



di **M**orte **I**mprovvisa.....



1 C.A. ha 61 anni ed è **f**emmina.

Femmina

La paziente è affetta da miocardiopatia dilatativa ed in attesa di pace maker, da stamane accusa un rash esantemico al tronco con prurito (sic).

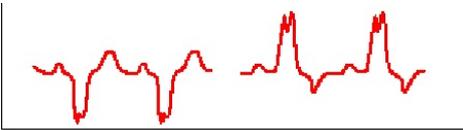
PT-PTT-ECG ► P.A. 105/70
E.C.G ► Vedere referto allegato

TRIMETON 1 Fiala (CLORFENIRAMINA) → www.crevif.it



Si dimette cessato l'episodio allergico con consiglio di consulenza allergologica

REAZIONE ALLERGICA A SOSTANZA NON NOTA



2

Pz in stato di shock, polso assente, assenza di atti respiratori, pressione non misurabile, si procede a manovre di RCP con l'ausilio del cardiologo e del rianimatore, dopo circa 30 minuti non si ottiene alcun miglioramento. Si interrompono le manovre rianimatorie con l'accordo del cardiologo e del rianimatore.

Paziente in arresto cardio-respiratorio, presenza di midriasi fissa bilaterale; si procede a IOT e a ventilazione con O₂ e a MCE; assenza dei riflessi corneali e careno-tracheali ; vengono infusi bicarbonato e adrenalina: congiuntamente al collega cardiologo si procede a defibrillazione. Si continuano le manovre rianimatorie per 30 minuti senza alcun segno di ripresa dell'attività cardio-respiratoria.

Paziente in arresto cardiocircolatorio per FV: si praticano 3 DC shock a 360 J senza successo; si pratica MCE con ventilazione assistita mediante IOT; si infonde adrenalina per via intracardiaca e per via succlavia sinistra; persiste quadro di dissociazione elettromeccanica nonostante tutte le manovre di assistenza cardiorespiratoria.



Suggestion **i**.....

1. Prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma e rischio di aritmie ventricolari associato all'uso di farmaci non antiaritmici.
2. È un'acquisizione relativamente recente che non solo gli antiaritmici possono influire sulla durata del potenziale d'azione, ma anche numerosi farmaci appartenenti a diverse classi terapeutiche comprendono tra i loro effetti collaterali il prolungamento del QTc. Ciò può costituire un grave rischio per il paziente, specialmente nel caso di farmaci assunti al di fuori dell'ambiente ospedaliero. Dal momento che negli ultimi anni si sono intensificate le segnalazioni di allungamento dell'intervallo QT e di TdP a carico delle più diverse classi di farmaci.
3. Anche con una semplice ricerca **MEDLINE** è possibile individuare numerosi articoli che associano al prolungamento dell'intervallo QT farmaci appartenenti alle classi terapeutiche più varie. Con i termini MESH "long-QT-sindrome-chemically-induced" o "torsades-de-pointes-chemically-induced" nella letteratura pubblicata dal 1985 al 1998, ad esempio, vengono selezionate 391 voci, di cui il 50% riguardanti *case report* o *case series* Esclusi gli antiaritmici, le classi di farmaci con il più alto numero di casi risultano gli antipsicotici, gli antiistaminici anti-H1 ed i macrolidi.
4. La tossicità degli antistaminici è legata: a) alla capacità di penetrare nel sistema nervoso centrale- b) l'antagonismo competitivo per l'acetilcolina, sia alla periferia che a livello del SNC- c) l'azione anestetica locale, che comporta effetti chinidino-simili sulla conduzione miocardica.
5. Somministrarli con molta precauzione in pazienti con disfunzione epatica o con disritmie cardiache, soprattutto blocco A-V, o scegliere per tali pazienti molecole che non esercitano azioni chinidino-simili.



a proposito di.....

Monitoraggio Intensivo dei Farmaci

È stato pubblicato nella G.U. del 01/12/2003 il Decreto di istituzione dell'elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo ai sensi del Decreto Legislativo n. 95/2003. La lista comprende tutte le specialità medicinali recenti, la cui introduzione in commercio è avvenuta a partire dal 1° gennaio 2002. Le nuove molecole, quindi, saranno poste sotto controllo per circa due anni e gli operatori sanitari dovranno segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse anche se queste sono non gravi o già conosciute. Lo scopo di tale monitoraggio è di completare il profilo di sicurezza di questi farmaci per colmare le lacune della sperimentazione pre-registrativa. L'elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo e i suoi futuri aggiornamenti, previsti con cadenza semestrale, saranno disponibili sul sito Internet del Ministero della Salute (www.ministerosalute.it).



A proposito di.....

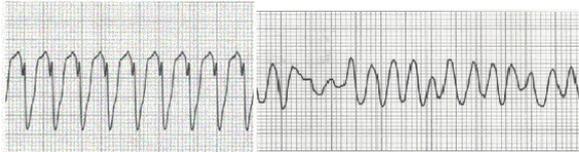
Fibrillazione Ventricolare... e Tachicardia Ventricolare Senza Polso

- inizio ABC e CPR - riscontro di VF o VT al defibrillatore			
↓			
DEFIBRILLARE x max 3 volte (200 --> 200-300 --> 360 J)			
↓			
Ritmo dopo i primi tre shocks?			
TV o FV persistenti	ripresa della circolazione spontanea	attività elettrica senza polso (PEA)	asistolia
- continuare CPR - intubazione - accesso venoso	- controllo delle funzioni vitali - pervietà delle vie aeree - supporto respiratorio		
adrenalina 1 mg (ripetere ogni 3-5 min)	terapia farmacologica appropriata per ritmo, frequenza e pressione		
↓			
TV o FV ricorrente o persistente			
somministrare i farmaci di classe 2/a shock 360 J 30-60" dopo ciascun farmaco procedere con sequenza shock/farmaco/shock/farmaco....			
↓			
adrenalina 1 mg lidocaina 1,5 mg/kg shock 360 J			
adrenalina 3 mg lidocaina 1,5 mg/kg			

shock 360 J			
adrenalina 5 mg bretilio 5 mg/kg shock 360 J			
adrenalina 0,1 mg/kg bretilio 10 mg/kg shock 360 J			
sodio bicarbonato 1 mEq/kg shock 360 J			

Classi di efficacia degli interventi			
Classe 1 indicato	Classe 2 accettabile		Classe 3 non indicato
	2/a	2/b	
efficacia provata	efficacia probabile	efficacia possibile	potenzialmente dannoso
Sodio Bicarbonato se iperkaliemia Shock multipli in rapida sequenza se la somministrazione di farmaci non può essere immediata	Lidocaina 1.5 mg/kg (2 dosi in 5') Bretilio T. 5 mg/kg + 10 mg/kg a 5' Magnesio Solfato 1-2 gr in VF refrattaria Procainamide 30 mg/min in VF refrattaria fino a max 17 mg/kg Sodio Bicarbonato: - acidosi metabolica preesistente nota - overdose di antidepressivi triciclici - alcalinizzazione urine in overdose da farmaci	Adrenalina: - da 2 a 5 mg/dose ogni 3-5' - dosi crescenti ogni 3' (1 - 3 - 5 mg) - alte dosi: 0,1 mg/kg ogni 3-5' Pugno precordiale se defibrillatore non immediatamente disponibile Sodio Bicarbonato: - arresto prolungato in paziente intubato - dopo ripresa del circolo dopo arresto prolungato	Sodio Bicarbonato nell'acidosi lattica da ipossia

Emergency Care Algorithms ► **AHA GUIDELINES**



TACHICARDIA VENTRICOLARE FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE



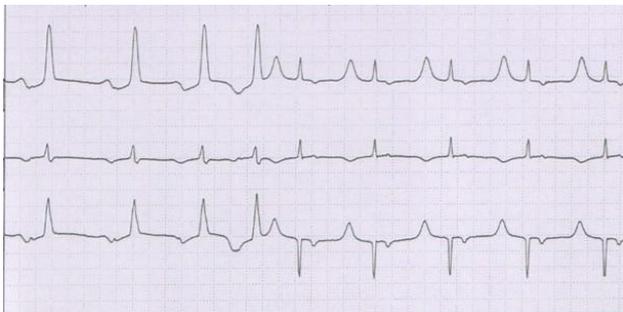
A proposito di.....

Attività elettrica Senza polso..... (PEA)

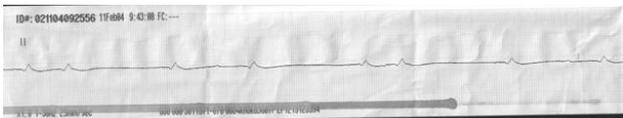
La PEA comprende	
<ul style="list-style-type: none"> dissociazione elettromeccanica (EMD) pseudo-EMD ritmo idioventricolare ritmi bradiastolici ritmo idioventricolare post defibrillazione 	
↓	
continuare la CPR - intubazione - accesso venoso verificare presenza di flusso al Doppler	
↓	
Possibili cause?	Correzione della causa

ipovolemia	reintegro volumico
ipossia	ventilazione
tamponamento cardiaco	pericardiocentesi
pnx iperteso	decompressione
ipotermia	
embolia polmonare massiva	chirurgia, trombolisi
overdose da triciclici beta bloccanti digitale calcio antagonisti	
infarto miocardico acuto	
acidosi	sodio bicarbonato
iperpotassiemia	sodio bicarbonato
	↓
Adrenalina 1 mg ripetibile ogni 3' - 5'	
	↓
Atropina 1 mg se bradicardia ripetibile ogni 3 - 5' fino a 0,04 mg/kg	

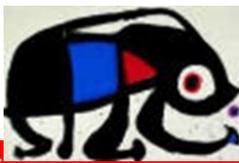
Emergency Care Algorithms ► **AHA GUIDELINES**



▲ **Ritmo idioventricolare**



▲ **Dissociazione elettromeccanica**
▲ **Dissociazione elettromeccanica**



A proposito **d**i.....

Reazioni **a**verse

Scheda di segnalazione di sospetta **R**eazione **A**versa

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) <small>(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)</small>					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSCORRENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
4. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <small>* se il segnalatore è un medico</small>			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONSENTITE DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti			9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
10. AZIONI INTRAPRESE: specificare In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACO(VI) SOSPETTATO (in nome della specialità medicinale) A) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DA _____ A _____ B) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DA _____ A _____ C) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DA _____ A _____ <small>* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione</small>					
16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? A: sì / no B: sì / no C: sì / no					
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? A: sì / no B: sì / no C: sì / no					
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? A: sì / no B: sì / no C: sì / no					
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISSOMMINISTRAZIONE? A: sì / no B: sì / no C: sì / no					
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO E' STATO USATO: A: _____ B: _____ C: _____					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospettato è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE		25. DATI DEL SEGNALATORE			
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE	<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME			
<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO	<input type="checkbox"/> FARMACISTA	INDIRIZZO			
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA	<input type="checkbox"/> ALTRO	TEL. E FAX	EMAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA DEL SEGNALATORE			
28. CODICE ASL		29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA			

(www.ministerosalute.it).

Modello di Scheda per la Comunicazione di effetti indesiderati dal Cittadino

Comunicazione di effetti indesiderati dei farmaci (da compilarsi a cura del Cittadino e da trasmettere al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza-ASL)

1) Quale reazione indesiderata ha osservato?					
2) Quando?					
3) Quanto è durata?					
4) Quali medicinali stava prendendo?	5) Quante volte al dì?	6) Da quanto tempo?	7) Per quale disturbo?		
a) fiale					
b) supposte					
c) uso locale					
d) per bocca					
e) _____					
f) _____					
8) Il farmaco le è stato prescritto dal medico?		SI	NO		
9) L'aveva già preso in passato?		SI	NO		
10) Ha mai avuto la stessa reazione?		SI	NO		
11) Con quale medicinale?					
12) Chi è il suo medico curante? (Cognome, nome, indirizzo e telefono)					
13) Lo ha informato?		SI	NO		
14) Come è stata curata la reazione?					
- sospeso il medicinale		SI	NO		
- ridotta la dose		SI	NO		
altro (specificare)					
15) Adesso la reazione è scomparsa?		(barrare la risposta desiderata)			
SI completamente		NON del tutto	NO		
Indirizzo e numero di telefono del paziente		Data			
		FIRMA			

(www.ministerosalute.it).

Box 1.....I CANALI IONICI

I canali ionici si dividono in due grandi categorie: quelli attivati da un mediatore chimico (ligando-dipendenti) e quelli attivati da variazioni del potenziale di membrana (voltage-dipendenti). I primi mediano la risposta ai neurotrasmettitori, sia eccitatori sia inibitori. I secondi svolgono un ruolo fondamentale nell'attività elettrica di cellule nervose, muscolari e secretorie. I canali ionici voltage-dipendenti sono strutture complesse, costituite dall'assemblaggio di diverse subunità peptidiche. Le fasi funzionali di un canale ionico voltage-dipendente sono classicamente tre: (i) fase di riposo; (ii) fase di attivazione o apertura del canale; (iii) fase di inattivazione. Il passaggio dalla fase d'inattivazione a quella di riposo è più o meno rapido ed è dipendente dalle modificazioni del potenziale di membrana.

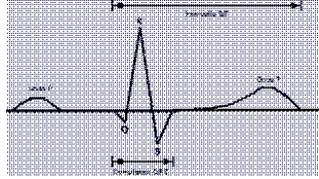
connesse alla ripolarizzazione e/o dal fattore tempo. Le subunità che costituiscono i canali ionici sono codificate da geni specifici e non sono esattamente le stesse in tutti gli individui. In genere i canali ionici voltaggio-dipendenti sono costituiti da subunità- α che delimitano il canale e contengono i sensori alle variazioni del potenziale di membrana, e da subunità- β che coassemblano con le - α e ne modulano la funzionalità. A parte alcune differenze specie-specifiche, all'interno della stessa specie esistono variazioni anche minime che possono non dare luogo a differenze funzionali apprezzabili e che costituiscono il polimorfismo genico. Mutazioni disfunzionali di un peptide possono dar luogo ad un complesso canale con alterazioni funzionali di una o più fasi del ciclo. Secondo il tipo di mutazione, il deficit funzionale può essere più o meno evidente e manifestarsi soltanto in situazioni particolari.

Questa condizione può manifestarsi come semplice "predisposizione" alla patologia, che può anche rientrare nell'ambito del polimorfismo, al di fuori delle mutazioni patologiche. Possiamo, quindi, immaginare come un continuum la variabilità interindividuale di isoforme peptidiche costitutive dei canali ionici e considerare la comparsa di sintomi come il confine fra normalità e patologia.

Bibliografia

1. Roden DM, Balsler JF, George Jr. AL, et al. Cardiac ion channels. Annu Rev Physiol 2002; 64: 431-75.
2. Yellen G. The voltage-gated potassium channel and their relatives. Nature 2002; 419: 35-42.

Una formula frequentemente utilizzata in soggetti con ritmo sinusale di 50-90/min è quella di Bazett che misura gli intervalli in secondi e calcola QTc come il valore di QT diviso per la radice quadrata dell'intervallo tra due successive onde R : $QTc = QT/\sqrt{RR}$.



$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Intervallo di riferimento in millisecondi per i valori di QTc

MASCHI FEMMINE

NORMALE < 430 < 450

BORDERLINE 431-450 451-470

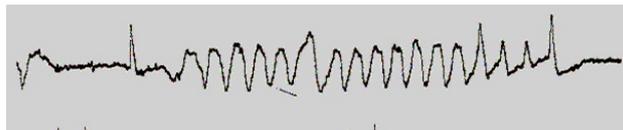
PATOLOGICO > 450 > 470



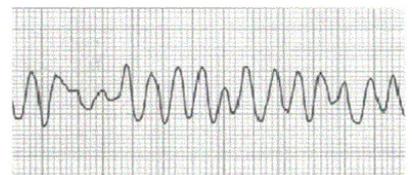
Box 2 LQTS E CICLO DEPOLARIZZAZIONE-RIPOLARIZZAZIONE

Le canalopatie che determinano sincope e morte improvvisa hanno come caratteristica fondamentale il prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma e danno luogo alla *long-QT syndrome* (LQTS). L'intervallo QT misura la durata del ciclo depolarizzazione-ripolarizzazione del ventricolo e i limiti della sua durata sono contenuti entro valori che variano appena in base al sesso e vanno corretti in base alla frequenza. La correzione sulla base della frequenza dà il QTc. Un prolungamento dell'intervallo QT è pressoché sempre conseguente ad un problema di ripolarizzazione. La depolarizzazione di una cellula cardiaca ha due fasi: una rapida, determinata dall'attivazione dei canali Na^+ (INa) che dura 2 millisecondi; ed una lenta, determinata dall'attivazione dei canali L del Ca^{2+} (ICa), che si inattivano molto lentamente. Fra le due correnti si inserisce una fase precoce di ripolarizzazione, determinata da due correnti di K^+ (I_{to1} , I_{to2}), che condizionano le restanti fasi della ripolarizzazione e sono spesso alterate nello scompenso cardiaco. La seconda fase della ripolarizzazione, determinata da altre due correnti di K^+ , è quella tardiva che costituisce la fase 3 del potenziale di azione cardiaco, determina il passaggio inattivazione \Rightarrow riposo dei canali al Na^+ e conclude il periodo refrattario.

Bibliografia Marbàn E. Cardiac channelopathies. Nature 2002; 415: 213-8.



torsione di punta E' una forma di tachicardia ventricolare caratterizzata da una elevata frequenza, usualmente non tollerata emodinamicamente, e dalla presenza di variazione periodica dell'asse dei complessi QRS.



fibrillazione ventricolare.



proposito di...

Reazioni Avverse a flutamide nelle Donne

Negli ultimi anni sono pervenute al Ministero della Salute diverse segnalazioni di reazioni avverse, anche gravi e a volte con esito infausto, insorte in donne cui era stata prescritta flutamide, farmaco approvato limitatamente al trattamento del carcinoma della prostata. Le reazioni avverse osservate hanno interessato prevalentemente il fegato con casi di epatite acuta che ha richiesto il trapianto dell'organo. Nonostante l'uso della flutamide sia indicato solo nei pazienti di sesso maschile per la cura del carcinoma della prostata (in dosi di 250 mg tre volte al giorno), tale farmaco viene spesso prescritto per il trattamento dell'irsutismo e dell'alopecia nella donna, nel cui caso si consiglia di utilizzare bassi dosaggi (125 - 62,5 mg/die) per ridurre la comparsa di gravi effetti avversi.

Gli effetti collaterali della flutamide sono principalmente gastrointestinali, in particolare diarrea, e ginecomastia. È conosciuto da tempo anche il potenziale effetto epatotossico della flutamide che si manifesta inizialmente con un aumento delle prove di funzione del fegato, di solito reversibili con una diminuzione della dose o l'interruzione della terapia, ma che occasionalmente ha fatto registrare casi di epatite tossica e ittero colestatico, alcuni dei quali fulminanti e con esito fatale. Per rilevare i dati di consumo del farmaco, è stata utilizzata la banca dati della Regione Umbria, nella quale sono state registrate tutte le ricette effettuate nel 2002 a carico del SSR e dalla quale sono state estratte tutte le prescrizioni di flutamide relative ai pazienti residenti, secondo l'archivio anagrafico regionale. Sono risultati esposti alla flutamide 126 pazienti, per un totale di 1555 confezioni prescritte, le donne che hanno ricevuto almeno una prescrizione sono state 18 (14% del totale) e rappresentano circa l'8% delle prescrizioni e il 7% delle confezioni totali di flutamide.

Il problema principale della prescrizione di farmaci al di fuori di quanto autorizzato è che spesso non si hanno informazioni sufficienti a garantire un ragionevole margine di sicurezza per il paziente. Nel caso della flutamide, il rapporto rischio/beneficio per il trattamento del carcinoma della prostata è sicuramente differente da quello relativo ad un suo impiego per la cura dell'irsutismo e, nonostante l'impiego di un antiandrogeno in tale circostanza sia documentato in letteratura, l'uso della flutamide per il trattamento dell'irsutismo non è approvato né dal nostro né altri sistemi sanitari, quali la FDA americana o il NHS inglese. A tal proposito, si ricorda che le indicazioni terapeutiche dei medicinali sono autorizzate nel nostro paese dal Ministero della Salute dopo approfondita valutazione dei dati scientifici disponibili. Pertanto, quanto riportato nella scheda tecnica non è più valido qualora si mutino l'indicazione, il dosaggio e/o la via di somministrazione con cui il farmaco è stato approvato per l'immissione in commercio.

Farmaci e Sindrome del.....QT Lungo

Il problema della morte improvvisa e senza causa apparente nei neonati e in età giovanile è stato a lungo spiegato come squilibrio funzionale del sistema nervoso autonomo. Più di recente, tuttavia, la spiegazione è venuta nell'ambito delle *canalopatie*, disturbi della funzionalità dei canali ionici voltaggiodependenti, che sottendono l'attività elettrica in particolare dei neuroni e delle fibroculture muscolari (box 1). Un rallentamento della ripolarizzazione delle cellule cardiache dovuto a modificazioni geniche di alcuni canali ionici determina, infatti, un prolungamento della durata del potenziale d'azione che possiamo rilevare come prolungamento dell'intervallo QT (*long-QT syndrome*, LQTS) nell'elettrocardiogramma (box 2). Attualmente sono state identificate mutazioni in grado di determinare LQTS in 6 geni che codificano per proteine-canale deputate al controllo di correnti sodio o potassio ed uno che codifica per una proteina del citoscheletro, l'ankirina B (box 3). La LQTS è una condizione di rischio per episodi di sincope e per morte improvvisa ed è dovuta, in oltre il 90-95% dei casi, ad una disfunzione delle correnti ioniche al K⁺ della fase 3 del potenziale d'azione (box 4). La disfunzione può avere una causa genetica o acquisita, come ad esempio un farmaco che inibisce uno dei canali al K⁺. Il polimorfismo che caratterizza l'espressione genotipica e fenotipica delle subunità proteiche costitutive di questi canali si manifesta in un continuum fra normalità e patologia grave^{1,2}. Allo stesso modo, la tossicità di un farmaco che rende disfunzionale una o più di queste subunità può esprimersi come semplice prolungamento dell'intervallo QT o come tachiaritmia ventricolare e morte improvvisa³. Un'alterazione genetica specifica può dar luogo ad un canale disfunzionale, che può rivelarsi semplicemente come maggiore sensibilità ad un farmaco o essere causa di tachiaritmie gravi. Nella maggior parte dei casi si tratta di soggetti portatori di un solo allele disfunzionale (eterozigoti). Nel raro caso di soggetti omozigoti, la disfunzionalità del canale si esprime nelle forme più gravi di patologia. Fattore genetico o farmaco da soli non sono, peraltro, sufficienti a determinare il sintomo aritmia. Fattori aggiuntivi o concause che interferiscono con la ripolarizzazione possono essere eventi ipossici, l'ipopotassiemia o una lunga pausa che precede la depolarizzazione¹. Un rallentamento della ripolarizzazione, o fase 3 del potenziale di azione, rende possibile l'insorgenza di un potenziale d'azione precoce, sostenuto dall'attivazione di canali al CA2+ di tipo L che si riattivano in maniera tempo-dipendente, durante il periodo di refrattarietà relativa. Maggiore è il prolungamento della fase 3, più elevato è il rischio. Il fenomeno è definito "post-depolarizzazione precoce" e può dar luogo ad una salve di complessi elettrici di conformazione variabile (*torsades de pointes*, TdP), che può interrompersi spontaneamente o trasformarsi in fibrillazione ventricolare¹. Nel primo caso si avrà una sincope, nel secondo il rischio di morte improvvisa è elevatissimo. Non tutte le modificazioni geniche che possono causare morte improvvisa inducono TdP. Questa forma di tachiaritmia è frequente quando la modificazione genica interessa una corrente al K⁺ in fase 3 (*LQT1, LQT2, LQT5, LQT6*). LQT3, connessa a modificazioni del gene che codifica per il canale al Na⁺ voltaggio-dipendente (*SCN5A*), si manifesta soprattutto come fibrillazione ventricolare^{1,4}. L'intervallo QT dovrebbe essere misurato manualmente, partendo dall'inizio del complesso QRS fino alla fine dell'onda T, preferibilmente utilizzando una derivazione dove sia netta la fine dell'onda T e dovrebbe rappresentare la media di 3-5 battiti. Le onde U vanno considerate parte del complesso se è netta la fusione con l'onda T. In soggetti in trattamento con farmaci che prolungano l'intervallo QT, la misurazione deve essere effettuata durante il picco di concentrazione plasmatica del farmaco. L'intervallo QT dovrebbe essere corretto in base alla frequenza (QTc). Sono state proposte diverse formule di correzione, ma non è stato stabilito un metodo ottimale sulla base di studi prospettici, per cui non sono stati definiti criteri di preferenza. La correzione in base alla frequenza è particolarmente difficoltosa nella fibrillazione atriale e quando sono presenti alterazioni della conduzione. Un'anamnesi familiare di morte improvvisa o episodi di sincope in età infantile o giovanile, specie se connessi a episodi di sforzo fisico o d'intensa emozione, dovrebbero porre al medico il dubbio diagnostico di LQTS genetica. La diagnosi differenziale va fatta con sincopi di natura neurologica e comiziale. In assenza di disturbi elettrolitici, di un trattamento con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT o di patologie cardiache in grado di alterare la ripolarizzazione, la diagnosi di LQTS può essere posta, con ragionevole certezza, con un QTc di 0,48 s nelle donne e di 0,47 s negli uomini¹. I limiti del QTc all'interno dei quali una diagnosi di LQTS è possibile sono 0,41-0,65 s, con un valore medio di 0,49 s. Se il QTc è 0,41 s nel maschio e 0,43 s nella femmina, la diagnosi di LQTS è abbastanza improbabile. Occorre però tenere presente che il 10% dei pazienti presenta inizialmente valori $\leq 0,44$ s, cioè pressoché normali, ed il 30% di 0,45-0,47 s, cioè ai limiti alti della norma. In questi casi l'anamnesi e la presenza di un'onda T anomala facilitano la diagnosi. Criteri diagnostici analoghi possono essere utilizzati per la LQTS da farmaci. In questo caso solo l'anamnesi personale mantiene valore diagnostico. Soggetti non portatori di LQTS su base genetica, se esposti a farmaci che prolungano l'intervallo QT, possono sviluppare LQTS, con o senza TdP, o possono non sviluppare nemmeno LQTS³. Anche dopo correzione in base ad altri fattori che possono alterare l'intervallo QT, alcuni soggetti mostrano maggiore probabilità di altri di sviluppare LQTS ad una data dose di un farmaco. Questa osservazione ha indotto ad ipotizzare che alcuni soggetti siano geneticamente predisposti a sviluppare LQTS da farmaci. Recenti indagini suggeriscono che alcuni soggetti hanno una modificazione genica clinicamente silente, ma in grado di rivelarsi come prolungamento dell'intervallo QT in presenza di particolari farmaci. È importante notare che la maggior parte dei soggetti con LQTS acquisita non presenta episodi di TdP e che molti pazienti che presentano episodi di TdP non mostrano un QT prolungato subito prima dell'evento. È evidente che un episodio di TdP è il risultante di diversi fattori, anche a rapida insorgenza e di breve durata, per ora difficili da prevedere. Fattori predisponenti al prolungamento dell'intervallo QT sono l'età avanzata, il sesso femminile, una bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro, l'ipertrofia del ventricolo sinistro, l'ischemia, la bradicardia, alterati valori elettrolitici, come l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia. Un elenco dei farmaci che prolungano l'intervallo QT si trova sul sito <http://www.torsades.org> e www.crevif.it (tabella I). L'elenco è regolarmente aggiornato in base alle segnalazioni, che possono essere inviate anche direttamente al sito web. In questo elenco i farmaci sono suddivisi in quattro gruppi: • farmaci con rischio di TdP riconosciuto ufficialmente dall'autorità regolatoria; • farmaci che in alcune segnalazioni sono stati associati ad episodi di TdP, ma senza prove sostanziali di rapporto causa-effetto; • farmaci il cui utilizzo è da evitare in soggetti con diagnosi o sospetti di LQTS congenita (fra questi sono compresi anche i gruppi 1 e 2); • farmaci segnalati come verosimilmente associati a episodi di TdP, ma che ai dosaggi abituali non determinano rischio di TdP. Per quanto riguarda i farmaci antiaritmici che agiscono prolungando l'intervallo QT, sembra che il maggior rischio di TdP sia limitato ai primi giorni di terapia. Per questo motivo si consiglia di iniziare la somministrazione di tali farmaci in regime di ricovero ospedaliero, una precauzione risultata favorevole in termini di costo-efficacia⁸. I farmaci non utilizzati come cardioattivi e che prolungano l'intervallo QT hanno effetti meno prevedibili. Una recente pubblicazione, riguardante uno studio longitudinale condotto su 647 soggetti portatori di modificazioni geniche ed appartenenti a 193 nuclei familiari correttamente tipizzati, ha consentito di definire una serie di criteri prognostici, che però solo in parte coincidono con la realtà clinica. Spetta, quindi, al medico decidere caso per caso se un farmaco che prolunga l'intervallo QT debba o non debba essere utilizzato. La maggior parte di questi farmaci non appartiene alla categoria dei salvavita, molti sono sostituibili con principi attivi di efficacia sovrapponibile ed altri rappresentano un rischio quasi teorico. Esistono in letteratura classificazioni di questi in base alla probabilità di rischio riscontrata nella pratica clinica. Non sempre le risorse culturali disponibili riescono ad incidere sulle abitudini dei medici e di recente la *Food and Drug Administration* ha dovuto togliere dal commercio la cisapride perché la maggior parte dei medici non aveva dato peso alle segnalazioni delle *dear doctor letter*.

Bibliografia

1. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med* 1998; 49: 263-4.
2. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001; 104: 569-80.
3. Clancy CE, Kurokawa J, Tateyama M, et al. K⁺ channel structure-activity relationship and mechanisms of drug-induced QT prolongation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 441-61.
4. Arthur JM. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041-4.

5. Al-Kathib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about QT interval. JAMA 2003; 289: 2120-7.
6. Dofetilide product monograph and confirmation of education. New York, N.Y., Pfizer Inc., March 2000.
7. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2003; 348: 1866-74.
8. Simons GR, Eisenstein EL, Shaw LJ, et al. Cost effectiveness of inpatient initiation of antiarrhythmic therapy for supraventricular tachycardias. Am J Cardiol 1997; 80: 1551-7.
9. Vincent GM. The long-QT syndrome. Bedside to bench to bedside. N Engl J Med 2003; 348: 1837-8.

Tabella I - Farmaci e torsades de pointes (TdP).

Drugs That Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes

Raymond L. Woosley, MD, PhD

Information from the FDA-approved drug labeling and the medical literature.

This list is maintained by Raymond L. Woosley, MD, PhD, Vice President for Health Sciences at University of Arizona Health Sciences Center, (woosleyr@u.arizona.edu).

KEY

Females>Males: Substantial evidence indicates a greater risk (usually > two-fold) of TdP in women.

Drug List 1: Drugs that are generally accepted by authorities to have a risk of causing Torsades de Pointes.

Drug List 2: Drugs that in some reports may be associated with Torsades de Pointes but at this time lack substantial evidence for causing Torsades de Pointes.

Drug List 3: Drugs to be avoided for use in patients with diagnosed or suspected congenital long QT syndrome. (Drugs on Lists 1 and 2 are also included here.)

Drug List 4: Drugs that, in some reports, have been weakly associated with Torsades de Pointes but that, when used in usual dosages, are unlikely to be a risk for Torsades de Pointes.

Drugs that prolong the QT interval and/or induce Torsades De Pointes

Generic Name (Brand Name)	Drug Class / Clinical Usage	Comments	List
Albuterol (Ventolin®)	Bronchodilator/Asthma		3
Albuterol (Proventil®)	Bronchodilator/Asthma		3
Amantadine (Symmetrel®)	Dopaminergic/Anti-viral/Anti-infective/Parkinson's Disease		2
Amiodarone (Cordaron®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm	Females>Males,TdP risk regarded as low	1
Amiodarone (Pacerone®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm	Females>Males,TdP risk regarded as low	1
Amitriptyline (Elavil®)	Tricyclic Antidepressant/depression		4
Amoxapine (Asendin®)	Tricyclic Antidepressant/depression		4
Ampicillin (Principen®)	Antibiotic/infection		4
Ampicillin (Omnipen®)	Antibiotic/infection		4
Arsenic trioxide (Trisenox®)	Anti-cancer/Leukemia		1
Azithromycin (Zithromax®)	Antibiotic/bacterial infection		2
Bepridil (Vascor®)	Anti-anginal/heart pain	Females>Males	1
Chloral hydrate (Noctec®)	Sedative/sedation/ insomnia		2
Chlorpromazine (Thorazine®)	Anti-psychotic/ Anti-emetic/schizophrenia/ nausea		1
Ciprofloxacin (Cipro®)	Antibiotic/bacterial infection		4
Cisapride (Propulsid®)	GI stimulant/heartburn	Restricted availability; Females>Males.	1
Clarithromycin (Biaxin®)	Antibiotic/bacterial infection		1
Clomipramine (Anafranil®)	Tricyclic Antidepressant/depression		4
Cocaine (Cocaine)	Local anesthetic/		3
Desipramine (Pertofrane®)	Tricyclic Antidepressant/depression		4
Disopyramide (Norpace®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm	Females>Males	1
Dobutamine (Dobutrex®)	Catecholamine/heart failure and shock		3
Dofetilide (Tikosyn®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm		1
Dolasetron (Anzemet®)	Anti-nausea/nausea, vomiting		2
Domperidone (Motilium®)	Anti-nausea/nausea		1
Dopamine (Intropine®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm		3
Doxepin (Sinequan®)	Tricyclic Antidepressant/depression		4
Droperidol (Inapsine®)	Sedative;Anti-nausea/anesthesia adjunct, nausea		1
Ephedrine (Rynatuss®)	Bronchodilator, decongestant/Allergies, sinusitis, asthma		3

Ephedrine (Broncholate®)	Bronchodilator, decongestant/Allergies, sinusitis, asthma		3
Epinephrine (Primatene®)	catecholamine, vasoconstrictor/anaphylaxis, allergic reactions		3
Epinephrine (Bronkaid®)	catecholamine, vasoconstrictor/anaphylaxis, allergic reactions		3
Erythromycin (E.E.S.®)	Antibiotic;GI stimulant/bacterial infection; increase GI motility	Females>Males	1
Erythromycin (Erythrocin®)	Antibiotic;GI stimulant/bacterial infection; increase GI motility	Females>Males	1
Felbamate (Felbatrol®)	Anti-convulsant/seizure		2
Fenfluramine (Pondimin®)	Appetite suppressant/dieting, weight loss		3
Flecainide (Tambocor®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm		2
Fluoxetine (Sarafem®)	Anti-depressant/depression		4
Fluoxetine (Prozac®)	Anti-depressant/depression		4
Foscarnet (Foscavir®)	Anti-viral/HIV infection		2
Fosphenytoin (Cerebyx®)	Anti-convulsant/seizure		2
Galantamine (Reminyl®)	Cholinesterase inhibitor/ Dementia, Alzheimer's		4
Gatifloxacin (Tequin®)	Antibiotic/bacterial infection		2
Granisetron (Kytrel®)	Anti-nausea/nausea and vomiting		2
Halofantrine (Halfan®)	Anti-malarial/malaria infection	Females>Males	1
Haloperidol (Haldol®)	Anti-psychotic/schizophrenia, agitation		1
Ibutilide (Corvert®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm	Females>Males	1
Imipramine (Norfranil®)	Tricyclic Antidepressant/depression		4
Indapamide (Lozol®)	Diuretic/stimulate urine & salt loss		2
Isoproterenol (Medihaler-Iso®)	Catecholamine/allergic reaction		3
Isoproterenol (Isupres®)	Catecholamine/allergic reaction		3
Isradipine (Dynacirc®)	Anti-hypertensive/high blood pressure		2
Itraconazole (Sporanox®)	Anti-fungal/fungal infection		4
Ketoconazole (Nizoral®)	Anti-fungal/fungal infection		4
Levalbuterol (Xopenex®)	bronchodilator/asthma		3
Levofloxacin (Levaquin®)	Antibiotic/bacterial infection		2
Levomethadyl (Orlaam®)	Opiate agonist/pain control, narcotic dependence		1
Lithium (Eskalith®)	Anti-mania/bipolar disorder		2
Lithium (Lithobid®)	Anti-mania/bipolar disorder		2
Mesoridazine (Serentil®)	Anti-psychotic/schizophrenia		1
Metaproterenol (Metaprel®)	Bronchodilator/asthma		3
Metaproterenol (Alupent®)	Bronchodilator/asthma		3
Methadone (Dolophine®)	Opiate agonist/pain control, narcotic dependence	Females>Males	1
Methadone (Methadose®)	Opiate agonist/pain control, narcotic dependence	Females>Males	1
Mexiletine (Mexitil®)	Anti-arrhythmic/Abnormal heart rhythm		4
Midodrine (ProAmatine®)	Vasoconstrictor/low blood pressure, fainting		3
Moexipril/HCTZ (Uniretic®)	Anti-hypertensive/high blood pressure		2
Moxifloxacin (Avelox®)	Antibiotic/bacterial infection		2
Naratriptan (Amerge®)	Serotonin receptor agonist/Migraine treatment		2
Nicardipine (Cardene®)	Anti-hypertensive/high blood pressure		2
Norepinephrine (Levophed®)	Vasconstrictor, Inotrope/shock, low blood pressure		3

Nortriptyline (Pamelor®)	Tricyclic Antidepressant/depression		4
Octreotide (Sandostatin®)	Endocrine/acromegaly, carcinoid diarrhea		2
Ondansetron (Zofran®)	Anti-emetic/nausea and vomiting		2
Paroxetine (Paxil®)	Anti-depressant/depression		4
Pentamidine (NebuPent®)	Anti-infective/pneumocystis pneumonia	Females>Males	1
Pentamidine (Pentam®)	Anti-infective/pneumocystis pneumonia	Females>Males	1
Phentermine (Adipex®)	Appetite suppressant/dieting, weight loss		3
Phentermine (Fastin®)	Appetite suppressant/dieting, weight loss		3
Phenylephrine (Neosynephrine®)	Vasoconstrictor, decongestant/low blood pressure, allergies, sinusitis, asthma		3
Phenylpropanolamine (Acutrim®)	Decongestant/allergies, sinusitis, asthma		3
Phenylpropanolamine (Dexatrim®)	Decongestant/allergies, sinusitis, asthma		3
Pimozide (Orap®)	Anti-psychotic/Tourette's tics	Females>Males	1
Procainamide (Pronestyl®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm		1
Procainamide (Procan®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm		1
Protriptyline (Vivactil®)	Tricyclic Antidepressant/depression		4
Pseudoephedrine (PediaCare®)	Decongestant/allergies, sinusitis, asthma		3
Pseudoephedrine (Sudafed®)	Decongestant/allergies, sinusitis, asthma		3
Quetiapine (Seroquel®)	Anti-psychotic/schizophrenia		2
Quinidine (Quiniglute®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm	Females>Males	1
Quinidine (Cardioquin®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm	Females>Males	1
Risperidone (Risperdal®)	Anti-psychotic/schizophrenia		2
Ritodrine (Yutopar®)	Uterine relaxant/prevent premature labor		3
Salmeterol (Serevent®)	Sympathomimetic/asthma, COPD		2
Sertraline (Zoloft®)	Anti-depressant/depression		4
Sibutramine (Meridia®)	Appetite suppressant/dieting, weight loss		3
Sotalol (Betapace®)	Anti-arrhythmic/abnormal heart rhythm	Females>Males	1
Sparfloxacin (Zagam®)	Antibiotic/bacterial infection		1
Sumatriptan (Imitrex®)	Serotonin receptor agonist/Migraine treatment		2
Tacrolimus (Prograf®)	Immunosuppressant/Immune suppression		2
Tamoxifen (Nolvadex®)	Anti-cancer/breast cancer		2
Telithromycin (Ketek®)	Antibiotic/bacterial infection		2
Terbutaline (Brethine®)	Bronchodilator/asthma		3
Thioridazine (Mellaril®)	Anti-psychotic/schizophrenia		1
Tizanidine (Zanaflex®)	Muscle relaxant/		2
Trimethoprim-Sulfa (Sulfa®)	Antibiotic/bacterial infection		4
Trimethoprim-Sulfa (Bactrim®)	Antibiotic/bacterial infection		4
Trimipramine (Surmontil®)	Tricyclic Antidepressant/depression		4
Venlafaxine (Effexor®)	Anti-depressant/depression		2
Voriconazole (Vfend®)	Anti-fungal/anti-fungal		2
Ziprasidone (Geodon®)	Anti-psychotic/schizophrenia		2
Zolmitriptan (Zomig®)	Migraine treatment/		2

* Reazione avversa riscontrata maggiormente nelle donne rispetto agli uomini.

La tabella è un estratto delle tabelle pubblicate sul sito del Center for Research on Therapeutics University of Arizona (http://www.torsades.org/medical_pros/drug-lists.htm#) a cui si rimanda per maggiori informazioni.

Box 3 I GENI LQTS

Sette geni sono stati individuati come responsabili di LQTS, ciascuno identificato da un numero che segue l'ordine cronologico di individuazione del locus del gene LQTS e dal nome del gene implicato nella mutazione connessa a LQTS. LQT1 è contenuto nel cromosoma 11, è denominato KCNQ1 o KVLQT1 e codifica per le subunità- α del canale al K⁺ della corrente IKs. LQT2 è contenuto nel cromosoma 7, è denominato HERG (human ether-a-go-go related gene) e codifica per le subunità- α del canale al K⁺ della corrente IKr. LQT3 è contenuto nel cromosoma 3, è denominato SCN5A e codifica per la subunità- α del canale al Na⁺ della corrente INa. LQT4 è contenuto nel cromosoma 4, è denominato ANK2 e codifica per la proteina citoscheletrica ankirina B. LQT5 è contenuto nel cromosoma 21, è denominato KCNE1 o MinK e codifica per le subunità- β del canale al K⁺ della corrente IKs. LQT6 è contenuto nel cromosoma 21, è denominato KCNE2 o MiRP1 e codifica per le subunità- β del canale al K⁺ della corrente IKr. LQT7 è contenuto nel cromosoma 17, è denominato KCNJ2 e codifica per il canale al K⁺ rettificante all'interno della corrente IKir. Sinora sono state identificate più di 150 mutazioni nei 7 geni, per il 95% a carico dei primi 3 geni e così distribuite: LQT1 43%, LQT2 45%, LQT3 7%. Il 2-3% dei soggetti tipizzati presenta 2 diverse mutazioni su geni LQT. Attualmente si ritiene che le modificazioni dei geni LQT identificate siano in grado di spiegare il 50% dei casi di LQTS. Le tre forme di LQTS più frequenti sono state distinte anche in base a caratteristiche cliniche, inclusi i fattori scatenanti e il tracciato ECG. Ad esempio, l'attività fisica tende a scatenare eventi clinicamente rilevanti in soggetti con LQT1, gli stimoli auditivi in soggetti con LQT2 ed il riposo in soggetti con LQT3. Ciascuna forma è stata caratterizzata in base al pattern ECG: l'onda T è di lunga durata in LQT1, è piccola e/o con indentatura in LQT2 ed a lenta salita in LQT3. Ancora più rilevante è il rapporto fra genotipo ed eventi clinici importanti. Da uno studio effettuato su un ricco registro di soggetti con LQTS si è osservato che LQT1 e LQT2 presentano una più elevata frequenza di eventi cardiaci, ma LQT3 ha la più elevata incidenza di episodi cardiaci letali.

Bibliografia

1. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med* 1998; 49: 263-4.
2. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001; 104: 569-80.
3. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-34.
4. Clancy CE, Kurokawa J, Tateyama M, et al. K⁺ channel structure- activity relationship and mechanisms of drug-induced QT prolongation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 441-61.
5. Arthur JM. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041-4.
6. Al-Kathib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about QT interval. *JAMA* 2003; 289: 2120-7.

LQTS: Promemoria per il Medico Prescrittore

Dal momento che l'elenco di farmaci che possono provocare un allungamento dell'intervallo QT si fa sempre più ampio e che, come dimostrato da recenti studi, l'esposizione della popolazione a questo tipo di rischio è significativa, è importante che il medico prescrittore:

1. abbia a disposizione elenchi aggiornati di farmaci che prolungano l'intervallo QT, classificati in base al grado di rischio di ciascuna molecola: si vedano, a tale proposito, la tabella I, il sito USA ivi citato e il sito italiano nel quale sono riportati i farmaci che interferiscono con l'intervallo QT, con il relativo grado delle evidenze scientifiche; la disponibilità di elenchi aggiornati di tali farmaci potrebbe risultare particolarmente utile ai soggetti affetti dalla sindrome del QT lungo congenita ed ai loro familiari che, pur avendo un valore di QTc nei limiti della norma, siano portatori della mutazione genetica e pertanto debbano accuratamente evitare qualunque fattore di rischio che possa agire sulla ripolarizzazione cardiaca;
2. sia a conoscenza del fatto che, talora, la misurazione corretta dell'intervallo QT non è agevole (i valori che vengono forniti dai sistemi automatizzati sono spesso inaffidabili, per la difficoltà di definire con esattezza la fine dell'onda T) e che ciascuna delle varie formule utilizzate per calcolare il QTc ha importanti limitazioni;
3. sia informato del fatto che, in molti casi, l'effetto sulla ripolarizzazione cardiaca non è un effetto di classe (cioè tipico di tutti i farmaci appartenenti a una data classe di farmaci), bensì un effetto caratteristico solo di alcune molecole all'interno della classe (si vedano gli esempi degli antistaminici, dei fluorochinoloni e dei macrolidi); è, pertanto, necessario che il medico abbia accesso a fonti aggiornate, al fine di operare la scelta più opportuna per ogni paziente, valutando caso per caso il rapporto rischio/beneficio, in relazione all'indicazione per la quale il farmaco viene prescritto ed alla posologia da impiegarsi;
4. abbia familiarità con tutti i fattori di rischio per l'insorgenza di *torsades de pointes* (TdP); questi diventano particolarmente significativi se associati fra loro o all'uso contemporaneo di farmaci che contribuiscano ulteriormente a ritardare la ripolarizzazione cardiaca.

Fattori di rischio per l'insorgenza di Torsades de pointes

Legati al paziente

1. Sindrome congenita del QT lungo o QTc >440 ms (rischio elevato se QTc >500ms);
2. sesso femminile;
3. bradicardia clinicamente significativa (<50 battiti al minuto);
4. storia di aritmie sintomatiche o di altre malattie cardiache clinicamente clinicamente rilevanti (ipertrofia miocardica, scompenso cardiaco);
5. bilancio elettrolitico alterato (specialmente ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia);
6. alterate funzioni renale o epatica (possono portare ad una riduzione della clearance di alcuni farmaci);
7. patologie endocrino-metaboliche: ipotiroidismo, diabete mellito.

Legati al farmaco

1. Somministrazione di un farmaco elencato in tabella I durante trattamento concomitante con farmaci di cui è noto il rischio di:
2. interazioni farmacodinamiche: ad es. antiaritmici di classe I e III; farmaci che alterano il bilancio elettrolitico, ad es. inducendo ipokaliemia (come diuretici, agonisti

beta-adrenergici, insulina, amfotericina B);

3. interazioni farmacocinetiche con inibitori degli isoenzimi farmaco-metabolizzanti CYP3A4 (ad es. eritromicina, ketoconazolo, succo di pompelmo) o CYP2D6 (ad es. tioridazina);
4. interazioni miste farmacocinetiche-farmacodinamiche (si noti che chinidina, alofantrina e tioridazina sono inibitori del CYP2D6, ma sono anche in grado di bloccare i canali del potassio HERG).

Essendo le TdP da farmaci eventi nel complesso rari, è opportuno focalizzare l'attenzione sui farmaci prescritti più comunemente. Un'indagine di farmacoutilizzazione relativa al 1998 rivela che la popolazione italiana è esposta, in ambito extra-ospedaliero, ad un totale di circa 12 DDD/1000 abitanti/die di farmaci non impiegati come antiaritmici, per i quali in letteratura si ha evidenza di effetti significativi sulla ripolarizzazione cardiaca. Ciò corrisponde a circa il 2% di tutte le prescrizioni. In futuro, sarebbe utile poter individuare i singoli principi attivi associati ad un'esposizione elevata nelle diverse aree geografiche ed incentrare su di essi gli studi farmaco-epidemiologici.

Bibliografia consultata

1. Guédon-Moreau L, Ducrocq D, Duc F, et al. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatients prescriptions: analysis of the first five million prescriptions in 1999. Eur J Clin Pharmacol 2003; 5: 689-95.
2. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. Organising evidence on QT prolongation and occurrence of Torsades de Pointes with non-antiarrhythmic drugs: a call for consensus. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57: 185-209.
3. <http://www.torsades.org>
4. <http://www.crevif.it>



Box 4 LQTS e..... **Correnti Ioniche**

Si conoscono due correnti al K⁺ ripolarizzanti tardive, la *I_{ks}* e la *I_{kr}*. I canali ionici che le determinano sono composti dall'aggregazione di 4 subunità- α principali omologhe, che costituiscono il canale propriamente detto, e da 4 subunità- β che modulano la funzionalità del complesso. La corrente *I_{ks}* (s: *slow*) è prodotta da un canale che si attiva ed inattiva lentamente. Le subunità- α codificate dai geni *KVLQT1*, delimitano il canale e, sotto stimolazione simpatica, possono essere fosforilate; in tale forma la loro attivazione è più rapida, mentre l'inattivazione avviene lentissima. Questo fatto determina l'instaurarsi di una corrente ionica ripolarizzante di tipo continuo, che si mantiene attiva durante successive depolarizzazioni e spiega l'accorciamento dei potenziali d'azione nella tachicardia da stimolazione simpatica. Soggetti portatori di isoforme disfunzionali dei geni *KVLQT1* (*LQT1*) e *MinK* (*LQT5*) vanno incontro ad episodi di sincope sotto sforzo o in occasione di intense emozioni. Gli omozigoti presentano *anche* sordità, poiché la secrezione del liquido endolinfatico è mediata da una corrente *I_{ks}* e la carenza di liquido comporta la degenerazione dell'organo del Corti, associata ad alto rischio di tachiaritmie ventricolari (sindrome di Jervell, Lange-Nielsen). Le alterazioni disfunzionali della corrente *I_{ks}* sembrano essere controllabili e prevenibili con l'uso di beta-bloccanti. La corrente *I_{kr}* (r: *rapid*) è prodotta dal canale HERG K⁺ (*LQT2*). Il canale si attiva e disattiva con estrema rapidità e ciò comporta un'apertura massiva dei canali ed il passaggio di una corrente di K⁺ di brevissima durata ma sufficiente a determinare il tratto di discesa ripida della fase 3. I dati ottenuti dall'utilizzo di linee cellulari, in cui era stato inserito il gene *HERG* per testare l'interferenza di farmaci col canale HERG K⁺, sono di difficile interpretazione, in quanto la corrente naturale dei cardiomiociti umani dipende anche dalla contemporanea espressione del gene modulatore *MIRP1* (*LQT6*). Le modificazioni di *SCN5A* possono dar luogo: (i) ad un canale al Na⁺ che non inattiva rapidamente, con conseguente sbilanciamento a favore delle correnti in entrata durante la fase di plateau, ritardo nella ripolarizzazione, prolungamento della durata del potenziale d'azione e dell'intervallo QT e rischio di fibrillazione ventricolare (*LQT3*); (ii) ad un canale al Na⁺ che non si attiva regolarmente e che può produrre un tracciato ECG da blocco di branca o morte improvvisa per fibrillazione ventricolare (sindrome di Brugada).

LQT4 è stato di recente correlato con una modificazione del gene *ANK2* che codifica l'ankirina-B. Nella fibrocellula cardiaca l'ankirina-B connette, in un'unità funzionale compartimentalizzata, lo scambiatore sodio/calcio (NCX) e l'atipiasi-Na⁺/K⁺, inserite nel sarcolemma, con il recettore allo IP₃, inserito nel reticolo sarcoplasmico, un complesso essenziale per prevenire l'eccessivo accumulo di Ca²⁺ nel sistema reticolo sarcoplasmico.

Questo complesso funzionerebbe secondo la sequenza: (i) la pompa Na⁺/K⁺-ATPasi mantiene bassa la concentrazione di Na⁺ citoplasmatico ed elevata quella extracellulare; (ii) in questa condizione NCX esporta Ca²⁺ all'esterno e (iii) drena continuamente il Ca²⁺ in eccesso liberato nel citoplasma dal sistema reticolo-sarcoplasmico dall'attivazione del recettore IP₃. La modificazione genica *LQT4* dà luogo ad un'ankirina-B disfunzionale che non compartimentalizza atipiasi-NCX-recettore IP₃ e, di conseguenza, consente un accumulo incontrollato di Ca²⁺ nel sistema reticolo-sarcoplasmico, con conseguenti bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT e tachiaritmie.

Bibliografia

1. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. Annu Rev Med 1998; 49: 263-4.
2. Arthur JM. Long QT Syndrome. JAMA 2003; 289: 2041-4.
3. Marks AR. Arrhythmias of the heart: beyond ion channels. Nat Med 2003; 9: 263-4.
4. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. Nature 2003; 421: 634-9.
5. Roberts R, Brugada R. Genetics and arrhythmias. Annu Rev Med 2003; 54: 257-67.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. Circulation 2000; 101: 616-23.

Box 5 **Sindrome di Brugada**

La Sindrome di Brugada è una sindrome aritmica, caratterizzata da blocco di branca destra ed elevazione del segmento ST nelle derivazioni precordiali destre dell'ECG ed è associata ad un'alta incidenza di morte improvvisa secondaria a tachicardia ventricolare.

Nessuna evidenza di cardiopatia strutturale è stata osservata in questi pazienti.

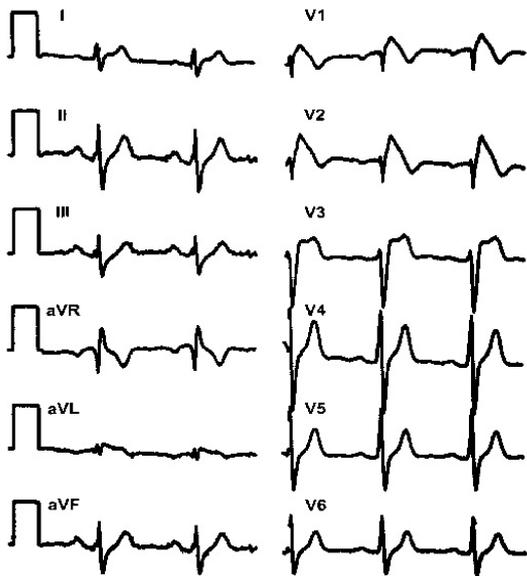
Nel 25% delle famiglie sembra che ci sia una trasmissione dominante autosomica.

Mutazioni sono state identificate nel gene che codifica la subunità alfa del canale del sodio (SCN5A) sul cromosoma 3. Questo difetto genetico causa una riduzione nella densità della corrente del sodio. Dopo trattamento con farmaci antiaritmici che bloccano i canali del sodio si osserva un peggioramento per l'ulteriore riduzione della corrente del sodio.

La mortalità annua ha incidenza fino al 10%. In questi pazienti i beta-bloccanti e l'Amiodarone non hanno mostrato alcun beneficio nel prolungare la sopravvivenza. Il trattamento di scelta è attualmente rappresentato dall'impianto di un defibrillatore.

Bibliografia

- Naccarelli GV & Antzelevitch C, Am J Med 2001; 110: 573-581



Typical ECG of the syndrome. Please note the pattern resembling a right bundle branch block in lead V1 and the ST segment elevation in leads V1 to V3. Paper speed 25 mm/s.



a proposito di...

TORSIONE DI PUNTA

ASPETTI CLINICI

➤ Sintomi

- offuscamento visivo
- vertigini
- sincope

EZIOLOGIA

➤ Forme congenite (QT lungo congenito)

- Sindrome di Jerwell-Lange-Nielsen (con sordità)
- Sindrome di Romano-Ward (senza sordità)

➤ Forme acquisite

- Disionie (ipokaliemia, ipomagnesiemia, etc.)
- Farmaci: Idroclorotiazide, Furosemide, Indapamide, Chinidina, Disopiramide, Sotalolo, Amiodarone, anti-depressivi triciclici (Imipramina, Amitriptilina etc)

● ASPETTI ECG

- Cicli di QRS con bipolarità alternante con frequente tendenza alla regressione spontanea (durata di 5-20 sec)
 - Ventricologrammi slargati, parossistici, con R-R irregolare
 - Modificazione dell'ampiezza del QRS in ciascun ciclo con aspetto sinusoidale
 - Frequenza ventricolare: 200-250/min (range: 150-300)
- N.B.: Possibile degenerazione in fibrillazione ventricolare

● SEGNI ECGRAFICI DI ALLARME

- QT lungo (T allargata, bifasica, invertita)
- Onde U (spesso a polarità opposta alla T e di ampiezza maggiore)
- Grave bradicardia (BAV totale)
- Elevata variabilità dei cicli R-R: lungo-corto

● TRATTAMENTO

➤ Rimozione delle cause e correzione della disionia con Potassio e Magnesio

Solfato di Magnesio: bolo e.v. 1-2 g in 5-10 min à infusione 1-2 g/h per 4-6 ore

+

Cloruro di Potassio: 10 m Eq/h fino a correzione della disionia

➤ Incremento frequenza cardiaca

Isoproterenolo: 0,01-0,02 *microg/Kg/min* per infusione continua fino a stabilizzazione

oppure

Atropina e.v.: bolo e.v. 0,5 mg, ripetibile ogni 10' fino ad un max di 3 mg

➤ Elettrostimolazione temporanea

100-120/min: atriale o ventricolare

➤ Nella forma congenita e nell'intossicazione da antidepressivi triciclici:

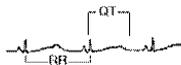
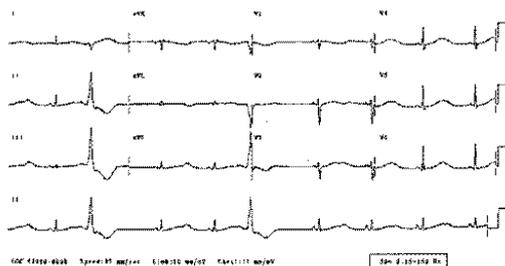
Controindicazioni: Isoproterenolo ed Atropina

Box 6 **S**indrome di **J**ervell **L**ange-**N**ielsen e **S**indrome di **R**omano-**W**ard **s**indrome del QT lungo **f**amiliare

La sindrome del QT lungo congenita è una cardiopatia caratterizzata da un intervallo QT anormalmente lungo all'elettrocardiogramma (espressione di un'anomalia della ripolarizzazione), frequentemente associato ad alterazioni della morfologia dell'onda T. Spesso la malattia viene diagnosticata in soggetti giovani, nei quali, in determinate circostanze (stress fisico ed emotivo, assunzione di farmaci), si manifestano sincopi per turbe del ritmo ventricolare, che possono causare morte improvvisa. In alcuni casi i disturbi si manifestano nei primi mesi di vita, mentre la maggior parte degli episodi si verificano generalmente più tardi. Se la malattia viene diagnosticata dopo la prima sincopa, quando non si riveli fatale, il trattamento a base di beta-bloccanti è efficace in più del 90% dei casi. In assenza di una terapia, la mortalità tra i pazienti che presentano sintomi è molto elevata (70%). Esistono due forme della malattia: una, molto rara, a trasmissione autosomica recessiva, associata a sordità (sindrome di Jervell e Lange-Nielsen), e l'altra, a trasmissione autosomica dominante, che riguarda da sola il 90% dei casi (sindrome di Romano-Ward). Nei 6 loci attualmente descritti, sono stati identificati 5 geni causali: KCNQ1 e KCNH2 (HERG), che codificano per canali del potassio; SCN5A, che codifica per un canale del sodio; KCNE1, che codifica per la proteina IsK (o minK), che regola il canale del potassio KVLQT1 (KCNQ1); KCNE2, che codifica per la proteina MiRP1 (minK-related peptide 1), che regola il canale del potassio HERG (KCNH2). Dopo assunzione di alcuni farmaci, le manifestazioni sincopali e le aritmie possono rivelare una sindrome del QT lungo definita "acquisita". In realtà, un rilevante numero di questi sintomi corrisponde a forme fruste di QT lungo congenito. Lo studio delle correlazioni fenotipo-genotipo mostrano che alcuni fattori, che causano le alterazioni ritmiche, sono più frequentemente associati ad un gene piuttosto che ad un altro. Inoltre, l'individuazione di alterazioni dell'onda T, all'ECG o all' Holter ECG, permette di orientare la ricerca di mutazioni verso un gene piuttosto che verso un altro. E' realistico pensare che le attuali conoscenze cliniche e molecolari, i progressi legati alla diagnosi e alla valutazione della prognosi produrranno lo sviluppo di terapie appropriate.



A lady with Romano-Ward syndrome



$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} = \frac{0.71}{\sqrt{1.11}} = 0.67 \text{ seconds}$$

Long QT interval

- The QT interval normally varies with heart rate - becoming shorter at faster rates. It is usually corrected using the cycle length (R-R interval) as shown opposite.
- normal QTc = 0.42 seconds

Romano-Ward syndrome is an autosomal dominantly inherited form of long QT interval and there is a risk of recurrent ventricular tachycardia, particularly *Torsade de Pointes*.

Ventricular premature beats (VPBs)

- 2 ventricular premature beats are also shown in this ECG
- They are
 - broad
 - occur earlier than normal
 - and are followed by a full compensatory pause (the distance between the normal beats before and after the VPB is equal to twice the normal cycle length).

bif

bollettino d'informazione sui farmaci Anno X N. 5-6 2003



a proposito di

Sindrome del QT Lungo Idiopatica (LQTS) di COSIMO LORE' (*)

1. Il caso.

La sindrome del QT lungo idiopatica (Long QT Syndrome: LQTS) è una patologia di natura congenita che si manifesta clinicamente con aritmie di tipo ipercinetico a livello

ventricolare, le quali possono poi sfociare in episodi sincopali o morte improvvisa. Le aritmie insorgono soprattutto in circostanze di particolare stress, fisico o psichico. La reale incidenza della sindrome non è ancora oggi ben precisata": in un recente studio di cardiologi astigiani^[1] si segnala che la patologia è "sicuramente più comune di quanto una volta creduto" e si ritengono "eccitanti" le osservazioni scaturite dalle nuove conoscenze e applicazioni della genetica molecolare. "La subdola sintomatologia che contraddistingue la patologia offre infatti notevoli difficoltà interpretative rimanendo peraltro spesso misconosciuta. Quando la malattia non viene riconosciuta in vita, la diagnosi di LQTS al tavolo settorio è ancora più difficile: l'autopsia infatti non è in grado di fornire rilievi anatomici od istopatologici patognomici.

Schwartz e Collaboratori prima sull'Archivio di Medicina Legale^[2] e poi sulla Rivista dell'ANCE^[3] riesaminano gli aspetti caratteristici della Long QT Syndrome descrivendo un caso di osservazione medico-legale. "Si tratta di una donna di 22 anni, coniugata con un figlio di 6 mesi, rinvenuta cadavere la mattina presto nel proprio letto. L'indagine di sopralluogo esclude l'eventualità di assunzione di sostanze tossiche o d'abuso e le successive analisi tossicologiche condotte su sangue e urine risultano negative a tutto campo (alcol, benzodiazepine, oppiacei, cannabinoidi, barbiturici...). L'autopsia, eseguita circa 10 ore dopo la morte, non evidenzia nulla di significativo all'ispezione esterna. La sezione del cadavere mostra notevole e diffuso stato congestizio edematoso dei polmoni e un altrettanto spiccata congestione di tutti gli altri organi, segnatamente dell'encefalo. L'esame al microscopio dei prelievi viscerali conferma l'edema cerebrale e polmonare, con stasi viscerale; a livello miocardico risulta un quadro notevole di frammentario miocitaria, in assoluta normalità delle arterie coronarie e dell'interstizio. L'esame microscopico del sistema di conduzione del cuore non dimostra alcunché di patologico. In definitiva, il quadro complessivo appare quello della cosiddetta autopsia bianca.

2. Riflessioni medico-legali

Le riflessioni oggetto delle note sinteticamente raccolte nel presente studio sono volte a dimostrare che anche un solo caso afferente ad un settore medico-legale preparato e intelligente consente non solo una più adeguata risposta alla chiamata della Autorità Giudiziaria, ma anche una attività necroscopica soddisfacente (nella fattispecie esaltante) e finalità scientifico-didattiche insite nell'operato di un medico universitario anche se perito, essendo queste naturali e doverose quando (come sarebbe, più che d'uopo, d'obbligo) il settore afferisce a strutture universitarie, le uniche dedicate istituzionalmente alla ricerca e di qui alla formazione.

Là dove per contro (e per iattura...) si agisce nel nome di una *routine* operativa avulsa da un contesto propriamente scientifico esiste fondata ragione per paventare il rischio che siffatte (quali nella fattispecie esaminata) patologie sfuggano al perito settore di turno, dopo essere state ignorate in vita dal cardiologo, restando per sempre misconosciute.

Specie quando manca uno studio serio del caso il cui principale presupposto è dato dalla cultura medica e dalla capacità scientifica del necroscopo che non può e non deve essere mai visto alla stregua di un tecnico e burocrate ad uso e consumo di sgradevoli situazioni connesse all'evento morte.

Altrimenti non si verterà certo nell'ambito di una corretta collaborazione con la Giustizia né si potrà (come si vede proprio nel caso in esame) parlare a pieno titolo di prevenzione e clinica, né si potranno (epifenomeno non da poco...) far funzionare le Scuole di Specializzazione di Medicina Legale, la cui frequenza impegna **per legge** alla esecuzione di centinaia di esami necroscopici.

Non si può in sostanza disconoscere che l'attività settoria per conto dell'Autorità Giudiziaria costituisce una delle finalità più qualificanti di una struttura medico-legale e diviene irrinunciabile in ambito universitario in quanto fonte di costante aggiornamento, di applicazione di metodiche, di rilevazione di dati statistici, essendo la presenza di un cospicuo settore fondamentale per le Scuole di Specializzazione dove gli allievi **devono** è bene ribadirlo-compiere un notevole numero di indagini autoptiche per poter completare il proprio *iter* di formazione.

Si deve peraltro riconoscere che l'organizzazione di un servizio di settore è complessa per la mancata previsione normativa (a differenza di quanto avviene in altri paesi) di una struttura deputata alla esecuzione di accertamenti necroscopici: il Pubblico Ministero (o il Giudice nel caso di perizia) incarica un medico **di norma** inserito in un apposito elenco di esperti.

E' tutto lasciato pertanto alla libera scelta del Magistrato: gli Istituti e i Dipartimenti di Medicina Legale colmano quindi la lacuna legislativa garantendo alla Amministrazione della Giustizia un supporto tecnico fondamentale nell'istituire turni che consentono la pronta reperibilità di un professionista accreditato dalla istituzione universitaria, dipendente o comunque afferente (docente per incarico o a contratto, dottorando, specializzando, etc.) e incaricato *ad personam*.

E' prassi perciò che la struttura proponga una lista di esperti ai Magistrati che di routine a questa attingono.

Il proponente della lista dei turni è naturalmente il Direttore del Dipartimento congiuntamente con il Direttore della Scuola di Specializzazione, il primo per le competenze specifiche della struttura, il secondo per i già ricordati obblighi degli allievi.

Non si possono tacere poi le decisive (non meno che in ambito strettamente clinico) obbligazioni deontologiche gravanti sul medico legale necroscopo il cui dovere di bene operare in termini di perizia e diligenza non risulta certo attenuato né meno cogente dal contingente compito di pubblico ufficiale che indaga le cause di morte in circostanze sospette.

Non è forse anche il medico legale necroscopo un professionista responsabile ?

3. Importanza dei dati

Il quadrilatero riassumibile nella sintesi rappresentata dagli Autori è costituito da **autopsia, anamnesi, approfondimenti clinici** attraverso l'attento riesame di cartelle e referti specie elettrocardiografici, **accertamenti genetici** particolarmente mirati alla sindrome prospettata e poi definita: non quindi un teorema astratto ma l'espressione concreta di una obiettivazione composita e accurata, doverosa in ogni contingenza di indagine giudiziaria come di semplice ricerca scientifica.

Ecco perché una metodologia prettamente medico-legale correttamente e compiutamente seguita ed eseguita si impone ogniqualvolta esiste l'esigenza (primaria) di soluzione di un problema giudiziario ma anche l'opportunità (non secondaria) del disvelarsi e sostanziarsi del vero medico-legale (pur sempre in termini di alta probabilità) nel contestuale dissolversi delle nebbie del mistero chiamato troppe volte morte improvvisa.

Una siffatta metodologia presenta il non secondario effetto di un sempre auspicabile (e irrinunciabile...) vantaggio per la precisa scrittura della storia clinica di un soggetto deceduto, ma anche per la necessaria e tempestiva indagine sui parenti possibili portatori della subdola sindrome, oltre che per la migliore azione preventiva sui cittadini in genere, affetti da alterazioni elettrocardiografiche nel caso presentato passate inosservate (omissione inescusabile per uno specialista cardiologo !).

Questo anche perché con la dizione morte improvvisa non ci si faccia troppo scudo (e non si trovi un comodo alibi...) per coprire negligenze raccolte e sommarie analisi di dati (cadaverici e cartacei).

Lo scenario autoptico si può così allargare ad altri mondi, sicché un obitorio (universitario) riesce a riscattarsi da una non beneaugurante fama ravvivandosi di implicazioni e interessi scientifici e sociali grazie alla scienza e alla pazienza di operatori adeguatamente supportati da una cultura e una struttura specializzate ma anche aperte alle discipline mediche e giuridiche, senza spreco di non superflue energie e sinergie con la ricerca in medicina clinica e preventiva oltre che con la prassi giuridica e assicurativa.

4. Utilità del caso.

Un simile metodo nella conduzione di un approccio e di un processo di indagine medico-legale necroscopica diviene pertanto fonte di acquisizioni certe ed utili non solo-come detto-ai fini di una efficiente cooperazione tra Università e Autorità Giudiziarie, ma anche di una intelligente e proficua collaborazione tra Medicina Legale e Medicina Clinica per le esaltanti evidenze epidemiologiche emergenti in analoghe fattispecie.

In effetti i dati autoptici raccolti e così interpretati divengono necessariamente motivo di riesame critico dei dati clinici certificati in vita, assumendo questi ultimi una nuova e significativa connotazione per illuminazione necroscopica e promuovendo ulteriori indagini tra i parenti sopravvissuti del soggetto deceduto al precipuo scopo di scoprire (in tal caso *in vivo*) altre LQTS e così poter prevedere e se possibile prevenire altri casi di morte improvvisa, oltre che accendere l'attenzione dei ricercatori clinici verso quadri patologici reputati rari se non misconosciuti sollecitando approfondimenti ed affinamenti di protocolli e percorsi terapeutici.

Accade così che un caso solo apparentemente insolito e affrontato per finalità ingiustamente considerate esaurite nella investigazione giudiziaria diviene motivo di attivazione di esperienze e culture diverse e per certi aspetti lontane tra loro e si fa momento di integrazione tra contributi e settori disciplinari separati solo da esigenze organizzative e operative della sanità e della società ma, a ben guardare, aventi tutti lo stesso oggetto e movente di azione: nel caso proposto il cuore (come *locus*) e la vita (quale fine) dell'uomo.

Di qui l'importanza epidemiologica anche in ambito necroscopico del singolo caso e la interdisciplinarietà della medicina moderna !

5. Per una più moderna (e responsabile) medicina legale.

Si può perciò affermare senza incorrere nel paradosso che anche l'autopsia giudiziaria (e quindi anche la medicina legale) si propone con forza quale prezioso strumento (e non semplice ausilio !) nella attività di ricerca della medicina preventiva e clinica.

Così, all'interno di una unica disciplina, si possono prefigurare e distinguere una medicina legale necroscopica ma anche una medicina legale clinica ed una medicina legale preventiva (o meglio per la clinica e per la prevenzione), a loro volta non a sé stanti ma fortemente embricate con le discipline attinenti l'anatomia e l'istologia patologica, la medicina clinica, l'igiene e la medicina preventiva.

D'altra parte sarebbe non compiuto né esemplare il ruolo della medicina legale del terzo millennio se non si avvallesse di ogni possibile correlazione e collaborazione con tutte le scienze biomediche, divenendo-per usare un linguaggio in sintonia con un mondo digitale-interattiva come la sua stessa denominazione altamente interdisciplinare le impone di essere. Una interazione non solo nella comunicazione tra medicina e diritto ma prima di tutto e soprattutto tra diverse discipline della biomedicina e della clinica.

La responsabilità della struttura, anche in ambito di medicina legale necroscopica, si evidenzia in tutta la complessità delle implicazioni connesse alla esecuzione di una autopsia giudiziaria, oltre che delle doverose correlazioni in termini di ricerca scientifica (unico fine di una struttura di natura universitaria !), grazie ad un caso occorso alla osservazione del settore afferente al Dipartimento di Scienze Medico-Legali e Socio-Sanitarie e alla Scuola di Specializzazione in Medicina Legale e delle Assicurazioni della Università degli Studi di Siena: la diagnosi viene formulata per l'accurata capacità di raccolta e analisi dei dati autoptici e anamnestici e per l'approfondimento sulla documentazione clinica progressa specie elettrocardiografica e per l'accertamento genetico con particolare riferimento alla sindrome del QT lungo idiopatica.

Ne discende che il singolo operatore, anche se da solo (per lo specifico incarico *ad personam* conferitogli dalla Autorità Giudiziaria) nella apparenza della forma del processo, non può e a ben guardare **non deve** essere lasciato in isolamento (assai poco aureo...) sul piano della strategia scientifica, senza la quale una esecuzione autoptica sarebbe ridotta a mera esercitazione su cadavere, a dissezione da stanze anatomiche, equiparabile per i nefasti effetti (sui compiti di giustizia e sui doveri di ricerca) a pratiche di vivisezione non giustificate né soprattutto corroborate da adeguate finalità sanitarie, conoscenze scientifiche, strumentazioni tecnologiche ed aperture ad orizzonti più ampi di un angusto scenario obitoriale.

Di qui la incombente ipotesi di vera e propria responsabilità (di rilievo penale ?) per gli amministratori (anche della giustizia ?) che non provvedano adeguatamente ad organizzare un rapporto tra Autorità Giudiziaria e Medicina Legale difforme rispetto a quello in questa sede prospettato e sostenuto.

In ogni caso si conferma che il settore necroscopico è indubbiamente il *cor* di una struttura medico-legale universitaria: basti citare la classica autopsia di iniziazione alla attività propriamente medico-legale e ricordare l'obbligo giuridico di far eseguire un rilevante numero di necroscopie agli iscritti alle Scuole di Specializzazione in Medicina Legale.

RIASSUNTO

La responsabilità della struttura universitaria nel particolare rapporto che si instaura quando un Magistrato incarica un medico di eseguire una autopsia si estende e si dilata sia alla Amministrazione della Giustizia che della Università per le inevitabili e, sulla base delle riflessioni esposte, anche auspicabili nonchè doverose implicazioni di migliori (rectius: corrette !) decritazioni dei dati e interpretazioni dei casi occorrenti ad un settore medico-legale.

La sindrome del QT lungo idiopatica (LQTS) si rivela ottimo banco di prova per ogni medico legale che viva anche la funzione di necroscopo in veste di intelligente e accurato operatore della ricerca scientifica a fini di tutela della salute umana, anche se è momentaneamente (il tempo dell'incarico...) al servizio dell'Autorità.

Ne scaturisce una serie di riflessioni sulle implicazioni in termini di correlazioni con la clinica, l'igiene e la profilassi, impreviste ed anche sorprendenti per la precisa definizione della questione giudiziaria ma nondimeno per l'ulteriore impiego in ambito epidemiologico e impegno in quello clinico consentiti dai dati raccolti e dalla diagnosi formulata, pur nell'insolito (come luogo di prevenzione e cura) ambito della sala settoria.

SUMMARY

The legal responsibility of the University health authority in the particular relationship occurring when a physician is commissioned by a Magistrate to perform an autopsy

extends to both the Administrations of Justice and of the University, due to the inevitable and necessary implications of better (i.e. more correct) interpretations of data and cases, needed by a forensic medical activity.

The Long QT Syndrome (LQTS) represents a good testing bench for the physician who believes that his necroscopic function is part of his activity as a clever and learned researcher aimed to protect human health, even if he is temporarily entrusted by the Authority.

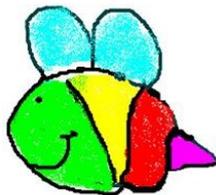
Various considerations on the sometimes unexpected and surprising correlations with clinical and preventive medicine are reported. These implications are useful for an exact definition of the judicial problem, but also for the further use in the epidemiological and clinical fields of the data collected and of the diagnoses made in the unusual (in terms of prevention and treatment) location represented by the mortuary.

(*) Dipartimento di Scienze Medico-Legali e Socio-Sanitarie della Università degli Studi di Siena, Policlinico Le Scotte, 53100 Siena.

[1][1] Calò L., Riccardi R., Gaita F., *Sindrome del QT lungo*, Professione - Sanità Pubblica e Medicina Pratica, 6, 15, 1999.

[2][2] Di Paolo M., Crescini S., Buzzi F., Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J., *Sindrome del QT lungo: considerazioni da un caso di osservazione medico-legale*, Archivio di Medicina Legale, 1, 15, 1998.

[3] Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J., *Sindrome del QT lungo: cosa sta cambiando alla luce delle scoperte genetiche*, Cardiologia Extraospedaliera, 2, 169, 1999.



M...orale

Le reazioni avverse sono una potenziale fonte di preoccupazione per i medici quando prescrivono o consigliano un farmaco. La conoscenza dei principi epidemiologici può essere di aiuto in questa situazione, a partire dalla valutazione dei punti di forza e dei limiti delle differenti sorgenti di informazioni sulle reazioni avverse: trial clinici, case report e studi epidemiologici convenzionali. Questi ultimi forniscono generalmente le informazioni più complete sui rischi di reazioni avverse gravi. La comprensione dei tipi differenti di valutazioni di rischio, relativo ed assoluto, è egualmente necessaria (si evidenzia come il rischio assoluto sia la migliore misura dell'impatto d'una reazione avversa). Le reazioni gravi rare, anche se letali, hanno minor effetto sul rischio individuale delle reazioni più comuni; queste pur con tassi di mortalità molto più bassi, hanno più probabilità di indurre conseguenze gravi per i pazienti. E' evidente l'importanza di valutare il rapporto rischio/beneficio, considerando tutte le informazioni disponibili sul profilo di rischio del singolo paziente.

► THE LANCET

Cosa fare per ridurre il **R**ischio di allungamenti iatrogeni del QT

1. Dal punto di vista della pratica prescrittiva, il medico oltre a svolgere le opportune verifiche preliminari nei pazienti portatori di condizioni predisponenti, può ulteriormente diminuire il rischio specifico di effetti indesiderati a carico della depolarizzazione cardiaca evitando la somministrazione contemporanea di farmaci noti per incrementare l'intervallo QT.
2. In sintesi, dopo una doverosa ed accurata valutazione del bilancio beneficio/rischio, a anche in pazienti particolari il medico può ricorrere alla somministrazione di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT. E' necessaria, tuttavia, una scrupolosa attenzione all'impiego di tali sostanze, soprattutto in quei pazienti che presentano un aumento congenito dell'intervallo QT o che risultino affetti, da patologie preesistenti e/o concomitanti, in grado di alterare tale intervallo, quali alterazioni elettrolitiche, aritmie ventricolari, cardiopatie (ischemia, insufficienza cardiaca), insufficienza renale etc.



www.ministerosalute.it
www.crevif.it
www.torsades.org
www.fda.gov
www.amhrt.org
www.ministerosalute.it/medicinali/medicinali.jsp
www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/
www.ecglibrary.com
www.ipej.org
www.xagena.it/einthoven
www.arrythmia.net
www.bif-online.it/bollettino/archivio.asp
www.pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/asmegis.htm
www.thelancet.com/journal