

Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)
Official Journal of the Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases



PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PREMI SIMRI 2018



Periodico di aggiornamento medico
volume 18 | numero 72 | dicembre 2018
www.simri.it



GIANNINI
EDITORE

Studio ecocardiografico in adolescenti affetti da fibrosi cistica: ipotesi di cardiopatia fibrosi cistica-correlata

Alessandra Favoriti¹, Caterina Lambiase², Valeria Tromba², Paolo Versacci², Carolina Putotto², Chiara Lodoli¹, Giuseppe Cimmino³, Luigi Graziano³, Tamara Perelli³, Giancarlo Tancredi¹.

1. *Dipartimento di Pediatria - Servizio di Medicina dello Sport della U.O.C. di Cardiologia Pediatrica e Malattie Respiratorie "Sapienza" Università di Roma.*

2. *U.O.C. di Cardiologia Pediatrica e Malattie Respiratorie "Sapienza" Università di Roma.*

3. *Centro Regionale di Fibrosi Cistica della Regione Lazio, Policlinico Umberto I di Roma.*

Corrispondenza: Favoriti Alessandra, alessandrafavoriti@ymail.com.

INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC) è la più frequente malattia genetica ereditaria nella razza caucasica, con un'incidenza di 1:2500 nati vivi. È una patologia trasmessa per via autosomica recessiva, causata dalla mutazione di un singolo gene (CFTR), situato sul braccio corto del cromosoma 7. Gli organi principalmente colpiti sono i polmoni, il pancreas, il fegato, l'intestino, la cute, la milza, le ossa e l'apparato riproduttore, sia femminile sia maschile. La patologia cardiaca, invece, è sempre stata considerata secondaria al progressivo danneggiamento polmonare, con adattamenti morfo-funzionali a carico principalmente delle sezioni destre. La più nota e frequente conseguenza è il cuore polmonare, che arriva ad interessare fino al 70% dei pazienti con FC (1). Recenti studi hanno tuttavia evidenziato la presenza di alterazioni miocardiche nel ventricolo destro già in età pediatrica, che non sembrerebbero dunque correlate ad un danno polmonare avanzato (2).

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il nostro studio caso-controllo aveva come obiettivo la valutazione della struttura e della funzionalità cardiaca per evidenziare la presenza di una cardiopatia FC-correlata indipendente dal livello di compromissione polmonare.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato effettuato presso il servizio di Medicina dello Sport dell'U.O.C. di Cardiologia Pediatrica e Malattie Respiratorie, in collaborazione con il Centro Regionale di Fibrosi Cistica della Regione Lazio del Policlinico Umberto I di Roma. Lo studio è stato eseguito su 23 pazienti con FC di età media 14 ± 2.8 anni afferenti al nostro servizio di Medicina dello Sport per effettuare una valutazione funzionale al fine di ottenere il rilascio della certificazione di idoneità sportiva agonistica e non.

Nella prima fase i dati sono stati confrontati con un gruppo di controllo, Gruppo C1 (GrC1), costituito di 12 soggetti sani di età media 15.0 ± 2.0 anni che avevano eseguito il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) su tappeto rotante secondo il protocollo Bruce. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a una visita medica preliminare comprendente un'accurata anamnesi ed un esame obiettivo completo. Successivamente i pazienti con FC sono stati sottoposti a uno studio ecocardiografico transtoracico completo. I dati ottenuti sono stati confrontati con un secondo Gruppo di Controllo, Gruppo C2 (GrC2), costituito di 14 soggetti sani di età media 12.31 ± 3.23 anni. I dati sono stati ottenuti utilizzando il software EchoPAC di GE Healthcare. Per ciascun paziente sono stati calcolati la *Torsion* e lo *Strain Rate*, utilizzati poi come parametro di funzionalità ventricolare. Come parametro analitico per i valori di *Strain* è stato utilizzato il *G peak LS (Longitudinal Strain Global Peak)* medio (AVG) e preso singolarmente per ciascuna proiezione (apice, 4 camere e 2 camere). Per verificare l'effettiva indipendenza della riduzione della funzionalità ventricolare dalla primaria disfunzione polmonare, sono stati analizzati gli stessi parametri ecocardiografici esclusivamente all'interno del gruppo di pazienti

affetti da FC, confrontando il gruppo che presentavano una ostruzione bronchiale (FEV1 < 80 % del predetto) (GrFC-O) con il gruppo con un valore di FEV1 nei limiti della norma (> 80 % del predetto) (GrFC-N).

RISULTATI

Il 61% della nostra coorte di soggetti con FC presenta la mutazione DeltaF508. Per quanto riguarda i parametri antropometrici, sia il peso sia l'altezza sono risultati significativamente inferiori nei pazienti FC rispetto ai controlli (50.3 ± 8.9 versus 63.4 ± 16.7 Kg, $p < 0.0005$; 159 ± 9.7 versus 168.4 ± 13.2 cm, $p < 0.02$), così come il BMI (19.6 ± 2.5 versus 21.8 ± 3.68 , $p < 0.02$). La SpO2 % di tutti i partecipanti allo studio è risultata nei limiti della norma (range, 96-99%). I pazienti con FC hanno espresso un valore di FEV1 significativamente inferiori rispetto al GrC1, pur rimanendo nel range di normalità (88.4 ± 18.8 versus 102.4 ± 12.9 , $p < 0.02$). Otto pazienti presentavano un valore di FEV1 < 80% del predetto, evidenziando un deficit ventilatorio ostruttivo di grado moderato. Per quanto riguarda il CPET, i pazienti FC hanno mostrato una tolleranza all'esercizio pari a quella dei controlli [*Exercise Time* (ET), 12.8 ± 2.00 versus 14.1 ± 2.2 minuti, $p < n.s.$]. Il VO2 misurato al picco a parità di ET è risultato simile nei due gruppi (VO2 peak, 49.3 ± 10.9 versus 48.3 ± 6.8 ml/min/kg, $p < 0.05$), ma associato ad un alterato *pattern* ventilatorio nel gruppo dei pazienti con FC. Con lo studio ecocardiografico transtoracico sono state valutate la struttura e la funzionalità cardiaca, normalizzando i parametri per il BSA (*Body Surface Area*) in m² nei gruppi FC e GrC2. In nessuno dei partecipanti è stata riscontrata una pressione arteriosa polmonare alterata. È stata invece osservata una riduzione significativa dei parametri presenti in tabella 1 nel gruppo FC rispetto ai controlli.

Tab.1: Parametri ecocardiografici con differenza significativa tra i due gruppi analizzati. I valori sono espressi come media \pm deviazione standard. I: indicizzato per BSA; LV: ventricolo sinistro; LVIDs: dimensione del ventricolo sinistro in telesistole; EF: frazione di eiezione; Fs: percentuale di accorciamento; IVRT: tempo di rilasciamento isovolumico.

PARAMETRI ESAMINATI	GR FC (N=23)	GR C2 (N=14)	p <
BSA m2	1.5 \pm 0.5	1.3 \pm 0.2	0.05
ALVIDd I mm	29.8 \pm 3.1	36.7 \pm 4.9	0.0001
LVIDs I mm	20.2 \pm 2.6	23.9 \pm 3.6	0.003
LVPWs I mm	8.2 \pm 1.02	9.2 \pm 1.4	0.04
EF (teich) %	60.6 \pm 5.9	64.9 \pm 3.6	0.03
Fs %	32.4 \pm 4.2	37.7 \pm 9.0	0.03
LVs Mass I g	89.03 \pm 16.2	72.2 \pm 16.9	0.01
L Et cm/s	14.2 \pm 2.5	17.0 \pm 2.6	0,006
IVRT ms	43.5 \pm 4.8	49.7 \pm 8.9	0.02
L Am cm/s	5.9 \pm 1.6	7.3 \pm 2.0	0.03

Per quanto riguarda lo studio della funzionalità ventricolare sinistra (tabella 2), mediante software Echo-Pac (figura 1) sono stati calcolati per ogni soggetto la *Torsion* e lo *Strain Rate*. L'analisi comparativa dei valori di torsione non ha dimostrato variazioni significative tra i due gruppi. In quattro parametri analitici utilizzati per i valori di *Strain*, il gruppo FC ha mostrato, indipendentemente dall'analisi comparativa, valori significativamente ridotti rispetto alla media per l'età calcolata su una popolazione sana e riportata in letteratura(4). Il confronto tra le due popolazioni in esame ha mostrato una significativa riduzione del G peak LS nel gruppo FC rispetto al gruppo di controllo. I valori sono stati indicizzati per età e BSA. Non sono state osservate differenze confrontando i due sottogruppi GrFC-O e GrFC-N dimostrando la mancanza di legame tra alterazione cardiaca e patologia polmonare .

Tab. 2: Parametri ecocardiografici ottenuti con software EchoPAC di GE Healthcare: Torsion e Global longitudinal strain a 4 camere (A4C), a 2 camere (A2C), all'apice (aplast) e medio (AVG). I valori sono espressi come media \pm deviazione standard.

PARAMETRI ESAMINATI	GR FC (N=20)	GR C2 (N=14)	p<
Torsion (msec)	352.90 \pm 25.61	360.79 \pm 28.08	n.s.
G peak LS (aplast) %	-18.58 \pm 3.43	-21.86 \pm 2.95	0.007
G peak LS (A4C) %	-17.21 \pm 2.57	-20.64 \pm 1.98	0.000
G peak LS (A2C) %	-19.05 \pm 2.52	-21.93 \pm 6.58	0.09
G peak LS (AVG) %	-18.21 \pm 2.41	-21.93 \pm 2.40	0.000

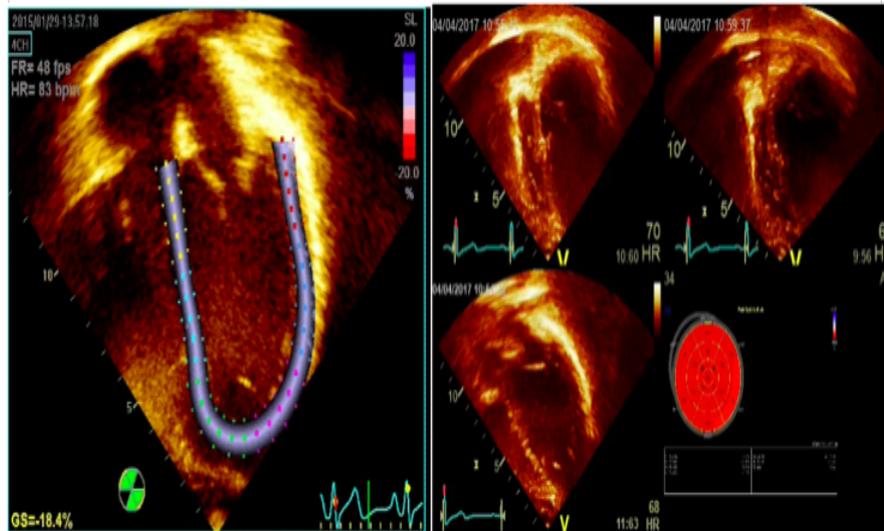


Fig. 1: Misura dello strain longitudinale in 4 camere, 2 camere e all'apice nei 17 segmenti in cui viene suddiviso il ventricolo sinistro, con rappresentazione topografica (bull's eye) in basso a destra.

Per una completa indagine della funzionalità cardiaca, abbiamo eseguito inoltre la valutazione non invasiva della diastole per evidenziarne eventuali alterazioni. Per valutarla abbiamo utilizzato lo studio del flusso transmitralico ed il doppler tissutale. Tutti i nostri pazienti hanno mostrato un rapporto E/A > 1 (rapporto fra il tempo di riempimento protodiastolico e quello atriale), che rientra nei limiti della norma (3). Altro parametro preso in esame è il tempo di rilasciamento isovolumico (IVRT), che può essere considerato uno degli indici più sensibili per la valutazione della funzione diastolica. Negli stati di alterato rilasciamento, quando si ha una riduzione della *compliance* e un incremento delle pressioni endocavitarie ventricolari, si ha un accorciamento dell'IVRT. L'IVRT è risultato significativamente ridotto nei soggetti FC rispetto ai controlli (43.5 \pm 4.8 *versus* 49.7 \pm 8.9 ms, p < 0,02).

DISCUSSIONE

Il nostro studio ha mostrato, in accordo con la letteratura, che soggetti giovani affetti da FC, malgrado la riduzione dei parametri spirometrici rispetto ad una popolazione controllo, possono presentare un'adeguata tolleranza allo sforzo e valori normali del VO₂peak. Più in dettaglio, i soggetti del nostro studio hanno presentato una significativa riduzione dei parametri spirometrici pur rimanendo nel range di normalità. La tolleranza all'esercizio si è dimostrata simile a quella dei controlli in termini sia di ET sia di VO₂peak, malgrado i pazienti FC presentino un *pattern* ventilatorio meno efficiente sotto sforzo, caratterizzato da un ridotto *tidal volume* all'acme, associato a frequenza respiratoria superiore rispetto ai controlli. Lo studio ecocardiografico, effettuato confrontando il gruppo dei soggetti FC con un gruppo di controllo

di pari età, ha mostrato una riduzione dei diametri endocavitari del ventricolo di sinistra, misurati in sistole e in diastole, associati ad un aumentato valore della massa ventricolare. Nonostante i valori rimangano nella norma, dal confronto emerge anche una riduzione significativa di due parametri che esprimono la funzionalità ventricolare sistolica (frazione di eiezione e percentuale di accorciamento). Inoltre, l'IVRT è risultato significativamente ridotto nei soggetti FC rispetto ai controlli. Non sono state osservate differenze significative confrontando i due sottogruppi GrFC-O e GrFC-N. In considerazione di questi risultati possiamo affermare che nei giovani pazienti con FC è presente un alterato *pattern* diastolico indipendente dal grado di ostruzione bronchiale, caratterizzato da una riduzione del tempo di rilasciamento ventricolare, da ridotti diametri della cavità ventricolare sinistra e da una massa aumentata. I parametri globali di *Strain* sono risultati significativamente ridotti nel gruppo FC anche indipendentemente dal confronto con il gruppo di controllo, mettendo in evidenza una deformazione miocardica ventricolare che comporta una ridotta funzionalità e contrattilità del sventricolo sinistro, alterazioni che anche in questo caso non sono correlate con il grado di ostruzione bronchiale, a conferma della nostra ipotesi. Questi dati suggeriscono la presenza di un'alterata funzione diastolica ventricolare sinistra da imputare verosimilmente a diversi fattori legati alla patologia di base, che determinano un *remodelling* cardiaco.

Negli ultimi anni, i parametri di *Strain*, soprattutto il GLS, stanno acquisendo un ruolo importante nella stratificazione prognostica di pazienti in vari contesti clinici. Koelling, Johnson e Mannarino hanno evidenziato una disfunzione diastolica ventricolare sinistra, probabile segno di una progressiva fibrosi miocardica (2). Molto interessante è la recente pubblicazione di Sellers sul ruolo della proteina CFTR mutata a livello dei cardiomiociti (5). L'alterata funzione o la perdita completa della proteina CFTR a livello dei cardiomiociti determina in modelli murini un incremento intracellulare dei Ca^{2+} , con una maggiore attivazione della chinasi II calcio-calmodulina-dipendente e dei canali per il Cl^- calcio-dipendenti (5). L'*iperregulation* della chinasi II calcio-calmodulina-dipendente determina ipertrofia ventricolare sinistra, con degenerazione progressiva verso una cardiopatia dilatativa e, se sottoposti a sovraccarico di tipo pressorio, i topi FC sviluppano insufficienza cardiaca più velocemente rispetto ai controlli wild-type.

I limiti del presente lavoro sono dovuti alla ridotta numerosità del campione, che stiamo attualmente ampliando studiando nuovi pazienti.

CONCLUSIONI

La valutazione del soggetto affetto da FC deve essere globale e tener conto dell'integrità di tutti gli organi interessati dalla patologia. In questo ambito è di fondamentale importanza la valutazione della funzionalità cardiaca attraverso lo studio ecocardiografico transtoracico, che si è mostrato in grado di evidenziare alterazioni precoci della funzione ventricolare in soggetti clinicamente stabili.

Questi dati supportano l'ipotesi dell'esistenza di una cardiopatia FC-correlata, caratterizzata principalmente da un alterato *pattern* diastolico del ventricolo sinistro associato ad un'alterata contrattilità, già presente precocemente in soggetti giovani, indipendentemente dal grado di compromissione polmonare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Royce SW. *Cor pulmonale in infancy and early childhood; report on 34 patients, with special reference to the occurrence of pulmonary heart disease in cystic fibrosis of the pancreas.* Pediatrics 1951; 8: 255-274.
- (2) Giacchi V, Rotolo N, Amato B, et al. *Heart involvement in children and adults with cystic fibrosis: correlation with pulmonary indexes and inflammation markers.* Heart Lung Circ 2015; 24: 1002-1010.
- (3) Bright-Thomas RJ, Webb AK. *The heart in cystic fibrosis.* J R Soc Med 2002; 95: S2-10.
- (4) Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, et al. *Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis,* J Am Soc Echocardiogr. 2017;30: 59-70.
- (5) Sellers ZM, McGlocklin L, Brasch A. *Strain rate echocardiography uncovers subclinical left ventricular dysfunction in cystic fibrosis,* J Cyst Fibros. 2015 ;14: 654-660.