

L'INVERSIONE DELL'ONDA T NELL'ELETTROCARDIOGRAMMA: QUANDO PREOCCUPARSI E QUANDO NON

F. Stazi

U.O.C. Cardiologia 2
Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma.

Abstract

Il riscontro di onde T negative (TWI) all'elettrocardiogramma in soggetti giovani e apparentemente sani rappresenta spesso una difficile sfida diagnostica per il cardiologo clinico potendosi trattare di forma giovanile, adattamento all'attività fisica negli atleti o fase iniziale di una patologia quale la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro o la cardiomiopatia ipertrofica. La diagnosi differenziale è quindi di estrema importanza anche in relazione al rilascio o meno dell'idoneità sportiva. Data l'importanza dell'argomento, numerosi studi sono stati condotti, non tutti concordanti tra loro. La Società Europea di Cardiologia suggerisce ulteriore investigazione se la presenza di TWI va oltre V1, mentre i Criteri di Seattle la consigliano solo se la TWI è oltre V2. Quello che si può affermare dall'analisi della letteratura disponibile è che la presenza di TWI in anteriore sembra benigna negli adolescenti prepuberi e negli atleti neri. Nei soggetti bianchi con pubertà completata la presenza di TWI oltre V2 è di dubbio significato ma comunque sufficientemente rara da giustificare uno studio diagnostico approfondito. La presenza di una TWI nelle derivazioni inferolaterali, invece, merita sempre esami di livello superiore.

L'inversione delle onde T (TWI) è un aspetto normale dell'elettrocardiogramma nei bambini. Onde T negative nelle precordiali destre appaiono dopo 48 ore dalla nascita e persistono durante l'infanzia. Nella prima decade di vita le modificazioni di predominanza elettrica tra il ventricolo destro e quello sinistro si traducono in una graduale inversione della polarità delle onde T cominciando dalle precordiali sinistre e poi estendendosi a quelle destre col progredire della crescita, fino alla comparsa, dopo la pubertà, del pattern dell'a-

dulto, in cui la negatività dell'onda T è confinata alla sola V1. Un'inversione dell'onda T in V1, V2 e V3 può occasionalmente essere osservata in adolescenti in età postpuberale come persistenza del quadro ecografico infantile. Questo aspetto, chiamato "persistenza del pattern giovanile di ripolarizzazione" era tradizionalmente considerato non specifico e non associato ad un aumentato rischio cardiovascolare.

Il riscontro di onde T negative all'elettrocardiogramma di soggetti giovani e apparentemente sani rappresenta però spesso una difficile sfida diagnostica per il cardiologo clinico: forma giovanile, adattamento all'attività fisica negli atleti o fase iniziale di una patologia quale la Cardiomiopatia Aritmogena del Ventricolo Destro (ARVC) o la CardioMiopatia Ipertrofica (HCM)? Da un lato la presenza di onde T negative è infatti un riconosciuto segno iniziale di alcune cardiomiopatie, prime tra tutte ARVC e HCM, tanto che i nuovi criteri diagnostici dell'ARVC considerano un segno diagnostico maggiore la presenza di inversione delle onde T in derivazioni oltre la V2, dato il numero cospicuo (48-85%)¹ di soggetti con ARVC che presenta tali anomalie dell'onda T. Dall'altro lato, però, la maggior parte dei soggetti con onde T negative non risulta poi affetto da cardiopatia. La diagnosi differenziale è quindi di estrema importanza soprattutto in relazione al rilascio o meno dell'idoneità sportiva. ARVC e HCM sono infatti tra le principali cause di morte improvvisa (SD) dello sportivo e lo sport, soprattutto le attività di endurance, è causa nota di progressione di tali patologie. D'altro canto, precludere l'attività sportiva a soggetti in realtà sani implica conseguenze non trascurabili e la soluzione non può essere, per motivi logistici, organizzativi e di costi, il ricorso indiscriminato a ulteriori accertamenti diagnostici (ecocardiogramma, holter, test ergometrico, risonanza magnetica) in tutti i soggetti con riscontro di onde T negative.

Data l'importanza dell'argomento, numerosi studi sono stati condotti sull'argomento, non tutti concordanti tra loro.

I dati della letteratura

I primi dati disponibili sull'argomento sono quelli pubblicati da Pelliccia nel 2008², in epoca pre-Risonanza Magnetica (RM) cardiaca, e hanno sollevato dubbi sulla benignità della TWI. In riferimento a un database di 12.550 atleti sono stati evidenziati 81 casi di soggetti con onde T diffusamente negative e senza evidenti segni di cardiopatia che sono stati poi seguiti per una media di 9 anni. Nel corso del follow-up una diagnosi di cardiomiopatia patologica è stata formulata in 5 (6%) degli 81 atleti. Due di questi hanno avuto significativi eventi cardiaci (una morte in ARVC non clinicamente diagnosticata ed un arresto cardiaco abortito). Il fatto che non fosse stata eseguita in nessuno dei soggetti una RM non permetteva di escludere definitivamente la presenza di patologia.

Papadakis³ ha esaminato 904 atleti neri e 1.819 atleti bianchi di età compresa tra 14 e 35 anni impegnati in vari tipi di sport ed ha evidenziato la sostanziale benignità della TWI in anteriore. Nelle persone di colore era frequente una TWI, arrivando ad essere presente nel 25% dei soggetti. Controlli in atleti di colore di simile età avevano una prevalenza di TWI del 10% prin-

cialmente a sede anteriore, ad indicare che una TWI in V1-4 negli atleti di colore può rappresentare in realtà una variazione etnica accentuata dall'esercizio. In nessuno dei casi di atleti neri con TWI da V1 a V4, anche dopo esecuzione di ecocardiogramma, risonanza magnetica, holter e test da sforzo, emergeva una diagnosi di ARVC o HCM e nessun evento avverso si è verificato nel corso di un follow-up di quasi 7 anni. Tre soggetti hanno invece rivelato un HCM ma tutti e tre presentavano TWI nelle derivazioni laterali.

Nel 2012⁴ Migliore ha presentato i dati relativi a 2.765 bambini sottoposti a screening in previsione dell'attività sportiva, senza storia familiare di cardiomiopatia o di eventi cardiaci precoci (< 55 anni). Il 70% era di sesso maschile e l'età media era 13.9 ± 2.2 anni. 158 bambini (5.7% del totale) presentavano TWI di almeno 1 mm in almeno 2 derivazioni contigue. In 131 (4.7%) la TWI era in V1-3, in 24 (0.9%) in DII-aVF e in 3 (0.1%) in V4-6, DI-aVL. Nelle precordiali destre la prevalenza della TWI diminuiva significativamente con l'aumentare dell'età (8.4% con età < 14 anni e 1.7% dopo i 14 anni) ed era significativamente maggiore nei bambini con sviluppo puberale incompleto rispetto a quelli con sviluppo completato (9.5 vs 1.6%) e nei soggetti con Body Mass Index (BMI) <10° percentile. Non vi era invece rapporto tra TWI inferolaterale ed età, BMI e sviluppo puberale. Dei 158 bambini con TWI, 4 (2.5%), tutti con pubertà completata, ricevettero una diagnosi di cardiomiopatia: 3 casi di ARVC (1 certa e 2 borderline) in soggetti con TWI nelle precordiali destre e 1 caso di HCM in un soggetto con TWI nelle derivazioni laterali. I dati mostravano quindi che la presenza di TWI era relativamente frequente e sostanzialmente benigna prima del completamento della pubertà, mentre diveniva più rara ma più sospetta dopo tale evento. Gli Autori suggerivano quindi di eseguire un ecocardiogramma in tutti i soggetti con persistenza post-puberale di TWI in almeno due derivazioni contigue per escludere la presenza di cardiomiopatia.

Aro⁵ ha invece analizzato una casistica di 10.899 soggetti (52% uomini, età media 44 ± 8.5 anni) seguiti per 30 ± 11 anni. 54 di questi (0.5%) presentavano TWI in V1-3. 9 soggetti (17%) presentavano anche un soprasslivellamento del punto J di almeno 1 mm prima delle onde T negative e in 32 la negatività dell'onda T era presente anche in V4 od oltre. Per 52 dei 54 soggetti era disponibile un secondo ECG eseguito a una distanza mediana di 6 anni e in 41 di essi le anomalie delle onde T erano ancora presenti. 76 persone presentavano invece TWI in derivazioni differenti da V1-3. Questi ultimi rispetto al resto della casistica studiata risultavano più anziani, con pressione più elevata ed avevano maggiore probabilità di essere in terapia farmacologica o di avere una sospetta malattia cardiovascolare quale ipertensione, valvulopatia o scompenso. Durante i 30 anni di follow-up, la presenza di TWI da V1 a V3 non risultava collegata ad un incrementato rischio di morte, a differenza di quanto capitava in caso di TWI in derivazioni differenti da V1-3, che si associava ad un'aumentata probabilità di morte totale (RR 1.65), morte cardiaca (RR 2.65) e morte improvvisa (RR 3.16).

In una casistica di aviatori coreani (età media 39 ± 8 anni) pubblicata da Kim⁶, la prevalenza di TWI in derivazioni differenti da V1 e V2 era rara, 23 casi su 3.929 soggetti (0.6%). Tra questi venivano diagnosticati 4 casi di HCM. Un'ampiezza <2 mm delle onde T negative e la sede non laterale si associavano a maggiore probabilità di assenza di cardiomiopatia.

Schnell⁷ ha invece studiato 6.372 atleti agonisti, trovando 155 casi (2.4%) di TWI di almeno 2 mm in almeno 2 derivazioni (età mediana 27 anni). La prevalenza maschile di TWI era 2% nei bianchi, 4.8% nei neri e 1.9% negli asiatici, quella femminile 0.5% nei bianchi e 1.6% nei neri. La sede delle TWI era inferolaterale nell'83.9% dei casi, precordiale nell'8.4%, localizzata da V1 a V4 nel 6.5%. Utilizzando l'ecocardiografia sia trans-toracica che trans-esofagea e la risonanza magnetica, una HCM venne diagnosticata in 56 soggetti (36.1%) con TWI e una ARVC in 4 (2.6%). Da segnalare che la positivizzazione delle onde T durante sforzo avveniva in ugual misura nei soggetti con e senza cardiomiopatia, dimostrandosi quindi strumento diagnostico di scarsa utilità. Gli Autori concludevano che la presenza di TWI si associa ad una non trascurabile presenza di cardiomiopatie e che quindi deve essere indagata approfonditamente, anche con risonanza magnetica, e seguita con un regolare follow-up.

Nella casistica di 1.755 atleti universitari statunitensi, presentata invece da Jacob nel 2015⁸, la prevalenza di TWI era 1.3%, questa volta senza differenza tra bianchi e neri e senza alcuna associazione con anomalie ecocardiografiche.

Nel 2016 Calore⁹ ha pubblicato un interessante lavoro che ha confrontato il pattern elettrocardiografico di TWI in anteriore di 80 atleti sani, 95 pazienti con HCM e 58 pazienti con ARVC. Il risultato significativo dello studio è stato che dopo aggiustamento per età, sesso ed etnia l'elevazione del punto J < 1 mm nelle derivazioni con TWI e l'estensione della alterazioni oltre V4 erano predittori indipendenti di ARVC e HCM. Al contrario, la combinazione di un'elevazione del punto J ≥ 1 mm e la non estensione della alterazioni oltre V4 escludevano la presenza di cardiomiopatia con una sensibilità del 100% ed una specificità del 55%.

Infine, sono stati recentemente pubblicati i dati di Malhotra¹⁰ relativi a 14.646 adulti bianchi (67.8% maschi) con età compresa tra 16 e 35 anni (media 21.7). 2.958 soggetti (20.2%) erano atleti impegnati per almeno 8 ore a settimana e 11.688 (79.8%) erano non atleti che praticavano attività fisica per non più di due ore a settimana. I soggetti con storia cardiologica personale o familiare o con sintomi suggestivi per cardiopatia erano esclusi dallo studio. 338 soggetti (2.3%) presentavano TWI. Le anomalie dell'onda T erano significativamente più frequenti nelle femmine (203, 4.3% vs 135, 1.4%) e negli atleti (103, 3.5% vs 235, 2%). La prevalenza di TWI nel range d'età 16-21 anni era simile a quella di chi aveva più di 21 anni. In 260 individui (1.8% del totale e 77% di tutti i casi di alterazione dell'onda T) la TWI era solo in V1-2. 78 persone avevano invece TWI oltre V2. Nessuno dei soggetti con TWI aveva un punto J depresso. Nessuno dei soggetti con TWI presentava segni certi di cardiomiopatia all'ecocardiogramma o alla risonanza magnetica; 26 soggetti rientravano comunque nella zona grigia di differenziazione tra adattamento fisiologico e patologia. Predittori della presenza di TWI risultavano essere il sesso femminile e lo status di atleta. Nessuno dei soggetti con TWI ha presentato un evento avverso durante i quasi 2 anni di follow-up. Lo studio dimostra che una TWI oltre V1 è presente in una minoranza (2.3%) dei casi e che tale percentuale si riduce a 0.5 se si considerano le derivazioni oltre V2. La TWI era più comune negli atleti e nelle donne, il perché di quest'ultimo dato non è chiaro e dipende forse da variazioni di innervazione simpatica e da

differenze anatomiche della parete toracica dovute alla presenza del seno. Nello studio nessuno presentava una depressione del punto J prima delle onde T negative supportando i dati di Calore precedentemente riferiti, in cui la presenza di un soprasslivellamento del punto J prima della T negativa sembra escludere la presenza di patologia.

Conclusioni

Come già segnalato nell'introduzione, il riscontro di onde T negative all'elettrocardiogramma di soggetti giovani e apparentemente sani rappresenta spesso una difficile sfida diagnostica per il cardiologo. In tale evenienza il clinico deve porsi due domande: quale è la possibile cardiopatia sottostante e quale è il possibile rischio di morte improvvisa. La Società Europea di Cardiologia suggerisce ulteriore investigazione se la presenza di TWI va oltre V1¹¹ mentre i criteri di Seattle la consigliano solo se la TWI è oltre V2¹². Un aspetto da sottolineare è come la presenza di TWI oltre V2 nei probandi con ARVC sia comune e considerata un criterio diagnostico maggiore, mentre negli studi disponibili in letteratura la presenza della patologia nei soggetti con TWI in V2-3 è sostanzialmente rara. Questa differenza sottolinea che i dati derivati dai probandi con ARVC mancano verosimilmente di specificità nelle popolazioni a basso rischio di malattia.

Quello che si può affermare dall'analisi della letteratura disponibile è che la presenza di TWI in anteriore sembra benigna negli adolescenti prepuberi e negli atleti neri. Nei soggetti bianchi con pubertà completata la presenza di TWI oltre V2 è di dubbio significato ma comunque sufficientemente rara, circa 1 caso su 200 atleti adulti bianchi, da poter giustificare uno studio diagnostico approfondito, in tal modo in ossequio ai consigli di Seattle di indagare solo i casi di TWI oltre V2. La presenza di una TWI nelle derivazioni inferolaterali, invece, in soggetti giovani merita sempre ulteriore investigazione per escludere cardiomiopatie. Una TWI in queste derivazioni, infatti, può essere benigna ma può anche essere il primo segno di una patologia a manifestazione successiva.

Sono poi sempre da ricercare con attenzione altri segni elettrocardiografici che aumentano sensibilmente la probabilità di cardiomiopatie, quali la presenza di onda epsilon, un'attivazione terminale prolungata del QRS (>55 msec) e, come osservato recentemente, una depressione del punto J prima delle onde T negative. L'attenta analisi dell'elettrocardiogramma deve poi essere affiancata da un'anamnesi accurata: una storia cardiologica precedente, la presenza di sintomi, una storia familiare di cardiomiopatie o di morte improvvisa mutano radicalmente il contesto clinico e il possibile significato delle anomalie elettrocardiografiche. È anche opportuno escludere possibili cause alternative di TWI, che nei giovani possono comprendere l'uso di sostanze (cocaina, anfetamine), disturbi elettrolitici (ipokaliemia) o la sindrome del QT lungo (soprattutto di tipo 2).

Dinanzi ad un soggetto giovane asintomatico con TWI, l'approccio corretto dovrebbe sempre prevedere l'esecuzione dell'esame fisico e l'anamnesi dei sintomi personali e della storia familiare. Nei soggetti con pubertà completata e TWI anteriori oltre V2 e in tutti i casi di anomalie inferolaterali può essere ragionevole un'ulteriore investigazione con ecocardiografia ed eventual-

mente risonanza magnetica. La positivizzazione delle onde T durante sforzo avviene in ugual misura nei soggetti con e senza cardiomiopatia ed è quindi strumento diagnostico di scarsa utilità. Le anomalie elettrocardiografiche possono essere la prima fase di manifestazione di patologia che si evidenzia poi clinicamente a distanza di tempo e questo è il motivo per cui il soggetto deve comunque essere ricontrollato periodicamente. Ovviamente, la valutazione del paziente cambia immediatamente in caso di comparsa di sintomi.

In caso di atleti, un possibile schema di comportamento, non da tutti condiviso, potrebbe essere il seguente:

- atleta asintomatico, TWI ed evidenza con altri esami di cardiopatia: interruzione dello sport agonistico, eventuale test genetico anche a beneficio dei familiari;
- atleta asintomatico, TWI senza evidenza con altri esami di cardiopatia e senza storia familiare: non limitazioni all'attività sportiva, eventuale test genetico, attenzione alla comparsa di sintomi, controlli annuali, eventuale elettrocardiogramma ed ecocardiogramma dei parenti di primo grado;
- atleta asintomatico, TWI, risultati di altri esami dubbi per la presenza di cardiopatia e senza storia familiare: non limitazioni all'attività sportiva, eventuale test genetico, attenzione alla comparsa di sintomi, controlli annuali, eventuale elettrocardiogramma ed ecocardiogramma dei parenti di primo grado;
- atleta asintomatico, TWI, risultati di altri esami dubbi per la presenza di cardiopatia ma con storia familiare: idoneità all'attività agonistica solo per sport di intensità lieve-moderata, eventuale test genetico, attenzione alla comparsa di sintomi, controlli annuali, eventuale elettrocardiogramma ed ecocardiogramma dei parenti di primo grado.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jain R, Dalal D, Daly A et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 2009; 120:477-487
- 2) Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM et al. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. *N Engl J Med* 2008; 358:152-161
- 3) Papadakis M, Carre F, Kervio G et al. The prevalence, distribution and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro Caribbean origin. *Eur Heart J* 2011; 32:2304313
- 4) Migliore F, Zorzi A, Michieli P et al. Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening. *Circulation* 2012; 125:529-538
- 5) Aro AL, Anttonen O, Tikkanen JY et al. Prevalence and prognostic significance of T-wave inversions in right precordial leads of a 12-lead electrocardiogram in the middle-aged subjects. *Circulation* 2012; 125:2572-77
- 6) Kim SS, Choi WH, Kim SH et al. Clinical implications of T-wave inversion in an asymptomatic population undergoing annual medical screening (from the Korean Air Force Electrocardiogram Screening). *Am J Cardiol* 2014; 113:1561-66
- 7) Schnell F, Riding N, O'Hanlon R et al. Recognition and significance of pathological T-wave inversions in athletes. *Circulation* 2015; 131:165-173
- 8) Jacob D, Main ML, Gupta S et al. Prevalence and significance of isolated T wave inversion in 1755 consecutive American collegiate athletes. *J Electrocardiol* 2015; 48:407-414

- 9) *Calore C, Zorzi A, Sheikh N et al.* Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016; 37:2515-27
- 10) *Malhotra A, Dhutia H, Gati S et al.* Anterior T-wave inversion in young white athletes and nonathletes. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1-9
- 11) *Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H et al.* Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010; 31:243-259
- 12) *Drezner J, Ackerman MJ, Anderson J et al.* Electrocardiographic interpretation in athletes: "the Seattle criteria". *Br J Sports Med* 2013; 47:122-124