

Le urgenze cardiologiche in età perinatale

PARTE SECONDA. Disturbi del ritmo e cardiomiopatie

UGO VAIRO¹, PETRONILLA APPIO¹, ROCCO LEONE¹, MARIA VITTORIA SCHIAVO², DONATELLO SALVATORE², MARIA PIA MIRAUDA², ROSARIA ABATE², CAROLINA IANNIELLO³, SEBASTIANO DE VICO³, ANTONIO SMALDORE³, GIORGIO MADONNA³, GIANBATTISTA GALLICCHIO³, SAVERIO DE MARCA³, GIUSEPPE ADURNO⁴, MARIA ROSARIA TAGLIENTE⁵, SAVINO MASTROPASQUA⁶, GABRIELE D'AMATO⁶, FABIO FORTE⁷, EMMA CANOSA⁷, NICOLA D'ANDREA⁷

¹Cardiologia Pediatrica, ²Pediatria, ³Terapia Intensiva Neonatale, ⁴Terapia Intensiva Cardiopediatrica, Azienda Ospedaliera "San Carlo", Potenza

⁵Cardiologia Pediatrica, ⁶Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliera "Di Venere - Giovanni XXIII", Bari
⁷Pediatria, Ospedale "Madonna delle Grazie", Matera

Questa seconda parte sulle urgenze cardiologiche neonatali ha una valenza sostanzialmente diversa dalla prima parte, che era centrata sulle cardiopatie congenite, e affronta temi più generali: le cardiomiopatie, le miocarditi e i disturbi del ritmo, che, pur avendo una espressività e alcune specificità perinatologiche, estendono il loro ambito di interesse a tutta l'età pediatrica e oltre.

LE ARITMIE NEL NEONATO

Il cuore del neonato presenta una particolare vulnerabilità all'insorgenza di aritmie. Ciò dipende in massima parte dalla immaturità del sistema simpatico, a fronte di una innervazione parasimpatica praticamente già completa, e dalla incompleta maturazione delle strutture deputate alla formazione e alla diffusione dello stimolo elettrico. Il 30-60% delle tachicardie sopraventricolari (TSV) del bambino ha, infatti, il suo esordio nel primo mese di vita¹.

Rivestono un ruolo importante, nel determinismo della instabilità elettrica, le situazioni ipossiche, disioniche (iper-ipopotassiemia, ipocalcemia) e dismetaboliche (ipoglicemia, acidosi).

Ancora una volta giova sottolineare che, a causa delle differenze morfo-funzionali del miocardio del neonato rispetto a quello di un soggetto adulto, le aritmie in età neonatale possono portare più facilmente e molto rapidamente (24-36 ore) a situazioni cliniche di emergenza².

Sincope o scompenso cardiaco grave, fino a shock cardiogeno, possono essere determinati da aritmie ipocinetiche, quali il blocco atrio-ventricolare

ARRHYTHMIAS AND CARDIOMYOPATHIES IN NEWBORN AND CHILDREN

(Medico e Bambino 2004;23:293-300)

Key words

Heart failure, Cardiac dysrhythmias in newborn, Myocarditis and cardiomyopathies in children

Summary

Continued postnatal development of the conduction system and of the sympathetic nervous system of the heart may predispose the newborn to arrhythmias and conduction disturbances that are not seen in older children. In addition, unfavorable environmental factors, such as a maternal disease state, pharmacologic agents given to the mother or neonate, and postnatal difficulties of the newborn (hypoxia, acidosis, hypothermia, metabolic disturbances, electrolyte imbalance) all can contribute to the rhythm disturbance. The different types of dysrhythmias are analyzed, particularly the supraventricular tachycardia (SVT)(1:10.000 in newborn) and complete atrioventricular block (AV block) (1:20.000). In SVT, if the patient is unresponsive to vagal stimulatory maneuvers, to adenosine and is in congestive heart failure, cardioversion may be performed. Congenital complete heart block can be associated with congenital heart diseases. Maternal lupus erythematosus or other connective tissue disease has a frequent association with congenital AV block.

The three types of cardiomyopathies (hypertrophic, dilated and restrictive) are functionally different from one another, and the demands of therapy are also different.

The myocarditis may be caused by an infectious agent or immune mediated process. A diagnostic and therapeutic protocol for management of the myocarditis in children is reported.

di III grado congenito (BAV) e la disfunzione del nodo seno-atriale (DN-SA). Più frequenti cause di scompenso cardiaco sono le aritmie ipercinetiche e, tra queste, soprattutto la tachicardia parossistica sopraventricolare (TPS). Più raramente si osservano la tachi-

cardia atriale automatica (TAA), il flutter atriale, la fibrillazione atriale, e la tachicardia ventricolare^{3,4} (Tabella I).

L'approccio al paziente aritmico, che necessita di trattamento acuto (Tabella II), prevede sempre la raccolta dell'anamnesi (quando è iniziata l'arit-

ARITMIE CHE PIÙ FREQUENTEMENTE DETERMINANO SINTOMI

- Tachicardia sopraventricolare (in genere QRS stretto)
- Tachicardia-flutter ventricolare (QRS largo)
- Fibrillazione ventricolare (QRS non riconoscibile)
- Blocchi atrio-ventricolari (QRS stretto; FC <50 o <70 bpm in cardiopatia congenita)

Tabella I

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ACUTO DELLE ARITMIE CARDIACHE

- Segni clinici di riduzione della portata cardiaca e/o di scompenso cardiocircolatorio
- FC <50 o >180 bpm in pazienti con cuore anatomicamente normale
- FC <70 o >150 bpm in pazienti con cardiopatia congenita
- Aritmia di lunga durata (>24 ore)

Tabella II

mia?), la monitorizzazione dell'ECG, l'esame clinico (valutazione della perfusione sistemica), l'incannulazione di una vena periferica, la determinazione di gas-analisi arteriosa ed elettroliti, la radiografia del torace, l'ECG a 12 derivazioni e l'esclusione di una cardiopatia strutturale.

La tachicardia parossistica sopraventricolare

La tachicardia parossistica sopraventricolare (TPS) è, dopo l'extrasistolia, l'aritmia di più frequente riscontro nei primi mesi di vita, anche se non è affatto rara nel bambino più grande. L'incidenza è di circa 1 caso ogni 25.000 bambini di tutte le età e di circa 1 caso ogni 10.000 neonati e lattanti². È più comune riscontrarla in bambini senza cardiopatia. Solo nel 10% circa dei casi si associa a cardiopatia congenita, più spesso ad anomalia di Ebstein. Il substrato anatomico ed elettrofisiologico consiste nella dissociazione funzionale del nodo atrio-ventricolare in due vie, capaci di formare un circuito di rientro.

L'età di insorgenza è un fattore importante nel condizionare il quadro clinico e l'evoluzione dell'aritmia. Lo scompenso cardiaco si riscontra nel 38-54% dei soggetti che presentano l'aritmia al di sotto dei quattro mesi di vita, e tale incidenza scende al 10-19% nelle epoche successive. La frequenza delle recidive, invece, è maggiore nei soggetti in cui l'aritmia si è manifestata, per la prima volta, più tardivamente⁶.

Risponde alle manovre vagali.

Le caratteristiche elettrocardiografiche consistono: a) QRS generalmente stretto; b) frequenza 220-300 batt/min; c) P non sempre identificabile; d) è innescata da un'extrasistole. La presenza di QRS > 0,08 sec deve far sospettare la presenza o di una tachicardia ventricolare oppure di una TPS antidromica. Quest'ultima evenienza, relativamente rara, è stata riscontrata in un solo caso della nostra serie (Tabella III).

Il *diving reflex* (riflesso del tuffo) si esegue applicando una borsa di ghiaccio (di solito un guanto chirurgico pieno di ghiaccio o acqua ghiacciata) al viso del bambino (non più di 15 sec). Se il *diving reflex* risulta inefficace, si può ricorrere a una terapia farmacologica: il propafenone (0,5-2 mg/kg in 5-10 m² ev) è quasi sempre efficace.

Il trattamento è strettamente dipendente dal quadro clinico. Se è presente scompenso cardiaco o shock cardiogeno, la terapia d'elezione è, in ordine di scelta, l'adenosintrifosfato (ATP) e la cardioversione elettrica. L'ATP, potente bloccante del nodo atrio-ventricolare con effetto vago-mimetico va somministrato per via ev, in bolo molto rapido=0,1-1 mg/kg). Se non c'è effetto (o se il farmaco non è immediatamente disponibile), si ricorre alla cardioversione elettrica (Tabella IV).

Se la TPS è ben tollerata clinicamente, possono essere utilizzate altre strategie terapeutiche: a) manovre vagali: *diving reflex* < 1 anno; b) massaggio del seno carotideo, induzione del vomito, manovra di Valsalva > 3 anni.

Le TPS, una volta interrotte, posso-

no recidivare, anche dopo pochi minuti o qualche ora. Questa evenienza è particolarmente frequente nel neonato. È opportuno, pertanto, instaurare una profilassi antiaritmica immediatamente dopo il ripristino del ritmo sinusale (propafenone per os 10-15 mg/kg/die, associato, nel primo mese di vita, alla digitale, che rafforza l'azione sul nodo del seno)⁷⁻¹⁴.

La tachicardia atriale automatica

La tachicardia atriale automatica (TAA) nasce dagli atri in un punto diverso dal nodo seno-atriale o dalla giunzione atrio-ventricolare. Il meccanismo elettrofisiologico consiste nell'esaltato automatismo di uno o più focolai ectopici.

Non risponde alle manovre vagali.

Le caratteristiche elettrocardiografiche consistono in: a) onde P con morfologia e polarità differente rispetto alla P sinusale; b) QRS stretto; c) frequenza cardiaca tra 200 e 280 batt/min¹¹.

La TAA è un'aritmia di difficile trattamento e non risponde alla cardioversione. La terapia deve mirare soltanto alla riduzione della frequenza entro un range di tollerabilità emodinamica (< 150 batt/min). Questo può essere ottenuto con la digitale (30-40 gamma/kg/die), in 3 somministrazioni, cominciando con il 50% della dose prevista, mentre il propafenone (o l'amiodarone), associato, riduce l'automatismo del focus ectopico.

Il flutter atriale

Il flutter atriale è spesso espressione di una cardiopatia. Può essere già presente in utero. Sostanzialmente raro, si riscontra nel post-operatorio di interventi chirurgici sugli atri, nella fibroelastosi endocardica e nelle cardiomiopatie ipertrofiche.

Le caratteristiche elettrocardiografiche principali sono: a) onde F con frequenza compresa tra 300 e 480 batt/min; b) frequenza ventricolare dipendente dal grado di blocco atrio-ventricolare; c) conduzione ventricolare generalmente regolare.

Nei pazienti sintomatici la terapia di scelta è la cardioversione. In genere non sono necessari alti livelli di ener-

**TACHICARDIE SOPRAVENTRICOLARI CHE HANNO DETERMINATO EMERGENZA CLINICA:
PROCEDURE TERAPEUTICHE***

Pz	Età	Scompenso cardiaco	Farmaci in fase acuta	Risultato	Tempo ripristino RS	Profilassi	Recidive (f/up 6 mesi)
1	33 gg	sì	ATP Propafenone	- +	7 minuti	Digossina Propafenone	no
2	1 g	no	Diving reflex	+	Immediato	Propafenone	no
3	1 g	no	Diving reflex Digossina	- +	3 ore	Propafenone	no
4	1 mese	no	Amiodarone	+	2 ore	Amiodarone	no
5*	2 mesi	sì	Amiodarone + Digossina	+	24 ore	Propafenone	no
6	3 gg	no	ATP Propafenone	+/- +	2 ore	Propafenone	no
7*	2 gg	no	Amiodarone + Digossina Propafenone (conduzione 1:1 → FV → DC shock → RS)	-	Immediato	Propafenone	no
8	3 gg	no	ATP	+	Immediato	Propafenone	no
9	12 gg	no	Diving reflex ATP Digossina	- - +	30 minuti	Digossina	no
10	11 gg	sì	ATP Amiodarone	- +	40 minuti	Propafenone	no

Abbreviazioni: *flutter atriale; FV: flutter ventricolare; RS: ritmo sinusale; f/up: follow-up

*La nostra casistica di tachicardie sopraventricolari con caratteristiche di emergenza.

Tabella III

gia (1-2 watt/sec/kg). Se le condizioni generali sono invece buone, si preferisce la terapia farmacologica (digitale + amiodarone)¹⁶⁻¹⁸.

La fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è rara nel bambino¹⁸⁻²⁰. Non è sempre associata a cardiopatia. Nei bambini cardiopatici è descritta nell'anomalia di Ebstein, nella cardiomiopatia ipertrofica e nella fibroelastosi endocardica. È complicanza precoce e tardiva dopo interventi cardiocirurgici.

Le caratteristiche elettrocardiografiche sono: a) attività atriale rappresentata da onde caotiche (onde f) di varia ampiezza, morfologia e durata. La frequenza degli atri varia da 400 a 700 batt/min; b) l'attività ventricolare è generalmente aritmica (quando ritmica è probabile la coesistenza di un BAV completo); c) la frequenza ventricolare è funzione del grado di BAV.

Sono efficaci sia la terapia farmacologica (propafenone, amiodarone, flecainide) sia la cardioversione.

La tachicardia ventricolare

La tachicardia ventricolare sostenuta è un'aritmia rara nel bambino²¹⁻²⁴. Complica, in genere, cardiopatie congenite operate con ventricolotomia, tumori cardiaci (causa più frequente nel primo anno di vita), cardiomiopatie e miocarditi, sindrome del QT lungo, patologie con squilibrio idro-elettrolitico, sindrome adrenogenitale, malattie del sistema nervoso centrale.

Le caratteristiche elettrocardiografiche sono: a) sequenza ritmica di QRS larghi (> 0,09 sec), con frequenza fra 150 e 250 batt/min; b) brusca insorgenza e risoluzione; c) generalmente dissociazione A-V; d) possibilità di battiti di cattura.

Il trattamento di scelta è la cardioversione. Le TV secondarie a tumore

possono beneficiare del trattamento con amiodarone, eventualmente associato al propafenone.

Nei bambini con meno di un anno il tumore cardiaco più frequente è il raddomioma (75%), di cui è nota anche la possibilità di una regressione spontanea.

Le tachicardie ventricolari da QT lungo congenito vanno trattate con farmaci betabloccanti. Il propranololo è ancora il betabloccante più largamente utilizzato alla dose di 0.1 mg/kg in bolo lento. La profilassi delle recidive si attua somministrando propranololo per os (2-3 mg/kg/die). In alternativa può essere impiegato anche il nadololo alla dose di 1 mg/kg/die. Nei soggetti asmatici si può usare il metoprololo²⁵.

Il blocco atrio-ventricolare

L'incidenza del blocco atrio-ventricolare (BAV) completo congenito è di 1 a 20.000 nati vivi, mentre varia dal 4% al

DOSAGGIO DEI PRINCIPALI FARMACI ANTIARITMICI

Farmaco	Via endovenosa	Per os
ATP	0,1-1 mg/kg bolo rapidissimo	
Propafenone	0,5-2 mg/kg bolo mantenimento: 10 mg/kg/die	10-15 mg/kg/die in due-tre somministrazioni
Amiodarone	5 mg/kg in 15-20 minuti mantenimento: 10 mg/kg/die	5-10 mg/kg/die in unica somministrazione
Flecainide	1-2 mg/kg bolo	1-6 mg/kg/die in due somministrazioni
Propranololo	0,1 mg/kg bolo lento	1-4 mg/kg/die in tre somministrazioni
Verapamile	0,1 mg/kg bolo in due-tre somministrazioni	3-5 mg/kg/die
Lidocaina	0,5-1 mg/kg bolo mantenimento: 0,02-0,05 mg/kg/min	
Sotalolo		6-8 mg/kg/die in due somministrazioni
Nadololo		1 mg/kg/die
Atenololo		1-2 mg/kg/die in una-due somministrazioni
Cardioversione elettrica 2-6 watt/sec/kg		

Tabella IV

9% nei bambini con cardiopatia congenita^{5,26} (trasposizione corretta delle grandi arterie; cuore univentricolare). Il BAV, transitorio o permanente, può far seguito a interventi di correzione intracardiaca. Sono stati descritti casi familiari.

Particolarmente interessante è il rapporto che esiste tra BAV completo congenito e connettivite materna, più spesso rappresentata da lupus eritematoso sistemico.

Il BAV completo viene diagnosticato, con crescente frequenza, già in epoca fetale. Le caratteristiche elettrocardiografiche sono: a) completa dissociazione tra l'attività atriale e l'attività ventricolare, con frequenza ventricolare inferiore a quella atriale; b) il QRS può essere stretto rivelando che il pace-maker ventricolare è prossimale, o largo, rivelando l'origine distale^{5,27,28}.

Il BAV completo congenito in assenza di cardiopatia è, in genere, ben tollerato, anche se a volte la bassa fre-

quenza può determinare lo scompenso cardiaco anche in un cuore strutturalmente sano.

I bambini con cardiopatia congenita e blocco atrio ventricolare possono manifestare i sintomi dello scompenso cardiaco, collegati alla bassa frequenza ventricolare e alla cardiopatia. Nei cardiopatici la mortalità globale è superiore al 40%, contro il 15% dei soggetti con cuore normale. La prognosi dipende anche dall'età del primo riscontro, con mortalità più elevata nel neonato che nei bambini di età superiore a 1 anno. I bambini con BAV completo post-chirurgico sono, in genere, sintomatici per sincope, con alto rischio, quindi, di morte improvvisa⁵.

La necessità di terapia dipende dalla frequenza ventricolare e dalla presenza di sintomi (FC ventricolare < 50 batt/min; FC atriale >150 batt/min; scompenso). È obbligatoria nei casi post-chirurgici. La terapia consiste nell'impianto di un pacemaker²⁹⁻³⁴.

LE ARITMIE FETALI

La variabilità normale del battito cardiaco fetale (BCF) è nel range di 110-180 batt/min. Durante il 2° trimestre di gravidanza sono frequenti brevi rallentamenti spontanei della frequenza cardiaca, sotto i 100 battiti al minuto, con rapida ripresa; nel 3° trimestre possono presentarsi fugaci accelerazioni fino a 180-190 batt/min. Tali reperti sono varianti normali, correlate a immaturità del sistema di conduzione.

Vanno indagate a fondo tutte le anomalie del BCF:

- bradicardia < 100 batt/min sostenuta per più di qualche minuto
- tachicardia > 200 batt/min
- extrasistolia frequente (> 1 su 10)

In presenza di aritmie significative bisogna sempre escludere eventuali anomalie cardiache e la presenza di scompenso cardiaco fetale.

In linea generale, le aritmie ipercineti-

TRATTAMENTO ANTIARITMICO TRANSPLACENTARE DELLE TACHICARDIE SOPRAVENTRICOLARI FETALI

Farmaco	Carico		Mantenimento			Livello plasmatico	
	Dose	Via	Dose	Via	Intervallo	Terapeutico	Tossico
Digossina	0,5 mg (iniziali) + 0,25 mg ogni 6 h (totale: 1,25-1,5 mg) oppure 1,5-2 mg (in 24-48 h)	ev os	0,25 0,75	os	24 h	1-2 ng/ml	>2,5 ng/ml
Verapamile	0,1-0,2 mg/kg	ev (1-2 min)	80-120 mg 40-80 mg	os os	8 h 8 h ^[37]	80-300 ng/ml	> 300 ng/ml
Propranololo	0,1-0,2 mg/kg	ev	10-40 mg	os	8 h	50-100 ng/ml	
Flecainide			100-150 mg	os	12 h		
Propafenone			150-300 mg	os	8 h		
Sotalolo			80-160 mg	os	12 h		
ATP	20-200 µg/kg						

Tabella V

che possono raramente essere associate a cardiopatie strutturali, al contrario quelle ipocinetiche si associano spesso a cardiopatie complesse³⁵.

Il trattamento delle TSV fetali consiste nel somministrare alla madre farmaci antiaritmici. Per poter ottenere dei buoni livelli plasmatici nel feto, i vari farmaci devono essere somministrati a dosi elevate³⁶ (Tabella V).

La terapia deve essere intrapresa in re-

gime di ricovero ospedaliero e vanno scrupolosamente controllati i livelli dei farmaci. Sono necessari controlli ecocardiografici giornalieri per monitorare l'efficacia del trattamento^{37,38}. In caso di inefficacia terapeutica e in presenza del rischio grave di scompenso cardiaco fetale (idropo), si dovrà indurre il parto se l'età gestazionale lo consente. La somministrazione diretta degli antiaritmici al feto, attraverso la vena ombelicale, è molto rischiosa¹⁶. Sono note, tut-

tavia, alcune somministrazioni: a) ATP: 100-200 µg/kg; digossina: 12 µg/kg; propafenone: 6 mg/kg³⁹⁻⁴¹.

L'amiodarone non è un farmaco ideale per il trattamento delle aritmie fetali, in quanto diffonde poco attraverso la placenta e non è scevro da effetti collaterali duraturi nel feto¹⁶. Sono riportate, tuttavia, dosi di attacco da 800 a 1600 mg/die per os e dosi di mantenimento comprese tra 400 e 800 mg/die^{41,42}. La somministrazione diretta al feto è stata praticata per via ombelicale alla dose di 2.5 mg/kg/die o per via intraperitoneale alla dose di 9 mg/kg^{39,41,43}.

CLASSIFICAZIONE DELLE CARDIOMIOPATIE SECONDO WHO/ISFC (1995)

- Cardiomiopatia dilatativa
- Cardiomiopatia ipertrofica
- Cardiomiopatia restrittiva
- Cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro
- Cardiomiopatie non classificabili: fibroelastosi, miocardio non compattato, disfunzione sistolica con minima dilatazione, miopatie mitocondriali
- Cardiomiopatie specifiche:
 - Infiammatorie
 - Metaboliche
 - Malattie sistemiche
 - Distrofie muscolari
 - Disordini neuromuscolari

LE CARDIOMIOPATIE

Le cardiomiopatie rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie del muscolo cardiaco, associate a disfunzione cardiaca⁴⁴. In Tabella VI è riportata la classificazione delle cardiomiopatie proposta nel 1995 dalla Task Force degli esperti dell'OMS e della Società Internazionale di Cardiologia⁴⁵.

L'etiologia rimane ignota nelle tre principali forme di cardiomiopatia: dilatativa, ipertrofica e restrittiva.

Nello studio epidemiologico di Malcic e collaboratori⁴⁴, l'incidenza risulta rispettivamente del 43%, del 35,5% e del 4,8%. La differenza tra loro, oltre che

Tabella VI

morfologica, è soprattutto fisiopatologica: nella cardiomiopatia dilatativa prevale l'alterazione della funzione sistolica; nella cardiomiopatia ipertrofica e ancor più nella cardiomiopatia restrittiva, ad essere alterata è la funzione diastolica. Per ogni tipo di cardiomiopatia, è previsto, pertanto, un diverso approccio terapeutico.

La terapia della cardiomiopatia dilatativa, in fase di scompenso, prevede l'uso di farmaci diuretici, inotropi (digitalici e non, come la dopamina, la dobutamina, l'amrinone e l'enoximone), vasodilatatori e ACE-inibitori.

Il ruolo dei beta-bloccanti è oggetto di recente valutazione. Il carvedilolo, beta-bloccante non selettivo con proprietà addizionali vasodilatatrici, somministrato a dosi iniziali di 0,01 mg/kg/die fino a raggiungere, in due mesi circa, 0,2 mg/kg/die, e protratto per almeno sei mesi, può migliorare la funzione ventricolare in bambini con severa cardiomiopatia⁴⁶⁻⁴⁸.

Nella prima fase della malattia, soprattutto se si sospetta una preesistente miocardite, possono essere utilizzati farmaci in grado di ridurre il precarico e il postcarico, in special modo diuretici e ACE-inibitori.

È opportuno utilizzare la digitale solo alla risoluzione della fase acuta, se permangono i segni dello scompenso cardiaco.

Se la frazione di eiezione non è marcatamente depressa e non è presente epatomegalia, la terapia può basarsi sull'associazione digitale-diuretici. Gli ACE-inibitori verranno impiegati nei pazienti con grave insufficienza mitralica ed epatomegalia⁴⁴. In presenza di severa riduzione della contrattilità ventricolare, o di fibrillazione atriale, o di trombi intraventricolari o di pregressa embolia sistemica, si impone la terapia anticoagulante. Il dosaggio del dicumarolico deve essere tale da mantenere l'INR tra 2,5 e 3,5. Si inizia, in genere, con una dose di warfarin per os di 0,03-0,05 mg/kg/die. La terapia anticoagulante viene mantenuta finché sussistono i fattori predisponenti la trombosi. L'epatomegalia, nei pazienti in scompenso, può richiedere un dosaggio minore del farmaco.

Il bambino con grave cardiomiopatia dilatativa e tendenza a un progressivo peggioramento, nonostante una terapia medica corretta, deve essere considerato candidato al trapianto cardiaco. In presenza di scompenso car-

diaco acuto il paziente deve essere accolto in una unità di terapia intensiva al fine di ricevere una adeguata assistenza: ventilazione assistita, somministrazione di farmaci inotropi, pacing ventricolare, somministrazione di farmaci antiaritmici, assistenza ventricolare. L'ECMO (*Extra Corporeal Mechanical Oxygenation*) è indicato nei casi di improvvisa e progressiva riduzione della frazione di eiezione, nonostante la terapia con inotropi a dosi elevate e la ventilazione assistita. In questa epoca di vita, la storia naturale della malattia è poco chiara e l'esperienza dimostra che in alcuni pazienti, indipendentemente dalla gravità dell'esordio, il quadro clinico può tendere verso un miglioramento^{49,50}.

Molte cardiomiopatie dilatative riconoscono una eziologia infettiva (miocardite da adenovirus o da virus Coxsackie B) o una eziologia autoimmune primitiva (miocardite a cellule giganti) o una eziologia autoimmune post-infettiva (malattia di Chagas). Un loro trattamento eziologico "mirato" è possibile. Partendo dal prelievo biotipico di tessuto endomiocardico, ottenuto con un biotomo introdotto per via venosa femorale o giugulare, si può arrivare a

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELLE MIOCARDITI

Il primo approccio al paziente con presunta miocardite è la raccolta di una dettagliata anamnesi patologica prossima che mira ad accertare l'inizio della sintomatologia e a individuare eventuali segni e sintomi di una recente sindrome simil-influenzale. A un accurato esame obiettivo, seguono: Rx torace, ECG ed ecocardiogramma. Escluse altre diagnosi (ad esempio coronaria anomala, ostruzioni all'efflusso sinistro), la presenza di dilatazione con ipocinesia del ventricolo sinistro avvalorata il sospetto di miocardite. Attuato il ricovero, viene curata la stabilizzazione del paziente. Alla terapia convenzionale antiscompenso (digitale, diuretici) possono far seguito farmaci inotropi, ACE-inibitori, antiaritmici, beta-bloccanti (carvedilolo), anticoagulanti (INR 2,5-3,5). Nelle forme fulminanti può imporsi l'assistenza meccanica. Gli esami di laboratorio comprenderanno: emocromo completo con formula; VES e proteina C reattiva, titolo anticorpale (IgG e IgM) antivirale; dosaggio delle Ig sieriche: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE; elettroforesi proteica; complemento totale e frazionato (C3 e C4); troponina T; CK-MB; LDH-1; creatinina; azotemia; anticor-

pi anti-miolema; anticorpi anti-sarcolema; anticorpi anti-catene pesanti della miosina; anticorpi anti-recettori b1 cardiaci; colture virali su tamponi nasofaringei e rettali. Con la biopsia endomiocardica del ventricolo destro preleviamo 5 frustoli di tessuto. Tre vengono conservati in paraffina per l'indagine istologica/immunoistochimica e 2 sono immersi in azoto liquido per 30', poi conservati a -80 °C, per la ricerca del genoma virale. La *Polymerase Chain Reaction* (PCR) viene eseguita su tessuto e sul sangue. Se è positiva per genoma virale, viene attuata terapia antivirale specifica.

Se, al contrario, la PCR è negativa per genoma virale (*Up-regulation* dell'HLA-II all'immunoistochimica), viene attuata terapia immunosoppressiva: cortisone (deltacortene) 2 mg/kg/die a scalare fino a 0,5 mg/kg/die nell'arco di sei mesi; ciclosporina (*Sandimmun*) 10 mg/kg in due dosi fino a livelli di ciclosporinemia di 150-300 ng/ml su siero (metodo RIA) o di 250-500 ng/ml su sangue intero (metodo RIA) per sei mesi. Ripetuta la biopsia, il trattamento continua se persistono i segni di miocardite.

distinguere le forme virali, caratterizzate dalla presenza di genoma virale sul tessuto cardiaco (*Polymerase Chain Reaction* - PCR -, ibridazione in situ - FISH-), dalle forme di miocardite linfocitaria, con eccesso di T-linfociti e anti-

MESSAGGI CHIAVE

□ Il cuore del neonato presenta una particolare vulnerabilità all'insorgenza di aritmie, che possono rappresentare un problema già durante la vita fetale.

□ La tachicardia parossistica sopraventricolare, dopo le extrasistoli, è l'aritmia più frequente (1:10.000), in genere non associata a cardiopatia congenita.

□ La tachicardia parossistica può essere causa di scompenso anche in epoca fetale (in questo caso il trattamento antiaritmico verrà somministrato alla madre). Se l'aritmia non si interrompe spontaneamente o con l'applicazione delle manovre vagali (*diving reflex*: stimolazione con acqua ghiacciata al viso), può essere trattata con propafenone, adenosinotri-fosfato o cardioversione elettrica.

□ Il blocco atrioventricolare completo (BAV) (1:20.000) è spesso dovuto al lupus eritematoso sistemico materno, altre volte si associa a cardiopatia congenita, altre volte è idiopatico, eventualmente familiare. È in genere tollerato, ma può richiedere l'applicazione di pacemaker.

□ Le miocarditi possono essere infettive o autoimmuni. Per distinguerle è richiesta la biopsia endomiocardica. L'indagine istologica rappresenta il criterio standard per la conferma della diagnosi di miocardite e permette, con le metodiche di immunoistochimica, la caratterizzazione qualitativa e quantitativa dell'infiltrato infiammatorio. La PCR viene utilizzata per ricercare il genoma virale su tessuto miocardico e su sangue periferico.

□ Molte cardiomiopatie dilatative rappresentano l'evoluzione di una miocardite non guarita.

□ Le cardiomiopatie ipertrofiche sono nel 50% dei casi familiari. Possono essere asintomatiche o evolvere verso lo scompenso cardiaco. Gli aspetti clinici più significativi sono rappresentati dalle aritmie e dalla morte improvvisa.

□ Le cardiomiopatie restrittive sono forme rare a prognosi infausta.

geni di istocompatibilità (immunoistochimica)^{51,52}. È così possibile scegliere un trattamento antivirale nel primo caso e un trattamento immunosoppressivo nel secondo^{53,54}. In verità, abbastanza spesso coesistono i segni dell'infezione virale e quelli dell'autoaggressione. In uno studio multicentrico tedesco, su 24 soggetti con miocardite linfocitaria, 13 erano virus positivi e 11 negativi⁵⁵.

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è nel 50% dei casi familiare, con trasmissione autosomica dominante ad espressione e penetranza variabili⁵⁶. L'ipertrofia può essere localizzata al setto interventricolare (CMI asimmetrica) o a tutte le pareti ventricolari. La malattia può essere asintomatica o evolvere verso lo scompenso cardiaco, ma gli aspetti più significativi dal punto di vista clinico sono rappresentati dalle aritmie e dalla morte improvvisa, che può interessare lo 0,2% della popolazione generale.

Nessun trattamento medico-chirurgico convenzionale può essere giudicato efficace nell'arrestare la progressione della malattia e a prevenire la morte improvvisa. I farmaci usati sono quelli in grado di migliorare la compliance e controllare le aritmie: beta-bloccanti, verapamil. La terapia dell'ostruzione ventricolare sinistra, tradizionalmente basata sull'uso di farmaci beta-bloccanti e calcio-antagonisti, su interventi chirurgici di miotomia-miectomia e sul trapianto cardiaco nelle fasi terminali della malattia, si è oggi arricchita di altre possibilità terapeutiche, che vanno dal defibrillatore automatico alla possibilità di risolvere l'ostruzione mediante alcolizzazione selettiva di arterie settali identificate con ecocardiografia^{57,60}.

Le cardiomiopatie restrittive (CMR) sono forme rare con prognosi infausta a breve termine (30% di sopravvivenza a quattro anni)⁶¹. Su quattro casi riportati da Nield, tre CMR erano idiopatiche e una metabolica^{60,61}.

La terapia anticoagulante e i diuretici, a dosi non elevate, possono indurre un miglioramento temporaneo del quadro clinico. In caso di cateterismo cardiaco viene eseguita una biopsia endomiocardica e vengono calcolate le resistenze vascolari polmonari (RVP) che

se > 6 U·m² sono indicative di ipertensione polmonare. Elevate RVP oltre a precludere, nella metà circa dei casi, la possibilità di trapianto cardiaco, si associano ad alta mortalità. Anche se non sono stati identificati fattori di rischio per lo sviluppo di ipertensione polmonare, la differenza pressoria tra pressione capillare polmonare e pressione media in arteria polmonare è ritenuta utile al fine di stabilire il timing per il trapianto cardiaco^{60,62}.

Bibliografia

1. Gillette PC, Garson A. Pediatric Cardiac Dysrhythmias. Grune & Stratton, 1981.
2. Marsico F, Musto B, Greco R. Le aritmie dell'età pediatrica. *G Ital Cardiol* 1976;4:732
3. Calabrò R, Caso P, Vairo U, Vosa C, Musto B, Marsico L, Violini R, de Leva F. Le urgenze in cardiologia pediatrica. Da G. Caturelli (ed). "Cardiological Intensive Care". Milano: Librex 1988:313-22.
4. Marsico F, Musto B, Cinque C, D'Onofrio A, Paladini R. Terapia delle aritmie ipercinetiche in età pediatrica. In: Attualità in cardiologia pediatrica. Milano: Libreria scientifica Ghedini, 1984:25.
5. Visconti di Massimo U. Le aritmie nell'infanzia. Problemi diagnostici e di terapia. Attualità in cardiologia pediatrica. Milano: AN-CE, 1983:31-47.
6. Marsico F, Musto B, D'Onofrio A, Cavallaro C, Musto A. Risultati del trattamento a lungo termine della tachicardia parossistica sopraventricolare nei soggetti in età pediatrica. 20° Corso di aggiornamento cardiologico. Milano 1986:250-2.
7. Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, Benson DW Jr. Supraventricular tachycardia mechanism and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol* 1992;69:1028-32.
8. Greco R, Musto B, Arienzo V. Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in infancy with digitalis, adenosine 5 triphosphate and verapamil, a comparative study. *Circulation* 1982;66:504-8.
9. Musto B, D'Onofrio A, Cavallaro C, Musto A. Electrophysiological effects and clinical efficacy of propafenone in children with recurrent paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1988;78:863-9.
10. Musto B, D'Onofrio A, Cavallaro C, Musto A, Greco R. Electrophysiologic effects and clinical efficacy of flecainide in children with re-

- current paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1988;62:229-33.
11. Ludomirsky A, Garson A Jr. Supraventricular tachycardia. In: Gillette PC, Garson A Jr (eds). *Pediatric arrhythmias electrophysiology and pacing*. New York: WB Saunders Co, 1990;380-426.
 12. Vignati G, Mauri L. Evoluzione e prognosi a medio e lungo termine delle tachicardie sopraventricolari da rientro nel bambino. *G Ital Cardiol* 1988;18:109-14.
 13. Vignati G, Danzi GB, Austoni P, et al. La terapia amiodaronica in età pediatrica: efficacia ed effetti collaterali. *G Ital Cardiol* 1985;15:786.
 14. Guccione P, Paul T, Garson A. Long-term follow-up of amiodarone therapy in the young: continued efficacy, unimpaired growth, moderate side effects. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1118-24.
 15. Ventriglia F, Bosco G, Perri C, Mileto F, Belardi C, Mundo L, Critelli G, Colloridi V. Efficacia del sotalolo nelle tachiaritmie sopraventricolari in età pediatrica. *Ital J Pediatr* 2001;27:898-906.
 16. Vignati G. Trattamento delle urgenze aritmiche dell'età pediatrica. Collana "Manuali di Aritmologia". Bollate (MI): Signum Edizioni 1993.
 17. Kugler JD, Danford DA, Deal BJ, et al. Radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmias in children and adolescents. *N Engl J Med* 1994;330:1481-7.
 18. Vignati G, Mauri L, Austoni P, Figini A. Aritmie sopraventricolari nella prima infanzia. Atti del 27° Convegno Internazionale del Centro A. De Gasperi. Milano: Librex 1993;461-7.
 19. Zoldivar N, Gelband H, Tamer D. Atrial fibrillation in infancy. *J Pediatr* 1973;83:821-2.
 20. Belhassen B, Pauzner D, Blieden L. Intrauterine and postnatal atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1982;66:1124-8.
 21. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. *Circulation* 1995;91:1512-9.
 22. Drago F, Vignati G, Calzolari A, et al. Studio clinico-prognostico delle tachicardie ventricolari adrenergiche a cuore sano in età pediatrica. *G Ital Cardiol* 1994;24(2):C38.
 23. Romano C, Gemme C, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. *La Clinica Pediatrica* 1963;45:656-83.
 24. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68.
 25. Schwartz PJ, Locati E. The idiopathic long QT syndrome. Pathogenetic mechanism and therapy. *Eur Heart J* 1985;6(Suppl D):103-14.
 26. Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovas Clin* 1972;4:85-101.
 27. Park MK. Disturbances of atrioventricular conduction. In: *Pediatric cardiology for practitioners*. 3° Edition. Mosby, 1996;cap 25:350-352.
 28. Taylor PV, Scott JS, Gerlis L, et al. Maternal antibodies agonist fetal cardiac antigens in congenital heart block. *N Engl J Med* 1986;35:667-72.
 29. Park MK. Pacemakers in children. In: *Pediatric cardiology for practitioners*. 3° Edition. Mosby 1996;cap 26:353-7.
 30. Vignati G, Mauri L, Lunati M, et al. Complicanze e sequele dell'elettrostimolazione cardiaca in età pediatrica. *G Ital Cardiol* 1992;22:415-23.
 31. Karpawich PP, Gillette PC, Garson A Jr. Congenital complete atrioventricular block: clinical and electrophysiologic predictors of need for pacemaker insertion. *Am J Cardiol* 1981;48:1098-102.
 32. Pinsky WW, Gillette PC, Garson A Jr. Diagnosis, management and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics* 1982;69:728-33.
 33. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life: a prospective study. *Circulation* 1995;91:442-9.
 34. Friedman RA. Congenital AV block. *Circulation* 1995;92:283-5.
 35. Simpson J, Rosenthal E. Arrhythmias: fetal arrhythmias; fetal heart block. In: Allan L, et al. *Textbook of fetal cardiology*. Greenwich Medical Media, 2000;cap 18:421-51.
 36. Azancot-Benisty A, Jacqz-Aigrain E, Guirgis NM, Decrepy A, Oury JF, Blot P. Clinical and Pharmacologic study of fetal supraventricular tachy-arrhythmias. *J Pediatr* 1992;121:608-13.
 37. Silverman NH, Enderlein MA, Stanger P, et al. Recognition of fetal arrhythmias by echocardiography. *J Clin Ultrasound* 1985;13:255-63.
 38. Brook MM, Silverman NH, Villegas M. Cardiac ultrasonography in structural abnormalities and arrhythmias. *West J Med* 1993;159:286-300.
 39. Simpson JM, Sharland GH. Fetal Tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998;79:576-81.
 40. Kohl T, Tercanli S, Kececioglu D, Holzgreve W. Direct fetal administration of adenosine for the termination of incessant supraventricular tachycardia. *Obstet Gynecol* 1995;85:873-4.
 41. Hansmann M, Gembruch U, Bald R, et al. Fetal tachyarrhythmias: transplacental and direct treatment of the fetus-a report of sixty cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:162-70.
 42. Ito S, Magee L, Smallhorn J. Drug therapy for fetal arrhythmias. *Clin Perinatol* 1994;21:543-72.
 43. Flack NJ, Zosmer N, Bennett PR, et al. Amiodarone given by three routes to terminate fetal atrial flutter associated with severe hydrops. *Obstet Gynecol* 1993;82:714-6.
 44. Malcic I, Jelusic M, Knieveld H, et al. Epidemiology of cardiomyopathies in children and adolescents: a retrospective study over the last 10 years. *Cardiol Young* 2002;12:253-9.
 45. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology. Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
 46. Azeka E, Bocchi E, Ramires JA, Ebaid M. Preliminary study of evaluation of ventricular function after using carvedilol in children with severe dilated cardiomyopathy. 3rd World Congress of Pediatric Cardiology & Cardiac Surgery. *Cardiol Young* 2001;11(Suppl 1-May): 15.
 47. Laer S, Mir TS, Behn F, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002;143:916-22.
 48. Shah NJ, Gachara N, Prabhakaran S, et al. Efficacy of carvedilol in management of congestive heart failure in infants with dilated cardiomyopathy. 3rd World Congress of Pediatric Cardiology & Cardiac Surgery. *Cardiol Young* 2001;11(Suppl 1-May):31.
 49. Talierecio CP, Seward JB, Driscoll DJ. Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1126-32.
 50. Zuberbuhler JR, Fricker FJ, Griffith BP. Trapianto cardiaco nei bambini. In: *Cardiology clinics (Edizione italiana)* Milano, McGraw-Hill Libri Italia 1990:223-31.
 51. Caforio ALP. Le miocarditi. *G Ital Cardiol* 1999;29:1169-70.
 52. Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ, et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart* 1999;82:226-33.
 53. Drucher NA, Colan SD, Lewis AB. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994;89:252-7.
 54. Schmalz AA, Trowitzsch E, Vogt J, et al. Multicenter treatment trial for chronic myocarditis in childhood: problems and preliminary results. 3rd World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. *Cardiol Young* 2001;11(Suppl 1-May):17.
 55. Gagliardi MG, Bevilacqua M, Squitieri C, et al. Dilated cardiomyopathy caused by acute myocarditis in pediatric patients: evolution of myocardial damage in a group of potential heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:224-9.
 56. Sinagra G, Di Lenarda A, Pinamonti B, et al. La classificazione delle cardiomiopatie. *G Ital Cardiol* 1999;29:1165-8.
 57. Cecchi F, Olivetto I. Terapia della cardiomiopatia ipertrofica. *G Ital Cardiol* 1999;29:1199-203.
 58. Bruno E, Maisuls H, Juaneda E, Moreyra E, Alday LE. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in the young. *Cardiol Young* 2002;12:147-52.
 59. Pacileo G, De Cristoforo M, Russo MG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: effect of verapamil on regional and global left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2000;16(2):146-52.
 60. Nield LE, McCrindle BW, Bohn DJ, et al. Outcomes for children with cardiomyopathy awaiting transplantation. *Cardiol Young* 2000;10:358-66.
 61. Lewis AB. Clinical profile and outcome of restrictive cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1992;123(6):1589-93.
 62. Yshizato T, Edwards WD, Alboliras ET, et al. Safety and utility of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents: a review of 66 procedures in 53 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:436-42.