

Un caso di scompenso cardiaco nel *peripartum*

Annalisa Vinci¹, Alida Caforio¹

Abstract

A 32-year-old woman was admitted in congestive heart failure (CHF) 3 days after delivery. She had no history of cardiovascular disease and impaired left ventricular Ejection Fraction (EF 35%). She underwent complete heart catheterisation, selective coronary angiography and right ventricular endomyocardial biopsy (EMB). Coronary arteries were normal and EMB revealed active virus negative myocarditis. Serum was positive for anti-heart autoantibodies (AHA). Thus myocarditis was classified as autoimmune and the patient was treated with immunosuppressive therapy, with clinical and hemodynamic improvement. At 27 months follow-up EMB showed healed myocarditis. Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a rare disorder in which left ventricular dysfunction and heart failure occur in the peripartum period in previously healthy women. The etiology is still unknown but a sizable proportion of patients may have an underlying organ-specific autoimmune myocarditis.

Keywords: *peripartum cardiomyopathy, heart failure, myocarditis, immunosuppressive therapy*

A case of peripartum heart failure. CMI 2008; 2(1): 7-15

¹ Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Centro "V. Gallucci", Università di Padova

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di una giovane donna di 32 anni che anamnesticamente presentava familiarità per cardiopatia ischemica; inoltre un cugino di 55 anni era affetto da cardiomiopatia dilatativa idiopatica. L'anamnesi fisiologica e patologica remota erano negative.

Al V mese della sua prima gravidanza, si segnalava l'insorgenza di un episodio di cardiopalmo autorisoltosi. Nell'ultimo mese di gravidanza comparivano edemi declivi e tosse stizzosa, soprattutto in clinostatismo.

Tre giorni dopo il parto, per la persistenza di edemi declivi e comparsa di dispnea e polipnea notturne e un isolato episodio di iperpiressia della durata di 24 ore a risoluzione spontanea, la paziente veniva ricoverata presso l'Unità Coronarica della città

di origine. All'esame obiettivo era presente ritmo di galoppo, soffio sistolico puntale 1-2/6. L'ECG mostrava tachicardia sinusale e onde T negative diffuse. Un ecocardiogramma metteva in evidenza la presenza di un ventricolo sinistro marcatamente dilatato con marcata ipocinesia globale e funzione di pompa severamente depressa (VTD = 116 ml/m², FE = 36%), insufficienza mitralica di grado moderato-rilevante. La paziente si presentava ipotesa, veniva quindi trattata

Perché descriviamo questo caso?

Per sensibilizzare al sospetto clinico e a un pronto riconoscimento dei sintomi di una patologia che, seppur rara, si associa ad alte mortalità e morbilità in giovani donne precedentemente sane

Corresponding author
Dottoressa Alida Caforio
alida.caforio@unipd.it

Prednisone: 1 mg/kg/die per 4 settimane e successivo graduale tapering come di seguito:	
Prednisone 25 mg	2 ½ cpr/die per 20 giorni 2 cpr/die per altri 20 giorni 1 ½ cpr/die per altri 20 giorni 1 cpr/die per altri 20 giorni ½ cpr/die per altri 20 giorni
Prednisone 5 mg	2 cpr/die per 4 mesi 1 ½ cpr/die per 20 giorni 1 cpr/die per 20 giorni 1 cpr a giorni alterni per 20 giorni ½ cpr a giorni alterni per 20 giorni poi stop
Azatioprina 50 mg	
Azatioprina 2 mg/kg/die	1 cpr x 3/die per 11 mesi
Azatioprina 1,6 mg/kg/die	1 cpr x 2/die per 16 mesi

Tabella I

Schema della terapia immunosoppressiva nel caso riportato. La durata della terapia sarà poi individualizzata in funzione dei risultati della biopsia endomiocardica di follow-up

con amine in infusione, diuretici dell'ansa e, dopo stabilizzazione, con bassi dosaggi di ACE-inibitore e carvedilolo. Tra gli esami ematochimici si segnalava rialzo degli indici di flogosi (VES, PCR) e lieve leucocitosi neutrofila, mentre le indagini sierologiche virali e colturali risultavano negative.

Veniva dunque posto il sospetto diagnostico di cardiomiopatia dilatativa *pe-*

Farmaco	Effetti collaterali
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> Stretto monitoraggio della conta dei globuli bianchi. Se < 5.000/mm³ si riduce la posologia, se < 4.000/mm³ si sospende temporaneamente Monitoraggio della funzionalità epatica
Prednisone	<ul style="list-style-type: none"> Gli effetti collaterali sono prevalentemente nell'utilizzo a lungo termine (alterazione dei valori glicemici, osteoporosi, ecc) È raccomandata comunque un'adeguata protezione gastrica

Tabella II

Effetti collaterali della terapia immunosoppressiva

ripartum e la paziente veniva trasferita presso la nostra clinica cardiologica per il completamento dell'iter diagnostico. L'esame obiettivo al momento del ricovero rilevava ritmo di galoppo e assenza di segni di stasi venosa centrale e periferica. Tra gli esami ematochimici erano negativi gli indici di miocardiocitolisi e vi era una lieve anemia sideropenica; lo *screening* per autoanticorpi non specifici per antigeni cardiaci risultava negativo, mentre il siero era fortemente positivo per autoanticorpi anti-cuore organo-specifici all'immuno-fluorescenza indiretta.

L'ecocardiogramma confermava la presenza di un ventricolo sinistro marcatamente dilatato con severa depressione della funzione sistolica (VTD = 114 ml/m², FE = 35 %), ventricolo destro di normali dimensioni e funzione sistolica ai limiti inferiori, rigurgito mitralico di grado moderato-rilevante.

La paziente veniva quindi sottoposta a catterismo cardiaco con riscontro di coronarie indenni, normali pressioni e resistenze nel circolo polmonare. Veniva inoltre eseguita la biopsia endomiocardica (BEM), nell'attesa del cui referto la paziente veniva posta in terapia con ACE-inibitore, digitale e diuretico dell'ansa.

La BEM documentava la presenza di miocardite attiva in assenza di genoma virale mediante metodica di reazione a catena della polimerasi (PCR). Veniva dunque posta diagnosi di cardiomiopatia dilatativa da miocardite autoimmune *peripartum*.

In collaborazione con i colleghi immunologi, in corso di ricovero, veniva quindi iniziato un regime immunosoppressivo con azatioprina e prednisone (Tabella I) in aggiunta alla terapia sintomatica antiscompenso [1]. Ai successivi follow-up la paziente presentava un progressivo miglioramento della funzionalità biventricolare in assenza di effetti collaterali della terapia immunosoppressiva (Tabella II) [1].

Venivano eseguite delle BEM di controllo (3 in tutto), la prima dopo 10 mesi e la seconda dopo 17 mesi dall'inizio della terapia immunosoppressiva, in entrambi i casi con riscontro di miocardite in risoluzione e PCR negativa. Dopo la prima BEM veniva sospesa la terapia con prednisone ma si continuava, in accordo con l'immunologo, con l'azatioprina, anche alla luce della non ancora completa normalizzazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro.

La terza BEM veniva eseguita dopo 27 mesi con esito di miocardite risolta. Il ventricolo sinistro risultava essere di dimensioni e funzione sistolica nei limiti di norma. Veniva così sospesa la terapia con azatioprina.

La paziente veniva successivamente seguita con periodici controlli clinico-strumentali all'ultimo dei quali, a 5 anni dalla diagnosi, si presentava asintomatica in buon compenso emodinamico. L'ecocardiogramma era nei limiti di norma (FE = 57%). La donna è tuttora in terapia con carvedilolo 6,25 mg ¼ x 2/die ed enalapril 5 mg.

Alla paziente è stata sconsigliata un'ulteriore gravidanza.

1. Esordio come scompenso cardiaco secondario a una disfunzione sistolica ventricolare sinistra durante l'ultimo mese di gravidanza o nei primi cinque mesi del *post partum*
2. Assenza di patologie cardiache dimostrabili pre-esistenti alla gravidanza
3. Assenza di cause determinabili di cardiomiopatia
4. Disfunzione sistolica ventricolare sinistra dimostrata tramite i classici criteri ecocardiografici: frazione di eiezione (FE) inferiore al 45%, oppure valutazione con ecografia M-Mode del *Fractional Shortening* (FS) inferiore al 30%, oppure entrambe, o diametro telediastolico del ventricolo sinistro superiore a 2,7 cm/m²

1. Miocardite
2. Autoimmunità
3. Microchimerismo
4. Anomala risposta ai cambiamenti emodinamici che avvengono durante la gravidanza
5. Agenti infettivi
6. Fattori genetici
7. Deficit nutrizionali (selenio, ecc) [12,15]
8. Prolattina (forma di 16 kDa), ridotta espressione di stat3 e aumento di catepsinaD su BEM [13-15]

Tabella III
I criteri diagnostici.
Modificata da [2]

Tabella IV
Eziopatogenesi
BEM = biopsia
endomiocardica

DISCUSSIONE

La cardiomiopatia *peripartum* (PPCM) è una rara patologia in cui disfunzione ventricolare sinistra e sintomi di scompenso cardiaco sistolico e congestizio si verificano nel periodo *peripartum* in donne precedentemente sane.

L'incidenza varia da 1/1.300 a 1/15.000 gravidanze e si associa ad alte morbilità e mortalità.

Criteri diagnostici

I criteri diagnostici qui descritti (Tabella III) venivano stilati per la prima volta da Demakis e coll. nel 1971 e successivamente ampliati dal *Peripartum Cardiomyopathy: National Heart Lung and Blood Institute and Office of Rare Disease Workshop* nel 2000, associando ai criteri clinici anche la valutazione strumentale ecocardiografica [2].

Per quanto riguarda i criteri temporali per la diagnosi, sono stati recentemente descritti casi di PPCM insorti prima dell'ultimo mese di gravidanza e dopo il quinto mese del *post partum*, aventi le stesse caratteristiche di quelli tradizionali [3-9].

Fattori di rischio

Essi includono:

- età materna avanzata (superiore ai 30 anni);
- multiparità;
- razza africana;
- gravidanza gemellare;

- obesità;
- pre-eclampsia;
- ipertensione cronica;
- tocolisi prolungata con beta-agonisti.

Recentemente, però, è stato riportato che la PPCM non riguarda le sole donne multipare: infatti, secondo tale studio, in oltre il 40% dei casi la patologia si verificava in corso della prima gravidanza e nel 50% nel corso della seconda [9].

Eziologia

Leziologia rimane incerta, numerosi sono i meccanismi eziopatogenetici proposti (Tabella IV) [10-15]. Svariati però risultano gli elementi a supporto di una sottostante miocardite infettiva e/o immunomediata.

Miocardite

La miocardite è una malattia infiammatoria del miocardio che può essere idiopatica, virale e/o autoimmune. La diagnosi di miocardite avviene mediante biopsia endomiocardica (BEM), sulla base di criteri istologici, che costituiscono la Classificazione di Dallas (vedi box pag. 10) [16,17], immunologici, immunoistochimici e mediante analisi molecolare con metodica PCR per la ricerca del genoma virale.

La PCR è il *gold standard* per la diagnosi di eziologia virale. Secondo diversi studi [18,19] la positività della PCR per la ricerca del genoma virale e la persistenza del virus potrebbero essere indici prognostici sfavorevoli.

Criteria di Dallas [16,17]

Alla prima biopsia si definisce miocardite il reperto di infiltrato infiammatorio miocardico, con associata necrosi e/o alterazioni degenerative dei miociti adiacenti, non tipiche dell'infarto acuto; in questo caso si parla di miocardite "attiva", mentre, in assenza di necrosi, si parla di miocardite borderline e, in assenza sia dell'infiltrato infiammatorio che della necrosi, di biopsia negativa. Inoltre nelle biopsie di follow-up nella classificazione di Dallas si distinguono i quadri di:

- *miocardite persistente (persistent)*
- *miocardite in via di risoluzione o di guarigione (healing)*
- *miocardite risolta o guarita (healed)*

Mediante immunofluorescenza indiretta è inoltre possibile identificare nel siero la presenza di **autoanticorpi anti-cuore (AHA)**. Si tratta di marcatori di malattia autoimmune cardiaca sia nelle miocarditi che nella cardiomiopatia dilatativa. In un nostro recente studio, questi marcatori sono stati riscontrati nel 56% dei pazienti con miocardite, a sostegno dell'ipotesi immunomediata [18].

Sulla base dei risultati della PCR e degli AHA, la miocardite viene classificata come [18]:

- **virale:** PCR positiva, AHA negativi;
- **autoimmune:** PCR negativa, AHA positivi;
- **virale e immune:** PCR positiva, AHA positivi;
- **forma idiopatica e/o cellulo-mediata:** PCR negativa, AHA negativi.

I fattori predisponenti e condizionanti l'evoluzione della miocardite sono stati estesamente studiati nel modello sperimentale murino, ma sono poco conosciuti nell'uomo. Nel topo i principali determinanti nella miocardite virale sono rappresentati dal grado di patogenicità e cardiotropismo del virus e dal *background* immunogenetico dell'ospite; fattori addizionali sono gli ormoni sessuali, l'età, il grado di attività fisica e lo stato nutrizionale dell'animale che contrae l'infezione [20-22]. Per ciò che riguarda il possibile ruolo svolto dagli ormoni sessuali, si ritiene che il testosterone possa aumentare il numero di recettori virali sulla membrana dei miociti, facilitando i fenomeni di miocitolisi virus-indotta; il periodo del *post partum* e l'ultimo trimestre di gravidanza costituirebbero fattori di rischio nel sesso femminile, a causa di livelli elevati di progesterone (un ormone di tipo androgenico) [20,21,23].

La BEM ha dimostrato la presenza di miocardite in molte pazienti con PPCM, anche se i risultati sono differenti tra i diversi

studi. I motivi alla base di tale discrepanza risiedono essenzialmente nel momento in cui è stata eseguita la BEM rispetto all'esordio dei sintomi [10].

Autoimmunità nella PPCM

Elementi in favore dell'ipotesi autoimmune organo-specifica nella PPCM includono la presenza di autoanticorpi anti-cuore circolanti [24,18], la familiarità [25,26], l'infiammazione dell'organo bersaglio (ossia la miocardite) in assenza di genoma virale, nonché la tendenza, già segnalata per altre patologie autoimmuni, a esacerbarsi nel *post partum* in virtù dell'immunosoppressione fisiologica che ha luogo durante la gravidanza e che viene ad interrompersi con il parto.

Non è ancora chiaro il ruolo del microchimerismo, cioè delle cellule fetali di origine ematopoietica che vengono in contatto con l'organismo materno durante e dopo la gravidanza [27].

In conclusione la PPCM sembra avere le stimate di una patologia autoimmune organo-specifica cardiaca che si inserisce in un contesto di una alterata risposta immunitaria indotta dalla gravidanza e forse di una predisposizione genetica.

Agenti infettivi e PPCM

Le ipotesi a riguardo sono anche qui molteplici. In particolare è stato proposto che l'infezione virale possa essere causa prima della PPCM, oppure che rappresenti un *trigger* nell'ambito di un meccanismo autoimmune in virtù del mimetismo molecolare (*molecular mimicry*). Inoltre, secondo altri Autori, visto che in corso di gravidanza si verificano dei cambiamenti anche in termini di risposta immunomediata, potrebbe trattarsi della riattivazione di un'infezione virale latente.

Un recente studio evidenzia in pazienti con PPCM la presenza del genoma virale alla BEM nel 30,7% dei casi, un'alta prevalenza cioè di alterazioni infiammatorie virus-associate. La stessa incidenza e tipologia di virus (PVB-19, HHV6, CMV) venivano trovate, però, anche nei controlli [28]. Sono pertanto necessari ulteriori studi su una casistica più vasta per chiarire il ruolo degli agenti virali nella PPCM.

Clinica e diagnosi

La diagnosi di PPCM dovrebbe essere considerata ogni volta che in una donna, durante il *peripartum*, vi siano segni di malattia cardiaca non spiegabili.

La presentazione clinica più comune prevede segni e sintomi di scompenso cardiaco sia sistolico che congestizio. Spesso i primi segni e sintomi di scompenso cardiaco possono essere sottostimati e considerati "parafisiologici" in gravidanza (per es: edemi declivi, dispnea, ecc) (Tabella V) [29].

L'esordio è in genere rapido. L'andamento clinico è estremamente variabile, si va dalla risoluzione completa del quadro clinico allo shock cardiogeno non responsivo alla terapia medica, alla morte.

La diagnosi di PPCM è di esclusione. Vanno dunque escluse tutte le possibili cause alla base del quadro clinico (Tabella VI) [10]. Quando c'è il sospetto clinico (Tabella V) in associazione ai criteri diagnostici (Tabella III), l'**ecocardiografia** è dirimente. Ricordiamo che possono esservi anche eventuali alterazioni all'ECG, all'Rx torace, al cateterismo cardiaco e può o meno esservi movimento degli indici di miocardiocitolisi [29].

Secondo Maisch e coll. [30] nelle pazienti con diagnosi di PPCM *post partum* è indicato eseguire il cateterismo cardiaco e la BEM nell'ambito di un normale algoritmo diagnostico, considerando la patologia come una cardiomiopatia dilatativa in corso di definizione eziopatogenetica e allo scopo di impostare dunque una terapia eziologica. Secondo altri Autori, se la PPCM non dà segni di remissione nell'arco di due settimane, occorre escludere che si tratti di una miocardite [31].

Prognosi

Alcuni Autori [2,29] riportano il 25-50% di mortalità nelle PPCM entro tre mesi dal parto.

Il grado di disfunzione ventricolare sinistra e il suo perdurare costituirebbero degli

Segni	Sintomi
Terzo tono, soffio eiettivo di nuovo riscontro (da insufficienza mitralica o tricuspidalica)	Dispnea parossistica notturna
Edemi declivi	Tosse notturna
Crepitii, rantoli	Dolore toracico
Turgore giugulare	Palpitazioni
Epatomegalia, ascite	

indici prognostici negativi per la PPCM. Pazienti con severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra recuperano e sopravvivono più difficilmente degli altri e sono pazienti che necessitano di un trattamento farmacologico presumibilmente a vita [31]. Dato analogo si riscontra in pazienti con miocardite [18]. In più del 50% dei casi, però, la funzione sistolica del ventricolo sinistro migliora entro sei mesi dal parto [32-34].

Alcuni Autori hanno messo in evidenza che vi sono pazienti in cui la funzione ventricolare sinistra si è normalizzata a riposo, ma che presentano una ridotta riserva contrattile dopo test alla dobutamina. Si tratta dunque di cuori che in condizioni di sovraccarico

- Infarto miocardico acuto (IMA)
- Sepsì
- Pre-eclampsia severa
- Embolia amniotica
- Embolia polmonare

emodinamico non rispondono in maniera ottimale [31,35,36]. In questi casi la terapia va comunque continuata. Qualora questi dati venissero confermati da ulteriori studi, costituirebbero una aggiuntiva evidenza per sconsigliare una successiva gravidanza e per determinare la durata della terapia antiscompenso in queste pazienti.

Un'ulteriore gravidanza viene in genere sconsigliata poiché il rischio di recidiva rimane alto [2,37-40] anche se la funzione ventricolare sinistra si è normalizzata [32,41]. Nelle forme in cui permane la disfunzione, il rischio è che vi sia la progressione della stessa. Già nelle forme di cardiomiopatia nota prima della gravidanza [30] il rischio di deterioramento è molto alto sia durante la gravidanza che nel *peripartum*. Infatti, in presenza di FE < 50% con dilatazio-

Tabella V

Domande da porsi e porre alla paziente nel sospetto di una PPCM: accertarsi della presenza/assenza dei segni e sintomi di scompenso elencati [29]

Tabella VI

Diagnosi differenziale [10]

ne ventricolare sinistra si consiglia l'aborto, tranne che nella cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva.

Nella PPCM una diagnosi precoce e l'inizio della terapia sono essenziali per l'*outcome* della gravidanza.

Terapia

1. Terapia antiscompenso tradizionale.

Va iniziata prima possibile. Il trattamento dei pazienti con PPCM non è diverso da quello delle altre forme di scompenso cardiaco (ACE-inibitori, β -bloccanti, diuretici, digitale) con lo scopo di ridurre il post-carico e il pre-carico aumentando la contrattilità cardiaca. In acuto, a seconda del quadro clinico, potrà esservi necessità di una terapia infusiva a base di agenti inotropi, diuretici, nitrati. In alcuni casi di scadimento emodinamico o di shock cardiogeno refrattari all'utilizzo di terapia infusiva può essere necessario ricorrere all'assistenza meccanica di circolo come ponte sino al recupero spontaneo o al trapianto cardiaco (vedi box pag. 13) [10].

2. Terapia eziologica:

- **terapia immunosoppressiva.** Vi sono pochi studi riguardanti l'uso di tale terapia nelle PPCM con evidenza alla BEM di miocardite. Uno di questi è uno studio non randomizzato che ne ha dimostrato l'utilità [42]. In letteratura vi sono risultati controversi sull'efficacia della terapia immunosoppressiva in pazienti con miocardite sia nei bambini sia negli adulti. Il motivo può risiedere nella non completa analisi dell'eziopatogenesi sottostante la miocardite. I soggetti che si giovano di tale terapia, infatti, sono quelli che presentano PCR negativa per la ricerca del genoma virale e positività per ricerca di AHA, le forme immunomediate appunto [1];
- **terapia immunomodulante.** La terapia con immunoglobuline (Ig) endovena ad alte dosi è stata testata in un solo studio randomizzato placebo-controllato in pazienti con cardiomiopatia dilatativa (CMD) di recente insorgenza, senza ottenere un significativo effetto sulla funzione sistolica ventricolare sinistra [43]. Un solo studio retrospettivo su PPCM *vs* controlli storici suggeriva un potenziale ruolo di questa terapia nel migliorare la funzione sistolica ventricolare sinistra, in assenza di effetti sfavorevoli significativi

[44]. In mancanza di studi randomizzati controllati, in PPCM l'impiego di questa terapia rimane da stabilire. In uno studio non randomizzato l'utilizzo dell'agente immunomodulante pentossifillina in aggiunta alla terapia tradizionale avrebbe migliorato lo stato infiammatorio in termini di livelli di TNF α e di *outcome* della patologia [32,45]; sono però necessari ulteriori studi multicentrici randomizzati per confermare il dato;

- **terapia antivirale.** Non vi sono dati in letteratura riguardanti tale terapia nella PPCM;
- **terapia con bromocriptina.** Un recente studio sperimentale riporta come meccanismo eziopatogenetico della PPCM un disordine legato alla prolattina, suggerendo un possibile ruolo terapeutico per la bromocriptina, un inibitore della secrezione della prolattina stessa [13,14]. Tuttavia ulteriori studi sono necessari per chiarire la rilevanza nell'uomo del modello sperimentale proposto, anche alla luce della presenza di dati clinici discordanti, secondo i quali in alcuni casi la bromocriptina potrebbe anche causare cardiomiopatia dilatativa [46].

CONCLUSIONI

Nel caso descritto il perdurare della disfunzione biventricolare, pur con un lieve miglioramento delle condizioni di compenso emodinamico, ci ha spinti all'esecuzione del cateterismo cardiaco e della BEM. In accordo con quanto descritto in letteratura sulle ipotesi eziopatogenetiche alla base della PPCM, il caso descritto riguarda una miocardite immunomediata, ossia con PCR negativa e positività per AHA. La terapia immunosoppressiva ha determinato la risoluzione del quadro clinico-strumentale e una piena guarigione anche dal punto di vista bioptico, in assenza di effetti collaterali.

Quello che possiamo concludere a proposito delle ipotesi eziopatogenetiche alla base della PPCM è che probabilmente si tratta dunque di un meccanismo di natura immunomediata scatenato da diversi *trigger* ospite-specifici, inclusa la predisposizione genetica, un'infezione virale latente o *de novo*, fattori ambientali, ecc.

Ulteriori studi prospettici, comprensivi delle attuali metodiche immunologiche e virologiche applicate alla BEM, sono necessari

per valutare la frequenza delle diverse forme di miocardite virale e/o immunomediata, di eventuali altri meccanismi etiopatogenetici, nonché allo scopo di ridurre il tasso di mortalità della PPCM e di identificare nuove frontiere terapeutiche.

Da ricordare

- **Durante la gravidanza è controindicato l'uso di ACE-inibitori** per il rischio di teratogenicità, di insufficienza renale neonatale e morte neonatale; si preferisce quindi sostituirli con **idralazina** con o senza **nitrati** e **amlodipina**; **dopo il parto** gli ACE-inibitori sono un tassello fondamentale della terapia anche in caso di allattamento materno
- **β -bloccanti**: non ci sono dati certi a riguardo dell'uso del **carvedilolo in gravidanza**, si preferisce comunque l'uso del **metoprololo**. Il carvedilolo si è dimostrato in grado di aumentare la sopravvivenza nelle donne con cardiomiopatia dilatativa in corso di gravidanza. Non si sa ancora se questo valga anche per la PPCM
- Tra i **calcio-antagonisti** durante la gravidanza è indicata solo **amlodipina**, gli altri potrebbero avere un effetto inotropo negativo che va dunque evitato
- **Digitale** può essere usata con tranquillità in gravidanza e dopo il parto anche in caso di allattamento materno, essendo utile sia come agente inotropo sia per il controllo della frequenza cardiaca. Vanno però strettamente monitorati i livelli sierici
- **Rischio tromboembolico elevato associato a PPCM**. Va considerata la possibilità di trattare le pazienti con eparine a basso peso molecolare, evitando warfarin in gravidanza. Dopo il parto warfarin può essere utilizzato, anche in caso di allattamento materno, soprattutto se FE \leq 35%

BIBLIOGRAFIA

1. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003; 107: 857-63
2. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD et al. Peripartum cardiomyopathy. National Heart Lung and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283: 1183-8
3. Brown G, O'Leary M, Douglas I, Herkes R. Perioperative management of a case of severe peripartum cardiomyopathy. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20: 80-3
4. Forssell G, Laska J, Olofsson C, Olsson M, Mogensen L. Peripartum cardiomyopathy: three cases. *J Intern Med* 1994; 235: 493-6
5. Yahagi N, Kumon K, Nakatani T. Peripartum cardiomyopathy and tachycardia followed by multiple organ failure. *Anesth Analg* 1994; 79: 581-2
6. Rizeq MN, Rickenbacher PR, Fowler MB, Billingham ME. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 474-7
7. Mellor DJ, Bodenham A. Infiltration anesthesia in the management of caesarian section in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Med Trop* 1996; 56: 376-80
8. Alvarez Navascues R, Marin R, Testa A, Paneda F, Alvarez Grande J. Preeclampsia and peripartum cardiomyopathy: infrequent association. *Nefrologia* 2001; 21: 84-7
9. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Kahn S, Bitar F, Hameed A et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 111: 2050-5
10. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Scartabelli TM et al. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Int J Cardiol* 2007; 118: 295-303
11. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *The Lancet* 2006; 368: 687-93
12. Fett JD, Sundstrom JB, Ansari AA, Combs GF Jr. Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. *Int J Cardiol* 2002; 86: 311-5

13. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K et al. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128: 589-600
14. Leinwand LA. Molecular events underling pregnancy-induced cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128: 437-8
15. Kothari SS. Aetiopathogenesis of peripartum cardiomyopathy: prolactin-selenium interaction. *Int J Cardiol* 1997; 60: 111-4
16. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas Criteria. *Human Pathology* 1987; 6: 18
17. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1986; 1: 3-14
18. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S et al. A prospective study of biopsy proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1326-33
19. Pauschinger M, Chandrasekharan K, Noutsias M, Kühl, Schwimmbeck LP, Schulteiss HP. Viral heart disease: molecular diagnosis, clinical prognosis and treatment strategies. *Med Microbiol Immunol* 2004; 193: 65-9
20. Woodroof JF. Viral Myocarditis: a review. *Am J Pathol* 1980; 101: 427-79
21. Reyes MP, Lerner MA. Coxsackievirus myocarditis-with special reference to acute and chronic effects. *Progr Cardiovasc Dis* 1985; 27: 373-94
22. Heider AL, Kuller JA, Strauss RA, Wells SR. Peripartum cardiomyopathy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 526-31
23. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-98
24. Sundstrom B, Fett JD, Carraway RD, Ansari AA. Is peripartum cardiomyopathy an organ-specific autoimmune disease? *Autoimmunity Reviews* 2002; 1: 73-7
25. Massad LD, Reiss CK, Mutch DG, Hasket EJ. Family peripartum cardiomyopathy after molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 886-8
26. Pearl W. Familial occurrence of peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129: 421-2
27. Ansari AA, Fett JD, Carraway RD, Mayne AE, Onlamoon M, Sundstrom JB. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 289-312
28. Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gyn* 2005; 193: 363-5
29. Lampert MB, Lang MR. Peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 130: 860-70
30. Maish B, Lamparter S, Ristić A, Pankuweit S. Pregnancy and cardiomyopathies. *Herz* 2003; 28: 196-208
31. Ardehali H, Kasper EK, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy. *Minerva Cardioangiol* 2003; 51: 41-8
32. Phillips SD, Warnes CA. Peripartum cardiomyopathy: current therapeutic perspectives. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004; 6: 481-8
33. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 1053-61
34. Sutton MS, Cole P, Plappert M, Saltzman D, Goldhaber S. Effects of subsequent pregnancy on left ventricular function in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991; 121: 1776-8
35. Dorbala S, Brozena S, Zeb S, Galatro K, Homel P, Ren JF et al. Risk stratification of women with peripartum cardiomyopathy at initial presentation: a dobutamine stress echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 45-8
36. Lampert MB, Weinert L, Hibbard J, Korcarz C, Lindheimer M, Lang RM. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 189-195
37. Fennira S, Demiraj A, Khouaja A, Boujnah MR. Peripartum cardiomyopathy. *Ann Card Angeiol (Paris)* 2006; 55: 271-5
38. Lang RM, Lampert MB, Poppas A et al. In: Elkayam U, Gleicher N (a cura di). Cardiac problem in pregnancy: diagnosis and management of maternal and fetal disease. New York: Wiley-Liss, 1998
39. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 182-8
40. Heider L, Kuller JA, Strauss RA, Wells SR. Peripartum cardiomyopathy: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 526-31

41. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, Akhter NW, Karaap IS, Wani OR et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1567-71
42. Midei MG, DeMent SH, Feldman AM, Hutchins GM and Baughman KL. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 81: 922-8
43. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254-9
44. Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R, Tokarczyk J, Alvarez RJ, MacGowan G et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 177-80
45. Sliwa K, Skukickly D, Candy G, Bergemann A, Hopley M, Sareli P. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 305-9
46. Kaushik P, Vatsavai SR, Banda VR, Sanghi PK, Ahmad M, Kaushid R. Acute onset of severe dilated cardiomyopathy during bromocriptine therapy. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1219-21