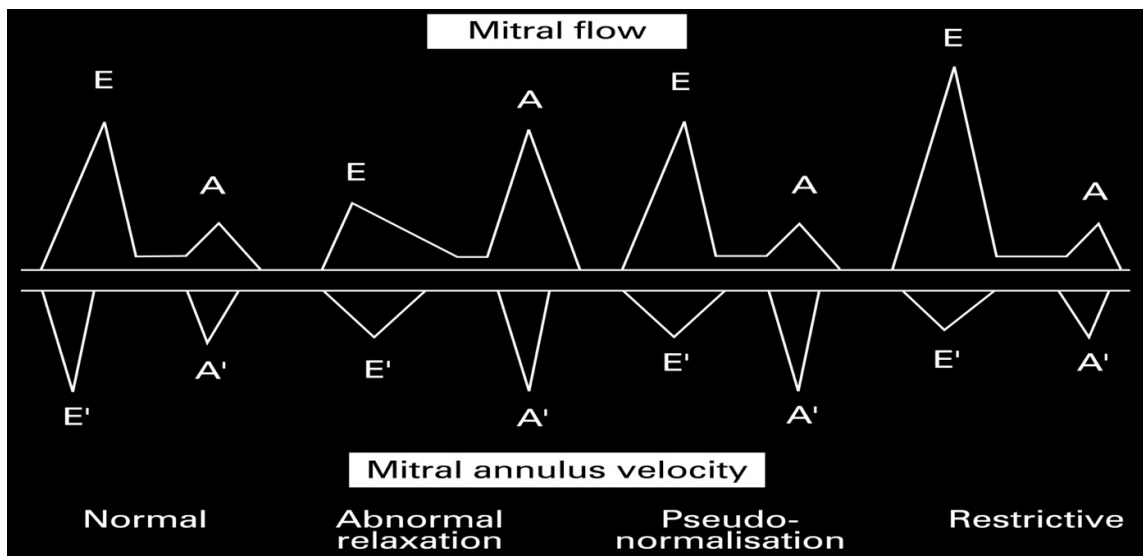


Figura 3. Valutazione ecocardiografica del TAPSE, Tricuspid annular plane systolic excursion.

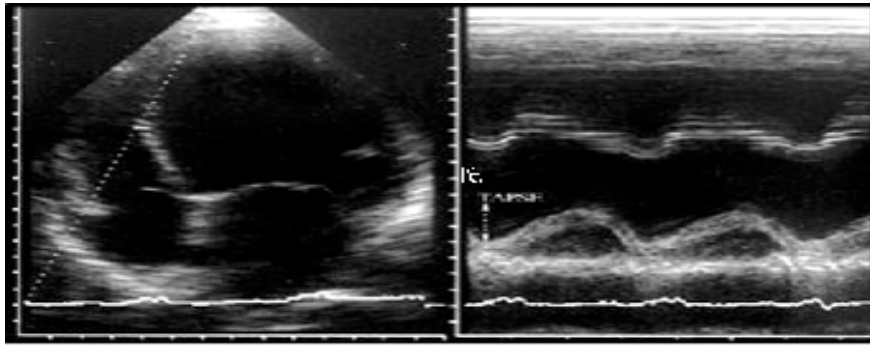


Figura 4. Suddivisione per lo studio ecografico polmonare dell'emitorace destro in quattro aree rispettivamente Area 1 e 2: superiore anteriore e inferiore anteriore; area 3 e 4: superiore laterale e basale laterale. AAL, linea ascellare anteriore; PAL, linea ascellare posteriore; PSL, linea parasternale.

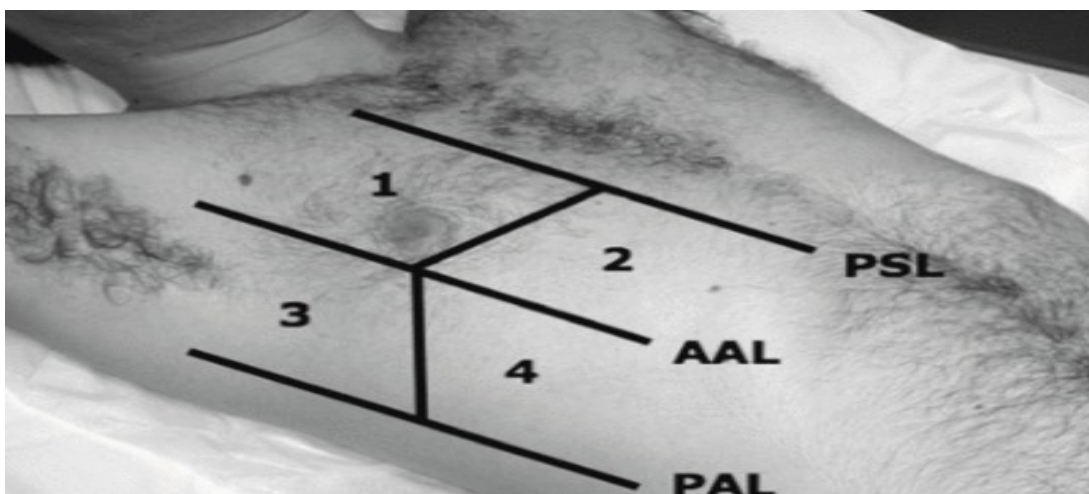


Figura 5. Rappresentazione dell'evoluzione del quadro ecografico polmonare correlato alla progressiva diminuzione del contenuto aereo del parenchima polmonare nei vari quadri patologici. *Tratto da Gargani L. Cardiovascular Ultrasound 2011, 9:6*

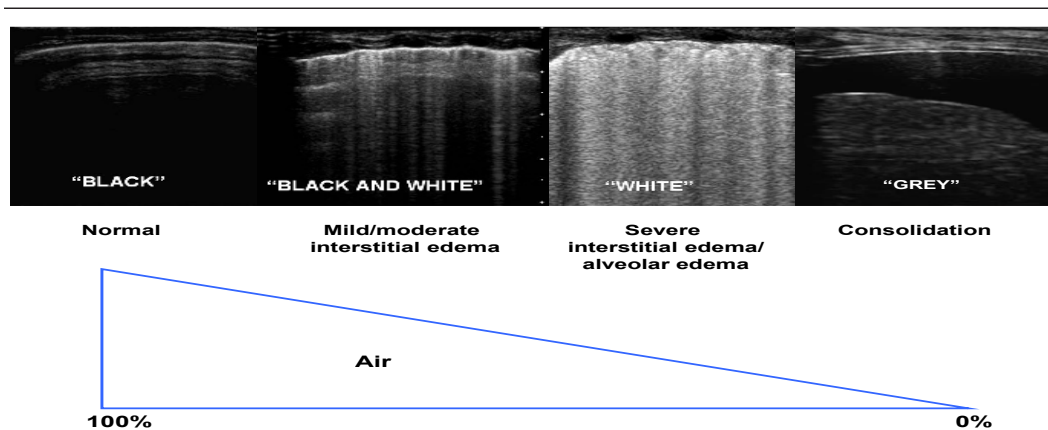


Figura 6. Quantificazione delle linee B. Evoluzione del quadro ecografico polmonare dalla normale assenza di Linee B al progressivo aumento delle stesse fino alla determinazione del quadro di "white lung".

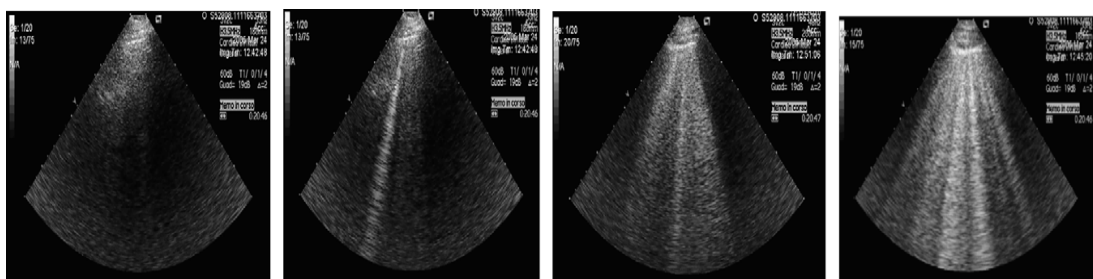


Figura 7. Versamento pleurico. Spazio anecogeno in corrispondenza dell'emicorace destro

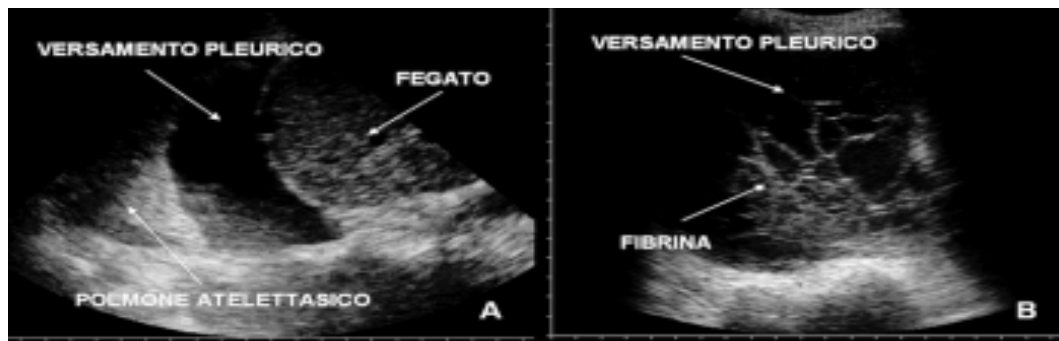


Figura 8. Valutazione ecografica della vena cava inferiore dalla proiezione sottocostale. Escursione sistole-diastolica.

