



LA DISSEZIONE AORTICA: UN'EMERGENZA CARDIOCHIRURGICA NEL CANTON TICINO

GESTIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Susanna Grego e Stefanos Demertzis
Cardiocentro-Ticino

Il canton Ticino, con una popolazione numericamente nota e grazie alla sua particolare ubicazione, può essere considerato una realtà ideale per lo studio epidemiologico delle patologie che per motivi logistici e di urgenza sono necessariamente affrontate al suo interno. È questo il caso della dissezione dell'aorta ascendente, una delle grandi emergenze di pertinenza della cardiocirurgia presente in Ticino al Cardiocentro di Lugano.

Gestito da una fondazione privata, ma integrato nel servizio sanitario cantonale con mandato pubblico, il Cardiocentro-Ticino è una clinica universitaria associata all'Università di Zurigo. La sua costruzione è nata dalla visione del Prof. Moccetti di ovviare all'obbligo di trasferire oltre le Alpi i pazienti con problemi cardiologici da affrontare con tecniche specifiche e i casi di pertinenza cardiocirurgica. La presenza del Cardiocentro a sud delle Alpi, in un paese attraversato da una catena montuosa, ha rivoluzionato il concetto di assistenza nell'emergenza cardiologica e cardiocirurgica nel nostro cantone, consentendo anche ai casi gravi e bisognosi di cure immediate, di essere assistiti al meglio senza la necessità di lunghe trasferte, particolarmente complesse in caso di avverse condizioni meteorologiche. Il Cardiocentro ha raggiunto un altissimo livello di specializzazione ed è, per il canton Ticino, il centro di riferimento in ambito cardiologico e cardiocirurgico per tutti gli interventi codificati come urgenze ed emergenze che necessitano di una rapida osservazione e di un trattamento invasivo.

La dissezione aortica rappresenta per il medico una delle emergenze più importanti per le sue connotazioni di gravità, di tempestività decisionale e di capacità nella diagnosi e nella cura. La dissezione acuta della parte ascendente dell'aorta, la prima parte che origina direttamente dal cuore, è gravata da una mortalità elevata che raggiunge il 50% dei casi nelle prime 48 ore se non viene affrontata. Il suo trattamento è chirurgico ed è di pertinenza della cardiocirurgia.

L'evento in sé è dovuto alla perdita di continuità della parete aortica che, lacerandosi, consente al sangue di penetrare al suo interno. La conseguenza è la creazione di un nuovo lume che corre parallelo a quello vero, un ematoma

della parete stessa, oppure la sua drammatica e completa rottura.

La dissezione aortica è tradizionalmente attribuita a una dilatazione significativa del vaso e quindi alla presenza di un aneurisma tanto grande da raggiungere dimensioni critiche fino alla rottura. Questa definizione è in realtà parziale, e datata, e dipende dalla descrizione iniziale della dissezione come "aneurisme disséquant" presentata da Laennec nel 1826. La dimensione del vaso, o il suo rapporto con una sindrome genetica nota per compromettere l'integrità della parete, determina a oggi l'indicazione all'intervento chirurgico di sostituzione preventiva dell'aorta. Numerosi studi, tra i quali una prima osserva-



Foto: Immagine angio-TAC, piano assiale (o trasversale). La freccia indica la rima di dissezione dell'aorta ascendente.

zione del nostro centro di cardiocirurgia, hanno evidenziato che in realtà la lesione dell'aorta avviene nella maggioranza dei casi in presenza di una dilatazione che si trova al di sotto dei valori indicati dalle linee guida per l'intervento di cardiocirurgia. Nasce quindi spontanea l'impressione che queste indicazioni siano limitative e non idonee a prevenire un evento drammatico. In realtà la responsabilità della funzione e dell'integrità dell'aorta è insita nel rapporto tra le caratteristiche della parete e quelle dinamiche del flusso. Le cause della dissezione possono quindi essere molteplici e dipendere dall'alterazione di una delle componenti degli strati che costituiscono la parete stessa. Le variazioni a carico delle cellule e delle fibre con proprietà elastiche e di resistenza presenti nello strato intermedio sono tra le cause principali e possono avere alla loro origine delle mutazioni genetiche. Anche le placche aterosclerotiche, in particolare nei pazienti anziani, rendono particolarmente vulnerabile lo strato del vaso più interno e più esposto alla potenza del flusso. La dissezione aortica può quindi verificarsi in modo totalmente indipendente dalla dilatazione e avvenire con diametri di misura molto al di sotto di quelli considerati a rischio.

È quindi praticamente impossibile stabilire un valore soglia che escluda tutte le possibilità che questo evento accada. La dissezione è di per sé assolutamente imprevedibile e imprevedibile in molti casi, potenzialmente prevedibile quando scatenata da fattori di rischio quali l'ipertensione, e maggiormente prevedibile quando ci si trova di fronte ad un aneurisma importante dell'aorta senza che si sia provveduto all'intervento preventivo.

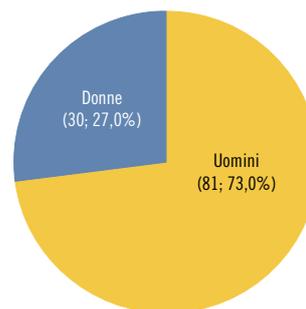
La dissezione aortica deve essere considerata quindi come un evento a sé stante e di drammatica entità, la cui origine deve essere identificata,

analizzata, non subita, non semplificata. Lo studio minuzioso degli eventi a noi noti consente di approfondire i meccanismi che sono alla base di ognuno di essi e permette di evidenziare i fattori maggiormente presenti e scatenanti l'evento, con il fine di ridurne l'incidenza.

Questo è lo scopo di un lavoro epidemiologico e di analisi della dissezione dell'aorta ascendente, che il Cardiocentro-Ticino proporrà in qualità di unico centro di cardiocirurgia della Svizzera italiana. Ne parliamo con il primario del servizio di Cardiocirurgia, Prof. Stefanos Demertzis, in prima linea nel trattamento delle emergenze e coautore dello studio.

Professor Demertzis lei dirige il servizio di cardiocirurgia al quale afferiscono tutti i casi in emergenza provenienti dal canton Ticino. Questo territorio possiede una posizione geografica particolare, ben delimitata dalle Alpi e dal confine per tutto il suo perimetro, con una popolazione numericamente nota e statisticamente aggiornata. Si apre quindi una grande opportunità per uno studio epidemiologico e delle caratteristiche delle grandi emergenze affrontate, per motivi logistici e di soccorso, nel suo interno. Per quanto riguarda le dissezioni, gli studi epidemiologici mondiali sono scarsi e sono soprattutto limitati a verificare il numero di eventi prendendo come campione di riferimento i pazienti visitati dai medici di famiglia o i dati che emergono dagli interventi assicurativi. È difficile inoltre per un singolo centro di cardiocirurgia dare un valore statistico alla propria esperienza se si considerano la grande fluidità di afferenze nei diversi centri da regioni confinanti, ma logisticamente più vicine al centro stesso, e la possibile presenza di più centri di cardiocirurgia nei cantoni.

F. 1
Interventi per dissezione dell'aorta ascendente, incidenza secondo il genere, in Ticino, 2001-2015



Fonte: Cardiocentro-Ticino

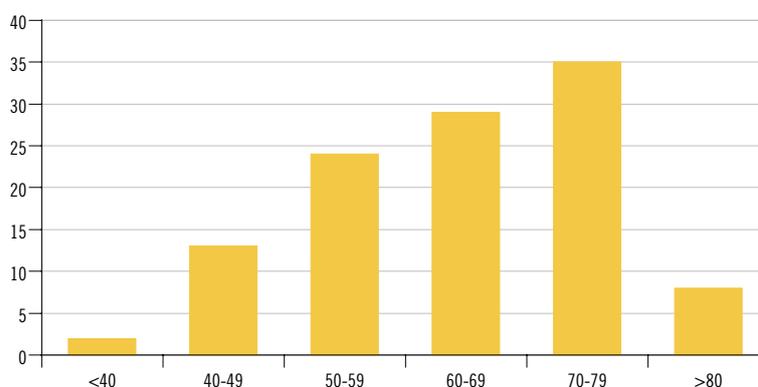
Demertzis:

La presenza del nostro centro di cardiocirurgia, che è l'unico all'interno di un cantone con caratteristiche geografiche particolari, offre l'occasione di considerare la nostra esperienza come un'importante opportunità per valutare questo evento dal punto di vista epidemiologico. Nel nostro caso, qualunque paziente con un'emergenza come la dissezione aortica che avvenga nel nostro territorio, viene trasportato nel nostro ospedale che si trova logisticamente nella posizione idonea. Queste emergenze sono ben analizzabili, ed è possibile capirne, in ogni singolo caso, il succedersi degli eventi, le possibili cause, la prevedibilità e l'eventuale malattia sottostante.

Nella nostra prima osservazione epidemiologica abbiamo considerato le dissezioni dell'aorta ascendente sottoposte ad intervento cardiocirurgico da noi tra il 2001 e il 2015, e le abbiamo messe in rapporto a una popolazione media negli stessi anni pari a 331.000 residenti in Ticino, secondo i dati pubblicati dall'Ufficio federale di statistica. In questi anni abbiamo affrontato 111 casi, che hanno rappresentato un terzo degli interventi effettuati dal nostro centro, negli stessi anni sull'aorta ascendente. Solo 5 erano associati a valvola aortica bicuspide, anomalia considerata a rischio per dissezione.

Da questa esperienza sappiamo ora che i dati che emergono sono sovrapponibili a quelli pubblicati a livello mondiale. Confermiamo, come riportato nei grafici [F. 1] e [F. 2], che l'evento ha un'incidenza significativamente più alta tra gli uomini che tra le donne, nella nostra casistica il 73% dei pazienti era di sesso maschile, e che l'età media al momento dell'evento in Ticino è stata di 64 anni, con la percentuale maggiore di dissezioni tra i 70 e i 80 anni. Tra i casi affrontati 15 pazienti avevano meno di 50 anni, dei quali 2 meno di 40 anni. Uno di questi casi è stato reso noto al grande pubblico per la sua eccezionalità. Si tratta del caso di una donna al nono mese di gravidanza con diagnosi di dissezione aortica, sottoposta immediatamente a parto cesareo e, subito dopo con altrettanta emergenza, all'intervento cardiocirurgico di

F. 2
Interventi per dissezione dell'aorta ascendente, incidenza secondo l'età, in Ticino, 2001-2015



Fonte: Cardiocentro-Ticino

sostituzione dell'aorta ascendente con successo per la mamma e per la bambina.

La media degli interventi per le dissezioni è stata di 7,4 casi l'anno, con un numero variabile e casuale di anno in anno come evidenziato nel grafico [F. 3]. Inoltre nella nostra casistica, come riportato nel grafico [F. 4], 87 pazienti su 111 erano residenti in Ticino. Considerando questo dato, possiamo affermare che l'incidenza dell'evento per i pazienti ticinesi è stata di 1,75 casi per anno per 100.000 abitanti. Questo numero include solo le dissezioni dell'aorta ascendente di pertinenza cardiocirurgica, assistite qui, e i pazienti che sono giunti vivi alla nostra osservazione. Non conosciamo il numero dei ticinesi che hanno avuto una dissezione fuori dal cantone né quanti siano stati i decessi preospedalieri perché il riscontro autoptico non viene effettuato in modo esteso e indiscriminato.

La mortalità intraospedaliera è stata da noi del 20%, inferiore rispetto ad altri dati di mortalità pubblicati per questo evento. Va ricordato che essa è legata all'intervento grave ma anche alle condizioni cliniche del paziente, il quale, se operato in condizioni di salvataggio e quindi estremamente critiche, ha ovviamente un rischio di mortalità molto elevata che è inclusa in questo dato ed è riportato nel grafico [F. 5].

Grego:

La sovrapposizione dei risultati epidemiologici con quelli delle linee guida internazionali per quanto riguarda i dati del Ticino può da un lato confermare quanto emerge dall'opinione degli esperti mondiali ma, se ribaltiamo la nostra posizione, consente di ipotizzare che il Ticino rappresenti effettivamente una realtà epidemiologica ideale e riproducibile. Non si tratta ovviamente di riferirsi semplicisticamente a numeri piccoli, ma a numeri piccoli studiati in una popolazione nota, che attualmente ha superato le 350.000 unità e raccogliere i dati in modo omogeneo e finalizzato. *Come vede l'apporto di questo tipo di studio nell'informazione alla popolazione?*

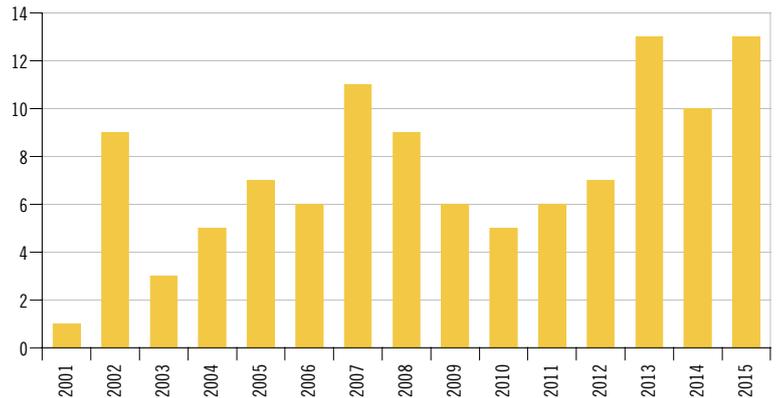
Demertzis:

È importante innanzitutto che si sappia che il numero di operatori nel nostro centro e quindi nel nostro cantone per questo tipo d'interventi è piccolo, in particolare tre cardiocirurghi senior, e che quindi ognuno, avendo questo evento connotazioni di emergenza, ha avuto la possibilità di affrontare in ugual misura un numero personale d'interventi adeguatamente alto, con estrema esperienza e utilizzando le tecniche chirurgiche più all'avanguardia come l'arresto di circolo e la perfusione cerebrale selettiva per l'ispezione ed eventualmente la sostituzione dell'arco aortico.

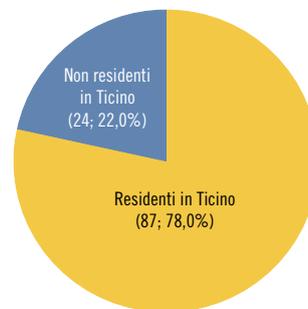
In particolare lo scopo di questo progetto epidemiologico sarà di esaminare ogni aspetto di questo evento anche nell'ambito dell'intervento chirurgico.

Grego:

Quando si opera in un'emergenza di questa portata, si tende ad affrontare al meglio il momento stesso, ma con la medesima attenzione il chirurgo e i medici più vicini devono poterne affrontare le cause. Anche l'esito dell'esame istologico del segmento aortico asportato può aiutare nella diagnosi e quindi a identificare la causa della dissezione. Nei segmenti inviati al termine dell'intervento, così come nella procedura ordinaria, emergono dati interessanti circa la struttura della parete, la frammentazione e la perdita delle fibre elastiche,

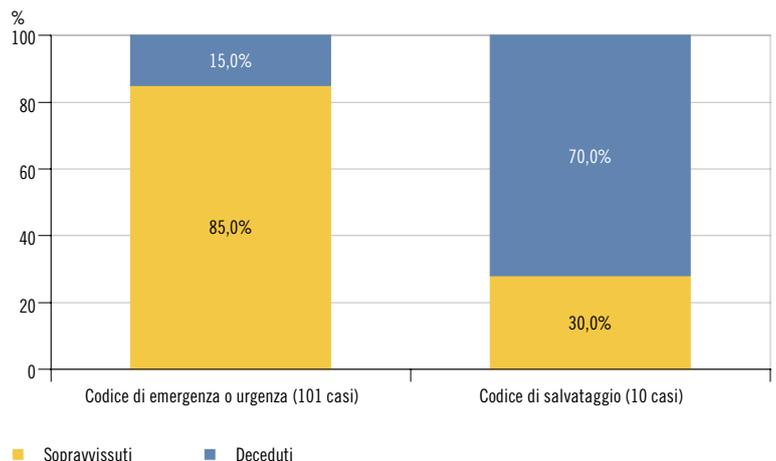
F.3**Interventi per dissezione dell'aorta ascendente, in Ticino, dal 2001**

Fonte: Cardiocentro-Ticino

F.4**Interventi per dissezione dell'aorta ascendente, incidenza secondo la residenza dei pazienti, in Ticino, 2001-2015***

* Rapportando gli 87 pazienti residenti alla popolazione residente media 2000-2014 (331.000) si ottiene un tasso di incidenza di 1,75/100.000.

Fonti: Cardiocentro-Ticino; ESPOP-STATPOP, UST

F.5**Mortalità intraospedaliera nell'ambito di interventi per dissezione dell'aorta ascendente (in %), in Ticino, 2001-2015***

* Tasso di mortalità intraospedaliera: 22/111 = 19,8%.

Fonte: Cardiocentro-Ticino

l'eventuale presenza di materiale sostitutivo come avviene nella degenerazione mixomatosa.

Quanto ritiene importante che la risposta dell'anatomopatologo venga non solo letta, ma anche accuratamente valutata e ben integrata con il sospetto diagnostico di fronte al quale ci si trova al momento dell'intervento?

Demertzis:

Abbiamo creato con l'Istituto Cantonale di Patologia un canale diretto di comunicazione proprio per approfondire insieme ogni singolo elemento del tessuto inviato. Il campione asportato durante l'intervento è orientato e inviato anche in campioni singoli per differenziare i segmenti che sono apparsi maggiormente malati e coinvolti nella dilatazione. Questo consente a noi di capire in quale misura il danno parietale si accompagna effettivamente alla malattia, e quindi alla dilatazione, e quali sono invece i casi in cui la dissezione avviene con pareti poco alterate o apparentemente integre. Il punto di vista del cardiocirurgo è importante e si confronta con la diagnosi morfologica dell'aorta effettuata con le immagini preoperatorie. Abbiamo imparato a conoscere le caratteristiche morfologiche che l'aorta assume quando si dilata e anche questo sarà oggetto di approfondimento del nostro centro di cardiocirurgia. Il cardiocirurgo deve poter formulare non solo la diagnosi di dissezione aortica ma anche capirne le cause e poter dare così indicazioni al paziente, ai suoi familiari e al medico di famiglia.

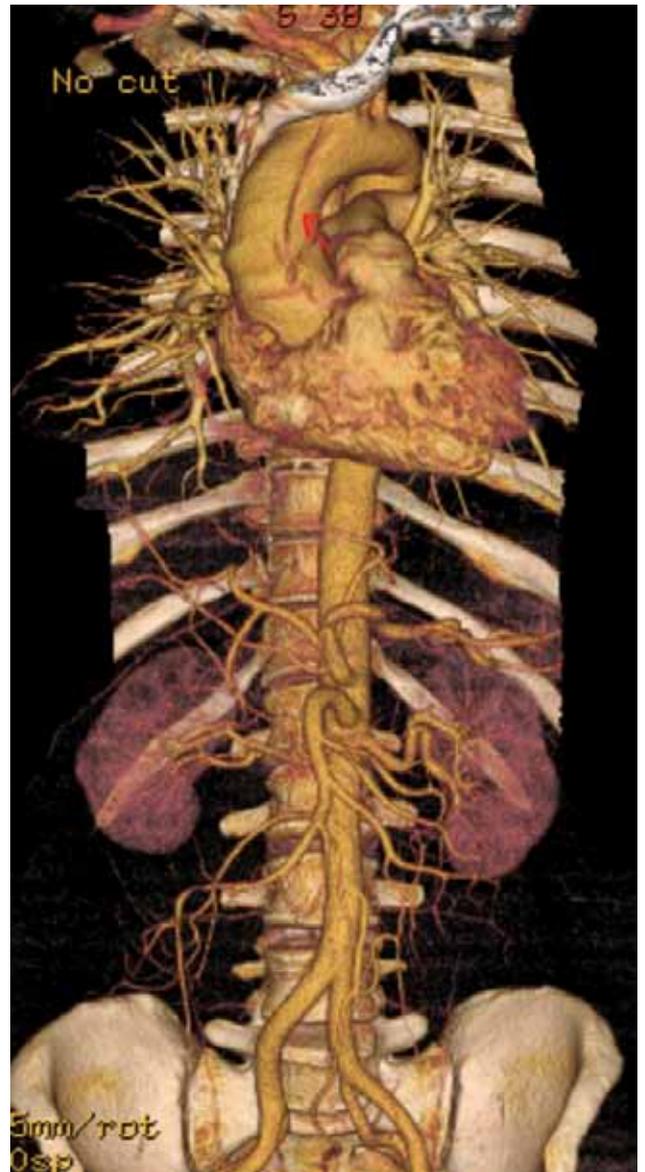
Grego:

È fondamentale dare rilievo a quanto sia riconosciuta, in accordo con le raccomandazioni internazionali, la necessità di sottoporre a controlli i familiari di primo grado di chi ha avuto una dissezione, inclusi i fratelli e le sorelle.

Lo studio delle famiglie dei pazienti che incorrono in questo evento drammatico è fondamentale. Gli aneurismi dell'aorta e le dissezioni spontanee dell'aorta, non parliamo quindi di quelle traumatiche come ad esempio quelle dovute a un incidente stradale, possono potenzialmente riconoscere diverse cause ma nel 20% dei casi, come riportato dalla letteratura, è presente una storia familiare per questo tipo di patologia. In questi casi è ipotizzabile un'origine genetica per una mutazione nel DNA, nella maggior parte dei casi a trasmissione autosomica dominante, che si traduce nella possibilità di sviluppare un aneurisma in tutti i familiari che ereditano la

mutazione, la quale a sua volta può essere trasmessa nel 50% dei casi. Le forme familiari, così come quelle sporadiche, sono definite sindromiche quando, insieme all'aneurisma aortico, vi sono manifestazioni fenotipiche esterne e riconoscibili dal medico. Talvolta queste manifestazioni sono poco evidenti, oppure assenti come nelle forme familiari non sindromiche. In questi casi l'unico segno evidente della mutazione è la dilatazione aortica. L'esempio tipico di aneurisma aortico sindromico, perché tradizionalmente associato a manifestazioni del fenotipo, è nella sindrome di Marfan per la quale il rischio di dissezione è noto e molto temuto. In questi casi l'intervento cardiocirurgico preventivo di sostituzione dell'aorta ascendente è indicato per una dilatazione con diametro inferiore a quello considerato per gli interventi sugli aneurismi dell'aorta di origine non genetica. È quindi fondamentale arrivare alla diagnosi il più precocemente possibile per porre l'indicazione all'intervento di cardiocirurgia in modo corretto e tempestivo. Il percorso tuttavia può essere complesso e particolarmente lungo. L'identificazione di una mutazione richiede tempo e i geni responsabili di una possibile dilatazione aneurismatica dell'aorta sono diversi e moltissime le possibili varianti. In attesa della risposta di un eventuale test genetico è importante controllare i familiari, in particolar modo di coloro nei quali l'evento è avvenuto in giovane età e in assenza di fattori di rischio. L'età alla quale avviene la dissezione, e quindi la sua precocità, sono gli elementi che soprattutto mettono in allarme per una possibile origine genetica, ma anche gli aneurismi operati in tarda età e molto voluminosi devono fare pensare a un inizio del processo in età giovanile.

In particolare, nell'ambito delle indagini familiari, è possibile trovare un numero maggiore di persone affette da aneurisma aortico o da sindrome di Marfan di quanto sia noto. I dati epidemiologici correnti riportano un numero di casi di sindrome di Marfan pari a 2-3 soggetti ogni 10.000, includendoli così tra i pazienti con malattia rara. Questi dati potrebbero aver bisogno di un aggiornamento. Da un lato la definizione



di sindrome di Marfan è stata meglio precisata negli ultimi anni anche come conseguenza di test genetici ampi e molto all'avanguardia i quali hanno evidenziato nuove mutazioni nello stesso gene in persone con caratteristiche fisiche sfumate. Dall'altro lato sono state pubblicate linee guida più comprensibili ai fini della diagnosi che hanno consentito di confermare i sospetti clinici con maggiore facilità. L'era dell'informazione capillare attraverso internet ha inoltre trasformato l'approccio alla conoscenza delle malattie sia dei medici che dei pazienti. *Ritiene quindi possibile che, applicando i nuovi criteri diagnostici, l'incidenza della sindrome di Marfan in Ticino, valutata di 70-100 persone affette secondo i dati correnti, non sia aggiornata e possa quindi essere diversa?*

Demertzis:

Questo è uno dei possibili aspetti, il Cardiocentro ha accolto con forza il messaggio di estendere la propria attività anche alle malattie rare appoggiando l'idea che chiunque viva in un cantone con eccellenti possibilità di assistenza debba avere l'opportunità di essere seguito vicino a

casa e di poter capire le sue condizioni nella propria lingua. L'Ente Ospedaliero Cantonale (EOC) si è fatto inoltre recentemente promotore di coordinare presso la Confederazione i centri del Ticino che si occupano di malattie rare, ottenendo ovviamente il nostro appoggio. Il progetto di seguire le malattie rare di pertinenza cardiocirurgica come la sindrome di Marfan, che ha potenzialmente esito drammatico perché coinvolge l'aorta, ha avuto inizio presso il Cardiocentro nel 2014 con un ambulatorio creato appositamente. A questo si affianca ora il controllo dei familiari dei pazienti colpiti da dissezione aortica e un ambulatorio diverso che seguirà i pazienti già operati o che dovranno esserlo perché affetti da patologia aneurismatica dell'aorta. Anche di questa nuova esperienza potremo fornire i dati epidemiologici e considerare il Ticino come coorte di riferimento.

Grego:

Professor Demertzis, per concludere, quali sono le sue impressioni e quali le considerazioni circa la gestione delle emergenze di questo tipo nel nostro cantone?

Foto: Immagine dell'aorta all'angi-TAC (ricostruzione 3D volumetrica).
Le frecce indicano la rima di dissezione.

Demertzis:

Le impressioni sono buone e in generale queste emergenze sono gestite molto bene. La consapevolezza dell'entità catastrofica della dissezione è alta e per fortuna le strutture ospedaliere del cantone prevedono di effettuare una angio-TAC che, essendo in rete, può essere vista immediatamente dal cardiocirurgo al fine di confermare l'indicazione per un intervento in emergenza ovunque sia il paziente in quel momento. A questo punto il paziente è trasferito immediatamente al Cardiocentro e portato direttamente in sala operatoria. I tempi che intercorrono tra la diagnosi radiologica e l'ingresso in sala operatoria sono brevi, mediamente di circa 60-90 minuti, molto più bassi di quanto sarebbe necessario se fossimo costretti ancora ad attraversare la Alpi per essere assistiti, sono sostanzialmente indipendenti dal luogo nel cantone dove viene effettuata l'indagine TAC e si sono ulteriormente ridotti negli anni grazie alla accentuata sensibilizzazione nei confronti di questo tipo di emergenza e all'efficace sistema di soccorso interno al cantone. Quando la diagnosi è confermata in questi casi, tempismo e coordinamento sono l'anima del processo di salvataggio. Qualche volta manca ancora il poter porre in un piano primario la dissezione nella diagnosi differenziale del dolore toracico importante come prima diagnosi da escludere o confermare. Qui servirebbero dei protocolli di angio-TAC che riescano a visualizzare adeguatamente in un esame tutte le patologie che mettono in pericolo la vita del paziente. Per la dissezione aortica con la rottura e l'embolia polmonare, ad esempio, i protocolli per la diagnosi sono ancora diversi e dovrebbero essere unificati.

È da sottolineare inoltre l'importanza della diagnosi differenziale della dissezione quando la dissezione mima un infarto miocardico come può essere visto su un elettrocardiogramma quando c'è la compromissione della perfusione coronarica. In questi rari casi, un precoce e non indicato trattamento con dei potenti farmaci anti piastrinici, può avere effetti deleteri per la sopravvivenza del paziente una volta che la dia-

gnosi corretta è stabilita e il paziente deve essere immediatamente operato. Questo vale soprattutto per il trattamento preospedaliero dell'infarto miocardico acuto.

Credo che un'attenta analisi di dati osservazionali, ad esempio tramite un registro dettagliato che la nostra cardiocirurgia si propone di attuare come unico centro del cantone per questo tipo di emergenze, potrà incrementare le nostre conoscenze e aumentare così la probabilità di prevedere e prevenire questo evento catastrofico.

Bibliografia

- Coady M.A. et al. (1999). Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg*, 134(4), 361-367.
- Criado F.J. (2011). Aortic dissection: a 250-year perspective. *Texas Heart Institute Journal*, 38(6), 694-700.
- ESC guidelines on diagnosis and treatment of aortic disease. (2014). *European Heart Journal*, 35, 2873-2926
- Loeys B.L. et al. (2010). The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 47, 476-485.
- Luyckx I., Loeys B.L. (2015). The genetic architecture of non-syndromic thoracic aortic aneurysm. *Heart*, 101, 1678-1684.
- Pepe L.A. et al. (2015). Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection. 17-year trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(4), 350-358.
- Pepe L.A. et al. (2007). Aortic diameter ≥ 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observation from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*, 116, 1120-1127.
- Sherif H.M. (2015). Dissecting the dissection. Towards more comprehensive decision-making methodology for thoracic aortic disease. *Aorta*, Jun 1, 3(3), 108-17.
- Van Puijvelde J. et al. (2016). Aortic wall thickness in patients with ascending aortic aneurysm versus acute aortic dissection. *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*, 49, 756-762.