

## LA SINDROME DEL CUORE INFRANTO

*Massimo Fioranelli\*, Maria Grazia Roccia\*\**

### Introduzione

Che il cuore possa essere coinvolto nei sentimenti e nelle passioni è una concezione antica che ha visto alternarsi, nella discussione filosofica, la teoria encefalocentrica a quella cardiocentrica. Democrito ed il suo contemporaneo Platone avevano identificato una triplice anima. Una parte di essa si trovava nella testa ed era responsabile dell'intelletto, un'altra si trovava nel cuore e determinava la rabbia, la paura, la fiera ed il coraggio, la terza parte si trovava nel fegato dove era responsabile della libidine, dell'avidità, del desiderio e di tutte le passioni di un livello gerarchico più basso. Questa concezione che teorizzava che le funzioni superiori fossero localizzate nel cervello era in linea con il pensiero della scuola ippocratica.

Aristotele, discepolo di Platone, uno dei più grandi filosofi naturali, era convinto che fosse il cuore ad essere la sede dell'intelletto. Una ragione della rigida adesione di Aristotele alla teoria cardiocentrica risiedeva nella diversa temperatura del cuore (caldo) e del cervello (freddo), in una cultura dove il caldo veniva associato alla vita ed il freddo alla morte. Aristotele, comunque, non ignorava completamente il cervello. Secondo lui, il cervello svolgeva una funzione importante nel raffreddare il cuore, tanto che le maggiori dimensioni relative del cervello umano rispetto a quello animale erano giustificate dal fatto che l'uomo è più caldo degli altri animali e necessita, quindi, di un "radiatore" di maggiori dimensioni.

La concezione cardiocentrica delle funzioni intellettive è perdurata per molti secoli ed è penetrata profondamente nel nostro linguaggio. Ancora oggi alludiamo al cuore come sede dei sentimenti, delle passioni, delle qualità morali. Questa persistenza linguistica è legata all'enorme influenza che il pensiero degli antichi greci ha avuto nella formazione della nostra cultura.

### Il ruolo dello stress sul sistema cardiovascolare

Che il cervello, le emozioni, le manifestazioni psicopatologiche possano influire

\* Direttore Centro Cuore Mater Dei, Roma

\*\* Centro Studi in Scienze della Vita, Università Guglielmo Marconi, Roma

re sulla fisiologia del sistema cardiovascolare è un'acquisizione dimostrata solo recentemente. Il termine stress fu introdotto la prima volta da W. Cannon nel 1914 e venne utilizzato per indicare la risposta dell'organismo, esercitata nell'intera dimensione psicofisica, ad ogni richiesta di modificazione ambientale.

La moderna concezione di stress è basata sul lavoro fondamentale di Hans Selye che ha studiato gli effetti dello stress sulla salute e sulla fisiologia degli organismi biologici. (Esch, 2002) (Selye, 1973).

Uno stimolo stressante in genere evoca una risposta nell'organismo, che conduce ad una reazione fisiologica, psicologica e comportamentale in grado di fronteggiare un pericolo. Tale risposta permette all'organismo di sopravvivere a difficoltà interne ed esterne e di preservare lo stato di salute.

La risposta agli stimoli stressanti non assume sempre un significato adattativo e quindi utile all'organismo, ma può diventare essa stessa la causa di varie patologie fisiche ed organiche. Lo stress può essere considerato una causa di malattia quando persiste nel tempo ed impedisce il recupero dell'omeostasi e dell'equilibrio psico-organico.

Gli effetti dello stress possono essere dannosi o benefici in base ad una moltitudine di fattori: la tipologia, la durata, la suscettibilità individuale.

Lo stress, sia esso di carattere mentale che psicosociale, ha una grande influenza sul sistema cardiovascolare, ed una grande varietà di malattie cardiovascolari è influenzata da stimoli stressanti.

L'attività del sistema nervoso simpatico incrementa durante lo stress; questo comporta, soprattutto nella sua persistenza cronica, un aumento del rischio cardiovascolare.

Lo stress, attraverso le sue azioni sul sistema nervoso centrale ed autonomo, produce delle risposte a catena che possono condurre, negli individui vulnerabili, ad ischemia miocardica, fibrillazione ventricolare, rottura di placca e trombosi coronarica. (Krantz, Kop et al., 1996).

I due maggiori componenti della risposta autoregolatoria allo stress nei vertebrati sono conosciuti da tempo, ed entrambi sono connessi al sistema nervoso centrale e alle sue ghiandole endocrine: l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e il circuito simpatico-midollare del surrene (SAM) (Cannon, 1914) (Mc Carry, Gold P, 1996). Il sistema neuroendocrino risponde agli stress aumentando la secrezione di *corticotropin-releasing hormone* (CRH), adrenalina, serotonina, acido  $\gamma$ -amminobutirrico (GABA) ed acido glutammico. Il CRH, a sua volta, attiva i neuroni adrenergici del locus coeruleus (LC) e stimola la produzione di ormone adrenocorticotropo (ACTH). L'aumento dei livelli ematici di adrenalina e cortisolo induce una complessa serie di risposte metaboliche il cui scopo finale è quello di ridurre o annullare gli effetti negativi dello stress.

Il sistema immunitario risponde agli *stressor* aumentando il rilascio da parte di cellule immunitarie di diversi mediatori, tra cui le citochine, in particolare IL-1, IL-2, IL-6 e TNF- $\alpha$  che coordinano la risposta immunitaria e stimolano la sintesi ed il ri-

*M. Fioranelli - La sindrome del cuore infranto*

lascio di CRH da parte dell'ipotalamo e di noradrenalina dal LC. La conseguente ipercortisolemia inibisce a sua volta l'espressione genica leucocitaria delle citochine.

L'iperattività dell'asse HPA ed il tasso di CRH troppo elevato comportano un'inibizione del parasimpatico. Inoltre, un alto tasso di CRH e l'attivazione del LC comportano un'attivazione cronica del simpatico. Modificazioni si hanno anche a carico della prolattina che aumenta; si assiste inoltre alla diminuzione del testosterone, alla diminuzione della liberazione del GH e ad uno stato di insulino-resistenza. In corso di stress cronico si osserva anche l'instaurarsi di una progressiva riduzione dell'attività funzionale del complesso recettoriale GABA. La funzione di questo recettore è quella di ridurre, al livello del sistema nervoso centrale, la liberazione neuronale dei neurotrasmettitori eccitatori (noradrenalina, dopamina, serotonina ed acido glutammico). Di conseguenza, una riduzione della funzione del recettore GABA amplifica le risposte dei sistemi eccitatori centrali allo stress cronico. In ultima analisi, lo stress ha un impatto importante sul sistema immunitario; gioca un ruolo significativo nella suscettibilità, progressione ed prognosi di numerose mediate dal sistema immunologiche (Esch, 1999) (Mc Even, 1998) (Esch et al., 2002).

## **La sindrome del cuore infranto**

L'infarto miocardico è un evento ischemico che consegue ad un'interruzione acuta del flusso coronarico, usualmente espressione di una malattia aterosclerotica, di uno spasmo coronarico, di un tromboembolismo, di un'aritmia persistente o di un trauma. Chiaramente lo stress possiede un potenziale causale nello sviluppo di un evento cardiaco (Kawachi et al., 1996).

Lo stress mentale inoltre rappresenta un fattore di rischio molto importante per la prognosi a lungo termine dopo un evento coronarico acuto. In particolare lo stress mentale può causare una costrizione paradossa nei pazienti con malattia coronarica soprattutto nei tratti vascolari che presentano placche aterosclerotiche; questa risposta è correlata all'estensione della malattia aterosclerotica ed alla risposta endotelio-dipendente all'infusione di acetilcolina (disfunzione endoteliale). Un'alterata risposta vasodilatatoria di un segmento coronarico può a volte produrre una marcata vasocostrizione fino all'interruzione del flusso di sangue.

In più lo stress mentale aumenta il consumo miocardico di ossigeno attraverso l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa mediate dall'attivazione del sistema nervoso simpatico.

La cardiopatia indotta dallo stress o cardiopatia di takotsubo delinea un tipo di cardiopatia a carattere transitorio e reversibile. Il termine è mutuato da un'antica trappola utilizzata dai pescatori giapponesi per la cattura dei polipi, e richiama la conformazione che il cuore assume, talvolta, in seguito ad un evento stressante: dilatazione localizzata all'apice del ventricolo sinistro.

Questo tipo di cardiopatia si manifesta spesso in donne in menopausa dopo un evento stressante di natura psicologica o fisica; si manifesta in circa il 2% di tutti i casi che si presentano come sindrome coronarica acuta (l'ACS).

## **Presentazione Clinica**

La presentazione clinica della cardiopatia indotta dallo stress è molto simile a quella di un infarto miocardico (MI) (Bybee et al., 2004) (Tsuchihashi et al., 2001) (Sharkey et al., 2005). Il sintomo più comune è un dolore acuto retrosternale, ma in alcuni pazienti si può manifestare con dispnea, sincope, shock, ed alterazioni elettrocardiografiche.

Le alterazioni elettrocardiografiche sono le manifestazioni più comuni di questa sindrome. L'elevazione del tratto ST è presente in circa 40-50% dei pazienti, prevalentemente in sede anteriore (Barrera-Ramirez et al., 2003) (Madhavan et al., 2011). In altri casi si può manifestare con delle onde T invertite e con un prolungamento dell'intervallo QT.

Spesso vi è un aumento degli enzimi cardiaci. Comunque l'aumento è tipicamente lieve e contrasta con la severa compromissione emodinamica (Gianni et al., 2006).

La ventricolografia sinistra o l'ecocardiografia usualmente mostrano le caratteristiche alterazioni di questa sindrome: la dilatazione dell'apice (*apical ballooning*) e la contrattilità accentuata dei segmenti basali. Tipicamente la funzione contrattile del ventricolo sinistro è ridotta. Raramente si incontrano delle varianti in cui l'apice è risparmiato; in circa il 15% dei pazienti si può riscontrare una resistenza all'efflusso del ventricolo sinistro (Haghi et al., 2010). In alcuni casi questo è legato al movimento anteriore sistolico della valvola mitrale simile a quello che si riscontra nella cardiopatia ipertrofica (Park et al., 2005).

## **Diagnosi**

La diagnosi di cardiomiopatia da stress deve essere sospettata in ogni donna in postmenopausa che si presenti con una sindrome coronarica acuta dopo un intenso stress psicologico in cui le manifestazioni cliniche e le anomalie elettrocardiografiche sono sproporzionate rispetto al grado di elevazione enzimatica (Dec, 2005).

La variante tipica è l'*apical ballooning* e/o l'ipocinesia medio ventricolare di solito visualizzata alla ventricolografia o all'ecocardiografia (Bybee et al., 2004) (Tsuchihashi, 2001) (Abe et al., 2003) (Sharkey et al., 2005) (Desmer, 2003) (Kutowski et al., 2007) (Nef et al., 2007). In una minoranza dei casi l'ipocinesia transitoria del ventricolo sinistro è limitata ai segmenti medio ventricolari (variante atipica) senza interessamento dell'apice cardiaco (Kurowski et al., 2007).

*M. Fioranelli - La sindrome del cuore infranto*

L'angiografia coronarica tipicamente mostra vasi coronarici normali o lievemente compromessi dall'aterosclerosi. Una malattia coronarica ostruttiva può a volte coesistere in virtù della sua prevalenza in questa popolazione a rischio (Sharkey et al., 2008).

Un considerevole numero di altre sindromi è stato associato a delle alterazioni del tratto ST in assenza di una malattia coronarica significativa. Tra queste la sindrome X, l'angina variante di Prinzmetal, la miocardite e la cardiomiopatia da abuso di cocaina. Una forma simile di cardiomiopatia reversibile con la disfunzione globale o regionale del ventricolo sinistro è stata osservata anche in pazienti con feocromocitoma e talora in corso di ictus (Ueyama, 2004) (Madhavan et al., 2009).

## Conclusioni

La nozione che un trauma psichico, un forte dolore, un'intensa emozione spiacevole possano causare un danno cardiaco anche letale, appartiene al nostro immaginario, al nostro linguaggio, a ciò che istintivamente siamo portati a credere. In effetti la storia della letteratura è piena di opere in cui la passione, indissolubilmente legata al dolore, conduce alla morte.

Spesso succede che la dimostrazione scientifica di un evento osservato è molto più tardiva dell'osservazione dell'evento stesso e la saggezza popolare, a volte, precede ciò che la scienza, per la sua stessa metodologia, tarda a dimostrare.

Più volte ho sostenuto che la scienza, così come oggi la intendiamo, debba essere alla base della medicina moderna. Pur tuttavia la medicina classica con tutto il suo bagaglio scientifico, spesso non ci soddisfa; non è capace di rispondere a molte delle domande che ci pongono i nostri pazienti; non ci fornisce le risposte che andiamo cercando. La medicina moderna è in profonda crisi; una crisi che è a volte morale, etica; ma la crisi più profonda è di carattere epistemologico.

Si percepisce oggi il desiderio di ridurre la medicina ad una scienza meramente oggettivista in analogia con le scienze esatte, come se adeguarsi al loro metodo fosse l'unico modo per conquistarsi un valenza epistemologica; caratteristica che la medicina non ha mai posseduto. Inoltre è molto più semplice esaminare quanto più possibile dei risultati analitici che non farsi carico di un esame complessivo e globale della persona che ci sta di fronte.

Come dice Giorgio Israel, la scientificità della medicina non può essere la stessa di quella della fisica. Affrontare il problema della malattia o della salute di una persona non ha nulla di analogo allo studio del moto di un elettrone o di un pianeta o delle proprietà di un campo elettromagnetico. Ridurre la medicina ad una scienza comporta un'amputazione della sua ricchezza; la medicina non può essere vista soltanto come una scienza fra le scienze ma rappresenta qualcosa di molto più complesso.

Come ha osservato Canguilhem la vita di un vivente riconosce le categorie di salute e di malattia soltanto sul piano dell'esperienza, che è innanzitutto un fatto affettivo, e non solo sul piano della scienza.

Possiamo traslare la celebre frase del linguista Korzybski "*the map is not the land*" (premessa alla *General Semantics*) nel concetto che la scienza può spiegare l'esperienza ma non l'annulla per questo.

L'unico modo di realizzare la scientificità della medicina è di tener conto dell'individualità dei nostri pazienti, portatori di una storia personale situata in modo irripetibile nello spazio e nel tempo. Oggi possiamo rispondere a questa sfida solo con il metodo clinico. La clinica è il solo metodo che oggi ci consente di analizzare fenomeni di elevata complessità; fenomeni che l'approccio meramente quantitativo non è in grado di analizzare. Una medicina che abbia cura della persona non può essere meccanicista, ma deve essere risolutamente umanistica; deve inoltre sapersi guardare intorno per percepire dall'esperienza fenomeni che la scienza non ha ancora né analizzato, né validato.

Oggi abbiamo la dimostrazione scientifica di un evento che già la tradizione popolare aveva delineato: un intenso dolore psichico è in grado di provocare un evento cardiovascolare potenzialmente letale.

## Bibliografia

- Abe Y, Kondo M, Matsuoka R et al. (2003). Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 41:737.
- Barrera-Ramirez CF, Jimenez-Mazuecos JM, Alfonso F (2003). Apical thrombus associated with left ventricular apical ballooning. *Heart* 89:927. 24.
- Bybee KA, Kara T, Prasad A et al. (2004). Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*; 141:858.
- Cannon WB (1915). *Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage; an account of recent researches into the function of emotional excitement*. Appleton and Company, New York, London.
- Dec GW (2005). Recognition of the apical ballooning syndrome in the United States. *Circulation*; 111:388.
- Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:2024. *Il Cardiol* 1998; 31:1226.
- Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA (2003). Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*; 89:1027.
- Esch T (1999). *Bestimmung von Vorgaengen zum aktiven Erhalt der zel-lulaeren Autonomie und Organisation mit Hilfe des Schwesterchromatid-Austausch-Verfahrens [Dissertation]*. Georg-August-Universitaet, Goettingen.
- Esch T (2002). Health in Stress: Change in the Stress Concept and its Significance for Prevention, Health and Life Style. *Gesundheitswesen*, 64: 73-81
- Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H (2002). An Overview of Stress and Its Impact in Immunological Diseases. *Modern Aspects of Immunobiology* (in press)
- Gianni M, Dentali F, Grandi AM et al. (2006). Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 27:1523.

*M. Fioranelli - La sindrome del cuore infranto*

- Haghi D, Roehm S, Hamm K et al. (2010) Takotsubo cardiomyopathy is not due to plaque rupture: an intravascular ultrasound study. *Clin Cardiol* 33:307.
- Kawachi I, Sparrow D, Spiro A 3rd et al. (1996) A prospective study of anger and coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 94:2090.
- Krantz DS, Kop WJ, Santiago HT, Gottdiener JS. (1996) Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. *Cardiology Clinics* 14: 271-287.
- Kurowski V, Kaiser A, von Hof K et al.(2007) Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 132:809.
- Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, Prasad A.(2011) Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol* 57:1400.
- Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A et al. (2009) Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy):insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart* 95:1436
- McCarty R, Gold P: Catecholamines, Stress, and Disease. (1996) A Psychobiological Perspective. *Psychosomatic Medicine*, 58:590-597.
- McEwen BS: Protective and damaging effects of stress mediators.(1998) *New England Journal of Medicine*, 338: 171-179.
- Negrao AB, Deuster PA, Gold PW et al. (2000) Individual reactivity and physiology of the stress response. *Biomedical Pharmacotherapy* 54: 122-128. 30.
- Nef HM, Möllmann H, Kostin S et al. (2007) Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 28:2456.
- Park JH, Kang SJ, Song JK et al.(2005) Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest* 128:296.
- Selye H. *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress*.(1950) Acta Inc. Medical Publishers, Montreal.
- Selye H. *The Evolution of the Stress Concept*.(1973) *American Scientist*. 61: 692-699.
- Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am CoCarney RM, Blumenthal JA, Stein PK, et al.*
- Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG et al. (2005) Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 111:472.
- Sharkey SW, Lesser JR, Menon M et al. (2008) Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 101:1723.
- Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T et al. (2001) Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan*. *J Am Coll Cardiol* 38:11.
- Ueyama T. Emotional stress-induced.(2004) Tako-tsubo cardiomyopathy: animal model and molecular mechanism. *Ann N Y Acad Sci* 1018:437.