



Diagnosi e *follow-up* dei disturbi del ritmo cardiaco fetale

Giulia Corana, Alessia Claudia Codazzi, Alessandra Mazzola,
Francesca Cairello, Savina Mannarino

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Diagnosi e follow-up dei disturbi del ritmo cardiaco fetale

Alterazioni della frequenza cardiaca fetale si riscontrano in una percentuale compresa tra lo 0.2 e il 2% delle gravidanze e nel 10% di questi casi si tratta di aritmie significative. I disturbi del ritmo cardiaco fetale vengono distinti in bradiaritmie, tachiaritmie e battiti ectopici (o extrasistoli).

Lo scopo di questo lavoro è descrivere le caratteristiche e l'*outcome* dei disturbi del ritmo cardiaco fetale.

Sono state prese in considerazione 29 gravidanze complicate da disturbi del ritmo cardiaco fetale.

Le anomalie di più frequente riscontro sono state le extrasistolie, presenti nel 65.5% dei casi; non raramente sono state rilevate ai controlli ecocardiografici effettuati fino alla fine della gravidanza, senza tuttavia inficiare la prognosi fetale. In alcuni casi il disturbo del ritmo si è presentato anche nel periodo postnatale, comunque con una tendenza alla risoluzione nei primi mesi di vita.

Le tachiaritmie sono state diagnosticate nel 24.1% dei casi; il ricorso alla terapia antiaritmica in utero è stato necessario nella maggior parte di questi, permettendo la sopravvivenza fetale e il raggiungimento di un'età gestazionale sufficientemente avanzata per evitare importanti danni da prematurità. La terapia antiaritmica, somministrata alla gestante in modo da raggiungere il feto per via transplacentare, è stata efficace nella maggior parte dei casi. Talvolta, nonostante la buona risposta clinica in utero, la gestione di questi disturbi del ritmo è stata difficile a causa del verificarsi di recidive postnatali.

Le bradiaritmie, riscontrate nel 10.4% dei casi, hanno presentato un andamento analogo a quanto generalmente riportato: in particolare si è verificata la risoluzione in utero nei casi di bradicardia sinusale e da extrasistolia atriale bloccata, mentre il blocco atrioventricolare completo associato a isomerismo atriale sinistro è risultato a prognosi severa.

Diagnosis and follow-up of fetal cardiac rhythm disturbances

Abnormal fetal heart rate patterns are detected in 0.2-2% of pregnancies and significant arrhythmias are present in the 10% of these cases. Fetal cardiac rhythm disturbances are classified in bradyarrhythmias, tachyarrhythmias and ectopic beats (or extrasystoles).

The aim of this work is to describe the characteristics and the outcome of fetal cardiac rhythm disturbances.

We considered 29 pregnancies complicated by fetal cardiac rhythm disturbances.

Ectopic beats, the most frequent abnormalities, were detected in 65.5% of cases; not rarely extrasystoles were noted during echocardiographic evaluations until the end of pregnancy, however without any negative effect on fetal prognosis. In some cases fetal cardiac rhythm disturbances occurred also in postnatal life, usually with rhythm normalization during first months of life.

Tachyarrhythmias were found in 24.1% of cases; in utero antiarrhythmic therapy was necessary in most cases, allowing fetal survival and the reaching of a gestational age adequate to avoid important consequences of prematurity. Antiarrhythmic therapy, administered to the mother with transplacental passage to the fetus, was effective in most cases. Sometimes, despite the control of arrhythmia in utero, the management of these cardiac rhythm disturbances was difficult because of postnatal relapses.

The evolution of bradyarrhythmias, diagnosed in 10.4% of cases, has been similar to what usually described: in particular sinus bradycardia and bradycardia due to blocked atrial extrasystoles showed in utero resolution, whereas the complete atrioventricular block associated with left atrial isomerism had a poor prognosis.

Introduzione

Alterazioni della frequenza cardiaca fetale si riscontrano in una percentuale compresa tra lo 0.2 e il 2% delle gravidanze, tuttavia solo il 10% di queste anomalie è rappresentato da aritmie significative dal punto di vista clinico e prognostico [1]. I disturbi del ritmo cardiaco fetale vengono classificati in bradiaritmie (frequenza cardiaca <110 bpm), tachiaritmie (frequenza cardiaca >180 bpm) e battiti ectopici (o extrasistoli) [2]. La metodica diagnostica di scelta attualmente è rappresentata dall'ecocardiografia fetale: in particolare mediante la modalità monodimensionale (*M-mode*) è possibile campionare contemporaneamente un atrio e un ventricolo (oppure un atrio e la regione dell'efflusso aortico), valutando così il movimento di entrambe le strutture.

I battiti ectopici rappresentano le alterazioni del ritmo cardiaco fetale di più frequente riscontro: nella maggior parte dei casi si tratta di condizioni benigne in cui i battiti ectopici isolati, più spesso sopraventricolari, non si associano ad alcuna patologia cardiaca o extracardiaca e non inficiano la prognosi fetale [3]. Anche quando presenti dopo la nascita, in assenza di cardiopatie organiche, le extrasistoli di solito non richiedono il ricorso ad alcuna terapia e tendono a scomparire nei primi mesi o anni di vita [4].

I blocchi atrioventricolari (BAV) completi sono invece le condizioni più severe tra i disturbi del ritmo cardiaco fetale, in particolare quando associati a cardiopatie congenite complesse (ad esempio isomerismo atriale sinistro) [5]. Il blocco atrioventricolare fetale può essere anche associato al passaggio transplacentare di anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La: in questo caso la prognosi dipende dal grado di blocco, poiché la remissione in utero è possibile in caso di BAV di primo e secondo grado mentre i BAV di terzo grado sono irreversibili [6].

Le tachiaritmie rappresentano i disturbi del ritmo cardiaco per i quali più spesso si rende necessario il ricorso a una terapia antiaritmica in utero, in particolare in caso di tachicardie sopraventricolari. Generalmente si effettua il trattamento della gestante con farmaci antiaritmici al fine di ottenere il passaggio transplacentare al feto; il farmaco di prima scelta è la digossina [1]. Le donne e i feti devono essere sottoposti a un attento monitoraggio clinico e strumentale poiché tali terapie non sono prive di rischi materni e fetali [2].

Tutti i disturbi del ritmo cardiaco fetale possono presentarsi anche in età neonatale e l'elettrocardiogramma, in particolare nelle tachiaritmie, permette di definire la diagnosi in modo più preciso. Anche nel neonato il disturbo più frequente è costituito dall'extrasistolia, nella maggior parte dei casi a insorgenza in cuori sani e con ottima prognosi [4].

In caso di blocco atrioventricolare completo con frequenza cardiaca inferiore a 50 bpm si rende necessario, dopo aver stabilizzato il neonato, l'impianto di un pacemaker permanente [4].

In età neonatale le tachicardie sopraventricolari, generalmente dovute a meccanismi di rientro, possono rispondere a manovre vagali (*diving reflex*) e alla somministrazione di adenosina; inoltre richiedono un adeguato trattamento antiaritmico per prevenire eventuali recidive [7].

Scopo del lavoro

Lo scopo di questo lavoro è descrivere le caratteristiche e l'*outcome* dei disturbi del ritmo cardiaco fetale in pazienti seguiti dal 2003 al 2010 presso la UOS di Cardiologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Materiali e metodi

I criteri di inclusione nello studio sono stati la diagnosi ecocardiografica di disturbo del ritmo cardiaco fetale e la presenza di un *follow-up* almeno fino alla normalizzazione del ritmo nei casi a risoluzione in utero e di un *follow-up* postnatale se durante la gravidanza non si è ottenuta la risoluzione.

Le ecocardiografie sono state effettuate con gli apparecchi a ultrasuoni *GE Vivid 7* e *Aloka Prosound Alpha10 Premier*. Il ritmo cardiaco fetale è stato studiato mediante la modalità *M-mode*, ponendo la linea del cursore in modo da valutare contemporaneamente il movimento della parete atriale e ventricolare durante la contrazione o il movimento atriale e l'apertura della valvola aortica.

È stato effettuato uno studio retrospettivo; i dati riguardanti le gravidanze e i neonati sono stati raccolti consultando i referti delle ecocardiografie fetali e pediatriche eseguite durante il *follow-up*. In particolare sono stati considerati: la diagnosi ecocardiografica effettuata durante la gravidanza, eventuali cambiamenti del disturbo del ritmo e dello stato del feto durante il *follow-up* ecocardiografico, l'evoluzione della gravidanza, la diagnosi alla nascita e il *follow-up* del neonato (nei casi in cui il disturbo del ritmo non si è risolto durante la gravidanza e nei casi in cui, nonostante la normalizzazione del ritmo in utero, si è verificata una recidiva postnatale).

I disturbi del ritmo cardiaco fetale sono stati suddivisi in bradiaritmie, extrasistolie e tachiaritmie. Le bradiaritmie sono state individuate in base al riscontro di una frequenza cardiaca inferiore a 110 bpm; le extrasistolie in base alla presenza di battiti ectopici prematuri con conseguente irregolarità del ritmo cardiaco. Le tachiaritmie, individuate in base al riscontro di una frequenza cardiaca superiore a 180 bpm, sono state distinte in sostenute, quando presenti per più della metà della valutazione ecocardiografica, e intermittenti, quando interrotte da periodi di ritmo sinusale regolare di durata superiore a quelli di tachicardia.

In tutti i casi con indicazione alla terapia antiaritmica in utero, prima dell'inizio di tale terapia è stata effettuata una valutazione elettrocardiografica ed ecocardiografica della gestante e il trattamento farmacologico è stato intrapreso solo in presenza di reperti di normalità. Le gestanti in trattamento hanno eseguito un elettrocardiogramma quotidiano e sono state sottoposte a monitoraggio della pressione arteriosa. I farmaci sono stati dosati a livello plasmatico almeno 2 volte alla settimana (o, in alcuni casi, anche più di 2 volte alla settimana), mantenendo la digossina tra 1,9 e 2,2 ng/ml e la flecainide tra 300 e 500 ng/ml.

Risultati

Dal 2003 al 2010 sono state seguite 29 gravidanze complicate da disturbi del ritmo cardiaco fetale (casi rispondenti ai criteri di inclusione). L'età media delle donne è risultata di 31.1 anni.

Complessivamente l'indicazione all'esecuzione di un'ecocardiografia fetale è stata per 24/29 pazienti (82.8%) l'evidenza di anomalie del ritmo cardiaco fetale durante un'ecografia ostetrica o, in un solo caso, al tracciato cardiotocografico: in 2/24 pazienti (8.3%) all'ecografia sono state diagnosticate anche anomalie strutturali cardiache o extra-cardiache associate; per i restanti 22/24 (91.7%) l'unica in-

dicazione è stata il sospetto di un disturbo del ritmo cardiaco fetale. Per quanto riguarda le altre gravidanze, l'indicazione è stata in un caso il sospetto di cardiopatia congenita all'ecografia ostetrica, per una paziente l'anamnesi familiare positiva per coartazione aortica e per una paziente una minaccia d'aborto in associazione a dubbia toxoplasmosi e gestosi gravidica. In 2 casi non è stato possibile risalire all'indicazione all'ecocardiografia fetale. In 2 gravidanze gemellari (2 e 3 feti rispettivamente) l'indicazione all'ecocardiografia è stata comunque posta per uno solo dei feti in seguito al riscontro di anomalie del ritmo cardiaco all'ecografia ostetrica.

Sono state eseguite in media 4.3 ecocardiografie fetali per ogni gravidanza e l'età gestazionale media alla prima ecocardiografia è stata di 26.9 settimane.

All'ecocardiografia è stata posta diagnosi di bradiaritmia in 3/29 feti (10.4%), extrasistolia in 19/29 feti (65.5%) e tachiaritmia in 7/29 feti (24.1%) (Figura 1).

Nessun feto ha presentato idrope. Anomalie strutturali cardiovascolari sono state riscontrate durante la vita intrauterina in 4/29 feti (13.8%): 1 feto con extrasistoli sopraventricolari condotte e non condotte presentava un aneurisma della fossa ovale; 1 feto, la cui madre era affetta da diabete mellito tipo 1 insulino-dipendente scarsamente controllato, con blocco atrioventricolare completo e severa bradicardia, presentava una cardiopatia congenita complessa tipo isomerismo atriale sinistro (levocardia, due ampi difetti del setto interventricolare e difetto del setto interatriale tipo *ostium primum*, stenosi critica della polmonare e stenosi aortica severa associata a dilatazione dell'aorta ascendente); 1 feto con aritmia extrasistolica caotica atriale presentava un ampio difetto del setto interventricolare; 1 feto con tachicardia parossistica sopraventricolare presentava un difetto del setto interventricolare e ipoplasia dell'arco aortico.

In 5/29 casi (17.2%) è stato necessario il ricorso a una terapia cardiologica somministrata alla gestante, in modo da ottenere un adeguato passaggio transplacentare al feto; in tutti i casi si trattava di tachiaritmie fetali e i farmaci utilizzati sono stati la digossina e la flecainide.

In un caso il riscontro di tachicardia fetale sostenuta a 35 settimane di età gestazionale ha posto l'indicazione al parto mediante taglio cesareo al fine di eseguire un trattamento postnatale.

Nel caso della cardiopatia congenita complessa tipo isomerismo atriale sinistro con BAV di terzo grado e severa bradicardia la gestante ha optato per l'interruzione terapeutica a 20 settimane di età gestazionale.

Con l'esclusione di quest'ultimo caso, in 20/28 feti (71.4%) si è osservata la risoluzione del disturbo del ritmo in utero, compresi i 5 trattati con terapia antiaritmica somministrata alla madre fino al momento del parto (avvenuto oltre le 35 settimane di età gestazionale); tuttavia in uno di questi casi, nonostante la terapia materna con flecainide, si è verificata una recidiva a 35 settimane +4 giorni di età gestazionale, per cui è stata posta l'indicazione al parto mediante taglio cesareo. In 3/5 pazienti (60%) trattati in utero si è verificata una recidiva della tachiaritmia dopo la nascita, nonostante la profilassi farmacologica.

I restanti 8/28 feti (28.6%), 7 con extrasistolia e 1 con tachiaritmia, presentavano ancora l'anomalia del ritmo all'ultimo controllo (in alcuni casi l'unico) effettuato prima del parto (Figura 2).

I dati circa il *follow-up* postnatale sono stati valutati per gli 8 casi in cui non si è osservata la risoluzione del ritmo durante la gravidanza e inoltre per i 3 casi in cui, nonostante la terapia antiaritmica in utero, si è avuta una recidiva postnatale.

Per quanto riguarda le 3 gravidanze caratterizzate dall'evidenza di bradiaritmie fetali, nella nostra casistica non sono presenti casi di BAV completo da anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. L'unico BAV completo con bradicardia severa si è verificato nell'ambito di una cardiopatia congenita complessa tipo isomerismo atriale sinistro; la gravidanza è stata interrotta a 20 settimane di età gestazionale. Negli altri 2 feti (uno dei quali in gravidanza trigemellare) all'ecocardiografia fetale sono stati rilevati episodi di bradicardia: in un caso bradicardia sinusale, nell'altro bradicardia da extrasistoli atriali bloccate; in entrambi si è osservata la normalizzazione del ritmo cardiaco in utero e non è stato necessario intraprendere alcuna terapia cardiologica.

L'indicazione all'ecocardiografia fetale è stata per 2/3 pazienti (66.7%) il reperto di bradicardia all'ecografia ostetrica e in un caso il sospetto di cardiopatia congenita all'ecografia ostetrica.

In media sono state effettuate 2.3 ecocardiografie fetali per ogni gravidanza e l'età gestazionale media alla prima ecocardiografia è stata di 19.7 settimane.

In 19 feti (uno dei quali in gravidanza gemellare) si sono rilevate aritmie extrasistoliche; in tutti i casi sopraventricolari, con l'eccezione di un caso in cui erano presenti extrasistoli sia sopraventricolari che ventricolari.

L'indicazione all'ecocardiografia fetale è stata per 15/19 pazienti (78.9%) il riscontro di anomalie del ritmo cardiaco fetale all'ecografia ostetrica o al tracciato cardiocografico, in 2 casi in associazione ad anomalie strutturali cardiache o extra-cardiache; per una paziente l'anamnesi familiare positiva per coartazione aortica; per una paziente la gravidanza complicata da minaccia d'aborto in associazione a dubbia toxoplasmosi e gestosi gravidica. In 2 casi non è stato possibile risalire all'indicazione all'ecocardiografia fetale.

In media sono state effettuate 3.3 ecocardiografie fetali per ogni gravidanza e l'età gestazionale media alla prima ecocardiografia è stata di 27.8 settimane.

In 2/19 feti (10.5%) inviati per disturbi del ritmo l'ecocardiografia ha portato anche al riscontro di anomalie strutturali cardiache: in un caso un aneurisma della fossa ovale e nell'altro un ampio difetto del setto interventricolare.

All'ecocardiografia fetale in 7/19 feti (36.8%) è stata posta diagnosi di extrasistolia sopraventricolare sporadica; in 7/19 (36.8%) di extrasistolia sopraventricolare frequente, a volte a cadenza bigemina e quadrigemina; in 2/19 (10.5%) di extrasistolia atriale bloccata con conseguente riduzione della frequenza ventricolare; in 2/19 (10.5%) di aritmia extrasistolica caotica atriale; in 1 feto di extrasistolia sopraventricolare e ventricolare frequente.

In nessun caso si è verificata l'evoluzione verso una forma tachiaritmica.

La normalizzazione del ritmo cardiaco fetale è stata osservata in 12/19 casi (63.2%), mentre nei restanti 7/19 (36.8%) l'aritmia extrasistolica è stata evidenziata ai controlli ecocardiografici effettuati fino alla fine della gravidanza: 2 feti presentavano extrasistolia sopraventricolare sporadica, 2 feti extrasistolia sopraventricolare frequente, 1 feto extrasistolia atriale bloccata con riduzione della frequenza ventricolare, 1 feto extrasistolia sopraventricolare e ventricolare frequente, 1 feto aritmia extrasistolica caotica atriale. Nonostante la persistenza dell'aritmia extrasistolica, il parto è avvenuto a termine in 6/7 gravidanze (85.7%). Nell'unico caso di parto pretermine, a 30 settimane di età gestazionale, l'indicazione al parto mediante taglio cesareo non è stata determinata dalla presenza di extrasistolia. In 4/7 casi (57.1%) il parto è avvenuto mediante taglio cesareo, in 3/7 casi (42.9%) per le vie naturali. Il peso medio alla nascita è risultato di 3188 g. La durata media del *follow-up* è stata di circa 2 anni.

Per quanto riguarda i nati a termine, in 2/6 casi (33.3%) si è osservata la risoluzione spontanea dell'extrasistolia al momento del parto, in uno di questi però l'ecocardiografia ha evidenziato un difetto del setto interatriale che ha richiesto terapia medica; tale difetto è andato incontro a chiusura spontanea intorno al terzo anno di vita. In 2/6 casi (33.3%) l'ECG postnatale ha mostrato, oltre alle extrasistoli sopraventricolari, anche la presenza di extrasistolia ventricolare. Negli altri 2 casi l'ECG postnatale ha confermato la diagnosi prenatale di extrasistolia sopraventricolare. Tutti i 4 pazienti con aritmia extrasistolica all'ECG postnatale hanno normalizzato il loro elettrocardiogramma entro il primo anno di vita, senza sviluppare aritmie maggiori.

Il neonato prematuro (30 settimane di età gestazionale, peso alla nascita 1700 g) presentava un'aritmia extrasistolica caotica atriale e un ampio difetto del setto interventricolare diagnosticati già in utero. Alla nascita, oltre alla cardiopatia congenita, sono state riscontrate note dismorfiche, agenesia del corpo calloso e idronefrosi. L'ECG effettuato all'ultimo controllo, a 2 anni e 4 mesi di età, ha ancora evidenziato un disturbo del ritmo cardiaco caratterizzato da extrasistoli ventricolari isolate monomorfe.

In 7 feti si sono riscontrate forme di tachiaritmia. L'indicazione all'ecocardiografia fetale in tutti i casi è stata posta per la presenza di anomalie del ritmo cardiaco all'ecografia ostetrica. In media sono state effettuate 8 ecocardiografie fetali per ogni gravidanza e l'età gestazionale media alla prima ecocardiografia è stata di 27.6 settimane.

Anomalie strutturali cardiovascolari in associazione al disturbo del ritmo sono state rilevate in 1 solo feto: un difetto del setto interventricolare e ipoplasia dell'arco aortico.

In tutti i 7 casi è stata posta diagnosi di tachicardia parossistica sopraventricolare, intermittente in 1 feto e sostenuta nei restanti 6.

In 5/7 casi (71.4%) è stata somministrata una terapia antiaritmica alla gestante in modo da raggiungere il feto per via transplacentare: si trattava di tachicardie parossistiche sopraventricolari sostenute a frequenza compresa tra 210 e 300 bpm con conduzione atrioventricolare 1:1. La terapia antiaritmica è stata effettuata utilizzando digossina e flecainide in monoterapia o in associazione: in un caso è stata utilizzata solo la digossina a 0,5 mg/die; in un caso la digossina a 0,75 mg/die e la flecainide a 250 mg/die; in 2 pazienti è stata impostata una terapia con digossina 0,5 mg/die e flecainide a 300 mg/die, tuttavia la digossina è stata sospesa dopo un primo periodo per la comparsa di segni di tossicità e la terapia con flecainide proseguita a 250 mg/die; in caso è stata utilizzata solo la flecainide a una posologia variabile tra 200 e 300 mg/die (in base ai valori plasmatici del farmaco). Effetti avversi correlati alla terapia antiaritmica sono comparsi in 3/5 donne (60%) durante il trattamento con digossina o con digossina e flecainide: nausea, vomito, mialgie, diplopia, aura emicranica, tremori e parestesie alle mani. In tutti i casi la sospensione della digossina e la modifica della posologia della flecainide, quando prevista in terapia, hanno portato alla risoluzione del quadro.

In un caso di tachicardia parossistica sopraventricolare sostenuta, poiché la diagnosi è avvenuta a 35 settimane di età gestazionale, è stata posta l'indicazione al parto mediante taglio cesareo e al trattamento postnatale.

Dei 6 casi con normalizzazione del ritmo cardiaco durante la vita intrauterina, 5 dei quali sottoposti a terapia antiaritmica, 1 feto, nonostante la terapia materna con flecainide, ha presentato una recidiva a 35 settimane +4 giorni di età gestazionale, per cui è stata posta l'indicazione al parto mediante taglio cesareo; l'ECG postnatale ha consentito la diagnosi di tachicardia atriale ectopica.

In 3/5 casi (60%) trattati in utero si è osservata una recidiva della tachicardia in età neonatale ed è stata posta diagnosi di tachicardia parossistica sopraventricolare da probabile rientro da via accessoria, tachicardia atriale ectopica e tachicardia reciprocante giunzionale persistente (*PJRT*).

Nel neonato con tachicardia parossistica sopraventricolare da probabile rientro da via accessoria (nato a 37 settimane di età gestazionale mediante taglio cesareo, con il peso di 3250 g) la terapia con flecainide ha permesso un buon controllo del ritmo, solo brevi episodi di tachiaritmia si sono verificati nel primo anno di vita (il primo dei quali a circa 20 giorni) e la profilassi è stata mantenuta fino all'età di 2 anni e 6 mesi, circa 10 mesi dopo l'ultimo episodio aritmico. Durante il *follow-up* di 8 anni non sono più comparsi disturbi del ritmo. All'età 3 anni si è resa necessaria una terapia con valproato per l'insorgenza di crisi epilettiche parziali e all'ecocardiografia è comparsa una lieve coartazione aortica che non ha mai richiesto un intervento correttivo.

La neonata con tachicardia atriale ectopica, nata mediante taglio cesareo a 35 settimane +4 giorni per la comparsa di una recidiva aritmica (peso alla nascita 2410 g), è tornata in ritmo sinusale subito dopo il parto; tuttavia, nonostante la profilassi con flecainide instaurata già alla nascita, ha presentato continue recidive di tachicardia atriale ectopica, a partire dal secondo giorno di vita per i primi 20 giorni. Per questo motivo la terapia in atto è stata sospesa e sostituita con propafenone, ottenendo la normalizzazione del ritmo; la terapia con propafenone è stata poi sospesa all'età di 8 mesi, senza comparsa di ulteriori episodi aritmici.

Il controllo dell'aritmia è stato raggiunto con maggiore difficoltà nella neonata con diagnosi di *PJRT* (nata da parto eutocico a 39 settimane +6 giorni di età gestazionale con il peso di 2970 g). Dalla quarta

giornata di vita, nonostante la terapia profilattica con flecainide, è insorta un'aritmia incessante a frequenza variabile tra 160/170 e 200 bpm che non ha risposto né alla flecainide né a successivi tentativi di monoterapia con propafenone e propranololo. Il controllo dell'aritmia si è ottenuto solo con alti dosaggi di beta-bloccante (5 mg/kg/die) e amiodarone (fino a 15 mg/kg). La paziente è stata sottoposta a un attento monitoraggio della funzionalità tiroidea e dell'attività contrattile del miocardio, senza presentare effetti collaterali. All'età di 3 mesi il tentativo di instaurare una monoterapia con solo amiodarone è fallito, per cui la duplice terapia è stata mantenuta fino all'anno di età, quando è stato possibile sospendere tale farmaco, senza insorgenza di nuovi episodi aritmici. All'età di 2 anni è stato sospeso anche il beta-bloccante e dopo 13 mesi di *follow-up* la paziente è ancora in ritmo sinusale.

La neonata che non è stata sottoposta a terapia in utero, nata all'età gestazionale di 35 settimane con il peso di 2020 g, alla nascita ha presentato una *PJRT* che ha richiesto una terapia con propafenone e propranololo per il ripristino del ritmo sinusale. La profilassi è stata poi mantenuta con il propranololo per 2 mesi e durante il follow-up di 12 mesi non sono più comparsi episodi aritmici.

Discussione

Nella maggior parte (82.8%) delle gravidanze considerate l'indicazione all'esecuzione di un'ecocardiografia fetale è stata posta in seguito al riscontro di un'anomalia del ritmo cardiaco all'ecografia ostetrica o al tracciato cardiocografico. L'età gestazionale media di 26.9 settimane alla prima ecocardiografia corrisponde all'incirca all'epoca in cui generalmente viene posta diagnosi di disturbi del ritmo cardiaco fetale, durante il secondo e il terzo trimestre della gravidanza [2, 8].

In accordo con i dati della letteratura [1], nella presente casistica l'extrasistolia è risultata il disturbo del ritmo cardiaco fetale più frequente (65.5%), seguita dalle tachiaritmie (24.1%) e dalle bradiaritmie (10.4%).

Nessun feto ha presentato idrope, importante segno di scompenso in presenza di disturbi del ritmo cardiaco, per cui non sono stati necessari approcci terapeutici d'urgenza per l'insorgenza di scompenso cardiaco fetale.

L'unica interruzione di gravidanza è stata effettuata in seguito alla diagnosi di una cardiopatia congenita complessa tipo isomerismo atriale sinistro (levocardia, due ampi difetti del setto interventricolare e difetto del setto interatriale tipo *ostium primum*, stenosi critica della polmonare e stenosi aortica severa associata a dilatazione dell'aorta ascendente): si trattava dell'unico feto con BAV completo e severa bradicardia.

Nei feti con bradiaritmie è stata posta diagnosi di: BAV completo e severa bradicardia nell'ambito di una cardiopatia congenita complessa tipo isomerismo atriale sinistro, bradicardia sinusale, bradicardia da extrasistoli atriali bloccate. Nella nostra casistica non sono presenti casi di BAV completo da anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La.

Nei feti con bradicardia sinusale e da extrasistoli atriali bloccate si è assistito alla normalizzazione del ritmo cardiaco in utero, come generalmente accade in questi casi [9].

Il BAV completo si associa ad anomalie strutturali cardiache in circa il 50% dei casi [1] e la prognosi è generalmente severa, con una sopravvivenza postnatale del 15-25% [5], in particolare in associazione con l'isomerismo atriale sinistro [10]. Nel caso preso in considerazione in questa casistica la gravidanza è stata interrotta. La prognosi dell'isomerismo atriale sinistro è severa a causa delle complesse anomalie strutturali, anche a carico delle strutture valvolari [10].

Nei feti con aritmie extrasistoliche nella maggior parte dei casi si sono rilevate forme di extrasistolia sopraventricolare sporadica (36.8%) e frequente (36.8%), più raramente forme di extrasistolia atriale bloccata con conseguente riduzione della frequenza ventricolare (10.5%) e di aritmia extrasistolica caotica atriale (10.5%), in un solo feto l'associazione di extrasistolia sopraventricolare e ventricolare frequente. Questi dati confermano la maggior frequenza anche nel feto dei battiti ectopici sopravventri-

colari rispetto a quelli ventricolari [1]. Nel 10.5% dei casi si sono rilevate anomalie strutturali cardiache associate al disturbo del ritmo: un aneurisma della fossa ovale e un ampio difetto del setto interventricolare; benché la maggior parte dei casi di extrasistolia fetale si verifichino in cuori strutturalmente sani, è segnalata l'associazione con cardiopatie congenite e altre condizioni patologiche [1-2].

Nessun feto con extrasistolia è stato sottoposto a terapia antiaritmica e in nessun caso si sono verificate aritmie maggiori in epoca pre- o postnatale. In caso di extrasistolia il ricorso alla terapia non è indicato per ectopie sopraventricolari isolate e non associate a condizioni patologiche [11].

La normalizzazione del ritmo cardiaco fetale è stata osservata nel 63.2% dei casi, mentre nel restante 36,8% l'aritmia extrasistolica è stata evidenziata ai controlli ecocardiografici effettuati fino alla fine della gravidanza: 2 feti presentavano extrasistolia sopraventricolare sporadica, 2 feti extrasistolia sopraventricolare frequente, 1 feto extrasistolia atriale bloccata con riduzione della frequenza ventricolare, 1 feto extrasistolia sopraventricolare e ventricolare frequente, 1 feto aritmia extrasistolica caotica atriale. Dopo la nascita 5 neonati presentavano ancora aritmie extrasistoliche che in 4 casi si sono normalizzate durante il *follow-up* postnatale. In un solo bambino, con diagnosi di aritmia extrasistolica caotica atriale in utero, extrasistoli ventricolari sono state ancora rilevate all'ultimo controllo effettuato all'età di 2 anni e 4 mesi; tale bambino presenta un quadro sindromico con malformazioni multiple. Generalmente le extrasistolie non associate a particolari condizioni patologiche si risolvono in utero o nei primi mesi di vita e possono essere considerate espressione di una relativa immaturità del tessuto miocardico, con una tendenza all'automaticità anche a livello del miocardio di lavoro.

Per quanto riguarda i feti con tachiaritmie, in tutti i casi è stata posta diagnosi di tachicardia parossistica sopraventricolare. In un solo feto si sono riscontrate anomalie cardiovascolari associate al disturbo del ritmo, in accordo con la relazione non particolarmente stretta tra tachicardia parossistica sopraventricolare e anomalie strutturali cardiache (diversamente da quanto riportato per altre forme di tachiaritmia come il *flutter* atriale [1]).

Analogamente a quanto riportato in letteratura in merito alla gestione della tachicardia parossistica sopraventricolare sostenuta [8], la maggior parte dei feti (71.4%) è stata sottoposta a terapia antiaritmica in utero effettuata somministrando i farmaci alla gestante e in tutti i casi è stata ottenuta la normalizzazione del ritmo. La terapia antiaritmica ha previsto l'utilizzo di digossina e/o flecainide, riportate in letteratura come farmaci di prima e seconda scelta per la gestione delle tachicardie sopraventricolari fetali sostenute [1, 10]. Tutte le donne trattate sono state sottoposte a un attento monitoraggio clinico e strumentale al fine di individuare eventuali segni di tossicità farmacologica, comparsi nel 60% dei casi (durante terapia con digossina o con digossina e flecainide); tuttavia non si è mai trattato di eventi avversi di tipo cardiologico e in tutti i casi si è osservata la pronta risoluzione sospendendo la digossina e modificando la posologia della flecainide. Questi dati sottolineano l'importanza della valutazione frequente cui devono essere sottoposte le gestanti trattate con farmaci antiaritmici poiché, visti gli elevati livelli plasmatici dei farmaci che devono essere raggiunti per garantire un effetto terapeutico nel feto, non è rara la comparsa di disturbi, generalmente lievi e facilmente controllabili.

In un caso si è deciso per l'anticipazione del parto in seguito alla comparsa di una recidiva a 35 settimane +4 giorni di età gestazionale, nonostante la terapia con flecainide in utero. In tutti gli altri feti il ritmo si è mantenuto sinusale, consentendo un parto a termine di gravidanza. Tuttavia dopo la nascita si è verificata una recidiva della tachicardia nel 60% dei neonati trattati in utero.

I dati della letteratura riportano percentuali di conversione a ritmo sinusale in utero tra il 23% e il 62% nei feti sottoposti a terapia transplacentare [10]. La recidiva postnatale non è infrequente in caso di tachicardia sopraventricolare, poiché spesso la terapia antiaritmica utilizzata come profilassi nel neonato deve essere adeguata alle caratteristiche della tachicardia e può essere necessario cambiare alcuni farmaci prima di ottenere il controllo del disturbo del ritmo. In particolare la *PJRT* è più difficilmente controllabile dalla terapia farmacologica [3]: in uno dei casi in cui si è verificata una recidiva postnata-

le è stata posta diagnosi di *PJRT* e il controllo dell'aritmia è stato ottenuto utilizzando l'associazione di amiodarone e propranololo. L'altra neonata con recidiva postnatale e diagnosi di tachicardia atriale ectopica è stata trattata con successo con propafenone. Nel caso in cui si sono verificati diversi episodi di tachicardia a partire dai 20 giorni di vita e fino ai 2 anni circa appare interessante il dato riguardante la comparsa di crisi epilettiche parziali all'età di 3 anni: è infatti riportato come sia la sofferenza cerebrale per l'alterato flusso sanguigno esito della tachiaritmia in utero sia l'uso di farmaci antiaritmici nel feto e nel neonato possano determinare o contribuire all'insorgenza di manifestazioni neurologiche [1, 12]. Tuttavia non è stata evidenziata una relazione precisa tra questi fattori e le alterazioni neurologiche, per cui nel singolo caso risulta difficile stabilire un nesso di causalità tra il disturbo del ritmo e/o la terapia antiaritmica e la comparsa delle manifestazioni cliniche.

In tutti i casi le recidive si sono verificate nonostante la profilassi con flecainide.

In un caso la diagnosi di tachicardia parossistica sopraventricolare sostenuta è stata posta a 35 settimane di età gestazionale, per cui si è optato per il parto mediante taglio cesareo e il trattamento postnatale. In accordo con la letteratura, vi è infatti l'indicazione ad anticipare il parto in caso di gravidanze a termine o quasi a termine complicate da tachicardia fetale sostenuta o in caso di scarsa risposta terapeutica o segni di scompenso cardiocircolatorio fetale [1].

Conclusioni

La casistica presa in esame ai fini di questo lavoro si presenta abbastanza sovrapponibile a quelle riportate nella maggior parte dei lavori sui disturbi del ritmo cardiaco fetale, con l'eccezione di un limitato numero di bradiaritmie.

I disturbi del ritmo cardiaco fetale più frequenti sono risultati le extrasistolie; non raramente sono state riscontrate ai controlli ecocardiografici effettuati fino alla fine della gravidanza, senza tuttavia inficiare la prognosi fetale. Talvolta il disturbo del ritmo si è presentato anche nel periodo postnatale, comunque con una tendenza alla risoluzione nei primi mesi di vita.

Il ricorso alla terapia antiaritmica è stato necessario esclusivamente nelle tachiaritmie, permettendo la sopravvivenza fetale e il raggiungimento di un'età gestazionale sufficientemente avanzata per evitare importanti danni da prematurità. La terapia antiaritmica somministrata alla gestante in modo tale da raggiungere il feto per via transplacentare è stata efficace nella maggior parte dei casi; quando sono comparsi effetti avversi materni, mai di tipo cardiologico, questi ultimi sono risultati reversibili attuando alcune modifiche della posologia dei farmaci utilizzati e privi di conseguenze per la donna e per il feto. Il monitoraggio materno clinico, strumentale e mediante il dosaggio plasmatico dei farmaci utilizzati è sempre strettamente raccomandato. Talvolta, nonostante la buona risposta clinica in utero, la gestione di questi disturbi del ritmo è stata difficile poiché si sono verificate recidive postnatali.

Nella nostra casistica non sono presenti casi di BAV completo da anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. Nonostante il numero limitato di feti con bradiaritmie, l'andamento di queste è stato analogo a quanto generalmente riportato, con risoluzione in utero nei casi di bradicardia sinusale e da extrasistolia atriale bloccata e prognosi severa nel caso del blocco atrioventricolare completo associato a isomerismo atriale sinistro.

Tabelle e figure

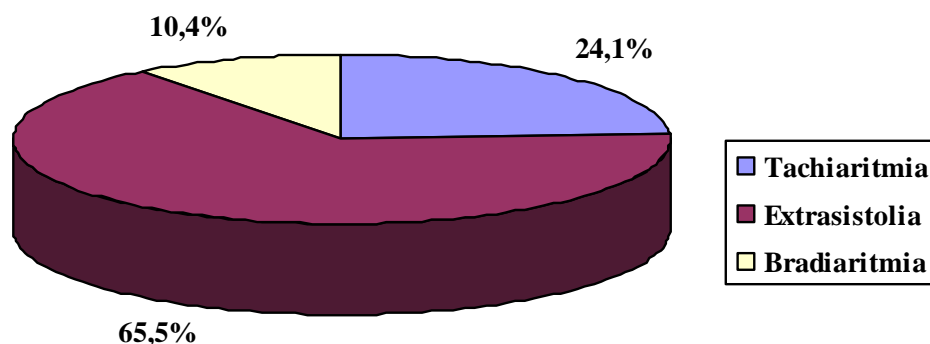


Figura 1. I disturbi del ritmo cardiaco fetale nella popolazione considerata.

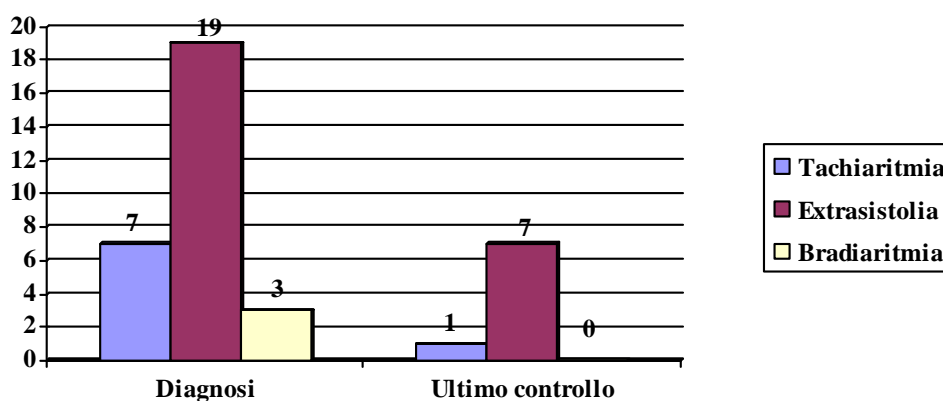


Figura 2. Evoluzione dei disturbi del ritmo cardiaco fetale durante la gravidanza.

Bibliografia

1. Saarel EV, Gomez C. Fetal Arrhythmia. In: Clinical Cardiac Electrophysiology in the Young, Springer, New York 2006.
2. Strasburger JF, Wakai RT. Fetal cardiac arrhythmia detection and *in utero* therapy. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:277-290.
3. Hahurij ND, Gittenberger-De Groot AC, Kolditz DP et al. Accessory atrioventricular myocardial connections in the developing human heart: relevance for perinatal supraventricular tachycardias. *Circulation* 2008;117:2850-2858.
4. Dubin AM, Arrhythmias in the newborn. *NeoReviews* 2000;1:146-151.
5. Sonesson SE. Diagnosing Foetal Atrioventricular Heart Block. *Scand J Immunol* 2010;72(3):205-212.
6. Friedman DM, Kim MY, Copel JA et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2009;103:1102-1106.
7. Wren C. Cardiac arrhythmias in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:182-90.
8. Jurjević RL, Podnar T, Vesel S. Diagnosis, clinical features, management, and post-natal follow-up of fetal tachycardias. *Cardiol Young* 2009;19:486-493.
9. Lin MT, Hsieh FJ, Shyu MK et al. Postnatal outcome of fetal bradycardia without significant cardiac abnormalities. *Am Heart J* 2004;147(3):540-544.
10. Cuneo BF. Outcome of fetal cardiac defects. *Current Opin Pediatr* 2006;18:490-496.
11. Strasburger JF, Cheulkar B, Wichman HJ. Perinatal arrhythmias: diagnosis and management. *Clin Perinatol* 2007;34:627-652.
12. Lopriore E, Aziz MI, Nagel HT et al. Long-term neurodevelopmental outcome after fetal arrhythmia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(1):46.e1-5.