



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

Direttore: Chiar.mo Prof. Giorgio Perilongo

U.O.C. Cardiologia Pediatrica

Direttore: Chiar.mo Prof. Giovanni Di Salvo

TESI DI LAUREA

Myocardial work e complicanze epato-renali nei pazienti con circolazione di Fontan: uno studio prospettico a singolo centro.

Relatore: Chiar.mo Prof. Giovanni Di Salvo

Correlatore: Dott.ssa Roberta Biffanti

Laureanda: Paola Masetti Zannini

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	1
1. INTRODUZIONE	5
1.1 FISILOGIA CARDIACA	5
1.2 LE CARDIOPATIE CONGENITE	6
1.3 CUORI UNIVENTRICOLARI	15
1.4 PALLIAZIONE SECONDO FONTAN	19
1.5 COMPLICANZE DELLA PALLIAZIONE SECONDO FONTAN	27
1.6 MYOCARDIAL WORK INDEX	45
2. SCOPO DELLO STUDIO	49
3. MATERIALI E METODI	50
3.1 PAZIENTI	50
3.2 INDAGINI DI FOLLOW UP.....	50
3.3 ANALISI STATISTICA	57
4. RISULTATI	58
4.1 ANATOMIA E INTERVENTO CHIRURGICO	58
4.2 DATI CARDIOLOGICI	59
4.3 DATI EPATOLOGICI	64
4.4 DATI NEFROLOGICI.....	66
4.5 DATI DI MYOCARDIAL WORK.....	69
5. DISCUSSIONE	73
5.1 ANATOMIA E INTERVENTO CHIRURGICO	73
5.2 VALUTAZIONE CARDIOLOGICA	73
5.3 VALUTAZIONE EPATOLOGICA	75
5.4 VALUTAZIONE NEFROLOGICA.....	77
5.5 VALUTAZIONE DEL MYOCARDIAL WORK	79
5.6 LIMITI DELLO STUDIO	80
6. CONCLUSIONI	81
7. BIBLIOGRAFIA	83

ABBREVIAZIONI

AKI	Acute Kidney Injury
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanina Amino Transferasi
APRI	Ast To Platelet Ratio Index
AST	Aspartato Amino Transferasi
AV	Atrioventricular Valve
BT	Blalock Taussig
AVC	Atrioventricular Canal
CHD	Congenital Heart Defects
CKD	Chronic Kidney Disease
CT	Computer Tomography
DILV	Double Inlet Left Ventricle
DORV	Double Outlet Right Ventricle
DT	Deceleration Time
EF (FE)	Ejection Fraction (Frazione di Eiezione)
FAC	Fractional Area Change
FALD	Fontan Associated Liver Disease
FIB-4	Fibrosis 4
GFR	Glomerular Filtration Rate
GGT	Gamma-Glutamil Transferasi
GLS	Global Longitudinal Strain
HLHS	Hypoplastic Left Heart Syndrome
IRR	Renal Resistive Index
KIM-1	Kidney Injury Molecule 1
LDH	Lactate Dehydrogenase
LSPS	Liver Stiffness- Spleen Size to Platelet ratio
MA	Mitral Atresia
MAPSE	Mitralic Annular Plane Excursion
MCW	Myocardial Constructive Work
MRI	Magnetic Resonance Imaging

MW	Myocardial Work
MWE	Myocardial Work Efficiency
MWI	Myocardial Work Index
MWW	Myocardial Wasted Work
NAG	N-Acetyl-Glucosaminidase
NTproBNP	N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PA/IVS	Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum
RRI	Renal Resistive Index
TA	Tricuspid Atresia
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Excursion
TGF β	Tumor Growth Factor Beta
TE	Transient Elastography
VSD	Ventricular Septal Defect

RIASSUNTO

Background: La palliazione secondo Fontan è un intervento che viene realizzato da ormai più di 50 anni e che ha permesso a molti pazienti pediatrici affetti da cardiopatie congenite severe di raggiungere l'età adulta. Sempre più frequentemente ci si viene ad interfacciare con le conseguenze della circolazione di Fontan, come epatopatia, nefropatia ed aritmie, insieme a un deterioramento della funzione cardiaca e della capacità di esercizio. Non sono state effettuate analisi quantitative degli effetti della circolazione di Fontan sul lavoro miocardico. Recentemente, però, è stato introdotto un nuovo metodo non invasivo per il calcolo del myocardial work (MW) sulla base dell'analisi *speckle tracking* con la stima della pressione ventricolare sinistra attraverso la misurazione della pressione arteriosa non invasiva.

Scopo dello studio: L'obiettivo dello studio è identificare i parametri che rappresentano un marker precoce di danno epatico e renale e, attraverso l'analisi del myocardial work index, predire l'indebolimento del lavoro miocardico subclinico nei pazienti con circolazione di Fontan. Attraverso il follow up a lungo termine, inoltre, si valuta la prevalenza di tali alterazioni e si indaga la presenza di correlazione tra l'insorgenza delle complicanze (epatopatia, nefropatia o disfunzione cardiaca) ed il tempo trascorso dall'intervento cardiocirurgico.

Materiali e metodi: 70 pazienti sottoposti a palliazione di Fontan tra il 1982 e il 2017 presso l'Azienda Ospedaliera di Padova sono stati inclusi nello studio. In occasione di un ricovero elettivo eseguito tra giugno 2021 e giugno 2022 presso l'U.O.C. Cardiologia Pediatrica sono stati eseguiti 1) analisi clinica 2) esami di laboratorio su sangue, feci e urine 3) esami strumentali come ecografia addominale, elastografia transiente, elettrocardiogramma Holter 24-ore, ecocardiogramma transtoracico, test da sforzo cardiopolmonare ed ecografia renale 4) visite specialistiche: cardiologica, epatologica e nefrologica. I 70 pazienti sono stati confrontati con controlli sani per età, peso, altezza, pressione sanguigna e sesso. Sono state inoltre valutate la funzione sistolica ventricolare e il GLS. L'indice di lavoro miocardico globale (MWI) è stato calcolato secondo l'area delle

curve pressione-strain. A partire dal MWI, sono stati stimati il lavoro costruttivo globale (MCW), il lavoro sprecato (MWW) e l'efficienza del lavoro (MWE).

Risultati: La maggior parte dei pazienti (72%) al momento del ricovero è risultata in classe NYHA I e il test da sforzo cardiorespiratorio, indicatore della capacità funzionale, è risultato nella norma per età, sesso e patologia nel 42% dei casi. Agli esami di laboratorio, il 56% dei pazienti ha mostrato alterazioni dei valori di NTproBNP, di cui la maggior parte possedeva una morfologia cardiaca destra; il GGT è risultato alterato nel 68% dei casi, mentre la funzionalità renale (eGFR), calcolata con cistatina C, è risultata ridotta nel 26% della popolazione; la microalbuminuria, invece, è risultata patologica nel 17% dei casi. All'imaging, è stata riscontrata una insufficienza della valvola atrioventricolare di grado almeno moderato nel 9% dei casi; il Fibroscan ha mostrato valori di stiffness epatica alterati nel 25% dei casi, mentre l'indice di resistività medio si è dimostrato alterato nel 44% dei pazienti. Relativamente all'analisi del MW, MWI, MCW e MWE, sono risultati ridotti nei pazienti Fontan rispetto ai controlli sani. In particolare, coloro con ventricolo destro funzionale hanno mostrato una MWE significativamente ridotta rispetto ai pazienti con ventricolo sinistro funzionale.

Conclusioni: Dal punto di vista cardiologico, è stata dimostrata l'importanza della valutazione della valvola atrioventricolare sistemica poiché ai diversi gradi di insufficienza è associata una riduzione della VO_2 massima e del predetto. L'insufficienza della valvola AV è stata vista correlare anche con la stiffness epatica e dunque essere responsabile dello sviluppo di fibrosi epatica, a causa dell'incremento della congestione venosa che questa determina. È poi risultato rilevante lo studio della funzionalità diastolica, dato il suo ruolo nel contribuire al danno renale cronico, il quale non sembra prevedibile in base alla storia di pregressa AKI e dialisi.

Da questo studio è inoltre emerso che la fisiologia di Fontan è associata a un lavoro ventricolare svantaggioso e che la stima di MWI può essere un indicatore sensibile di compromissione del lavoro miocardico. Impostare un attento follow up multidisciplinare in questi pazienti risulta quindi di grande importanza affinché le complicanze possano essere riscontrate e trattate in maniera precoce, ai fini di ottenere un outcome migliore.

ABSTRACT

Background: The Fontan procedure is an operation that has been carried out for more than 50 years and that has allowed many pediatric patients suffering from severe congenital heart disease to reach adulthood. More and more frequently we must face the consequences of Fontan's circulation, such as liver disease, nephropathy and arrhythmias, together with a deterioration of heart function and exercise capacity. No quantitative analyses of the effects of Fontan's circulation on myocardial work were performed. Recently, however, a new non-invasive method for calculating myocardial work (MW) based on speckle tracking analysis with the estimation of left ventricular pressure and the measurement of non-invasive blood pressure has been introduced.

Aim of the study: The aim of the study is to identify the parameters that represent an early marker of liver and kidney damage and, through the analysis of the myocardial work index, to predict the weakening of subclinical myocardial work in patients with Fontan's circulation. Furthermore, through the long-term follow-up, the prevalence of these alterations is assessed and the presence of a correlation between the onset of complications (liver disease, nephropathy or cardiac dysfunction) and the time elapsed since cardiac surgery is investigated.

Methods: 70 patients who underwent a Fontan procedure between 1982 and 2017 at Padua Hospital were included in this cross-sectional study. They underwent elective hospitalization at the Pediatric Cardiology Unit between June 2021 and June 2022, during which they have been subjected to 1) clinical analysis 2) laboratory tests of blood, feces and urine; 3) instrumental examinations, such as abdominal ultrasound, transient elastography, 24-hours Holter electrocardiogram, transthoracic echocardiogram, cardiopulmonary stress test and renal ultrasound 4) specialistics evaluations in the field of cardiology, hepatology and nephrology. The patients were compared with healthy age-, weight-, height-, blood pressure- and sex- matched controls. Ventricular systolic function and global longitudinal strain (GLS) were assessed. Global myocardial work index (MWI) was calculated as the area of the LV pressure strain loops. From MWI, global Constructive Work (MCW), Wasted Work (MWW) and Work Efficiency (MWE) were estimated.

Results: Most of the patients (72%) at the time of admission were in NYHA class I and the cardiorespiratory exercise test, an indicator of functional capacity, was normal for age, sex and pathology in 42% of the cases. At laboratory tests, 56% of the patients showed changes in NTproBNP values, most of which had right-sided cardiac morphology; GGT was altered in 68% of cases, while renal function (eGFR), calculated with cystatin C, was reduced in 26% of the population; microalbuminuria, on the other hand, was pathological in 17% of cases. On imaging, at least moderate atrioventricular valve insufficiency was found in 9% of cases; Fibroscan showed altered hepatic stiffness values in 25% of cases, while the IRR proved to be altered in 44% of patients. Regarding the analysis of the MW, MWI, MCW and MWE were reduced in Fontan patients compared to healthy controls. Those with functional right ventricle showed significantly reduced MWE compared to patients with functional left ventricle.

Conclusions: Regarding cardiological monitoring, the importance of evaluating the systemic atrioventricular valve has been demonstrated since it is associated with a reduction VO_2 max at the different degrees of insufficiency. The insufficiency of the AV valve has also been seen to correlate with hepatic stiffness and therefore to be responsible for the development of hepatic fibrosis, due to the increase in venous congestion. The study of diastolic function was also relevant, given its role to chronic kidney damage, which does not seem predictable based on the history of previous AKI and dialysis.

This study also found that Fontan's physiology is associated with impaired ventricular work and that the estimation of MWI may be a sensitive indicator of impaired myocardial work. Setting up a careful multidisciplinary follow-up in these patients is therefore of great importance so that complications can be detected and treated early, to obtain a better outcome.

1. INTRODUZIONE

1.1 FISIOLOGIA CARDIACA

1.1.1 Embriologia cardiaca

Durante la vita fetale il cuore va incontro a delle modifiche necessarie per lo sviluppo dell'intero organismo, le quali sono regolate da un programma genetico ben preciso. Nonostante il cuore non sia il primo organo a comparire, esso è però il primo a raggiungere uno sviluppo funzionale avanzato (1).

Il cuore inizia infatti a svilupparsi nell'embrione tra la terza e l'ottava settimana di gestazione, quando alcune cellule mesenchimali che si trovano anteriormente al tubo neurale formano due tubi endocardici che, unendosi, danno origine al tubo cardiaco primitivo.

Il cuore, dunque, appare inizialmente come un tubo mediano localizzato nella zona cefalica dell'embrione e formato da tre porzioni principali: un'estremità cefalica (o aorta ventrale bulbare), un segmento medio ventricolare ed una estremità caudale atriale (o seno venoso). Per la fissità delle due estremità del tubo cardiaco e per il suo progressivo accrescimento, si verifica una curva verso destra (d-loop) che determina la sepimentazione del tubo stesso in due porzioni: il bulbus cordis (in alto a destra, caratterizzato da trabecole grossolane) e il ventricolo primitivo (in basso a sinistra, con trabecole fini), che rispettivamente diventeranno il ventricolo destro e il ventricolo sinistro.

La porzione craniale del bulbus cordis, inoltre, si suddividerà in due parti: il cono, la più caudale, ed il tronco. Queste ultime sviluppandosi daranno poi origine ai grandi vasi arteriosi: l'aorta e l'arteria polmonare.

La parte caudale del tubo cardiaco invece si suddividerà in due zone: il seno cavernoso e l'atrio primitivo, dai quali nasceranno l'atrio destro e l'atrio sinistro.

1.1.2 Circolazione fetale

Il cuore del feto differisce da quello del neonato per la presenza di due comunicazioni:

- il forame ovale che determina il passaggio di sangue dall'atrio destro a quello sinistro;

- il dotto arterioso che permette il passaggio di sangue dall'arteria polmonare all'aorta.

Tali shunt destro-sinistro sono dovuti dalla presenza di basse resistenze vascolari placentari e di alte resistenze vascolari polmonari. Nel feto, infatti, la placenta presenta le più basse resistenze vascolari e riceve circa il 40% della gittata cardiaca. I polmoni fetali, al contrario, sono ripieni di fluidi, i quali determinano una alta resistenza vascolare e, di conseguenza, fanno sì che i polmoni stessi ricevano una quota irrisoria di flusso sanguigno (2).

Prima della nascita, lo scambio di gas e nutrienti non avviene attraverso i polmoni, come accade per il neonato, ma con la circolazione materna attraverso la placenta. La vena ombelicale, infatti, trasporta il sangue arterioso dalla placenta al feto, penetrando all'interno del suo addome attraverso l'ombelico. A questo livello, una piccola percentuale di volume sanguigno sarà destinata alla vascolarizzazione epatica, mentre la gran parte fluirà, attraverso il dotto venoso, nella vena cava inferiore e successivamente nell'atrio destro. Dall'atrio destro il sangue poi passerà per mezzo del forame ovale nell'atrio sinistro e per mezzo del ventricolo destro nel tronco dell'arteria polmonare. A questo livello, viste le elevate resistenze dell'albero polmonare, il sangue verrà deviato per mezzo del dotto di Botallo nell'aorta discendente e da qui alla placenta materna tramite l'arteria ombelicale, mentre una modesta quantità di sangue ossigenato andrà ai visceri addominali e drencherà poi nella vena cava inferiore (1)(3).

1.2 LE CARDIOPATIE CONGENITE

1.2.1 Storia

La storia delle cardiopatie congenite è molto antica: già nel XVII secolo, infatti, erano patologie note ma poco prese in considerazione dato che, come affermò W. Osler nel 1900, erano condizioni così gravi e mortali da risultare di scarso interesse medico.

A partire però dalla metà del 1900 ebbero inizio i primi interventi cardiocirurgici mirati al trattamento di tali patologie, che vennero per la prima volta raggruppate e studiate da Maude Abbott. Robert Gross, ad esempio, fu il primo chirurgo che effettuò la legatura del dotto arterioso pervio (1938), mentre Helen Taussig si

occupò di trovare una terapia per i pazienti pediatrici affetti da tetralogia di Fallot (1944). Taussig, infatti, ideò un meccanismo di bypass dell'ostruzione presente a livello della valvola polmonare che consisteva nel mettere in diretta comunicazione l'arteria polmonare e l'arteria succlavia destra. Ad oggi tale procedura definita B.T. shunt (Blalock-Taussig shunt) è ancora usata, con però delle piccole modifiche relativamente alla natura del condotto di comunicazione tra succlavia e arteria polmonare.

Nel 1968, in Francia, Francis Fontan effettuò per la prima volta un intervento ideato in principio per trattare pazienti affetti da atresia della tricuspide, ma che in realtà poi si rivelò efficace per tutti i pazienti con difetti cardiaci tali da risultare in un cuore univentricolare. Tale procedura, infatti, consente di mettere in comunicazione diretta le vene cave con la circolazione polmonare, bypassando il cuore, e di permettere quindi all'unico ventricolo presente di svolgere la funzione di ventricolo sistemico.

Con l'introduzione poi delle macchine cuore-polmone e con lo sviluppo dell'emodinamica la storia delle cardiopatie congenite si è modificata tanto da non considerarle più solo come patologie pediatriche ma anche e soprattutto patologie dell'adulto.

1.2.2 Epidemiologia

Le cardiopatie congenite rappresentano le malformazioni fetali e neonatali più frequenti, con una incidenza di 8-10 casi per 1000 nati vivi e una prevalenza di circa 9,1 casi ogni 1000 nati vivi (4)(5). Tale dato non è però vero in assoluto, poiché esiste una grande variabilità in base all'area geografica di appartenenza. L'Asia presenta infatti il più alto tasso di cardiopatie congenite, seguita poi dall'Europa e infine dal Nord America. Tale differenza può essere dovuta sia alle diverse capacità di individuare precocemente la presenza di cardiopatie congenite, sia ai diversi fattori etnici, ambientali, genetici e socioeconomici che caratterizzano ciascuna area del globo (5).

Grazie, comunque, allo sviluppo e al miglioramento delle tecniche diagnostiche, della cardiocirurgia e della cardiologia interventistica, l'epidemiologia e la storia naturale delle cardiopatie congenite è stata radicalmente modificata,

permettendo ai pazienti pediatrici di raggiungere l'età adulta. Al giorno d'oggi, infatti, si ritiene che oltre l'85% dei bambini nati con un difetto cardiaco sopravviva fino all'età adulta e che il numero di adulti affetti da cardiopatia congenita sia superiore a quello dei pazienti pediatrici, con un rapporto di 2:1 (4).

Lo spettro delle malformazioni cardiache varia da difetti semplici ad anomalie complesse che spesso fanno parte di quadri sindromici più ampi. I difetti più comuni sono quello del setto interventricolare, che rappresenta il 30% delle cardiopatie congenite, il difetto interatriale (10%) e la persistenza del dotto arterioso (10%).

Il rischio di ricorrenza nelle coppie che hanno un figlio affetto da cardiopatia congenita è del 2-3% e sale a 3-10% se invece sono già presenti due figli affetti da un disturbo cardiaco congenito. Una madre affetta da malformazione cardiaca congenita presenta un rischio di trasmissibilità pari al 5% alla prole, percentuale che invece cala al 2% quando si tratta del padre (4).

1.2.3 Eziologia

Nell'80% dei casi la genesi dello sviluppo delle cardiopatie congenite è multifattoriale, ossia vi è una interazione tra fattori genetici predisponenti e fattori ambientali scatenanti la patologia a livello fenotipico. Tra questi ultimi vi sono la salute della madre e lo stile di vita mantenuto durante la gravidanza: la carenza di acido folico, così come il diabete gestazionale, la fenilchetonuria materna, l'infezione da parte di rubivirus, il consumo di alcol e di farmaci teratogeni (come talidomide, warfarin, ACE inibitori, retinoidi ed indometacina) correlano con un aumentato rischio di cardiopatia fetale, soprattutto se presenti durante il primo trimestre di gravidanza. In tale periodo avviene infatti la formazione del cuore. Studi recenti, inoltre, hanno dimostrato come lo sviluppo di cardiopatie congenite possa essere influenzato anche dalla salute paterna e dallo stress genitoriale (6). Nel restante 20% dei casi, invece, la causa di insorgenza di cardiopatie congenite è genetica, ambientale o data da una anomalia cromosomica (come, ad esempio, le trisomie 21, 18 e 13, la sindrome di Turner, la sindrome di Williams e la sindrome di Di George).

1.2.4 Classificazione

Le cardiopatie congenite possono essere classificate in base alla sede del difetto, secondo criteri clinici o mediante un approccio fisiopatologico che consente di comprendere le conseguenze cliniche del difetto anatomico.

Dal punto di vista fisiopatologico, infatti, le cardiopatie congenite possono essere suddivise in:

- Cardiopatie con iperafflusso polmonare
- Cardiopatie con ipoafflusso polmonare
- Cardiopatie con circolazione in parallelo
- Cardiopatie con ostruzione all'efflusso sistemico.

1.2.4.1 Le cardiopatie con iperafflusso polmonare

Le cardiopatie con iperafflusso polmonare costituiscono il gruppo di cardiopatie congenite più frequenti e sono caratterizzate dalla presenza di uno shunt sinistro-destro, con conseguente presenza di un maggior afflusso di sangue a livello polmonare. L'entità dell'iperafflusso polmonare dipende dalle dimensioni del difetto e dal comportamento delle resistenze arteriolari polmonari. Poiché inoltre lo shunt sinistro-destro presente non comporta una desaturazione del sangue arterioso periferico, tali cardiopatie vengono definite non cianotizzanti. Tra queste si ricorda il difetto del setto interatriale, il difetto interventricolare, il dotto arterioso pervio, il canale atrioventricolare e più raramente la finestra aorto-polmonare. Le cardiopatie con iperafflusso polmonare, inoltre, possono suddividersi in shunt pre-tricuspidalici (come il difetto del setto interatriale), caratterizzati dalla presenza di dilatazione delle sezioni destre dovuta al maggior afflusso di sangue che dall'atrio sinistro va in atrio destro e poi in ventricolo destro, e shunt post-tricuspidalici (come il difetto interventricolare), in cui il difetto è localizzato al di sotto della valvola tricuspide e dunque il sangue passando dal ventricolo sinistro al ventricolo destro va direttamente in arteria polmonare per poi giungere all'atrio sinistro: si avrà dunque in questi casi una dilatazione delle sezioni sinistre del cuore.

1.2.4.2 Le cardiopatie congenite con ipoafflusso polmonare

Le cardiopatie congenite con ipoafflusso polmonare, invece, sono un gruppo eterogeneo di patologie in cui si ha una riduzione del flusso ematico polmonare secondaria ad una ostruzione all'efflusso ventricolare destro, con conseguente ipossigenazione arteriosa. L'ostruzione può essere localizzata a livello della valvola polmonare, sopravvalvolare o a livello dell'emergenza del ventricolo destro. Tali cardiopatie sono ad esempio la tetralogia di Fallot, l'atresia della tricuspide, l'atresia polmonare a setto intatto e la malattia di Ebstein (1).

L'atresia della tricuspide è la seconda causa più frequente di cuore univentricolare alla nascita, dopo il cuore sinistro ipoplasico, con una incidenza di 0,06 per 1000 nati vivi, ma rappresenta la prima causa di cuore univentricolare nell'adulto (4). L'atresia della tricuspide rappresenta in realtà un insieme di difetti congeniti caratterizzati dall'assenza di connessione tra atrio e ventricolo destro per mancanza della valvola tricuspide, con un ventricolo destro ipoplasico. La sopravvivenza è garantita dalla presenza di un difetto interatriale (che determina uno shunt destro-sinistro) e di uno interventricolare. L'atresia della tricuspide inoltre viene classificata in base alla presenza o meno di trasposizione di grossi vasi e di stenosi polmonare. In presenza di una ostruzione polmonare severa il flusso polmonare viene garantito dal dotto arterioso pervio o da collaterali aorto-polmonari; la chirurgia palliativa in questi pazienti ha come obiettivo quello di garantire un adeguato flusso polmonare tramite uno shunt venoso sistemico polmonare o aorto-polmonare. In una piccola percentuale di pazienti, il dotto arterioso è sufficiente a garantire il flusso polmonare a spese di un sovraccarico di volume del ventricolo sinistro con conseguente scompenso; nei pazienti in cui invece non c'è ostruzione polmonare è presente iperafflusso polmonare con segni di scompenso cardiaco e il bendaggio precoce della arteria polmonare previene lo sviluppo di ipertensione polmonare, consentendo quindi una riparazione intracardiaca più tardiva. Nei pazienti con ipoafflusso polmonare e cianosi nelle prime 6-8 settimane di vita viene eseguito uno shunt sistemico polmonare e poi l'intervento di Glenn; nei casi in cui invece le connessioni arteriose siano discordanti e vi sia un iperafflusso polmonare, viene effettuato come primo intervento il bendaggio polmonare. L'obiettivo della palliazione è quello di

preparare i pazienti ad un successivo intervento di Fontan, ossia una anastomosi cavo polmonare, che viene eseguita a 2-5 anni.

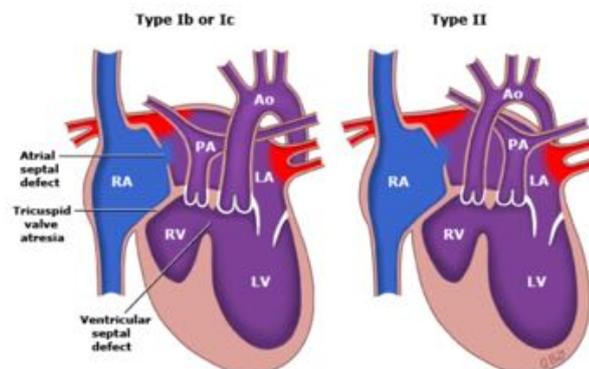


Figura 1. Immagine illustrativa che mostra le caratteristiche anatomiche e fisiologiche dell'atresia della tricuspide Ib e Ic (VSD) e IIc (trasposizione delle grandi arterie senza stenosi polmonare). L'atresia della tricuspide con grandi arterie normalmente collegate e senza VSD è classificata come Ia.(7)

L'atresia polmonare a setto intatto è una malformazione che si verifica tardivamente nella vita embrionale e i danni che procura all'interno del cuore sono conseguenza di deficit emodinamici. Solitamente il tronco e i rami polmonari sono normalmente presenti e ricevono sangue attraverso il dotto arterioso. Il ventricolo destro è frequentemente ipoplasico a volte al punto da non poter essere utilizzato per ristabilire la connessione con il tronco dell'arteria polmonare. Costante è anche la associazione con una displasia della valvola tricuspide, che molto spesso appare stenotica. In queste circostanze, il sangue durante la diastole entra nel ventricolo con molta più fatica, in mancanza dell'efflusso riesce a tornare indietro durante la sistole e, pertanto, rimane intrappolato nel ventricolo sviluppando pressioni sistoliche ipersistemiche. Tentando di lasciare la cavità ipersistemica, il sangue scava delle lacune nella parete ventricolare ed entra in contatto con il circolo coronarico, percorrendolo a ritroso. L'interferenza che si viene a creare tra il sangue non ossigenato e la circolazione coronarica determina danni ischemici della parete del ventricolo. La pressione ipersistemica che si genera, inoltre, determina delle gravi alterazioni delle coronarie, le quali diventano stenotiche e di conseguenza il loro flusso diviene dipendente dalla pressione elevata del ventricolo destro. Alla nascita il bambino è paucisintomatico, tuttavia l'ipossia si aggrava precocemente con il ridursi del flusso attraverso il dotto di Botallo. La diagnosi è ecocardiografica ed angiografica e, qualora venga riscontrata una cavità ventricolare destra discretamente sviluppata e una valvola tricuspide non

particolarmente alterata, la riconnessione chirurgica con il tronco dell'arteria polmonare ha di solito successo e assicura una buona crescita successiva della cavità ventricolare. Nel caso di grave ipoplasia ventricolare destra e severa displasia della tricuspide la soluzione è l'intervento di Fontan (1).

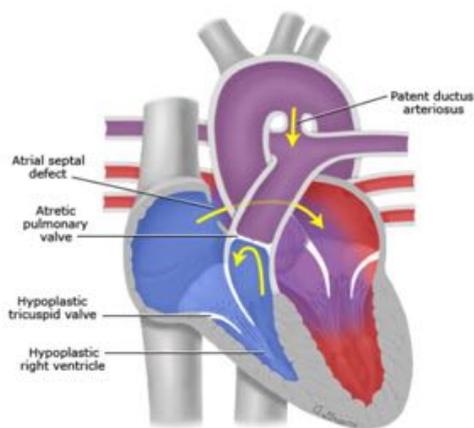


Figura 2. Atresia della polmonare.

L'anomalia di Ebstein è la malformazione congenita che più frequentemente colpisce la valvola tricuspide e generalmente si presenta più frequentemente nei bambini le cui madri hanno assunto litio o benzodiazepine in gravidanza. È una malattia rara in cui si ha una delaminazione dei lembi della valvola ed è caratterizzata da una anomala morfologia dei lembi settale e posteriore, che risultano essere aderenti alla parete del ventricolo destro, mentre il lembo anteriore è allungato e ridondante (4).

Le corde tendinee afferenti, invece, generalmente si presentano accorciate e tozze e dunque possono causare retrazione del lembo e dislocazione del tessuto mobile a livello del tratto di efflusso, causando ostruzione all'efflusso destro. Esiste comunque una grande variabilità nel grado di dislocazione dei lembi e ciò fa sì che possa esserci uno spostamento verso l'apice del loro punto di coaptazione, con conseguente insufficienza tricuspidalica di entità variabile; a volte inoltre può essere presente stenosi per fusione dei lembi stessi.

In presenza di insufficienza tricuspidalica importante e di pressioni atriali destre elevate, il paziente può presentare cianosi, dovuta allo shunt destro-sinistro che si viene a creare attraverso un difetto interatriale o un forame ovale pervio, anomalie che si associano frequentemente alla anomalia di Ebstein. Quest'ultima, inoltre, può associarsi ad altre anomalie come la trasposizione dei grossi vasi, la

stenosi polmonare, l'atresia polmonare a setto integro, la tetralogia di Fallot, il difetto interventricolare e la coartazione istmica della aorta.

A causa dell'insufficienza valvolare tricuspidalica, atrio e ventricolo destro tendono a dilatarsi, mentre il ventricolo sinistro altera la sua geometria, che diventa quindi "a banana" proprio per il sovraccarico cronico delle sezioni destre che limita il riempimento ventricolare sinistro.

All'elettrocardiogramma si possono notare tipiche onde P ampie che indicano l'ingrandimento atriale destro, associate a blocco di branca destra con complessi QRS di basso voltaggio. All'ecocardiogramma, invece, è possibile notare l'impianto anomalo del lembo settale della tricuspide che appare spostato verso l'apice del ventricolo destro. Si considera infatti diagnostico per l'anomalia di Ebstein una distanza tra l'inserzione del lembo settale della tricuspide e l'inserzione della mitrale superiore a 0.8 cm/m^2 , insieme ad un aspetto ridondante, a vela, del lembo anteriore della tricuspide (4).

Circa il 50% dei pazienti sopravvive fino ai 50 anni, con ampia variabilità in base alla severità del difetto. Le forme di cianosi e scompenso neonatale hanno una prognosi infausta, quelle invece paucisintomatiche nell'infanzia presentano ricorrenza di tachicardie parossistiche da rientro atrioventricolare con rischio di sincope e morte improvvisa. Come conseguenza della dilatazione atriale destra, inoltre, i pazienti sviluppano frequentemente fibrillazione atriale e flutter atriale. Il trattamento della anomalia di Ebstein dipende dalla severità del difetto e dalla presenza di eventuali anomalie associate. La terapia medica è rivolta principalmente al trattamento dello scompenso cardiaco e delle aritmie. L'intervento chirurgico di riparazione o sostituzione valvolare è indicato nei pazienti con insufficienza tricuspidalica importante, sintomatici nonostante la terapia medica. I pazienti con varianti morfologiche severe, invece, in cui le dimensioni del ventricolo sono troppo piccole per permettere la riparazione, può essere necessaria la riparazione cavo-polmonare bidirezionale.

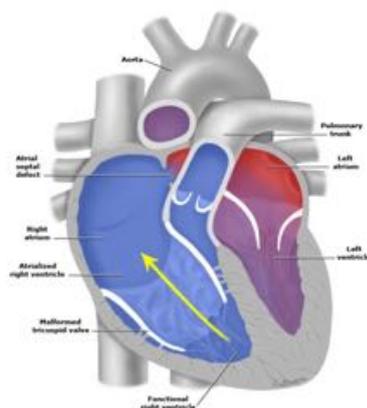


Figura 3. Immagine illustrativa della anomalia di Ebstein.

1.2.4.3 Cardiopatie con circolazione in parallelo

Sono cardiopatie in cui vi è una discordanza ventricolo-arteriosa, poiché i grandi vasi sono trasposti rispetto al setto interventricolare: l'aorta origina dal ventricolo destro, mentre l'arteria polmonare nasce dal ventricolo sinistro. Il sangue venoso proveniente dalle vene cave, in questo modo, ricircola in aorta senza essere ossigenato, mentre il sangue ossigenato ricircola nei polmoni senza raggiungere la periferia. Tali cardiopatie sono incompatibili con la vita, a meno che non siano naturalmente presenti o vengano instaurate delle comunicazioni tra le due circolazioni.

1.2.4.4 Cardiopatie con ostruzione all'efflusso sistemico

Tra le cardiopatie con ostruzione all'efflusso sistemico vi è la sindrome del cuore sinistro ipoplasico. Rappresenta circa l'1% di tutte le cardiopatie congenite ed è la causa più frequente di morte per difetto cardiaco congenito nel primo mese di vita.

All'interno di questa categoria sono comprese anomalie caratterizzate da ipoplasia del ventricolo sinistro associata ad atresia o stenosi critica delle valvole aortica o mitralica, ipoplasia dell'aorta ascendente e dell'arco aortico. In questa anomalia l'atrio sinistro è piccolo e possono anche essere presenti un difetto interatriale, un difetto interventricolare o una coartazione aortica.

Durante la vita fetale tale difetto è ben tollerato perché le resistenze vascolari periferiche sono più basse di quelle polmonari e il ventricolo destro mantiene una buona perfusione della aorta discendente attraverso il dotto arterioso. Alla nascita

però le resistenze periferiche aumentano e, con la chiusura del dotto e la riduzione delle resistenze polmonari, la gittata cardiaca si riduce drasticamente. La sopravvivenza è garantita solo dal dotto arterioso pervio e dalla presenza di un ampio difetto interatriale che permetta di decomprimere l'atrio sinistro, determinando uno shunt sinistro-destro che eviti la comparsa di edema polmonare. Se non trattato dunque il neonato muore subito dopo la nascita. Alla nascita, pertanto, si somministrano prostaglandine per mantenere la pervietà del dotto e si effettua una atrio-settostomia per garantire la comunicazione interatriale. Le opzioni chirurgiche invece sono due: l'intervento di Norwood oppure il trapianto cardiaco (4).



Figura 4. Anatomia patologica di cuore sinistro ipoplasico.

1.3 CUORI UNIVENTRICOLARI

1.3.1 Aspetti generali

Con il termine cuore univentricolare si fa riferimento ad un gruppo eterogeneo di malformazioni cardiache caratterizzate dall' assenza di uno dei due ventricoli o dalla presenza di entrambi ma con uno dei due ventricoli di dimensioni tali da rendere il cuore inadatto per una correzione biventricolare. Tutte queste malformazioni sono caratterizzate dalla presenza di atri che comunicano con un solo ventricolo, o perché una delle due valvole atrioventricolari è atresica o perché un solo ventricolo riceve entrambe le connessioni atrioventricolari.

A tale gruppo di patologie appartengono: l'atresia della tricuspide, le varianti della sindrome del cuore destro ipoplasico, le varianti del cuore sinistro ipoplasico, il ventricolo sinistro a doppia entrata, il ventricolo destro a doppia uscita, le forme

estreme di canale atrioventricolare completo sbilanciato e il ventricolo unico con morfologia indeterminata.

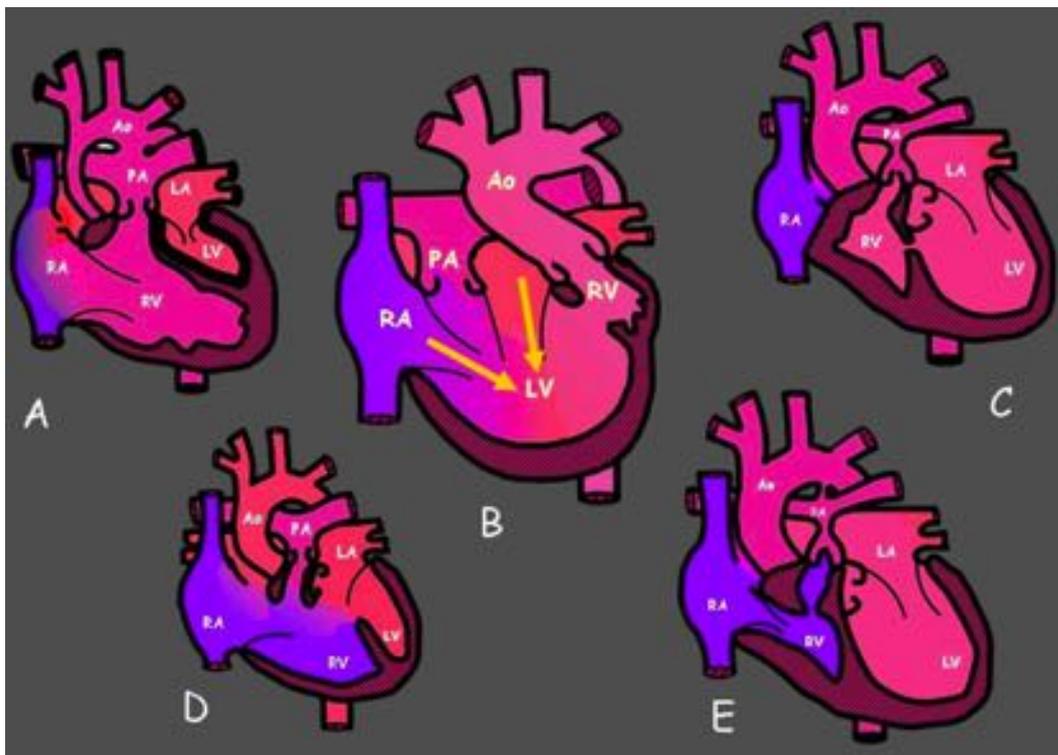


Figura 5. Immagine illustrativa di esempi di cuori funzionalmente univentricolari. A) cuore sinistro ipoplasico; B) ventricolo sinistro a doppia entrata; C) atresia della tricuspide; D) canale atrioventricolare sbilanciato; E) atresia della polmonare a setto interventricolare intatto.

Nel cuore univentricolare, la circolazione sistemica e quella polmonare sono sostenute da un'unica cavità ventricolare. Di conseguenza, all'interno della camera ventricolare, vi sono sia un rimescolamento tra sangue arterioso e venoso, sia un sovraccarico cronico di volume e pressione. Le situazioni che dunque ne risultano possono essere due:

1. assenza di ostruzioni anatomiche al flusso polmonare: ciò determina un iperafflusso polmonare che può esitare in uno scompenso cardiaco intrattabile con elevata mortalità in età infantile. Per tale ragione spesso alla nascita viene effettuato il bendaggio della polmonare, in modo da limitare la progressione della malattia.
2. ostruzione al flusso polmonare: sono molto più rare, ma permettono la sopravvivenza fino all'età adulta senza intervento chirurgico poiché evitano l'instaurarsi di ipertensione polmonare e, allo stesso tempo, non determinano una cianosi estrema, poiché comunque ai polmoni giunge un flusso sanguigno sufficiente. La maggior parte dei pazienti, in realtà,

presenta un flusso polmonare molto ridotto, per cui spesso è necessario confezionare uno shunt sistemico polmonare (c.d. di Blalock Taussig) in età infantile. Dopo i primi mesi di vita, può essere eseguita una anastomosi tra la vena cava superiore e l'arteria polmonare (anastomosi di Glenn), che permette di creare una connessione cavo-polmonare bilateralmente.

La maggior parte dei pazienti con cuore univentricolare che giunge all'età adulta solitamente è stato sottoposto ad interventi di palliazione o all'intervento di Fontan (4). I quadri clinici che ne derivano variano in base all'entità del flusso polmonare, alla presenza o meno di malattia vascolare polmonare e alla funzione ventricolare. I quadri più comuni sono:

- cuori univentricolari con ipoafflusso polmonare da stenosi polmonare, che determinano diversi gradi di cianosi;
- cuori univentricolari con iperafflusso polmonare, presenti ad esempio nelle forme con trasposizione dei grossi vasi, che presentano diversi gradi di scompenso cardiaco e rapida evoluzione a ipertensione polmonare;
- cuori univentricolari caratterizzati dall'insufficienza della valvola atrioventricolare, che determinano scompenso cardiaco congestizio;
- cuori univentricolari caratterizzati da atresia di una valvola atrioventricolare: se ad essere interessata è la valvola mitralica, il paziente presenterà una congestione venosa polmonare data l'elevata pressione atriale sinistra; se invece ad essere coinvolta è la valvola tricuspide, il paziente presenterà ostruzione al ritorno venoso sistemico con conseguente congestione venosa periferica.

In generale, i pazienti con cuore univentricolare hanno una capacità di esercizio ridotta e possono presentare blocchi atrioventricolari, aritmie sopraventricolari, morte improvvisa, ictus, endocarditi e fenomeni di tromboembolismo. La loro saturazione di ossigeno periferica varia tra il 75 e l'85% ma può raggiungere valori più elevati nei pazienti sottoposti all'intervento di Fontan.

All'esame obiettivo i pazienti con cuore univentricolare sono solitamente cianotici, presentano ippocratismo digitale e all'auscultazione il secondo tono è singolo.

Oltre all'ecocardiogramma, all'elettrocardiogramma e alla risonanza magnetica cardiaca, il cateterismo cardiaco è essenziale nello studio dei cuori univentricolari.

Attraverso quest'ultimo, infatti, è possibile valutare la pressione in arteria polmonare, le resistenze vascolari polmonari, il gradiente transpolmonare, dati indispensabili per candidare il paziente all'intervento di Fontan.

La prognosi dei pazienti con cuori univentricolari è solitamente infausta: se non operati i ventricoli sinistri unici hanno una mortalità del 70% prima dei 16 anni e del 50% a 4 anni dalla diagnosi per quanto riguarda i cuori destri (4).

Per quanto riguarda il trattamento, in generale nei pazienti con iperafflusso polmonare viene effettuato precocemente il bendaggio dell'arteria polmonare; in presenza di cianosi con ostruzione al flusso polmonare ed in assenza di resistenze vascolari polmonari elevate, viene effettuato uno shunt di Glenn, tra la vena cava superiore e l'arteria polmonare.

1.3.2 Ventricolo singolo sinistro a doppia entrata

È una condizione clinica che si verifica quando entrambe le giunzioni atrioventricolari sono sostenute dal medesimo ventricolo, che solitamente è il sinistro, e che spesso comporta la presenza di una atresia o una stenosi severa di una delle due valvole atrioventricolari. Il ventricolo rudimentale (destro) è connesso con la camera principale attraverso il forame bulbo-ventricolare.

Esistono comunque delle variabilità anatomiche che dipendono dal grado di sviluppo del ventricolo destro e dal grado di cavalcamento della tricuspide.

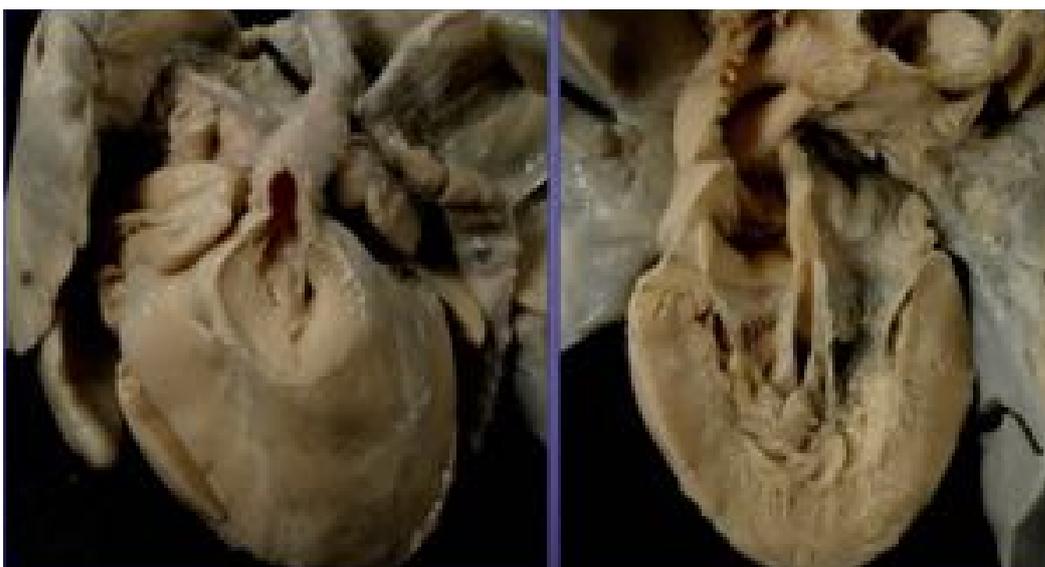


Figura 6. Anatomia patologica di ventricolo sinistro a doppia entrata.

1.3.3 Ventricolo singolo destro a doppia uscita

È una patologia che si presenta in meno dell'1% dei pazienti affetti da cardiopatie congenite. I pazienti con ventricolo singolo destro a doppia uscita possiedono sia l'aorta sia l'arteria polmonare che nascono dal ventricolo destro e la morfologia di tale difetto dipende strettamente: dal rapporto tra il difetto del setto interventricolare e le valvole semilunari, dalla relazione tra i grossi vasi, dall'anatomia delle coronarie e dalla presenza o meno di ostruzione all'efflusso della polmonare o della valvola aortica (8) (9). Il trattamento di elezione che viene svolto per questi pazienti è la creazione di una comunicazione tra il ventricolo sinistro e la circolazione sistemica, attraverso un tunnel intraventricolare che colleghi il difetto del setto interventricolare alle valvole semilunari sistemiche. Non sempre però questo trattamento può essere effettuato, a causa della presenza di barriere anatomiche complesse (9).

1.4 PALLIAZIONE SECONDO FONTAN

1.4.1 Cenni storici

L'intervento di Fontan venne realizzato per la prima volta nel 1968 (10) e descritto nel 1971 come terapia chirurgica dell'atresia della tricuspide. Attualmente rappresenta il trattamento di scelta, qualora non sia possibile realizzare una correzione biventricolare, per i pazienti con ventricolo funzionalmente unico.

Inizialmente la procedura consisteva nel mettere in comunicazione diretta l'auricola destra con la arteria polmonare destra, chiudendo il difetto interatriale e legando il tronco dell'arteria polmonare. Nel tempo però sono state introdotte delle modifiche con lo scopo di deviare il sangue venoso sistemico in arteria polmonare. Attualmente, infatti, la connessione atrio-polmonare è stata abbandonata e sostituita da quella cavo-polmonare totale, che consiste nella realizzazione di una anastomosi tra vena cava superiore e arteria polmonare (Glenn bidirezionale) e nell'interposizione di un condotto intracardiaco o extracardiaco, con o senza fenestrazione, tra vena cava inferiore e arteria polmonare: vengono in tal modo bypassati sia il ventricolo destro che l'atrio destro.

Per fenestrazione (*Figura 7*) si intende un foro all'interno del condotto che viene realizzato per prevenire l'aumento eccessivo di pressione venosa sistemica e per incrementare l'output cardiaco, come conseguenza dello shunt destro sinistro a livello atriale che si viene a creare, a spesa di un certo livello di ipossia.

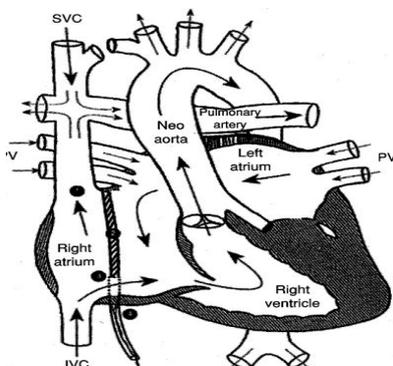


Figura 7. Fenestrazione all'interno del circuito di Fontan

La maggior parte dei circuiti Fontan realizzati alla fine degli anni '90 sono oggi considerati obsoleti e non vengono più realizzati, anche se la gran parte dei pazienti trattati con tale intervento è tutt'ora in vita (11).

1.4.2 Fisiologia dell'intervento

Nel cuore univentricolare le due circolazioni, sistemica e polmonare, sono in parallelo e ciò determina da un lato una desaturazione arteriosa e dall'altro un sovraccarico di volume. Con l'intervento di Fontan si tenta di ripristinare la circolazione in serie, sia mettendo in comunicazione il ritorno venoso sistemico direttamente con le arterie polmonari, sia trasformando il ventricolo unico in un ventricolo prettamente sistemico. Creando, quindi, una separazione totale tra le due circolazioni si viene a normalizzare il precarico ventricolare e a ottenere una normale saturazione arteriosa, a discapito di una cronica ipertensione venosa, di una congestione del circolo venoso sistemico e di una riduzione della portata cardiaca, sia a riposo che sotto sforzo: il cosiddetto paradosso di Fontan.

L'intervento di Fontan determina, dunque, un quadro in cui la gittata cardiaca è determinata dal flusso transpolmonare, che a sua volta dipende dalle resistenze vascolari polmonari. Per questo motivo la terapia convenzionale per lo scompenso cardiaco in questi pazienti non risulta essere efficace, dal momento che quest'ultima possiede un effetto limitato sul circolo polmonare (4).

1.4.3 Primo stadio

In un paziente in cui risulti necessaria una correzione univentricolare, alla nascita risulta comunque impossibile creare sin dal principio un circuito di Fontan. Le resistenze vascolari polmonari, infatti, rimangono elevate ancora per qualche settimana e i vasi principali (le vene cave e le arterie polmonari) sono solitamente di dimensioni eccessivamente ridotte, rendendo quindi impossibile la realizzazione di uno shunt cavo-polmonare in tale periodo della vita. Anche nel momento in cui le resistenze arteriolari polmonari si riducono, è comunque preferibile creare delle connessioni tra la vena cava superiore e quella inferiore e il circolo polmonare, attraverso un processo a stadi. In questo modo, infatti, l'organismo ha il tempo sufficiente per adattarsi in modo progressivo alle diverse condizioni emodinamiche e dunque anche morbidità e mortalità intraoperatorie si vengono a ridurre drasticamente.

Nel periodo neonatale, pertanto, il trattamento ha lo scopo: di garantire un flusso di sangue non restrittivo che vada dal cuore all'aorta, di regolare il flusso alla circolazione polmonare e di garantire un ritorno sanguigno non restrittivo al ventricolo. In tali condizioni il bambino ha così la possibilità di crescere per alcuni mesi (11).

Il primo stadio della palliazione neonatale può consistere:

1. nella realizzazione di un bendaggio dell'arteria polmonare, nel caso in cui il flusso di sangue ai polmoni sia eccessivo;
2. nella realizzazione di uno shunt di Blalock-Taussig, qualora invece il flusso sanguigno polmonare risulti essere esiguo. Con l'intervento di Blalock Taussig modificato, infatti, viene posto un condotto di politetrafluoroetilene tra l'arteria succlavia e l'arteria polmonare (*Figura 8A*);

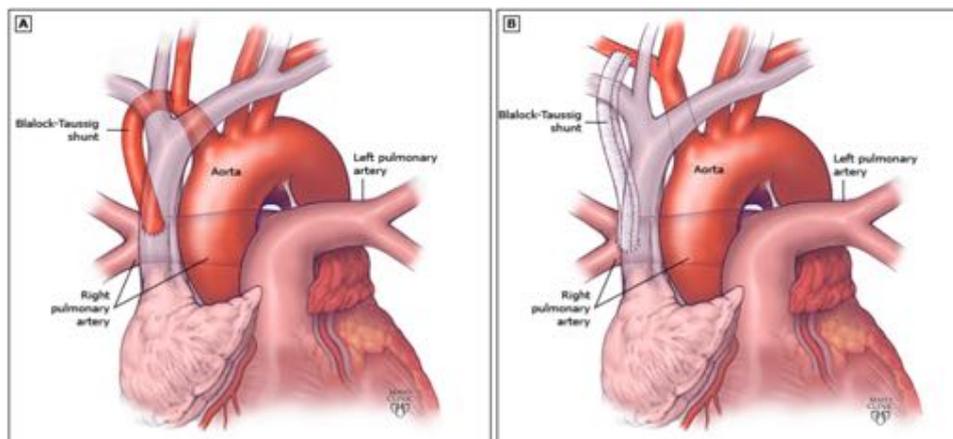


Figura 8. Immagine illustrativa dello shunt di Blalock-Thomas-Taussig. A destra è rappresentato lo shunt classico, a sinistra quello modificato.

3. nell'intervento di Damus-Kaye-Stansel (che consiste nella creazione di una anastomosi latero-laterale tra la parte prossimale del tronco dell'arteria polmonare e l'aorta ascendente), nel caso in cui vi sia atresia della tricuspide, trasposizione dei grossi vasi o un ventricolo sinistro restrittivo, ossia situazioni che determinano ostruzione all'efflusso sistemico (Figura 9);

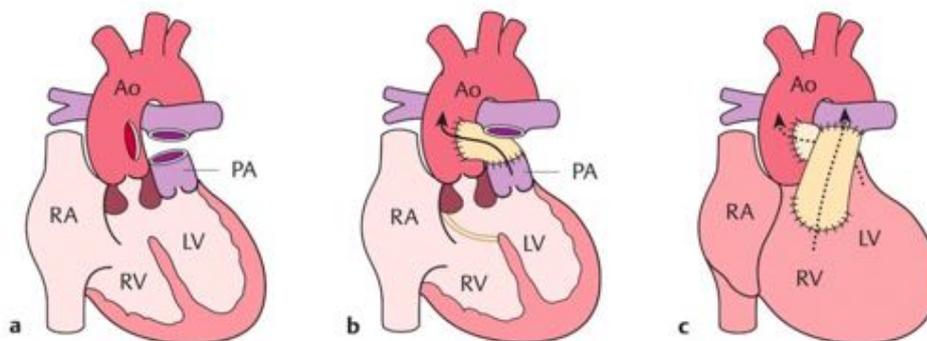


Figura 9. Immagine illustrativa della procedura di Damus-Kaye-Stansel in cuore con trasposizione dei grossi vasi.

4. nell'intervento di Norwood, I stadio, qualora si tratti di un cuore sinistro ipoplasico. Tale intervento consiste nella creazione di una singola uscita dal ventricolo unico, dividendo l'arteria polmonare, chiudendo il moncone distale con un *patch* e legando il dotto arterioso. Successivamente viene collegata l'arteria polmonare prossimale all'aorta ascendente ipoplasica e all'arco aortico per mezzo di un innesto aortico o polmonare e infine il flusso sanguigno polmonare viene stabilito o attraverso la realizzazione di un BT shunt modificato (Figura 8B) oppure uno shunt tra ventricolo destro

e arteria polmonare, che venne per la prima volta utilizzato da Sano (8) (*Figura 10*). Quest'ultimo, infatti, rispetto al precedente, permette una crescita simmetrica delle arterie polmonari e una pressione aortica diastolica maggiore, la quale garantisce una pressione di perfusione coronarica più elevata.

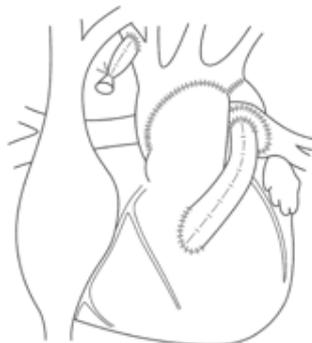


Figura 10. Immagine illustrativa di shunt secondo Sano

L'intervento di Norwood presenta una mortalità operatoria elevata, attorno al 7-19% e, inoltre, tra il 4% e il 15% dei pazienti operati muore prima di giungere al secondo stadio dell'intervento. Una alternativa all'intervento di Norwood è l'approccio ibrido, che viene di solito effettuato nei casi di cuore sinistro ipoplasico ad altro rischio o in pazienti con cuore univentricolare come bridge al trapianto. I vantaggi di questo approccio sono la realizzazione di una circolazione stabile e bilanciata, senza l'utilizzo di un bypass cardiopolmonare, e la possibilità di effettuare un intervento a cuore aperto (per l'intervento di Glenn o emi-Fontan) quando il paziente ha raggiunto già l'età di 3-6 mesi. La procedura ibrida (*Figura 11*) consiste inizialmente nella realizzazione di un bendaggio

bilaterale delle arterie polmonari e nell'inserzione di uno stent nel dotto arterioso, per garantire un adeguato flusso sistemico e coronarico.

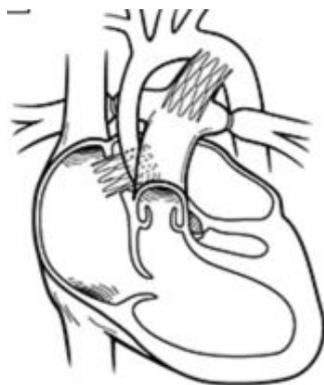


Figura 11. Immagine rappresentativa della procedura ibrida.

1.4.4 Secondo stadio

All'età di 4-6 mesi circa i bambini vengono sottoposti al secondo stadio della palliazione secondo Fontan, che può consistere:

1. nell'intervento bidirezionale di Glenn (anche denominato shunt cavo-polmonare superiore bidirezionale): viene realizzato uno shunt termino-laterale tra la vena cava superiore e l'arteria polmonare destra quando il neonato ha circa 2-3 mesi. Entro questa età, infatti, le resistenze vascolari polmonari sono sufficientemente basse da permettere alla pressione venosa di rappresentare il motore della circolazione polmonare (8);



Figura 12. Immagine rappresentativa dell'intervento di Glenn.

2. nell'intervento di emi-Fontan: viene realizzata una incisione nella parte superiore dell'appendice dell'atrio destro la quale viene estesa fino alla vena cava superiore. Si crea quindi una connessione tra questa apertura e il margine inferiore della porzione centrale dell'arteria polmonare: il

sangue viene indirizzato dalla vena cava superiore all'arteria polmonare. I vantaggi di questo intervento sono il supplemento di area centrale dell'arteria polmonare in modo da ottimizzare il flusso di sangue al polmone sinistro e la semplificazione del successivo step della palliazione secondo Fontan. Uno svantaggio presente è però il coinvolgimento durante l'intervento chirurgico della zona del nodo del seno, che può quindi essere lesionata; pertanto, ad oggi, tale intervento viene poco utilizzato (8).

Questo stadio non modifica sostanzialmente la saturazione arteriosa del paziente, poiché il sangue venoso proveniente dalla vena cava inferiore ha ancora modo di fluire verso l'aorta (11).

1.4.5 Terzo stadio

All'età di 2-5 anni, in base alla preferenza del centro di riferimento, al grado di crescita dei vasi e alla cianosi, il circuito di Fontan viene completato mettendo in comunicazione la vena cava inferiore con l'arteria polmonare. Più nel dettaglio, possono essere adottate due tecniche per realizzare tale connessione: un tunnel laterale intra-atriale o un condotto extracardiaco. Introdotto durante la metà degli anni '80, il tunnel laterale fornisce un percorso tubulare tra la vena cava inferiore e l'arteria polmonare ed è costituito da un deflettore protesico e una porzione della parete atriale laterale. Questo circuito ha un potenziale di crescita e può quindi essere creato in bambini di appena un anno; lascia una quantità minima di tessuto atriale esposta ad alta pressione, che nel tempo può causare aritmia atriale. Il condotto extracardiaco, invece, è stato introdotto nel 1990 e consiste in un innesto di tubo tra la vena cava inferiore sezionata e l'arteria polmonare. Questo circuito lascia l'intero atrio a bassa pressione, non ha linee di sutura atriali e può essere eseguito senza clampaggio incrociato aortico o addirittura bypass cardiopolmonare; tuttavia, non ha potenziale di crescita e quindi sarà offerto a pazienti abbastanza grandi da accettare un innesto adeguato al flusso della vena cava inferiore di un adulto (11).

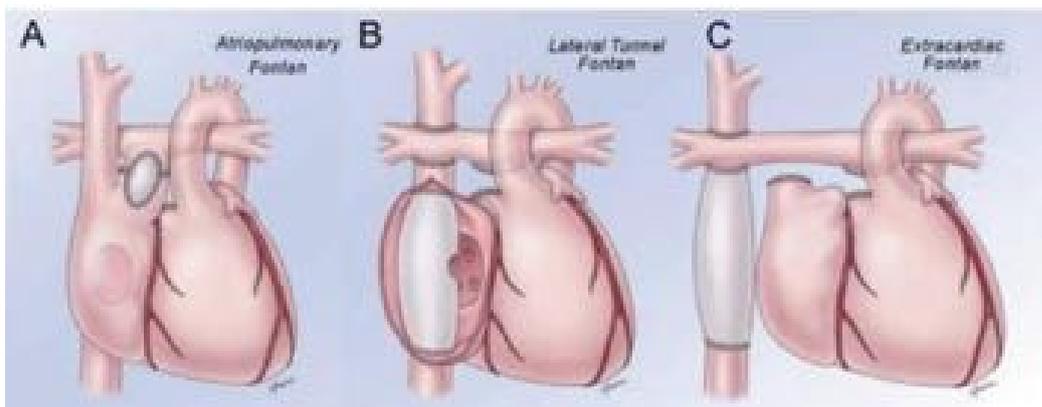


Figura 13. Immagine rappresentativa delle diverse modalità dell'intervento di Fontan. A) connessione atrio-polmonare, B) tunnel intracardiaco e C) tunnel extracardiaco.

Spesso viene inoltre creata una piccola fenestrazione tra il condotto a tunnel e l'atrio, che permetterà un residuo shunt destro-sinistro, limitando in questo modo la pressione cavale e la congestione e incrementando, allo stesso tempo, il precarico del ventricolo sistemico e l'output cardiaco, a spese di una aumentata cianosi. La fenestrazione è stata dimostrata ridurre la mortalità e la morbilità e può inoltre essere chiusa in un secondo tempo, quando l'organismo si è adattato alla nuova condizione emodinamica (Figura 7).

1.4.5 Prognosi

L'outcome dell'intervento di Fontan dipende dal rispetto dei criteri nella selezione dei pazienti, che consistono: nella presenza di basse resistenze vascolari polmonari ($< 4 \text{ UW} \times \text{m}^2$), nella pressione media in arteria polmonare $< 15 \text{ mmHg}$, in una funzione ventricolare conservata, nella presenza di arterie polmonari di dimensioni adeguate, di una valvola atrio-ventricolare continente e nella presenza di un ritmo sinusale. Rispettando tali criteri, la mortalità operatoria risulta essere inferiore al 5% (4).

La maggior parte dei pazienti non presenta complicanze nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza ma successivamente può presentare una progressiva riduzione della capacità di esercizio con comparsa di segni di scompenso cardiaco, cianosi, insufficienza venosa e aritmie. Il 20% dei pazienti sottoposti all'intervento di Fontan sviluppa aritmie sopra-ventricolari a 10 anni dall'intervento, mentre la presenza di enteropatia proteino-disperdente è associata ad una sopravvivenza a 5 anni $< 50\%$ (4).

In generale, non solo i criteri di selezione dei pazienti sottoposti all'intervento di Fontan incidono sulla loro prognosi, ma anche e soprattutto il tipo di intervento e il timing sono importanti nel predire la morbilità e la mortalità dei pazienti stessi.

1.5 COMPLICANZE DELLA PALLIAZIONE SECONDO FONTAN

1.5.1 Complicanze a breve e lungo termine: aspetti generali

Le complicanze dopo l'intervento di Fontan sono frequenti e sono dovute all'aumento della congestione venosa e alla bassa portata cardiaca cronica.

In particolar modo, si possono distinguere le complicanze a breve termine da quelle a lungo termine. Per quanto riguarda le prime, queste possono essere: una riduzione della gittata cardiaca, la formazione di trombi nel circolo venoso sistemico, lo scompenso cardiaco e un persistente versamento pleurico, che può determinare la necessità di un drenaggio pleurico prolungato. Il versamento può derivare da un aumento improvviso della pressione venosa sistemica o in atrio destro e più spesso si verifica in pazienti che presentano circoli collaterali aorto-polmonari. Il condotto extracardiaco, inoltre, è risultato essere associato ad un maggior rischio di versamento pleurico rispetto a quello intra-atriale laterale, sebbene il primo risultasse avere un beneficio maggiore per la minor probabilità di sviluppare aritmie a lungo termine (8).

Le complicanze a lungo termine, invece, possono essere rilevate mediante un attento follow-up dei pazienti e sono: 1) FALD (Fontan associated liver disease), che può essere associata ad epatomegalia e ad ascite; 2) aritmie (soprattutto di tipo sopraventricolare); 3) riduzione progressiva della saturazione arteriosa di ossigeno, che può derivare dall'ostruzione dei circoli venosi; 4) tromboembolismo, che può comparire nel 10% dei pazienti; 5) enteropatia proteino-disperdente a causa dell'aumento della pressione venosa sistemica, che può portare i pazienti a trapianto cardiaco. La proteino-disperzione è un fenomeno che si verifica come conseguenza di diverse condizioni fisiopatologiche presenti in un paziente con circolazione di Fontan. La cronica congestione linfatica, ad esempio, determina fuoriuscita di materiale ricco di linfa nel tratto intestinale a bassa pressione e dunque perdita di proteine enteriche; il bilancio linfatico negativo, aggravato da un aumento della pressione nelle vene sistemiche, altera la perfusione della

mucosa intestinale; la gittata cardiaca cronicamente limitata può provocare sia uno stato di resistenza vascolare sistemica persistentemente elevata, con redistribuzione del flusso sanguigno, sia uno stato pro-infiammatorio che può alterare la permeabilità della membrana degli enterociti. L'assenza o comunque una riduzione di proteoglicani eparan-solfato sulla membrana degli enterociti, ancora, altera il traffico proteico enterale e dunque può concorrere alla perdita di proteine (12). Le conseguenze dell'enteropatia proteino-disperdente, pertanto, sono: 1) cronico edema diffuso; 2) ridotta integrità dei tessuti associata a difficoltà nella guarigione delle ferite; 3) anomalie della coagulazione che predispongono a complicanze tromboemboliche; 4) densità ossea ridotta in conseguenza ad una ipocalcemia cronica; 5) anomalie immunitarie, inclusi bassi livelli di immunoglobuline e linfopenia.

Nei pazienti con circolazione di Fontan si può inoltre riscontrare una mortalità aumentata, una riduzione della capacità di esercizio, una cardiomegalia residua, una disfunzione ventricolare e una disfunzione renale (*Tabella I*).

Per lo scopo di tale tesi verranno più approfonditamente affrontate le complicanze cardiologiche, epatiche e renali.

Tabella I. Complicanze della palliazione di Fontan. (13)

Organ/system	Complication	Mechanism	Clinical manifestation
Lungs	Atrial/venovenous shunts	Passive gradient-dependent circulation	Cyanosis, dyspnea, hypoxia, exercise intolerance
	Plastic bronchitis	↓ lymphatic return	
	Chylothorax	↓ lymphatic return	
	Thromboembolism	Hypercoagulability	
	Pulmonary hypertension	Vascular hyperreactivity	
Kidneys	Proteinuria	Hyperfiltration via venous hyperpressure	Edema, ascites
	Renal failure (acute/chronic)	Ischemia due to ↓ CO	Dyspnea, oliguria
Intestine	Protein-losing enteropathy	↓ lymphatic return Splanchnic venous congestion Systemic inflammation Hormonal activation	Malnutrition, edema, ascites, diarrhea
Liver	Chronic liver disease	Hepatic congestion Ischemia due to ↓ CO	Ascites, varices, encephalopathy, hepatocellular carcinoma
Brain	Cerebrovascular disease	Cardioembolic ischemia due to ↓ CO	Diminished executive functions
Heart	Bradycarrhythmias and tachycarrhythmias	Atrial and ventricular remodeling	Hemodynamic instability
	Ventricular dysfunction	Activation of neurohormonal systems	Dyspnea, exercise intolerance
Vascular system	Varices	Venous hyperpressure ↓ venous return	Edema, varicose veins in the extremities

CO, cardiac output.

1.5.2 Aritmie

L'incidenza di aritmie nei pazienti sottoposti all'intervento di Fontan aumenta con l'avanzare dell'età. La fisiopatologia che sta alla base dello sviluppo di tali anomalie elettriche riguarda l'anatomia cardiaca, l'ingrandimento delle camere e la fibrosi. Tali caratteristiche, infatti, derivano dal sovraccarico cronico di pressione e volume, dal danno cellulare da ipossia e da bypass cardio-polmonare, dalla fibrosi

derivante dalle suture cardiocirurgiche e dal trauma diretto al tessuto di conduzione durante l'intervento. I meccanismi di aritmia che si instaurano nei cuori dei pazienti sottoposti all'intervento di Fontan variano in base al difetto anatomico cardiaco e al tipo di intervento chirurgico (14).

Le aritmie si dividono in: tachiaritmie e bradiaritmie. Per quanto riguarda queste ultime, che sono in realtà meno frequenti delle prime, derivano da una perdita della funzione del nodo del seno o da una sua profonda bradicardia e compaiono in circa il 40% degli adulti sottoposti a follow-up a lungo termine dopo l'intervento. Le bradicardie compromettono in modo marcato la circolazione di Fontan: la frequenza cardiaca in questi pazienti garantisce infatti una adeguata portata. Qualora dovesse quindi comparire un ritmo giunzionale, si verrebbe a creare un aumento della pressione atriale, dovuta alla contrazione ventricolare con una valvola atrioventricolare aperta, una riduzione del precarico e un aumento della pressione venosa. In questi pazienti la terapia di elezione è l'impianto di un pacemaker posizionato in sede epicardica.

Per quanto riguarda invece le tachiaritmie, compaiono in circa il 60-80% dei pazienti adulti sottoposti all'intervento di Fontan e in particolar modo le tachicardie da rientro atriale sono le più frequenti. Tale attività elettrica si viene a creare a causa della presenza di aree in cui il segnale elettrico è rallentato (per la presenza di cicatrici chirurgiche, distensione atriale da sovraccarico di volume, barriere anatomiche, etc), le quali favoriscono la comparsa di un cortocircuito. La presenza di tale aritmia viene trattata solo nei pazienti con correzione atrio-polmonare, poiché la risoluzione è gravata da una elevata percentuale di fallimenti dovuta alla presenza di numerose cicatrici chirurgiche che potrebbero generare nuovamente ulteriori circuiti. Le tachicardie da rientro solitamente compaiono appena dopo l'intervento e scemano dopo circa due anni, per poi ricomparire dopo circa dieci anni. Maggiore è l'età del paziente, minore è la risposta al trattamento farmacologico e più frequenti risultano essere gli episodi di tachicardia. Le aritmie rappresentano infatti la causa principale di morbidità a lungo termine nei pazienti sottoposti alla palliazione secondo Fontan, sebbene con gli *switch* dalla correzione atrio-polmonare a quella cavo-polmonare e dal

condotto intracardiaco a quello extra cardiaco l'incidenza si sia ridotta notevolmente (15).

In generale, dunque, al follow-up dopo 20 anni dall'intervento i pazienti liberi da aritmie sono il 66% e la sopravvivenza cala drasticamente dopo la comparsa di queste ultime: a 10 anni la mortalità raggiunge il 40%. Poiché inoltre le aritmie alterano la funzionalità ventricolare, a 15 anni dall'intervento solo il 38% dei pazienti con tachiaritmie ha un'adeguata funzione ventricolare, mentre quest'ultima viene mantenuta nel 46% dei pazienti con bradiaritmie.

1.5.3 FALD

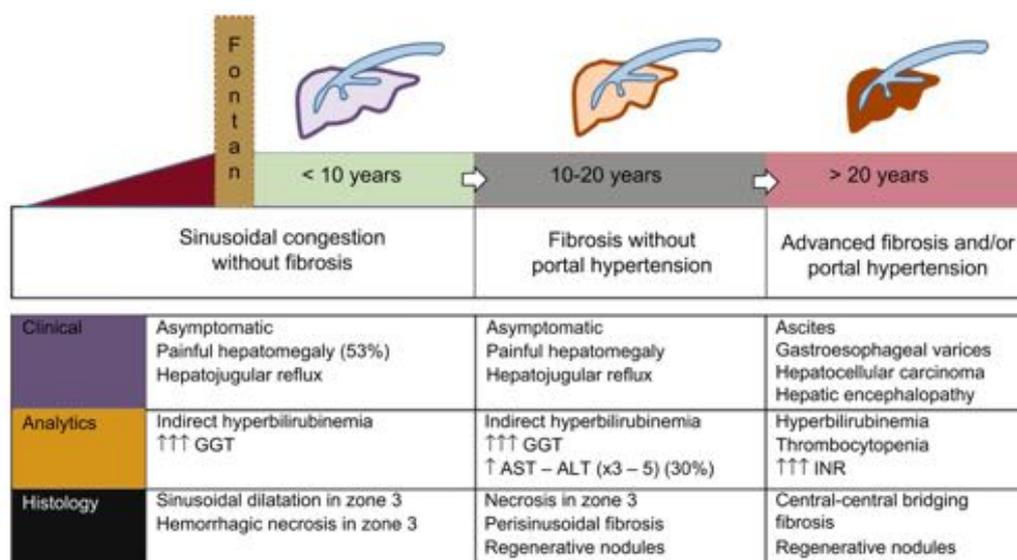
1.5.3.1 Definizione e storia naturale

FALD è una entità clinica rilevante emergente dovuta ad una congestione venosa cronica che si ripercuote a livello epatico causando la comparsa di cirrosi epatica "invertita"(16). FALD è una delle principali e più precoci manifestazioni della *Fontan failure* e generalmente può essere suddivisa in tre stadi:

- A. congestione epatica e dilatazione sinusoidale: questo stadio a volte inizia anche prima del completamento della stadiazione chirurgica e si mantiene per i primi anni con epatomegalia, lieve incremento della bilirubina indiretta e un incremento della gamma-glutamyl-transferasi dovuta alla congestione dei canalicoli a causa dell'edema. Alla biopsia sono riscontrabili necrosi epatocellulare in zona 3 del lobulo e una dilatazione sinusoidale.
- B. Fibrosi senza ipertensione portale: dopo 5-10 anni dall'intervento i pazienti di solito sviluppano fibrosi perisinusoidale, noduli rigenerativi e necrosi epatocellulare. In questo stadio, i fenomeni di necrosi cellulare sono accentuati da una riduzione della gittata cardiaca. Sono pertanto presenti agli esami ematochimici un aumento delle AST, ALT e della lattato deidrogenasi. La fibrosi in questi pazienti è reversibile qualora vengano sottoposti a trapianto cardiaco.
- C. Fibrosi avanzata con ipertensione portale: è lo stadio finale, caratterizzato da ipoalbuminemia, riduzione della conta piastrinica e prolungati tempi di coagulazione. In questo stadio vi è un aumentato rischio di sviluppo di

epatocarcinoma, ascite e sanguinamento da rottura di varici gastroesofagee.

L'andamento temporale della FALD è difficile da stabilire perché, non essendo una malattia primaria del fegato, il suo decorso clinico dipende dalla situazione cardiaca. Le variabili associate all'aumento del rischio di danno epatico sono: una elevata pressione venosa centrale o una elevata pressione capillare polmonare di incuneamento e una riduzione della gittata cardiaca. Vi sono anche fattori legati all'intervento chirurgico come la trombosi del circolo di Fontan e fattori come le aritmie cardiache o la disfunzione ventricolare, ma anche le infezioni da parte di virus epatitici o l'esposizione a farmaci epatotossici. Tuttavia, il principale determinante delle complicanze epatiche è il tempo, che determina un rischio di scompenso progressivamente maggiore più ci si allontana dall'intervento (13)(17).



	Fontan	< 10 years	10-20 years	> 20 years
		Sinusoidal congestion without fibrosis	Fibrosis without portal hypertension	Advanced fibrosis and/or portal hypertension
Clinical		Asymptomatic Painful hepatomegaly (53%) Hepatojugular reflux	Asymptomatic Painful hepatomegaly Hepatojugular reflux	Ascites Gastroesophageal varices Hepatocellular carcinoma Hepatic encephalopathy
Analytics		Indirect hyperbilirubinemia ↑↑↑ GGT	Indirect hyperbilirubinemia ↑↑↑ GGT ↑ AST – ALT (x3 – 5) (30%)	Hyperbilirubinemia Thrombocytopenia ↑↑↑ INR
Histology		Sinusoidal dilatation in zone 3 Hemorrhagic necrosis in zone 3	Necrosis in zone 3 Perisinusoidal fibrosis Regenerative nodules	Central-central bridging fibrosis Regenerative nodules

Figura 14. Storia naturale della FALD (13).

1.5.3.2 Fisiopatologia

Il fegato è un organo parenchimoso avvolto dalla capsula di Glisson che riceve una doppia vascolarizzazione: per 2/3 è irrorato dalla vena porta e per 1/3 dall'arteria epatica. Il drenaggio venoso, invece, avviene attraverso le vene epatiche che riversano il sangue nella vena cava inferiore e quindi al cuore. Nei pazienti sottoposti all'intervento di Fontan, il danno che primariamente si sviluppa a livello epatico è dato da una persistente congestione venosa. La localizzazione anatomica del fegato, infatti, fa sì che qualora sia presente una pressione venosa

centrale elevata questa venga trasmessa direttamente al fegato stesso e se mantenuta a lungo nel tempo possa causare congestione e incremento della pressione intraepatica. La conseguenza microscopica di tale fenomeno risulta essere una dilatazione dei sinusoidi, maggiormente evidente a livello centrolobulare, responsabile di una iperfiltrazione sanguigna e di edema a livello dello spazio di Disse (*Figura 15*). L'edema, insieme alla ridotta gittata cardiaca, riduce l'arrivo di ossigeno, favorisce la necrosi epatocitaria e induce la liberazione di mediatori pro-fibrotici come TGF β (13). L'esposizione delle cellule endoteliali dei sinusoidi epatici alla pressione venosa elevata, inoltre, induce un cambiamento fenotipico delle stesse a cellule fenestrate capaci di rilasciare mediatori, che sono responsabili della attivazione delle cellule stellate situate nello spazio di Disse e aventi capacità pro-fibrotiche. Tali cambiamenti sono inizialmente localizzati a livello della zona 3 del lobulo epatico, situata vicino alla vena centro lobulare, ma con il tempo possono estendersi e coinvolgere l'intero acino grazie alla formazione di ponti fibrotici e di aree di rigenerazione epatica, segni caratteristici della cirrosi. Nei pazienti sottoposti all'intervento di Fontan, in particolar modo, viene definita "cirrosi inversa" poiché a differenza dei modelli convenzionali in cui la fibrosi si viene a formare tra gli spazi portalì, in questi pazienti invece si crea tra le aree centrolobulari.

La patologia epatica nei pazienti sottoposti alla palliazione secondo Fontan può insorgere non solo per l'intervento stesso a cui vengono sottoposti, ma anche per l'epatotossicità da amiodarone, farmaco antiaritmico spesso usato in questi pazienti, o per l'epatite C (13).

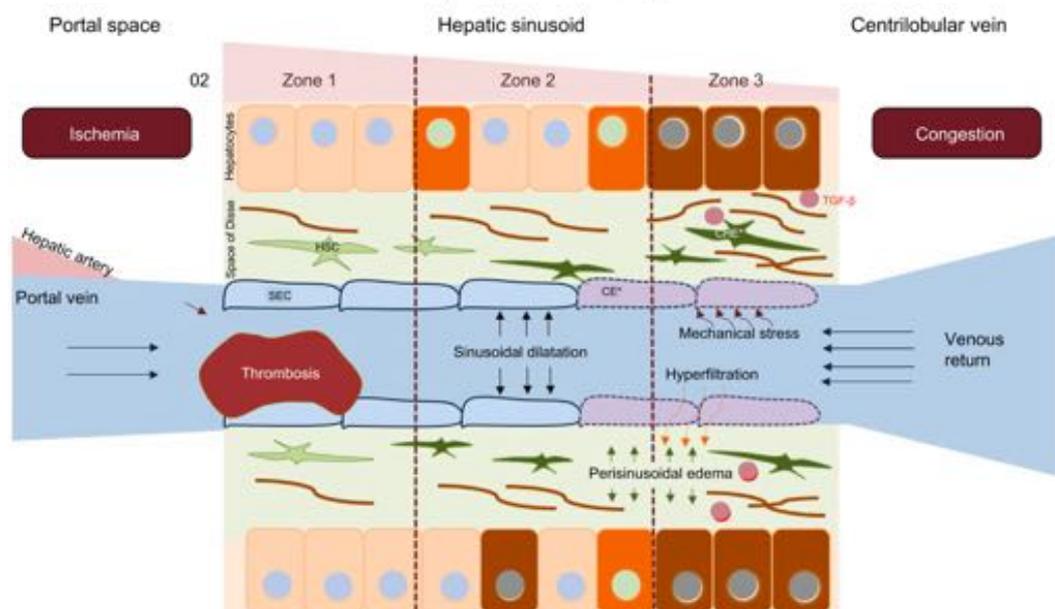


Figura 15. Immagine rappresentativa del processo fisiopatologico responsabile della FALD (13).

1.5.3.3 Diagnosi

Il danno epatico è presente in tutti i pazienti sottoposti a palliazione secondo Fontan, anche se non tutti manifestano le complicanze. Per tale motivo, risulta essere importante l'identificazione precoce delle persone a rischio che possono beneficiare di uno stretto follow up. Per i pazienti compensati fino a poco tempo fa l'unico metodo adeguato per stadiare la patologia epatica era la biopsia, che comunque rimane il gold standard per quantificare la fibrosi e diagnosticare la cirrosi epatica (17); ad oggi però risulta possibile analizzare l'andamento della patologia epatica anche attraverso metodi non invasivi, come la sierologia, l'ecografia e l'elastografia.

1.5.3.3.1 Biopsia epatica

L'esecuzione elettiva di una biopsia epatica a scopo di sorveglianza ha mostrato come i pazienti Fontan presentino diversi gradi di fibrosi, la cui severità è strettamente correlata al tempo trascorso dall'intervento (18). Tale procedura, dunque ancora indispensabile per determinare in modo irrefutabile il danno epatico, può essere realizzata per via trans-giugulare o percutanea. Nel 90-97% dei pazienti Fontan sottoposti a tale procedura è stata riscontrata una dilatazione

dei sinusoidi epatici, che è la prima manifestazione della FALD, e la fibrosi generalmente si distribuisce in modo perisinusoidale. Il quadro più severo riscontrabile alla biopsia è rappresentato dai ponti fibrosi centrolobulari con dei noduli rigenerativi, indici di uno stadio avanzato ed irreversibile della malattia. Attualmente, proprio per la sua invasività, per il suo elevato rischio di morbilità e mortalità, tale procedura viene solitamente indicata nei pazienti con una malattia epatica di sconosciuta eziologia e nei candidati a trapianto cardiaco o epatico, mentre viene effettuata soltanto in sporadici casi nei pazienti pediatrici, per la necessità di anestesia generale e dunque ricovero che essa comporta (13).

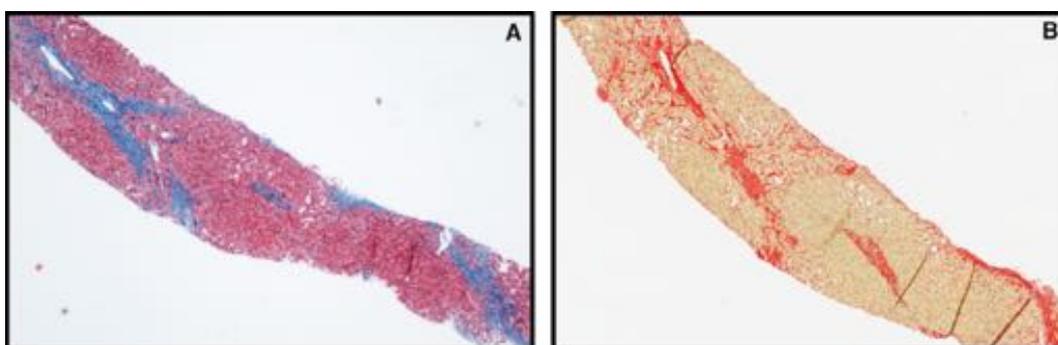


Figura 16. A sinistra una biopsia epatica preparata con ematossilina ed eosina; il colore blu indica la presenza di tessuto fibrotico. A destra preparazione di biopsia epatica con rosso Sirius; la fibrosi è di colore rosso (18).

1.5.3.3.2 Sierologia

Negli ultimi anni sono stati sviluppati molteplici metodi semplici e non invasivi che correlano vari parametri analitici tra di loro e con determinati reperti radiologici. Sebbene questi metodi siano stati sviluppati per diagnosticare la cirrosi epatica con altre indicazioni oltre a quella causata dall'intervento di Fontan, molti sono stati utilizzati per questa indicazione (come ad esempio APRI score, AST, ALT, FIB-4 score, LSPS score e la conta piastrinica). Lo svantaggio principale è che non sono ancora stati convalidati rispetto allo standard di riferimento (la biopsia epatica), motivo per cui non sono disponibili punti di cut-off convalidati. La sierologia può comunque fornire informazioni utili relativamente alla funzionalità epatica nel paziente sottoposto a intervento di Fontan e l'interpretazione dei diversi parametri può aiutare a stadiare in maniera non invasiva i pazienti in follow up. Per quanto riguarda ad esempio i pazienti nell'immediato post operatorio, si osserva spesso un modesto aumento di AST e ALT, sebbene senza un reale impatto sulle funzionalità epatiche metaboliche; nel lungo termine, invece, gli indici di

colestasi risultano spesso tanto più alterati quanto più tempo è trascorso dal primo intervento della palliazione e tale dato, insieme all'aumento lineare nel tempo di GGT e bilirubina, suggerisce che la durata del primo intervento chirurgico influenzi l'entità della colestasi. Il profilo coagulativo, ancora, risulta essere anomalo in questi pazienti, che presentano un aumento del tempo di protrombina e di INR, insieme ad una riduzione della conta piastrinica (< 150000/ μ L), indice di ipersplenismo e dunque di ipertensione portale (13).

Tabella III. Metodi diagnostici sierologici per i pazienti con circolazione di Fontan (13).

Marker	Parameters included	Evidence
APRI	AST, platelets	Demonstrated correlation with radiological findings
AST/ALT	AST, ALT	Demonstrated correlation with radiological findings
FIB-4	Age, AST, ALT, platelets	Demonstrated correlation with radiological findings
Forns index	Age, AST, cholesterol, platelets	Demonstrated correlation with radiological findings
ELF score	TIMP-1, PIIINP, and hyaluronic acid	Has not been shown to be useful
Platelets	Total platelet count	Demonstrated correlation with radiological findings
MELD-XI	Bilirubin, creatinine	Demonstrated correlation with radiological findings. Without cutoff points with adequate sensitivity and specificity
FibroSure	ALT, A2-macroglobulin, apolipoprotein A-1, bilirubin, GGT, haptoglobin, AST, glucose, total cholesterol, and triglycerides	Correlation with histologic findings not shown

ALT, alanine transaminase; APRI, AST to platelet ratio index; AST, aspartate aminotransferase; ELF, enhanced liver fibrosis; FIB-4, fibrosis-4; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; MELD-XI, Model for End-stage Liver Disease-XI; PIIINP, N-terminal polypeptide of collagen type III; TIMP-1, tissue inhibitors of metalloproteinases1.

1.5.3.3 Diagnostica per immagini

L'ecografia addominale è la metodica di scelta per una iniziale valutazione del paziente con una sospetta patologia epatica cronica e il riscontro di margini irregolari del fegato è indice di uno stadio avanzato di malattia. L'ipertensione portale, frequente complicanza riscontrabile nei pazienti con circolazione di Fontan, può essere diagnosticata con certezza grazie alla rilevazione di un flusso invertito a livello portale che, insieme al riscontro di indici analitici specifici alterati, può aiutare a selezionare i pazienti a rischio di sviluppo di varici esofagee (13). In generale, l'ecografia addominale è poco sensibile nella valutazione della FALD, poiché nelle fasi iniziali della patologia il fegato può apparire normale o ipoecogeno; durante il follow-up, invece, risulta essere molto utile per la rilevazione di iperecogenicità del parenchima epatico, con eterogeneità della struttura e presenza di un pattern nodulare superficiale.

Poiché, come già precedentemente affermato, non sempre è possibile realizzare una biopsia epatica per valutare il grado di fibrosi epatica e dunque l'avanzamento della FALD, oggi i pazienti con circolazione Fontan in follow-up vengono sottoposti all'elastografia transiente (TE) – fibroscan (*Figura 17*). Tramite questo esame non invasivo, infatti, è possibile andare a misurare la stiffness epatica e anche quella

splenica. Una sonda emette una vibrazione meccanica con una bassa frequenza e una elevata ampiezza che raggiunge il tessuto epatico e viene registrata da un trasduttore. Più rigido risulta essere il tessuto, maggiore è la velocità di trasmissione dell'onda e più fibrotico sarà il parenchima. La velocità viene convertita attraverso un algoritmo matematico in stiffness, la cui unità di misura è il chiloPascal (kPa). Attraverso l'elastografia, quindi, viene esplorata un'area cilindrica di 4 centimetri di lunghezza e di 10 centimetri di diametro, alla profondità di 2,5-6,5 cm. Il valore medio di stiffness epatica nei soggetti sani è compreso tra 3 e 6 kPa, nei soggetti con cirrosi virale o metabolica il limite superiore è 12 kPa, mentre nei pazienti Fontan è di 22kPa (19). Sulla base dell'esito di tale esame, i pazienti vengono poi classificati in quattro stadi di fibrosi. Sebbene con tale metodica siano presenti alcuni falsi positivi, come in caso di presenza di congestione epatica, l'elastografia risulta comunque essere un'ottima metodica per valutare e classificare i pazienti in follow-up.

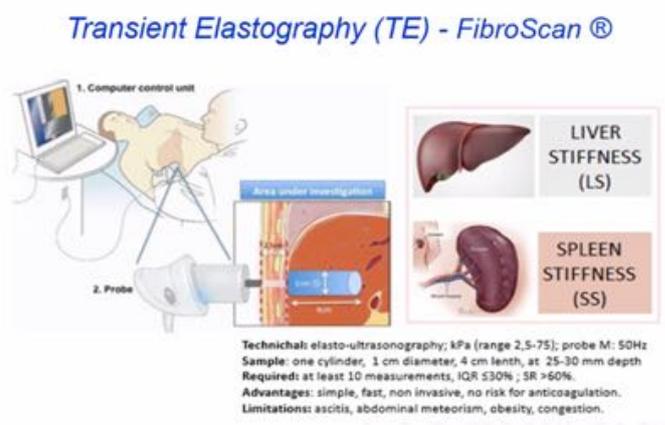


Figura 17. Elastografia transiente.

Per studiare più approfonditamente la patologia epatica è possibile utilizzare indagini di secondo livello come TC e RMN, che permettono di analizzare meglio la morfologia, il tessuto e i vasi epatici (12).

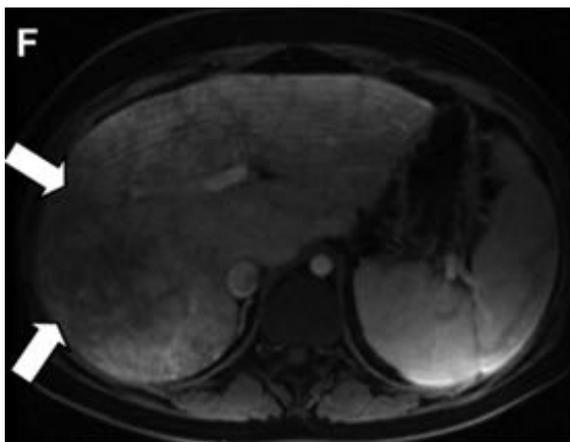


Figura 18. Esempio di risonanza magnetica epatica. In tale immagine è possibile individuare la presenza di congestione e fibrosi suggerita dalla ampie aree di ridotto enhancement nel lobo destro (17).

1.5.3.4 Complicanze, impatto clinico e approcci terapeutici

Negli stadi avanzati della FALD, i pazienti sottoposti all'intervento di Fontan possono sviluppare delle complicanze come le varici gastroesofagee, l'ascite, l'encefalopatia epatica, la splenomegalia e l'epatocarcinoma (13). Quest'ultimo fenomeno si manifesta in aggiunta all'aumentata probabilità che hanno questi pazienti di sviluppare delle neoplasie. La prognosi è severa, proprio come per i pazienti che sviluppano epatocarcinoma senza essere stati sottoposti alla palliazione secondo Fontan; è però stato visto che coloro che hanno ricevuto la diagnosi quando ancora erano asintomatici hanno avuto una prognosi migliore, proprio per il diverso stadio su cui si è andati ad agire con la terapia (12). I diversi trattamenti che possono essere proposti a questi pazienti sono: una resezione locale, una chemoembolizzazione, una ablazione con radiofrequenza, un trapianto cardio-epatico o un approccio palliativo.

A causa dello sviluppo di complicanze epatiche nei pazienti Fontan, risulta dunque essere di fondamentale importanza il follow-up, che andrebbe iniziato almeno a 5-10 anni di distanza dall'intervento, per cercare di intervenire prima che i danni siano irreversibili e dunque quando ancora i pazienti risultano essere asintomatici (13). Per cercare quindi di predire la probabilità che un paziente Fontan in follow-up sviluppi delle complicanze e con che tempistiche, si è cercato di testare diversi score relativi alla patologia epatica sui pazienti affetti da FALD. Tra questi è emerso che gli score che al loro interno contengono la stiffness epatica, come ad esempio LSPS che la combina con il diametro splenico e la conta piastrinica, hanno la

capacità di individuare il 100% dei pazienti con complicanze come l'ipertensione portale e risultano pertanto essere molto sensibili ($p < 0.001$). In questo modo è possibile stadiare i pazienti affetti da FALD e individuare coloro con un alto rischio di morbidità e mortalità (19).

1.5.4 Disfunzione renale

1.5.4.1 Definizione

Con il termine acute kidney injury (AKI) si intende una riduzione improvvisa ma reversibile della funzione renale e del filtrato glomerulare, caratterizzati da un incremento della creatinina e dell'azoto e da una riduzione della diuresi. Secondo la definizione KDIGO, in modo particolare, AKI viene definita quando si ha un aumento assoluto di creatinina sierica di almeno 0,3 mg/dl in 48 ore oppure un aumento del 50% di creatinina in 7 giorni o, ancora, una riduzione del volume di urine di almeno 0,5 ml/kg/h per almeno 6 ore (20) (21).

Per quanto riguarda invece la CKD, chronic kidney disease, viene definita tale quando si ha una alterazione strutturale o funzionale renale per più di 3 mesi. Tale definizione comprende tutti gli individui con marker di danno renale o quelli con una $eGFR < 60$ ml/min/1.73 m² in almeno due occasioni durante 3 mesi (21).

1.5.4.2 Fisiopatologia

I reni ricevono circa il 25% della gittata cardiaca, di conseguenza una disfunzione circolatoria come quella presente nei pazienti Fontan può determinare dei danni renali. Questi ultimi, inoltre, possono essere causati anche dai farmaci nefrotossici che il paziente deve assumere, dalla cianosi e dagli interventi chirurgici stessi. Un prolungato bypass cardiopolmonare, associato ad una bassa gittata cardiaca, infatti, può determinare una insufficienza renale acuta post-operatoria nei bambini. Quest'ultima, sebbene in poco tempo possa risolversi determinando una riduzione dei valori di creatinina, in realtà aumenta la probabilità di progressione a CKD (22). Le anomalie emodinamiche associate alla circolazione di Fontan, inoltre, come la pressione venosa elevata e la relativa bassa gittata cardiaca, possono influenzare negativamente nel tempo la funzionalità renale. L'aumento della pressione venosa centrale, causato dall'assenza di una pompa ventricolare

sub-polmonare, dalla ridotta capacità venosa e, occasionalmente, dalle ostruzioni anatomiche nella circolazione di Fontan, infatti è associato ad una ridotta GFR, indipendentemente dall'indice cardiaco (23). Un aumento della gittata cardiaca, inoltre, come risposta alla presenza di elevate resistenze polmonari o ad uno stato di prolungata ipossiemia (condizione molto comune nei pazienti Fontan) associato allo shunt destro-sinistro, può indurre eritrocitosi secondaria, con iperviscosità e alterazioni morfologiche glomerulari che possono determinare una nefropatia da cianosi (23).

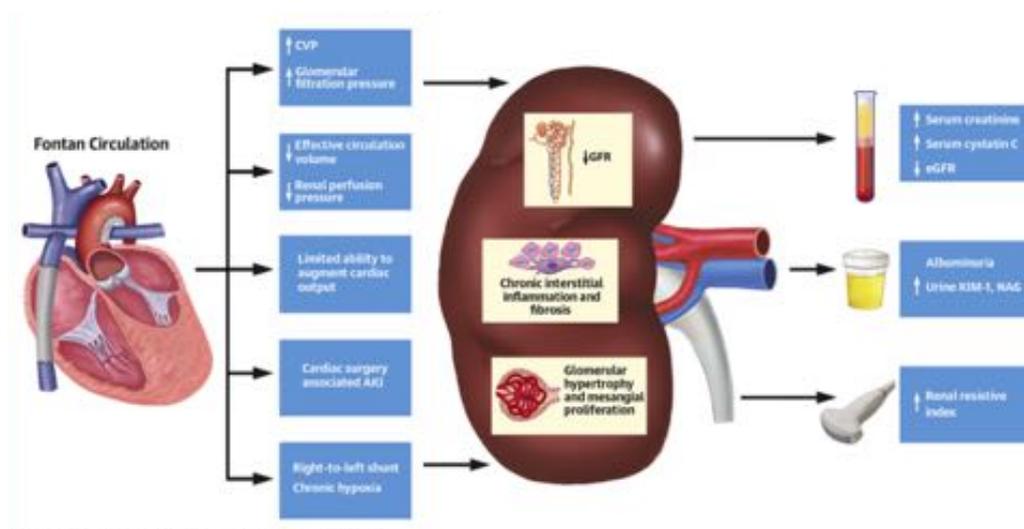


Figura 19. Fisiopatologia delle complicanze renali nei pazienti con circolazione di Fontan (23).

Le complicanze renali a lungo termine sono ancora poco conosciute e ad oggi non sono ancora note strategie efficaci per prevenire la malattia renale associata alla circolazione di Fontan; negli ultimi anni però si sta cercando sempre più di osservare la clinica e di metterla in relazione con i dati di laboratorio, in modo da poter identificare dei marcatori precoci di danno renale e quindi di *failure Fontan* (23). In uno studio realizzato sui pazienti sottoposti a revisione dell'intervento di Fontan, ad esempio, è stato visto che livelli preoperatori elevati di creatinina si associano ad un rischio aumentato di insufficienza renale post-intervento, ma per quanto riguarda gli effetti a lungo termine di tale danno acuto sulla funzionalità renale nel tempo i dati sono ancora poco chiari (12). È stato inoltre visto che la riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, ad esempio causata dall'ostruzione del circolo di Fontan, si associa ad una prognosi peggiore nei pazienti sottoposti all'intervento, così come la presenza di proteinuria e

microalbuminuria rappresenta un marker affidabile di danno glomerulare cronico (22).

1.5.4.3 Diagnosi

1.5.4.3.1 Sierologia

Il gold standard per la misurazione diretta e precisa della GFR è la clearance dell'inulina (23). Nella pratica clinica, in realtà, viene calcolata la eGFR, ossia la velocità di filtrazione glomerulare stimata sulla base dei valori nel sangue di marker come ad esempio la creatinina. Quest'ultima è influenzata da diverse variabili: il sesso, l'età, la razza, la massa muscolare, etc. I pazienti con circolazione di Fontan, inoltre, tendono ad avere una massa muscolare ridotta rispetto alla popolazione generale; pertanto, la stima della eGFR con la creatinina per loro non sarebbe adatta, poiché ne producono in quantità ridotte (24).

La cistatina C è una proteina prodotta da tutte le cellule nucleate, eccetto per quelle muscolari, che viene considerata ideale per la stima della GFR poiché viene prodotta ad una velocità costante, filtrata totalmente dal glomerulo e non secreta dal tubulo renale. È inoltre indipendente dall'età, dall'altezza e dalla composizione corporea, motivo per cui è ideale per i pazienti con circolazione di Fontan. In modo particolare, la cistatina C è molto utile per rilevare cambiamenti della GFR nel range 60-90 ml/min/1.73 m², in cui le equazioni basate sulla creatinina risultano invece essere problematiche (23).

Per effettuare una stima accurata della GFR nella popolazione generale, è stato visto che la formula CDK-EPI che combina la creatinina con la cistatina C è superiore rispetto a quelle che utilizzano singolarmente entrambi i parametri, mentre non si può dire lo stesso per i pazienti con circolazione di Fontan. La stessa idea vale anche per la stima dell'entità della CKD. Secondo le linee guida KDIGO, infatti, nei pazienti con una eGFR > 60 ml/min/1.73 m² risulterebbe più preciso utilizzare una combinazione tra i valori di eGFR e di albuminuria, dove quest'ultima viene definita come il rapporto tra albuminuria e creatinuria superiore a 30 mg/g o a 3.4 mg/mmol (25). Nei pazienti Fontan, però di fatto ciò non è del tutto corretto, poiché l'elevata pressione venosa centrale e la bassa tolleranza all'esercizio fisico fanno sì che i valori di albuminuria non siano attendibili per

stimare l'entità di un danno renale intrinseco di natura glomerulare (25). Negli ultimi anni c'è stata una enorme espansione in termini di conoscenza, scoperta e validazione di alcuni biomarkers come indici di danno renale. Un biomarcatore ideale, infatti, è tale quando è in grado di predire e diagnosticare un danno renale acuto, di identificare la sede di tale lesione, il tipo e l'eziologia e quando permette sia di predire l'outcome sia di monitorare la risposta alla terapia. I principali biomarker utilizzati sono riassunti nella tabella IV e tra questi vi sono:

- *microalbuminuria*: come già precedentemente affrontato, la presenza di tale marcatore è indice di una alterazione a livello della struttura e della funzione glomerulare. È stato osservato che sebbene l'albumina nelle urine aumenti sia in presenza di CKD sia di AKI, in quest'ultima vi è un'aumentata espressione del gene, pertanto il riscontro di elevati livelli di albuminuria è un dato più sensibile rispetto a quanto precedentemente pensato (24). Variazioni dei livelli di albuminuria, inoltre, in presenza di AKI, precedono quelle di NAG e della creatinina sierica. I limiti nell'utilizzo dell'albuminuria come marker per identificare AKI sono la sua non specificità nell'individuare il sito della lesione, non accuratezza nel distinguere AKI da CKD e, come affrontato precedentemente, l'evidenza che la presenza di albumina nelle urine non per forza rappresenta una condizione patologica. I vantaggi, al contrario, per diagnosticare AKI sono la sua economicità e la capacità di prelevarla da fluidi corporei prontamente disponibili.
- *NAG (N acetyl β D glucosaminidasi)*: origina dai lisosomi delle cellule del tubulo contorto prossimale e pertanto la sua presenza nelle urine è un marcatore sensibile di danno tubulare. Viene utilizzato anche per verificare la risposta al trattamento farmacologico di un danno tubulare, durante il quale si altera tra le 12 ore e i 4 giorni prima rispetto alla creatinina sierica. Proprio per la sua capacità di aumentare in risposta ad un qualsiasi insulto tubulare, spesso può dare falsi positivi, (come anche in caso di artrite reumatoide ed ipertiroidismo) pertanto i valori di NAG devono sempre essere contestualizzati e relazionati alla clinica. Per quanto riguarda i pazienti con circolazione di Fontan, NAG risulta spesso aumentato rispetto

alla popolazione di controllo e tale dato si associa ad un rischio di ospedalizzazione e mortalità maggiore.

- NGAL (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*): è una proteina di risposta allo stress di 25kDa, associata alla gelatinasi di neutrofili umani. È prodotta dai neutrofili ed è espressa in misura limitata nel fegato, nella milza e nei reni. Sono state descritte diverse funzioni, tra cui l'inibizione della crescita batterica, l'eliminazione del ferro e l'induzione della crescita delle cellule epiteliali. In caso di lesione, NGAL viene iperespressa e rilasciata nelle urine e nel plasma. È stata uno dei biomarker per AKI più studiati ed è stato, inoltre, osservato che non solo è in grado di diagnosticare un danno renale acuto ma è anche in grado di predire gli outcome, come la necessità di dialisi, e la mortalità (24). Il suo ruolo nella diagnosi di CKD è invece poco chiaro.

L'aumento di questi biomarker a distanza di anni da un episodio di AKI implica la presenza di uno stato infiammatorio di base e di ipossia subclinica, sebbene il paziente possa presentare una funzionalità renale conservata. Nei pazienti Fontan, inoltre, NGAL presenta una significatività minore rispetto ad altri marcatori come NAG (non sono infatti state rilevate differenze significative dei valori di NAG nelle urine rispetto ai controlli) e ciò è probabilmente da ricondursi alla diversa origine delle molecole. Se infatti NAG è prodotto dal tubulo prossimale, NGAL viene sintetizzato dall'ansa di Henle e dal tubulo distale: l'aumento di marker come NAG urinario potrebbe essere quindi dovuta all'aumento della pressione venosa centrale con effetti soprattutto a carico del tubulo prossimale rispetto a quello distale (25).

Tabella IV. Biomarkers di danno renale acuto (24).

Functional biomarkers	Tubular enzymes	Upregulated proteins
Creatinine	Alanine aminopeptidase (AAP)	KIM-1
Cystatin C	Alkaline phosphatase (AP)	Clusterin
β 2-microglobulin	α -glutathione-S-transferase (α -GST)	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
α 1-microglobulin	γ -glutamyl transpeptidase (γ GT)	IL-18
Retinol-binding-protein (RBP)	N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG)	Cysteine-rich protein (CYR-61)
Microalbumin		Osteopontin FABP Sodium/hydrogen exchanger isoform (NHE3) Exosomal fetuin A

1.5.4.3.2 Diagnostica per immagini

Oltre agli indici sierologici, nei pazienti Fontan sottoposti a follow-up viene realizzato un esame ecografico per valutare la struttura renale e per poi metterla in relazione con gli indici di danno renale. L'ecografia renale si esegue con una sonda che utilizza una frequenza di 2-5 MHz e l'immagine che ne deriva è una riproduzione bidimensionale di una scansione eseguita a livello dei tre piani sagittale, assiale e latero-laterale, ciascuno dei quali permette di valutare diverse caratteristiche renali (morfologia, disegno cortico-midollare, ecogenicità parenchimale). Per poter valutare se i reni hanno subito delle alterazioni nel tempo, risulta necessaria la conoscenza delle caratteristiche ecografiche presenti in condizioni fisiologiche. Le dimensioni renali captate con l'ecografo, ad esempio, sono ridotte rispetto a quelle ottenute mediante la radiografia, poiché non c'è né ingrandimento geometrico né il cambiamento di dimensione relativi a una diuresi osmotica da mezzo di contrasto iodato. In posizione prona, infatti, le dimensioni renali vanno dai 9 ai 12 cm di lunghezza e dai 5 ai 6 cm di larghezza, con uno spessore di 4-5 cm (26). Per quanto riguarda l'ecogenicità, invece, la corticale e le colonne del Bertin sono ipoecogene rispetto al fegato e alla milza, ma iperecogene rispetto alla zona midollare del rene. Alterazioni nella differenziazione cortico-midollare, ancora, possono indicare la presenza di una displasia renale congenita

o di una CKD, mentre l'incremento dell'ecogenicità parenchimale di fondo può rappresentare una AKI o un danno renale cronico avanzato (27).

Per quanto concerne la vascolarizzazione renale, il circolo arterioso renale è terminale ed è composto dalle arterie renali, le quali nascono dall'aorta. A livello dell'ilo renale, poi, le arterie renali si dividono in due rami: da quello anteriore nascono le arteriole segmentali che irrorano il polo superiore, inferiore e la faccia anteriore del rene; da quello posteriore invece nascono quelle che irroreranno il polo posteriore. Il drenaggio venoso renale, invece, avviene attraverso le vene renali che sboccano poi in vena cava inferiore. La vascolarizzazione renale e le sue peculiarità vengono indagate attraverso l'utilizzo dell'eco-color-doppler. Quest'ultimo, infatti, permette di calcolare l'indice di resistività renale (IRR) attraverso la valutazione del flusso sanguigno nelle arterie renali segmentali.

$$RRI = \left(1 - \frac{\text{End diastolic velocity}}{\text{Maximal systolic velocity}} \right) \times 100$$

Tale indice è influenzato dall'età, dalla pressione pulsatile e dalla stiffness arteriosa e un suo aumento è stato associato sia ad una alterazione dell'emodinamica del circolo sistemico sia ad un danno renale intrinseco progressivo. In un soggetto sano, infatti, le arterie segmentali possiedono un RRI <0,60 proprio per il fatto che in tali vasi vi è una curva velocità/tempo a bassa resistenza, con cioè un basso indice di resistenza renale e un alto flusso sanguigno. Nei pazienti Fontan, invece, è possibile intuire come, a causa della bassa perfusione renale dovuta alla circolazione di Fontan stessa, possa essere presente un RRI elevato. In uno studio realizzato su 280 soggetti con circolazione di Fontan, infatti, un RRI > 0,81 aumentava in modo significativo la probabilità di eventi sfavorevoli e pertanto tale parametro è stato iniziato ad essere utilizzato come marker dell'entità dello scompenso cardiaco e di danno d'organo nell'adulto cardiopatico congenito (23). Recenti studi hanno però anche suggerito che tale indice, affinché possa effettivamente indicare il rischio di un outcome sfavorevole per i pazienti Fontan, debba essere messo in relazione con anche la classe NYHA, la capacità di svolgere attività fisica ed eGFR calcolata attraverso la cistatina C (23).

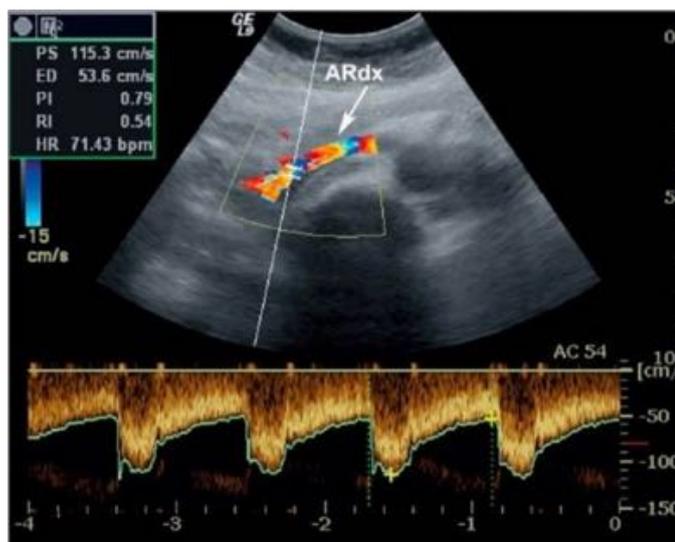


Figura 20. Eco-color doppler renale per la misurazione dell'indice di resistività intraparenchimale (28).

1.5.4.4 Impatto clinico e approcci terapeutici

Non ci sono strategie conosciute per prevenire la nefropatia associata alla circolazione di Fontan. In uno studio è stato visto però che la patologia renale è ben tollerata nei giovani adulti e che dunque gli outcome sfavorevoli sono con grande probabilità individuabili soltanto attraverso il follow-up a lungo termine (23). Sono stati effettuati degli studi anche per ricercare il ruolo protettivo dell'utilizzo degli ACE-inibitori in questa categoria di pazienti, proprio per la loro funzione di vasodilatatori contrastanti la possibile pressione venosa centrale elevata, ma a causa dell'assenza di un'associazione significativa con la eGFR, il loro uso routinario per prevenire il danno renale è stato ad ora escluso (23).

Nei pazienti con circolazione di Fontan, pertanto, è consigliabile adottare delle misure che possano aiutare a prevenire l'insorgenza del danno renale o comunque a monitorarlo, come il mantenimento di una pressione arteriosa adeguata, evitare il fumo di sigaretta, prevenire il sovrappeso e consumare cibi poveri di sale. Nei pazienti, inoltre, con danno CKD già noto, si cerca di evitare l'utilizzo di farmaci nefrotossici come FANS e mezzi di contrasto iodati (29).

1.6 MYOCARDIAL WORK INDEX

La valutazione della funzionalità ventricolare sinistra regionale e globale è un punto cruciale nell'ecocardiografia pediatrica, poiché fornisce informazioni diagnostiche e prognostiche importanti in diversi contesti clinici. La tecnica

ecografica è stata universalmente riconosciuta come strumento importante per la valutazione non solo longitudinale, ma anche radiale e circonferenziale del ventricolo sinistro e dunque di rilevanza clinica nella valutazione della performance cardiaca della popolazione pediatrica.

Negli anni '70 furono inventate tecniche invasive per stimare la contrattilità miocardica e quindi per studiare il lavoro del tessuto miocardico e il suo consumo di ossigeno. Storicamente, infatti, il myocardial work (MW) veniva calcolato come l'area della curva pressione-volume del ventricolo sinistro, ma a causa dell'invasività della procedura veniva poco utilizzato nella pratica clinica (30). Recentemente, pertanto, è stato proposto un nuovo modello per calcolare il myocardial work in maniera non invasiva, sulla base dell'analisi speckle-tracking all'ecocardiogramma 2D, con stima delle pressioni in ventricolo sinistro derivata dalla pressione arteriosa periferica. Il myocardial work, infatti, è in grado di dare una stima più accurata della funzione sistolica, se paragonato alla sola misurazione dello strain.

Il myocardial work index (MWI) e i suoi indici derivati vengono stimati attraverso l'utilizzo di un software personalizzato (GE-Healthcare), che consente, attraverso l'analisi di immagini ecocardiografiche, la valutazione del lavoro miocardico in funzione del tempo durante l'intero ciclo cardiaco (30). Gli indici derivati del MWI sono:

- global Myocardial Constructive Work (MCW): corrisponde al lavoro svolto da un segmento durante l'accorciamento in sistole sommato al lavoro negativo svolto in estensione durante il rilassamento isovolumetrico;
- global Myocardial Wasted Work (GWW): corrisponde al lavoro negativo svolto da un segmento durante l'estensione in sistole sommato al lavoro svolto con l'accorciamento durante il rilassamento isovolumetrico;
- global Myocardial Work Efficiency (GWE): lavoro costruttivo diviso la sommatoria tra lavoro costruttivo e lavoro sprecato.

Ad aprile del 2022 è stato pubblicato uno studio retrospettivo multicentrico, a cui ha partecipato e contribuito anche la Pediatria di Padova, per fornire dei range di normalità per quanto concerne il MW nei bambini sani e negli adolescenti. Gli autori dello studio hanno dimostrato una buona riproducibilità di questi dati e la

presenza di correlazioni significative tra MWE e global longitudinal strain (GLS) ($p=0,020$) e tra MCW, pressione arteriosa e GLS ($p< 0,001$) (31). In tale studio, ancora, è stato confermato che i parametri del MW non sono influenzati dall'età, dal sesso o dal BSA nei bambini, come invece precedentemente era stato sostenuto (31)(32). Al contrario, però, MWI e MCW sono influenzati dalla pressione e dal GLS del ventricolo sinistro. La pressione arteriosa sistolica è stata evidenziata crescere con l'età, mentre il GLS del ventricolo sinistro si riduce e tali dati possono rendere spiegazione dell'indipendenza dei parametri del MW dall'età stessa.

L'analisi dei parametri del MW non permette soltanto di effettuare una valutazione sulla funzionalità cardiaca, ma consente anche di predire, ad esempio, una buona risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e, precocemente, una ischemia miocardica durante una occlusione coronarica transiente.

La fattibilità del MW non invasivo, attraverso l'acquisizione di immagini 2D, rende dunque la sua analisi ideale per lo studio ecocardiografico nella popolazione pediatrica, applicabile anche nei pazienti con cardiopatie congenite, come i pazienti sottoposti a palliazione di Fontan. In tale sottogruppo di pazienti, infatti, è stato visto che la stima del MWI può essere un indicatore sensibile di compromissione del lavoro miocardico (33). La frazione di eiezione (FE) calcolata classicamente, di fatto, non può rappresentare la metodica più adeguata a valutare il reale lavoro miocardico, poiché la geometria del ventricolo unico non rispetta i presupposti matematici sui quali è stato elaborato il calcolo della FE stessa. In uno studio caso-controllo realizzato a Padova (33) è stato visto che gli indici non invasivi di lavoro cardiaco tra cui MWI, MCW e MWE sono risultati significativamente ridotti nei pazienti Fontan rispetto ai controlli sani appaiati per sesso ed età. Il MWE, inoltre, mostrava una correlazione inversa con il rapporto E/E' (indice di disfunzione diastolica) e nei pazienti con ventricolo destro sistemico MWE era significativamente ridotto, indice di una peggiore efficienza cardiaca, con un aumento del lavoro sprecato (MWW).

Sulla base di tali dati, lo studio del MW nei pazienti Fontan utilizzato per la realizzazione di questa tesi ha lo scopo di stratificare meglio i pazienti anche da un

punto di vista prognostico, individuando quelli ad elevato rischio di evoluzione sfavorevole, per ottimizzare la terapia farmacologica e non e per impostare un follow-up dedicato.

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è individuare dei parametri che possano essere dei marcatori precoci di danno epatico e renale e, attraverso lo studio del myocardial work index, di predire l'indebolimento del miocardio nei pazienti con circolazione di Fontan. A tale scopo vengono valutati:

- la prevalenza delle alterazioni riscontrate durante il ricovero per mezzo degli esiti dei follow up a medio-lungo termine delle valutazioni cardiologica, epatica e nefrologica;
- la presenza di una eventuale correlazione esistente tra i parametri di funzionalità epatica, renale e cardiaca in funzione del tempo trascorso dall'intervento di Fontan;
- la presenza di correlazioni tra i parametri ecocardiografici, la classe NYHA, l'anatomia ventricolare, la capacità funzionale al test da sforzo e gli indici di funzionalità epatica e renale;
- i dati degli indici di myocardial work per predire l'indebolimento del lavoro miocardico subclinico e la presenza di una eventuale correlazione tra la funzionalità miocardica e il "failure Fontan", ossia la comparsa di complicanze legate all'intervento.

Il fine della tesi, pertanto, è di definire delle linee guida personalizzate per i pazienti con circolazione di Fontan, così che possa essere impostato, sin dal giorno dell'intervento, un follow up preciso atto a seguire il paziente a lungo termine da un punto di vista cardiologico, epatologico e nefrologico, per identificare e dunque trattare precocemente le possibili complicanze che potrebbero insorgere.

3. MATERIALI E METODI

3.1 PAZIENTI

In questo studio prospettico osservazionale sono stati inclusi pazienti che hanno completato l'intervento cardiocirurgico di Fontan presso il Centro di Padova nel periodo tra il 1982 e il 2016. Tali pazienti sono stati ricoverati elettivamente per due giorni presso l'unità operativa della Cardiologia Pediatrica di Padova tra giugno 2021 e giugno 2022.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con anomalie congenite renali maggiori, sottoposti a trapianto cardiaco o redo-Fontan al momento della valutazione.

3.2 INDAGINI DI FOLLOW UP

Durante il ricovero, i pazienti sono stati sottoposti ad anamnesi, esame obiettivo ed è stata definita la loro funzionalità cardiaca in base alla classificazione NYHA (New York Heart Association). Sono stati poi svolti dei prelievi ematici a digiuno per la valutazione di: emocromo con formula leucocitaria, creatinina, cistatina-C, elettroliti, transaminasi, alfafetoproteina, NTproBNP, profilo proteico, urea, insulina, acido urico, fosfatasi alcalina (ALP), lattato deidrogenasi (LDH), ammonio, alfa2 macroglobulina, transferrina, ferritina, colesterolo totale, vitamina D, anticorpi anti-HCV, HBsAg e anti-HBs. Sulle feci è stata dosata alfa 1 antitripsina, mentre sul campione estemporaneo delle urine sono stati eseguiti il dosaggio dell'albumina, N-Acetil-Glucosamidasi (NAG), creatinina e *Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL). Su due raccolte urine delle 24 ore, una standard e una con specifico conservante, sono stati dosati fosfato, calcio, creatinina, proteine totali, alfa 1 e beta 2 microglobulina e creatininuria.

3.2.1 Dati cardiologici

Per quanto riguarda l'aspetto cardiologico, ai fini di una valutazione cardiologica completa, per ogni paziente sono stati eseguiti:

- elettrocardiogramma;

- elettrocardiogramma Holter di 24 ore, durante il ricovero o entro sei mesi dalla dimissione, qualora non fosse stato eseguito recentemente (<12 mesi);
- ecocardiogramma;
- ecocardiogramma con valutazione della funzionalità diastolica sotto stress (*leg lifting test*), ossia la valutazione degli indici di funzionalità diastolica a riposo e dopo sollevamento passivo per circa un minuto gli arti inferiori del paziente;
- ecocolordopplergrafia standard 2D, eseguita con ecocardiografo *GE Vivid E9 ultrasound System (GE Healthcare, Chicago, IL)* da tre operatori esperti;
- test cardiopolmonare da sforzo presso l'unità operativa di Medicina dello Sport dell'Ospedale di Padova, durante il ricovero o entro sei mesi dalla dimissione, qualora non fosse stato eseguito recentemente (< 6 mesi). Da tale esame sono stati esclusi i pazienti con limitazioni fisiche non di natura cardiologica all'esecuzione del test (ad esempio compromissione neurologica severa, esiti di eventi cerebrovascolari o ischemici). I dati del test da sforzo sono stati analizzati da un operatore esperto che ha comparato il consumo massimo di ossigeno (VO₂ max) in valore assoluto (misurato in ml/kg/min) con quello predetto di individui sani sedentari di pari età e genere. Il valore predetto, espresso in %, è stato poi confrontato con quello riportato in letteratura per soggetti con cuore univentricolare della stessa fascia di età (34)(35). La valutazione del test è stata quindi espressa qualitativamente come capacità funzionale secondo Kempny in buona, normale, borderline, lievemente e moderatamente ridotta e anche in maniera dicotomica (nella norma rispetto a borderline/ridotta).

Dal punto di vista ecocardiografico, sono inoltre state eseguite le seguenti valutazioni:

- misura del diametro della vena cava inferiore immediatamente al di sotto dello sbocco delle vene sovraepatiche;
- valutazione morfologica e del *situs*;
- presenza/assenza di fenestrazione;

- pervietà dell'anastomosi di Glenn;
- valutazione della funzione della valvola atrioventricolare in maniera qualitativa, descritta come normofunzionante, minimamente, lievemente, moderatamente, severamente insufficiente o stenotica.

La valutazione della funzione sistolica è stata eseguita mediante l'analisi di:

- MAPSE (mm) e calcolo della frazione di eiezione calcolata mediante il metodo Simpson con cut off 50% in caso di ventricolo unico sinistro. Quando possibile, in tali circostanze, veniva anche calcolato il GLS;
- TAPSE (mm) e *fractional area change (FAC)* con cut off 35% in caso di ventricolo unico destro.

La valutazione della funzione diastolica, invece, è avvenuta tramite la misurazione di:

- onda E: velocità di riempimento rapido diastolico (m/s);
- onda A: velocità di riempimento ventricolare tardivo, che corrisponde alla contrazione atriale, (m/s);
- rapporto E/A;
- tempo di decelerazione dell'onda E (ms) misurato a livello degli apici dei lembi della valvola atrioventricolare o, se presenti due ventricoli, di quella relativa al ventricolo dominante mediante il doppler pulsato;
- E': velocità anulare della valvola atrioventricolare (m/s), misurata a livello della parete libera del ventricolo dominante con il Doppler tissutale nella fase diastolica precoce;
- rapporto E/E', considerato patologico per valori superiori a 12 (36);
- tempo di decelerazione dell'onda D delle vene polmonari (ms).

Il grado di disfunzione diastolica è stato dunque attribuito sulla base di criteri stabiliti da uno studio realizzato nel 2016 su una popolazione di 546 bambini con circolazione di Fontan. In particolare, è stato considerato di grado 0 o normale quando $1 < E/A > 2$, DT onda E > 140 ms e $E/E' < 12$; di grado 1 o alterato quando $E/A < 1$; di grado 2 quando $1 < E/A < 2$ e DT onda E < 140 ms o $E/E' > 12$; di grado

3 quando $E/A > 2$. Con la valutazione dicotomica, la funzione diastolica è stata considerata normale (0) o avente qualche grado di disfunzione (gradi 1,2,3). In alcuni pazienti non è stato possibile realizzare la rilevazione di tutti i parametri a causa della complessa anatomia.

3.2.2 Dati epatologici

Durante il ricovero ciascun paziente è stato sottoposto all'elastografia transiente (Fibroscan) mediante l'apparecchio FibroScan® 502 (Echosens, Paris, France) che utilizzava una sonda M (medium) o S (small) in funzione del diametro toracico. Lo scopo era quello di calcolare la stiffness epatica, splenica e di rilevare una eventuale presenza di steatosi epatica. Per quanto riguarda il primo parametro, è stato considerato come cut off il valore indicato nello studio di Chemello et al (19) di 22 kPa, che risulta essere superiore al valore limite per i pazienti epatopatici adulti non-FALD. Non esistendo, invece, dei cut off per FALD per quanto concerne la stiffness splenica, sono stati utilizzati i criteri proposti dal consensus di BAVENO VI, che la considerano alterata per valori superiori a 46 kPa (37). La stiffness splenica, inoltre, è stata considerata come variabile continua per la determinazione di correlazione con gli altri parametri in esame.

Ogni paziente, infatti, è stato anche sottoposto, durante il ricovero o entro 2-3 mesi dalla dimissione, ad una eco-doppler dell'addome superiore, durante il quale sono stati valutati:

- il diametro della vena cava inferiore, delle vene sovraepatiche e della vena porta, con anche la velocità del flusso portale;
- le dimensioni, l'ecogenicità e l'ecostruttura del fegato, con particolare attenzione per il lobo caudato (ipertrofia) o eventuali lesioni;
- il diametro della milza;
- la presenza di eventuali circoli collaterali.

Per quanto concerne gli esami di laboratorio, è stata considerata patologica una conta piastrinica $< 150000/\text{mm}^3$; i valori di AST, ALT e GGT sono stati confrontati con quelli di riferimento per genere ed età ed è stata espressa in maniera dicotomica la presenza o meno di una alterazione; l'alfafetoproteina, invece, è stata ritenuta patologica quando assumeva valori $\geq 7,5 \mu\text{g/L}$.

Sulla base dei parametri laboratoristici e strumentali, è stata poi eseguita una valutazione specialistica epatologica, per definire il grado di avanzamento della FALD e, sulla base di ciò, stabilire il timing del successivo follow-up o programmare nuove procedure terapeutiche.

In questo studio sono stati applicati tre score di valutazione del rischio evolutivo associato a epatopatia avanzata nel paziente adulto con epatopatia cronica non-FALD:

- LSPS (*liver stiffness - spleen size to platelet ratio*): è stato validato nei pazienti adulti con malattia epatica cronica per la determinazione del rischio di ipertensione portale in presenza di varici esofagee, con cut off di 1.1 e 1.2 rispettivamente per varici esofagee semplici e ad alto rischio. Tale score applicato alla popolazione adulta con circolazione di Fontan ha dimostrato avere una sensibilità di 91,3% e una specificità di 75% nella definizione e stadiazione di FALD avanzata (19).

$$\text{LSPS} = \text{LS (kPa)} \times \text{spleen diameter (cm)} / \text{platelet count (10}^9\text{/L)}$$

- APRI (*AST to platelet ratio index*) = $(\text{AST}/\text{upper normal value (U/L)}) \times (100/\text{platelet count (10}^9\text{/L)})$
- FIB4 (*Fibrosis 4*) = $(\text{AST}/\text{upper normal value (U/L)}) \times (100/\text{platelet count (10}^9\text{/L)})$

A differenza degli score APRI e FIB4, LSPS è stato dimostrato essere più accurato e applicabile per la stadiazione dei pazienti affetti da FALD. APRI e FIB4, che presentano una sensibilità e specificità sovrapponibili a quelle di LSPS nei pazienti epatopatici non-FALD, nei pazienti Fontan adulti invece risultano essere meno sensibili e specifici, soprattutto per quanto riguarda APRI che è stato visto essere anche difficilmente realizzabile.

3.2.3 Dati nefrologici

La valutazione nefrologica consisteva nell'esecuzione di un ecodoppler renale associato all'interpretazione delle analisi di laboratorio eseguite su matrice sangue e urine. L'esame di imaging veniva realizzato mediante uno strumento Esaote Mylab Gamma, con sonda lineare SL 1543 e sonda convex AC 2541 da due operatori esperti. I parametri valutati erano:

- dimensioni renali;
- ecogenicità renale con differenziazione cortico-midollare;
- presenza di eventuali cisti o calcoli;
- indice di resistenza renale (IRR) ai poli superiori e inferiori, bilateralmente.

Viene così calcolato: $IRR = (\text{velocità sistolica di picco} - \text{velocità telediastolica}) / \text{velocità sistolica di picco}$.

È stato poi espresso come valore medio delle misurazioni eseguite (una per polo renale) e, esprimendolo in maniera dicotomica, considerato patologico quando ≥ 0.70 .

Dal punto di vista nefrologico, per il calcolo della eGFR con creatinina, cistatina C e formula combinata, nei pazienti con età inferiore ai 18 anni è stata utilizzata la formula di Schwartz, nei pazienti con età uguale o maggiore di 18 anni è stata invece utilizzata la formula CDK-EPI. Per la classificazione di danno renale cronico sono state utilizzate le linee guida KDIGO 2012 (38); come surrogato di pregresso danno renale acuto, è stata indagata la necessità di dialisi o l'incremento dei valori di creatinina post-intervento.

I cut-off di normalità per la funzionalità renale dei parametri calcolati sulle urine e sul sangue sono riassunti nella tabella V.

Tabella V. Parametri per la valutazione della funzionalità renale.

Parametro misurato	Valori di normalità
Ipertensione arteriosa	PAD e PAS < 95% per età e sesso e assenza di terapia antipertensiva
Proteinuria su RU 24 ore	<250 mg/die (se peso > 30 kg) <10 mg/kg/die (se peso < 30 kg)
uNAG/creatininuria	< 1,5 (U/mmol)
ALFA1microglobulina urinaria	< 17 mg/24 h
BETA2microglobulina urinaria	< 0,37 mg/24 h
Microalbuminuria	< 30 mg/g
NGAL urinario	< 150 ug/L

3.2.4 Analisi ecocardiografica: myocardial work

Durante il ricovero i pazienti sono stati sottoposti ad un ecocardiogramma realizzato da tre operatori esperti, come precedentemente descritto. Oltre ai già citati dati raccolti, sono state acquisite immagini bidimensionali in proiezione 4 camere apicale, 3 camere apicale e 2 camere apicale. Le immagini migliori da un punto di vista qualitativo sono state successivamente trasferite su una workstation offline (Echopac Version 202, GE Healthcare) per eseguire l'analisi dello *strain* utilizzando un software dedicato (31). A causa della complessa anatomia cardiaca di questi pazienti e delle non ottimali finestre ecocardiografiche dovute all'intervento cardiocirurgico, per alcuni pazienti è stata utilizzata un'unica immagine da sottoporre all'analisi del software per le tre diverse proiezioni e per altri non è stato possibile realizzare l'analisi.

Per calcolare lo strain longitudinale globale e regionale miocardico mediante la modalità ecocardiografica speckle-tracking (STE), il confine endocardico è stato tracciato manualmente mediante il software AFI e la regione di interesse (ROI), creata automaticamente dal software, è stata poi regolata in base allo spessore ventricolare. Una volta ottenute le curve di analisi dello strain, è stato inserito nel software il valore della pressione arteriosa sistolica e diastolica, calcolato in maniera non invasiva con lo sfigmomanometro, ed è stato identificato il tempo di apertura e chiusura della valvola atrioventricolare sull'immagine ecocardiografica, in modo da sincronizzarlo manualmente con il tracciato sottostante, così da allineare i dati dello *strain* con quelli pressori. Attraverso, dunque, un'apposita funzione del software, è stato stimato il MW in funzione del tempo durante l'intero ciclo cardiaco e sono stati calcolati, come descritto precedentemente, i parametri derivati: *global myocardial constructive work* (MCW), *global myocardial wasted work* (MWW) e *global myocardial work efficiency* (MWE). Una volta ottenuti i valori dei diversi parametri è stato poi effettuato un confronto con pazienti sani per età e sesso (CTRL).

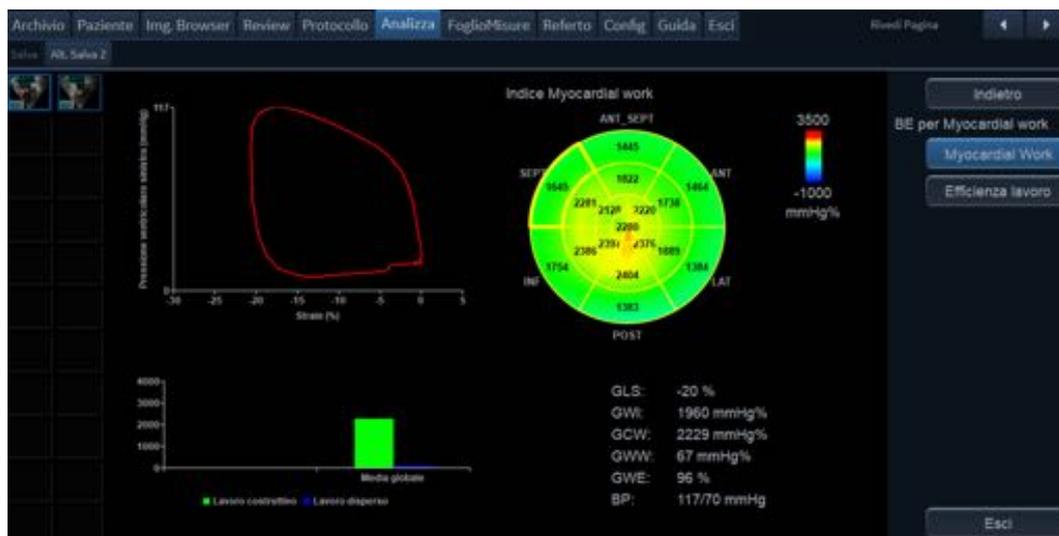


Figura 21. Esempio di ottenimento dati relativi al myocardial work.

3.3 ANALISI STATISTICA

Il disegno dello studio è prospettico per quanto riguarda le complicanze cardiologiche, epatiche e renali. Nell'analisi del myocardial work, i risultati sono stati confrontati con quelli dei controlli sani per età peso, altezza, pressione sanguigna e sesso. L'analisi descrittiva della popolazione in esame è stata espressa come media \pm deviazione standard per le variabili continue a distribuzione normale o come mediana e range interquartile per le variabili quantitative a distribuzione non normale; per le variabili discrete sono state usate frequenza assoluta e percentuale. L'associazione tra le variabili quantitative continue è stata espressa mediante l'indice di correlazione di Pearson. Per quanto riguarda le variabili qualitative, invece, i gruppi sono stati comparati mediante il test del chi quadro (χ^2) o il test esatto di Fisher, quando opportuno. Per il confronto delle variabili quantitative in due gruppi è stato usato il test di Man-Whitney; per il confronto tra più di due gruppi è stato usato il test di Kruskal- Wallis. È stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0,05$. Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il software SPSS Statistics (vers. 28.0.0.0).

4. RISULTATI

I pazienti inclusi nello studio sono 70, di cui 33 di sesso femminile (47%) e 37 di sesso maschile (53%). L'età media della popolazione è di 21 ± 9 anni, con un intervallo compreso tra 10 e 47 anni. I pazienti con età inferiore a 18 anni sono 32 (46%), mentre quelli di età superiore a 18 anni sono 38 (54%). Il gruppo di controllo per l'analisi del myocardial work era comparabile a quello dei pazienti per età, pressione sanguigna, peso e altezza.

4.1 ANATOMIA E INTERVENTO CHIRURGICO

Il tempo medio trascorso dall'intervento chirurgico completo è di 197 ± 103 mesi, con un intervallo compreso tra 57 e 480 mesi. Il completamento della palliazione è avvenuto con un condotto extracardiaco per 47 pazienti (68%), con un tunnel laterale intracardiaco per 15 (22%) pazienti e mediante una anastomosi atrio-infundibolare secondo Björk per 6 (9%) pazienti. L'età media al momento del ricovero era di 21 ± 9 anni ed è stata osservata una correlazione significativa tra tale dato e il tempo trascorso dal completamento della palliazione (ρ di Pearson 0,766 con $p < 0,001$). I pazienti sono inoltre stati suddivisi in base all'anatomia cardiaca di base: sindrome del cuore sinistro ipoplasico (HLHS) (19%), ventricolo sinistro a doppia entrata (DILV) (16%), atresia polmonare con setto interventricolare integro (PA/IVS) (11%), atresia della tricuspide (TA) (21%), canale atrioventricolare completo sbilanciato (CAVC-s) (7%), ventricolo destro a doppia uscita (DORV) (10%), atresia della mitrale (MA) (6%), criss-cross heart (3%) e altro (7%). Complessivamente 25 (36%) pazienti presentano un ventricolo unico destro (FSRV), 38 (55%) un ventricolo unico sinistro (FSLV) e 7 (9%) una morfologia non determinabile (INDET).

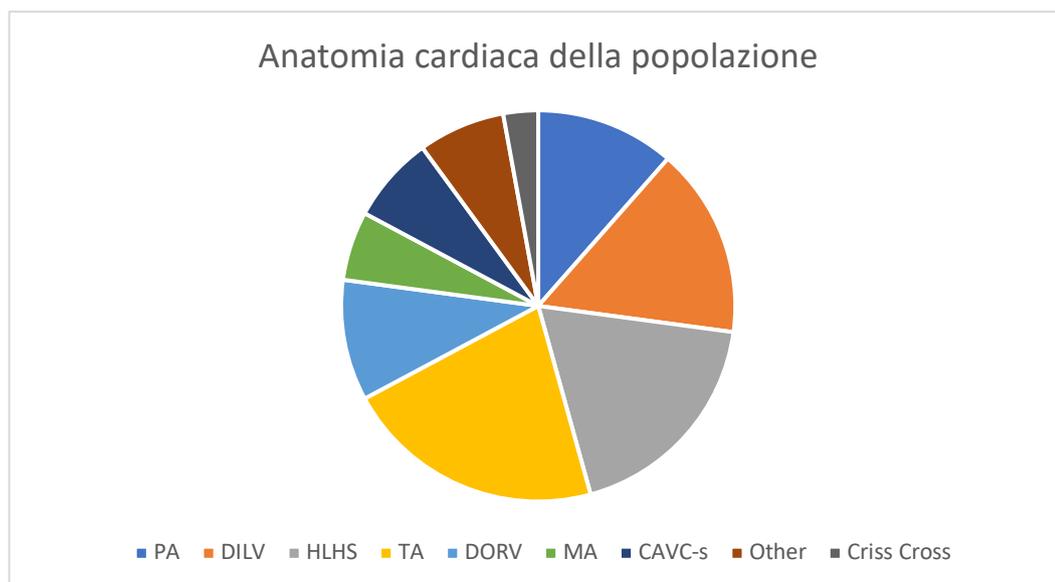


Figura 22. Suddivisione della popolazione in base all'anatomia cardiaca. HLHS: sindrome del cuore sinistro ipoplasico, DILV: ventricolo sinistro a doppia entrata, PA/IVS: atresia polmonare con setto interventricolare integro, TA atresia della tricuspide, CAVC-s: canale atrioventricolare completo sbilanciato, DORV: ventricolo destro a doppia uscita, MA: atresia della mitrale.

4.2 DATI CARDIOLOGICI

Dal punto di vista cardiologico, attraverso l'anamnesi e l'esame obiettivo prima e una valutazione funzionale cardiorespiratoria poi, la popolazione dello studio, ad eccezione di due pazienti a causa di una severa compromissione neuropsicomotoria, è stata valutata in base alla classe NYHA di appartenenza. La mediana della popolazione corrisponde alla classe I, in cui sono collocabili 48 pazienti (72%); nelle classi II e III invece sono presenti 19 pazienti (28%).

All'ingresso 18 (26%) pazienti erano in terapia con warfarin, 42 (61%) in terapia con acido acetilsalicylico, 9 (13%) con beta bloccanti e 22 (32%) con vasodilatatori. 50 pazienti hanno eseguito l'elettrocardiogramma holter delle 24 ore, o hanno portato al momento del ricovero il referto dell'esame effettuato massimo nei 6 mesi precedenti. In 39 (79%) pazienti l'esame è risultato negativo per presenza di aritmie, 6 (12%) pazienti hanno presentato fenomeni tachiaritmici minori (ad esempio battiti ectopici sopraventricolari o ventricolari), 4 (8%) pazienti hanno mostrato tachiaritmie maggiori (come flutter atriale e tachicardia parossistica sopraventricolare) e, infine, 1 (2%) paziente ha mostrato una bradiaritmia minore (tratti di blocco atrioventricolare 2:1).

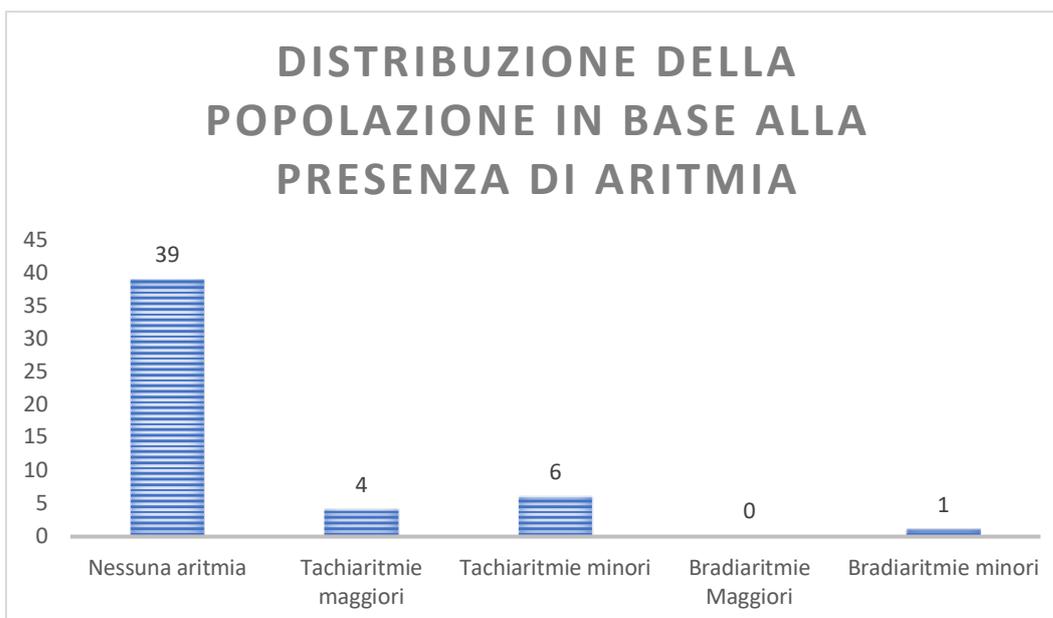


Figura 23. Distribuzione della popolazione in base alla rilevazione di aritmie all'holter ECG 24h.

4.2.1 Esami di laboratorio

Per valutare lo stress di parete ventricolare e il sovraccarico di volume, caratteristiche tipiche della disfunzione ventricolare e dell'insufficienza cardiaca (stimata attraverso classificazione NYHA), è stato dosato su matrice sangue il valore di NTproBNP. Come indice di cianosi cronica, invece, è stato dosato sempre sul sangue il valore dell'emoglobina. Per quanto concerne il primo, è stato misurato in 66 pazienti ed è risultato patologico, dunque superiore al cut-off di 125 ng/l, in 37 pazienti (56%), di cui 17 con morfologia cardiaca univentricolare sinistra (47% del totale) e 20 con morfologia cardiaca destra. L'emoglobina media nella popolazione è risultata essere 152 ± 18 g/l, con un intervallo compreso tra 94 g/l e 198 g/l.

4.2.2 Diagnostica per immagini

Per quanto concerne l'ecocardiografia, a cui tutti i pazienti dello studio sono stati sottoposti, i parametri raccolti sono stati valutati sia in condizioni basali che dopo un minuto di sollevamento passivo degli arti inferiori (*leg lifting test*). La funzione sistolica è stata valutata mediante la FE (frazione di eiezione %) nei pazienti con ventricolo sinistro unico e mediante la FAC (*fractional area change %*) in coloro con ventricolo destro unico. La media della FE è risultata essere 58 ± 7 %, quella della FAC 40 ± 8 %. La FE è stata calcolata nei 38 pazienti con cuore univentricolare

sinistro ed è risultata patologica, ossia con valori inferiori al 50%, in 3 pazienti (8%); la FAC, invece, nei 30 pazienti con cuore destro è risultata patologica, ossia inferiore al 35%, in 7 pazienti (23%). In 2 pazienti non è stato possibile ottenere il dato di funzionalità sistolica a causa della scarsa finestra acustica.

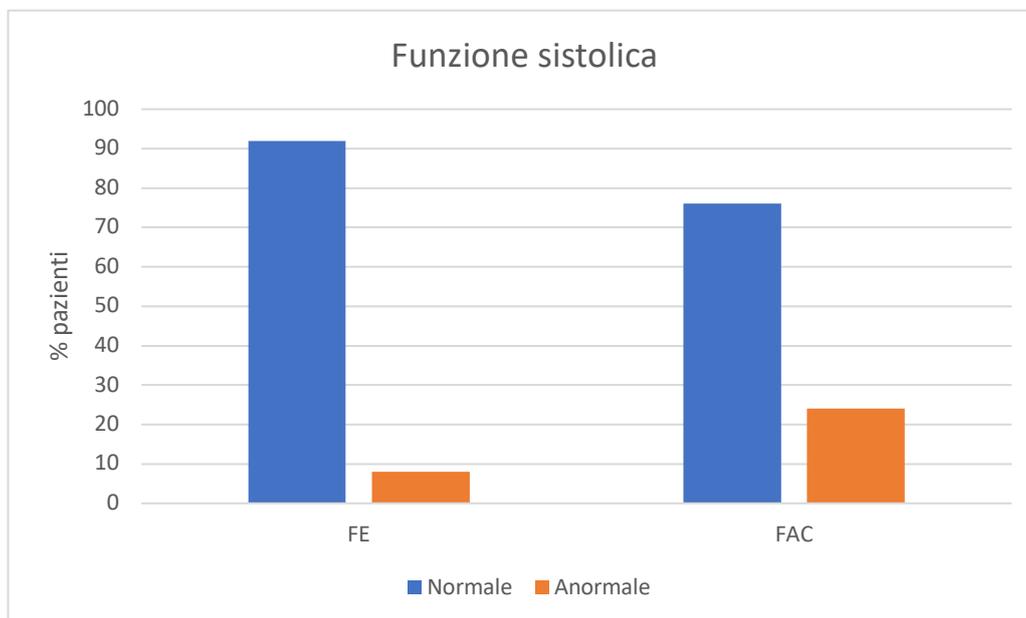


Figura 24. Funzione sistolica FE % (cuore univentricolare sinistro), FAC % (cuore univentricolare destro).

I valori di TAPSE sono risultati significativamente correlati in maniera inversa alla saturazione di ossigeno e al rapporto E/E' dopo il *leg lifting test* (con ρ di Pearson rispettivamente di - 0,608 con $p = 0,001$ e - 0,607 con $p = 0,05$); il MAPSE, ancora, è risultato correlato in maniera diretta con il valore di E' (ρ di Pearson 0,735 e $p < 0,001$) ed in maniera inversa con il rapporto E/E' dopo il *leg lifting test* e con il GLS (ρ di Pearson rispettivamente - 0,808 con $p < 0,01$ e - 0,473 con $p = 0,008$).

Per quanto riguarda la funzione diastolica, il rapporto E/A è stato calcolato in 63 pazienti ed è risultato patologico, ossia <1 , in 4 pazienti (6%); il rapporto E/E', invece, è risultato patologico, quindi >12 , in 11 pazienti (17%). Secondo però la classificazione di Margossian (39), che valuta il rapporto E/A, E/E' e il tempo di decelerazione dell'onda D, la funzionalità diastolica è risultata essere normale in 34 pazienti (54%). Il *leg lifting test* è stato eseguito in 45 pazienti. Il rapporto E/E' in seguito al test è risultato incrementato in 22 (49%) pazienti e in 2 (4%) pazienti il valore si è mantenuto stabile. La funzionalità diastolica, calcolata secondo la classificazione di Margossian et al, è risultata essere normale in 16 pazienti (35%)

ed è diventata da normale a patologica mediante il test di stress diastolico in 12 pazienti (27%). Esiste una forte correlazione tra il rapporto E/E' prima e dopo il leg lifting test (ρ di Pearson 0,847 e $p < 0,01$).

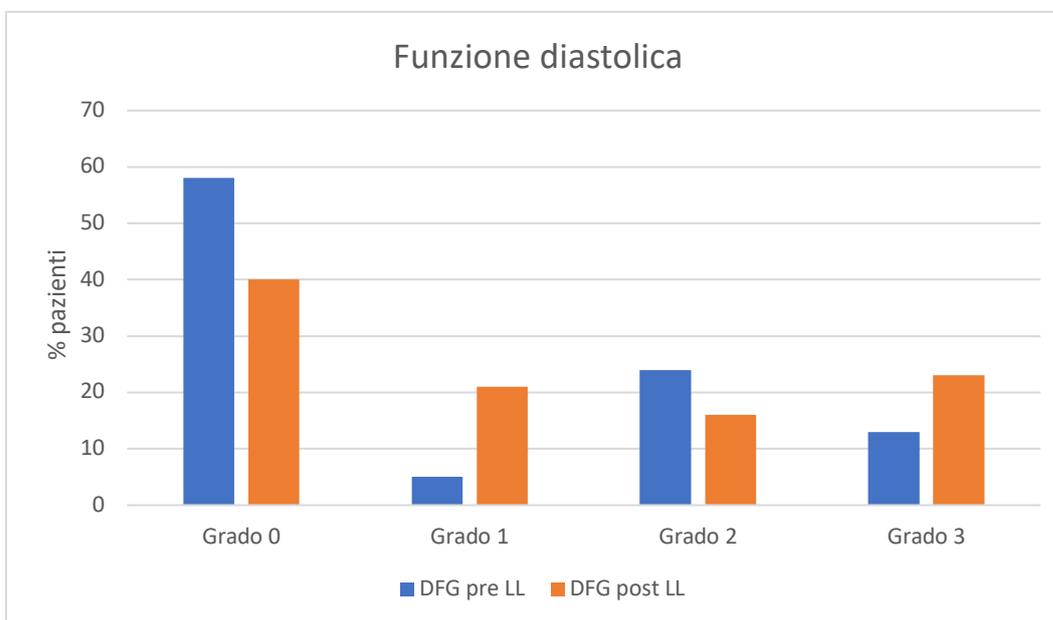


Figura 25. Funzione diastolica secondo Margossian et al. Grado 0: $1 < E/A < 2$ e $DT > 140$ ms e $E/E' < 12$; Grado 1: $E/A < 1$; Grado 2: $1 < E/A < 2$ e $DT < 140$ ms o $E/E' > 12$; Grado 3: $E/A > 2$.

La funzionalità della valvola atrioventricolare sistemica, o delle valvole atrioventricolari quando entrambe presenti, è stata testata in 68 pazienti ed è risultata normo-funzionante in 11 (16%) pazienti, insufficiente in maniera minima in 16 (24%) pazienti, lievemente insufficiente in 34 (50%) pazienti, moderatamente insufficiente in 6 (9%) pazienti e severamente insufficiente in 1 (1%) paziente. Per quanto riguarda la fenestrazione, invece, è risultata presente in 14 pazienti (20%), sebbene non in tutti sia stato possibile valutarla.

Il test da sforzo cardiorespiratorio, invece, è stato eseguito da 61 pazienti (88%) che hanno presentato una VO_2 max media di 27 ± 8 ml/kg/min e una percentuale media del valore predetto standard per gli individui sani sedentari di pari genere ed età di 67 ± 15 %.

La mediana della capacità funzionale qualitativa è risultata essere nella norma.

4.2.3 Analisi statistica della funzionalità cardiologica

Per quanto riguarda l'età dei pazienti, è emersa una correlazione con la VO_2 massima risultante dal test da sforzo, con una ρ di Pearson - 0,374 ed una significatività di $p = 0.035$; mentre non è risultata nessuna correlazione tra l'età e

i parametri di funzionalità cardiaca sistolica (FE, FAC) e diastolica (E/E', E/A). L'età, ancora, è però risultata significativamente correlata alla saturazione di ossigeno (ρ di Pearson - 0,401 con $p = 0,001$), al valore di GLS (ρ di Pearson 0,371 con $p = 0,005$) e al diametro della VCI (ρ di Pearson 0,493 con $p < 0,001$). Quest'ultima è risultata inoltre inversamente correlata al valore della FE (ρ di Pearson - 0,378 e $p = 0,018$) e a quello del TAPSE (ρ di Pearson - 0,808 e $p = 0,0019$).

Sono stati inoltre riscontrati valori di VO_2 massima e di % del predetto significativamente diversi in pazienti con diversi gradi di insufficienza della valvola atrioventricolare, per valori di p rispettivamente di 0,035 e 0,012.

Il GLS è risultato inversamente correlato ai valori di VO_2 massima ottenuti mediante il test da sforzo, con ρ di Pearson - 0,475 con $p = 0,011$. Relativamente all'insufficienza della valvola atrioventricolare, è stata osservata un'associazione significativa ($p = 0,022$) tra la presenza di insufficienza moderata-severa e il tipo di cuore univentricolare (destra o sinistra). Tra i 38 pazienti con cuore univentricolare sinistro, infatti, non è stata rilevata insufficienza almeno moderata della valvola atrioventricolare in nessun paziente, mentre tra i 25 pazienti con cuore univentricolare destro, tale insufficienza è stata rilevata in 5 (20%) casi (Tabella VI).

Tabella VI. Associazione tra il grado di insufficienza della valvola atrioventricolare e l'anatomia del cuore univentricolare.

	Valvola AV normale o con grado di insufficienza minima o lieve	Valvola AV con grado di insufficienza almeno moderato	Totale pazienti
Cuore univentricolare sinistro	38 (100%)	0 (0%)	38
Cuore univentricolare destro	20 (80%)	5 (20%)	25

Il tempo trascorso dal completamento della palliazione di Fontan, inoltre, ha mostrato correlazioni significative con il diametro della vena cava inferiore (ρ di Pearson 0,423 e $p < 0,01$) e con il valore del GLS (ρ di Pearson 0,430 e $p = 0,001$). La capacità funzionale VO_2 massima è risultata correlata inversamente con NTproBNP (ρ di Pearson - 0,301 con $p = 0,025$). È stato inoltre dimostrato che la funzione sistolica destra (FAC %) è significativamente correlata al NTproBNP e ciò

viene confermato dalla presenza di un maggior numero di pazienti con ventricolo unico destro e NTproBNP alterato rispetto a quelli con ventricolo unico sinistro (ρ di Pearson = 0,353 con $p = 0,071$). I valori di NTproBNP inoltre sono risultati significativamente diversi in gruppi di pazienti con diverso grado di insufficienza della valvola atrioventricolare, con valori di $p = 0,03$.

4.3 DATI EPATOLOGICI

4.3.1 Esami di laboratorio

Gli indici di epatocitolisi, AST e ALT, sono risultati normali rispettivamente nell'87% e nel 90% dei pazienti. Per quanto riguarda GGT, invece, è risultato patologico in 47 pazienti (68%). Il tempo trascorso dall'intervento di Fontan (ρ di Pearson 0,503 con $p < 0,001$), la frazione di eiezione (ρ di Pearson = - 0,403 con $p = 0,011$) e il diametro della vena cava inferiore (ρ di Pearson = 0,385 con $p = 0,001$), inoltre, sono risultati significativamente correlati al GGT.

Per quanto riguarda l'albumina, è risultata patologica, dunque < 30 g/l, soltanto in 2 pazienti (3%); l'alfafetoproteina, invece, patologica per valori $\geq 7,5$ $\mu\text{g/l}$, è stata valutata in 69 pazienti ed è risultata anomala in 5 (7%) di essi.

Per valutare l'enteropatia protido-disperdente è stata dosata alfa1antitripsina fecale in 56 pazienti, di cui 10 (18%) hanno presentato valori patologici, ossia ≥ 5 mg/dl.

20 (29%) pazienti presentavano una piastrinopenia, definita come conta piastrinica $< 150000/\text{mm}^3$.

In 12 pazienti (20%), su 60 che sono stati valutati, è stato riscontrato uno stadio avanzato di FALD, secondo i criteri di Chemello et al (19).

4.3.2 Diagnostica per immagini

Il Fibroscan è stato eseguito in tutti i pazienti dello studio (70). La stiffness epatica è risultata superiore al cut-off di 22 kPa in 17 pazienti (25%), con un valore medio di 19 ± 9 kPa. La stiffness splenica, per la quale non essendoci dei valori di riferimento per la popolazione Fontan è stato stabilito come cut-off 46 kPa (cut-off dei pazienti con patologia epatica cronica non-FALD), è stata misurata in 65

pazienti (poiché al totale sono stati sottratti i soggetti asplenicici) ed è risultata patologica in 6 (9%) pazienti.

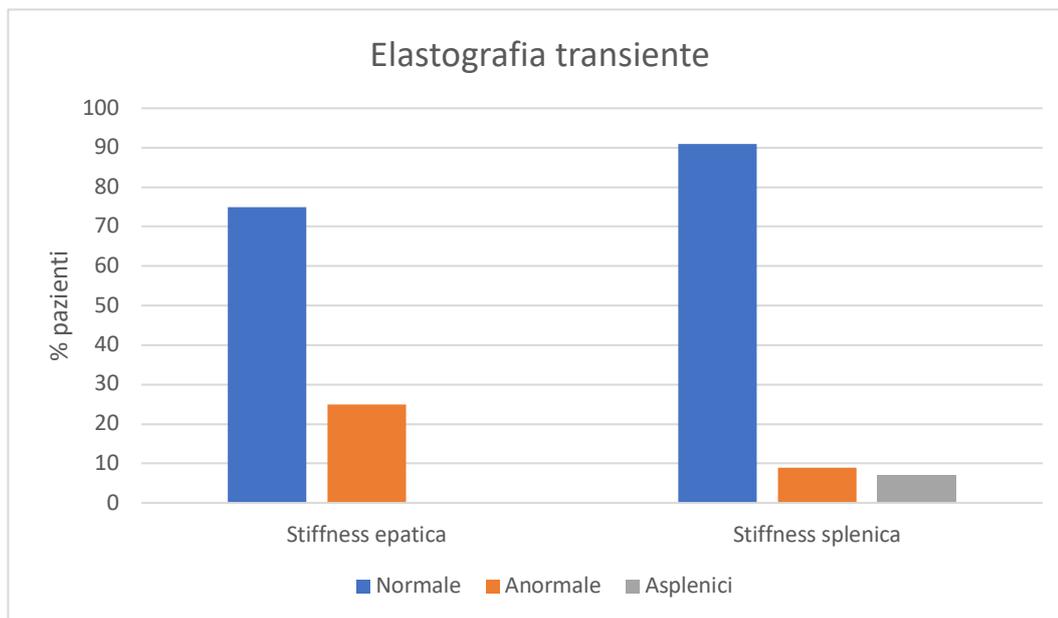


Figura 26. Distribuzione della stiffness epatica e splenica nella popolazione.

Su un totale di 66 pazienti valutati alla luce dell'ecocardiografia addominale, degli esami ematochimici, del fibroscan e di una visita specialistica epatologica, 36 (55%) pazienti non hanno presentato segni di epatopatia cardiogena evolutiva.

Sono stati applicati tre score per la valutazione del rischio di evoluzione ad epatopatia avanzata validati per pazienti con malattia epatica cronica non-FALD. Lo score LSPS (*liver stiffness-spleen size to platelet ratio*) è stato calcolato per 53 pazienti, di cui 25 (47%) hanno riportato un risultato patologico. Per quanto riguarda lo score APRI, (*AST to platelet ratio index*) è risultato alterato in 27 pazienti (39%), mentre il FIB-4 (*fibrosis 4*) ha mostrato la presenza di fibrosi avanzata (per valori > 1,44) in 6 pazienti (9%) di cui 3 (4%) si trovano in uno stadio di FALD avanzata (con valori di FIB-4 > 1,66).

È stata evidenziata una forte correlazione tra stiffness epatica e stiffness splenica (ρ di Pearson 0,673 e $p < 0,001$) e una relazione inversa tra la conta piastrinica e la stiffness splenica (ρ di Pearson - 0,397 con $p < 0,001$).

4.3.3 Analisi statistica della funzionalità epatica

È stata riscontrata una correlazione positiva tra il tempo trascorso dall'intervento cardiocirurgico e l'età al momento del ricovero con il GGT (ρ di Pearson rispettivamente 0,503 con $p < 0,001$ e 0,396 con $p = 0,001$).

È stata inoltre registrata una maggior prevalenza di alterazione della stiffness splenica nei ventricoli unici destri rispetto ai sinistri ($p = 0,019$).

È stata rilevata una associazione significativa tra la presenza di insufficienza della valvola atrioventricolare almeno moderata e la stiffness epatica ($p = 0,015$).

Tabella VII. Relazione tra grado di insufficienza della valvola atrioventricolare e stiffness epatica.

	Valvola AV normale o con grado di insufficienza minima o lieve	Valvola AV con grado di insufficienza almeno moderato	Totale pazienti
Stiffness epatica > 22kPa	14 (20%)	4 (6%)	18
Stiffness epatica < 22kPa	50 (71%)	2 (3%)	51

Per quanto riguarda gli score, sono emerse correlazioni statisticamente significative tra il diametro della vena cava inferiore, indice della congestione venosa (ρ di Pearson 0,369 e $p = 0,002$) e il tempo trascorso dall'intervento (ρ di Pearson 0,508 con $p < 0,001$) con FIB-4.

È risultata inoltre una correlazione tra VO_2 massima e GGT (ρ di Pearson - 0,355 con $p = 0,046$).

4.4 DATI NEFROLOGICI

È stata analizzata la storia nefrologica dei pazienti studiati attraverso un'accurata anamnesi e la raccolta, dalle cartelle cliniche, di dati relativi ad eventuali episodi di insufficienza renale, intesi come necessità di dialisi nel post-intervento cardiocirurgico. Sono state ottenute le informazioni di 50 pazienti, dei quali 5 (10%) hanno necessitato di dialisi.

Dal punto di vista farmacologico, 22 (31%) pazienti sono in terapia con ACE inibitore al momento dello studio come rimodellante miocardico.

4.4.1 Esami di laboratorio

La funzionalità renale è stata valutata in base ai valori di velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) calcolata in base al dosaggio di creatinina e di cistatina C.

- La formula con creatinina ha documentato una eGFR compresa tra 60 e 89 ml/min/1,73m² in 9 (13%) pazienti, nessuno con eGFR < 60 ml/min/1,73m²;
- La formula con cistatina C ha riscontrato 18 (26%) pazienti con eGFR < 89 ml/min/1,73m², di cui 1 (1% del totale) con eGFR = 42 ml/min/1,73m²;
- La formula composta con creatinina e cistatina C ha riscontrato 9 (13%) pazienti con eGFR compresa tra 60 e 89 ml/min/1,73m².

Il valore medio di creatinina è 64 ± 14 μ mol/l, mentre quello di cistatina C è di $0,86 \pm 0,18$ mg/l. In nessun paziente comunque sono stati ritrovati valori di insufficienza renale severa.

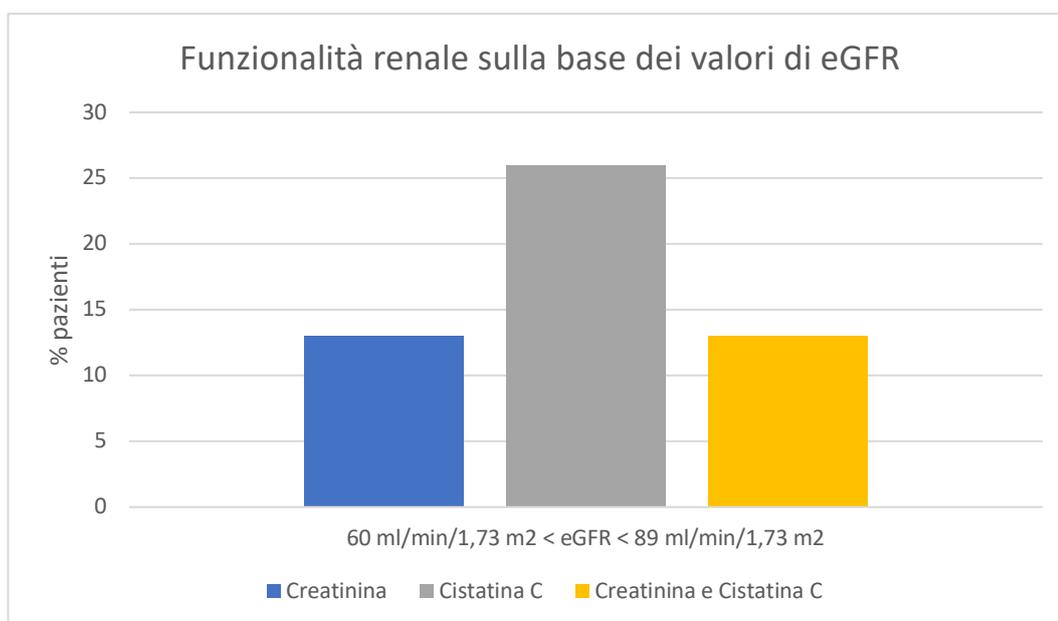


Figura 27. Distribuzione della popolazione con funzionalità renale ridotta calcolata attraverso eGFR mediante solo il valore della creatinina, solo quello della cistatina C e mediante entrambe.

Per l'identificazione di un eventuale danno glomerulare sono state dosate microalbuminuria e proteinuria. La proteinuria sulla raccolta delle urine delle 24h è stata valutata in 60 pazienti e riscontrata patologica per peso del singolo in 2 pazienti (3%), che presentano valori superiori a 250 mg/die per un peso > 30 kg. La microalbuminuria, definita come rapporto albumina/creatinina su urine per valori compresi tra 30 e 300 mg/g, è stata ricercata in 68 pazienti, dei quali 17 (25%) hanno presentato valori superiori a 30 mg/g.

NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*), dosato su campione urinario con cut-off 150 µg/l è risultato patologico nell'1% della popolazione.

Per quanto riguarda la valutazione della funzionalità tubulare renale, il danno acuto viene indagato per mezzo del rapporto uNAG/creatininuria (con cut-off per valori superiori a 1,5 U/mmol) e non sono stati riscontrati valori patologici nella popolazione, mentre il danno cronico viene ricercato attraverso il dosaggio di alfa1microglobulina e beta2microglobulina su raccolta urine delle 24h. A tal riguardo, sono stati riscontrati valori patologici, ossia > 17 mg/24h per quanto riguarda la alfa1microglobulina e > 0,37 mg/24h per la beta2microglobulina, rispettivamente in 8/62 (13%) pazienti e 6/56 (11%) pazienti.

Infine, 5 pazienti su 60 (8%) hanno mostrato un riassorbimento tubulare del fosfato ridotto.

4.4.2 Diagnostica per immagini

L'ecografia renale è stata effettuata in 68 pazienti e sono state valutate le seguenti caratteristiche: ecogenicità renale, dimensioni renali, la presenza di eventuali cisti renali, nefrocalinosi insieme al calcolo dell'indice di resistività. La differenziazione cortico-midollare è risultata anomala in 10 pazienti (15%); le dimensioni renali sono risultate alterate in 9 pazienti (13%); è stata riscontrata la presenza di cisti renali in 6 pazienti (9%) e di nefrocalinosi in 3 (4%).

L'indice di resistività è risultato alterato ossia > 0,70 in 30 pazienti (44%), con un valore medio di $0,69 \pm 0,06$. Più nel dettaglio, considerando i quattro poli (superiore destro e sinistro e inferiore destro e sinistro), in 49 (72%) pazienti almeno un polo è risultato possedere un RRI > 0,70 e di questi 16 pazienti (24%) hanno in tutti e quattro i poli valori alterati.

L'età al momento del ricovero, così come il tempo trascorso dall'intervento, sono stati osservati correlare significativamente con la creatinina (ρ di Pearson rispettivamente 0,410 e 0,451 con $p < 0,001$).

4.4.3 Analisi statistica della funzione renale

È stata riscontrata una modesta correlazione inversa tra i valori di TAPSE e quelli di cistatina C (ρ di Pearson - 0,436 e $p = 0,016$), così come, sempre relativamente

alla funzione sistolica, tra FAC e i valori di creatinina (ρ di Pearson = 0,376 con $p = 0,044$). Non è invece emersa una correlazione significativa tra i valori di MAPSE e di FE con gli indici di funzionalità renale.

I valori di TAPSE, inoltre, sono risultati statisticamente correlati con IRR medio, con una ρ di Pearson = 0,435 e $p = 0,021$, così come i valori di GLS sono emersi correlare direttamente con IRR medio (ρ di Pearson = 0,550 e $p = 0,015$).

Per quanto riguarda la funzione diastolica, sono stati trovati valori significativamente diversi di E/E' a seconda della presenza o meno di valori di microalbuminuria patologici ($p = 0,020$).

Il diametro della vena cava inferiore, invece, indice di congestione venosa, è risultato correlato con la creatinina (ρ di Pearson = 0,305 con $p = 0,012$).

L'insufficienza della valvola atrioventricolare è risultata associata con il rapporto albumina/creatinina nelle urine, con un livello di significatività $p = 0,009$; i valori di NTPproBNP sono invece risultati statisticamente correlati con quelli della microalbuminuria (ρ di Pearson = 0,260 e $p = 0,04$). I diversi valori di NTproBNP, inoltre, sono emersi essere associati ai diversi valori di IRR medio, con un livello di significatività $p = 0,004$.

Non è stata invece riscontrata una correlazione significativa tra la VO_2 massima misurata al test da sforzo cardiopolmonare e i parametri di funzionalità renale, quali ad esempio creatinina, cistatina C e IRR medio.

4.5 DATI DI MYOCARDIAL WORK

In tutti i partecipanti dello studio si è cercato di analizzare il myocardial work mediante il software Echopac Version 202, GE Healthcare. Soltanto in 42 pazienti (60%), però, è stato effettivamente possibile calcolarlo a causa della complessa anatomia cardiaca.

Una volta calcolato il myocardial work e i parametri da esso derivati, i dati sono stati paragonati a quelli di un gruppo di controllo confrontabile per età, pressione sanguigna, peso e altezza.

Il valore medio di MWI nei pazienti Fontan è risultato essere 1162 ± 364 mmHg%, rispetto a quello della popolazione sana di controllo che è risultato essere 1777 ± 240 mmHg%, con una significatività di $p < 0,001$ (Figura 25). Nei pazienti con

frazione di eiezione normale, i valori di MWI sono risultati comunque significativamente inferiori rispetto ai controlli, con $p < 0,05$.

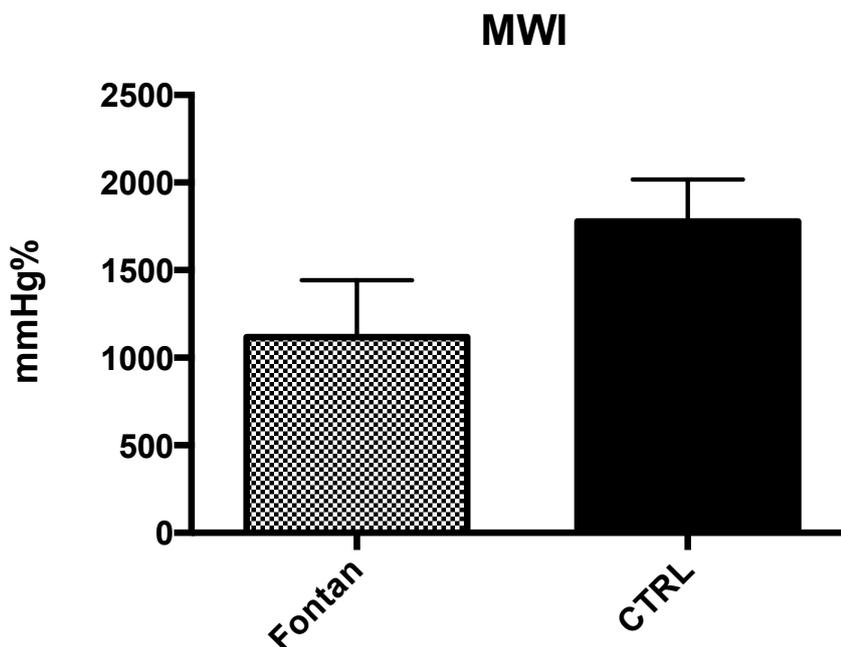


Figura 28. Myocardial work index nei pazienti Fontan e nei controlli.

Per quanto concerne il MCW è stato ottenuto un valore medio di 1554 ± 450 mmHg% per quanto concerne la popolazione di Fontan, paragonato con 2102 ± 221 mmHg% della popolazione sana, con un livello di significatività $p < 0,001$. Per il MWE, invece, è risultato $90 \pm 6\%$ come valore medio nei pazienti Fontan, confrontato con $96 \pm 2\%$ dei controlli, con un livello di significatività $p < 0,001$.

Nei pazienti con ventricolo unico destro, inoltre, i valori di MWE sono risultati significativamente ridotti rispetto ai pazienti Fontan con cuore univentricolare sinistro, con livelli di significatività $p = 0,030$.

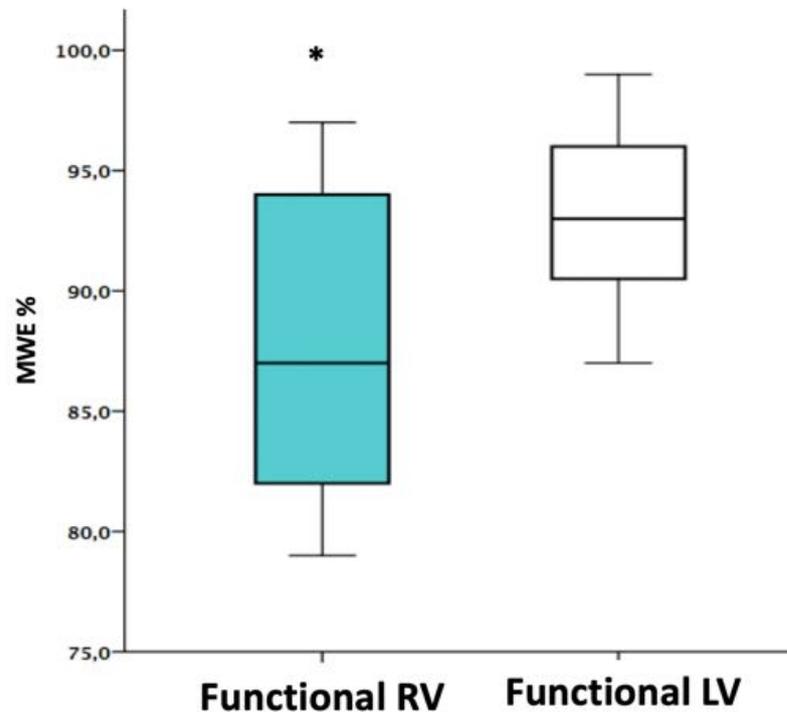
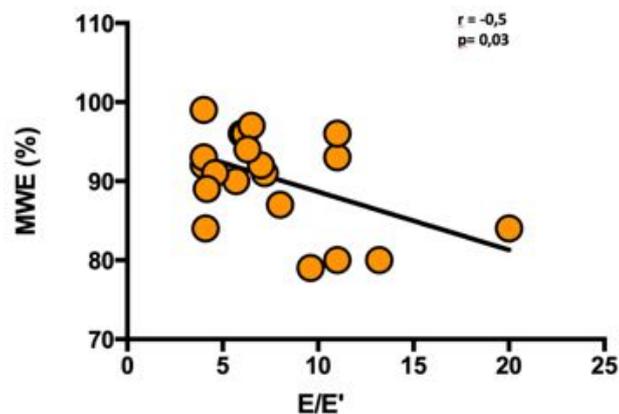


Figura 29. Confronto di MWE tra pazienti Fontan con cuore univentricolare destro (Functional RV) e sinistro (Functional LV).

Il GLS si è dimostrato inferiore nei pazienti Fontan rispetto ai controlli, per valori di $-13,9 \pm 3,1\%$ vs $-21,2 \pm 1,5\%$ con un livello di significatività $p < 0,001$.



Pearson 0,365 con $p = 0,031$) e MWE (ρ di Pearson $- 0,500$ e $p = 0,03$). Non sono invece emerse correlazioni significative tra i parametri derivati dal myocardial work e gli indici di funzionalità epatica (come GGT e lo score FIB-4) e renale (come creatinina, cistatina C e IRR medio).

5. DISCUSSIONE

5.1 ANATOMIA E INTERVENTO CHIRURGICO

La popolazione scelta è composta da pazienti aventi tra i 10 e i 47 anni al momento del ricovero; un campione con età così diverse rispetto alla popolazione Fontan generale è una scelta appositamente voluta per osservare nel tempo gli effetti della circolazione univentricolare. In accordo con quanto riportato in letteratura, anche nella nostra popolazione vi è una prevalenza di soggetti con sindrome del cuore sinistro ipoplasico (HLHS), probabilmente da imputarsi al progressivo miglioramento delle tecniche chirurgiche e dell'assistenza intensiva post-operatoria (40). Relativamente alla procedura cardiocirurgica, la maggior prevalenza di un condotto di tipo extracardiaco è legata ad una scelta del Centro per la minor associazione con complicanze a lungo termine.

5.2 VALUTAZIONE CARDIOLOGICA

Per la gran parte dei pazienti analizzati è stata attribuita una classe NYHA (*New York Heart Association*) I e II e tale dato va interpretato considerando che l'età media della popolazione in esame è relativamente bassa, ossia di 21 ± 9 anni.

Da un punto di vista elettrocardiografico, è emerso che le tachiaritmie, in particolare le tachicardie atriali, sono la tipologia più frequente di aritmie nei pazienti Fontan in generale e nella popolazione di questo studio. Tale fenomeno si associa ad una significativa morbidità, quale uno scompenso cardiaco e una trombosi atriale, e richiede una terapia urgente e aggressiva. (12)

Per quanto riguarda i parametri di laboratorio, NTproBNP è risultato patologico in oltre la metà dei pazienti e in modo particolare nei soggetti con una anatomia univentricolare destra, poiché probabilmente lo stress che il ventricolo subisce è superiore rispetto ad un ventricolo anatomicamente sinistro. A confermare ciò, inoltre, è stata osservata una correlazione significativa inversa tra la funzione sistolica destra e i valori di NTproBNP. La perfusione coronarica retrograda, inoltre, in questi pazienti potrebbe contribuire alla disfunzione ventricolare e di conseguenza portare a dosaggi più elevati del marcatore (41).

In generale, pochi pazienti hanno mostrato valori di FE o FAC severamente soppressi e la funzione sistolica valutata per mezzo del parametro MAPSE e TAPSE ha mostrato alcune correlazioni significative. Sia TAPSE che MAPSE, infatti, sono risultati correlati in maniera inversa al rapporto E/E' dopo il *leg lifting test*: tanto maggiore risulta quest'ultimo valore, minore sarà la funzionalità diastolica e dunque la performance cardiaca, che si rifletterà anche in una compromessa funzionalità sistolica. Tale dato dimostra, inoltre, come un semplice test come il *leg lifting test*, che simula un incremento del ritorno venoso, possa essere sufficiente per rendere manifeste alterazioni che in condizioni basali non sono osservabili.

In questo studio la disfunzione diastolica ha mostrato una prevalenza del 18%, che sale al 43%, se ad essere utilizzati sono i criteri di Margossian et al. riferiti alla popolazione Fontan, e al 60% dopo *leg lifting test*. Non è in realtà emersa alcuna correlazione tra la disfunzione diastolica e la VO₂ massima, probabilmente per la variabilità dell'età dei pazienti inclusi. Risulta quindi evidente come ci sia bisogno di identificare dei criteri personalizzati per definire la disfunzione diastolica nei pazienti Fontan di diverse fasce di età.

Il *leg lifting test* eseguito nella popolazione di questo studio aveva infatti lo scopo di individuare l'incremento o meno della disfunzione diastolica a seguito dell'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare. Effettivamente è stato osservato un peggioramento statisticamente significativo della disfunzione diastolica, stimato attraverso il confronto del rapporto E/E' post *leg lifting test* rispetto a quello basale, soprattutto nei pazienti con ventricolo destro unico e FAC ridotta. Tale dato si riscontra anche in letteratura, sia in studi che considerano popolazioni Fontan con età medie di 30 anni circa (42), sia in lavori sui pazienti più giovani (39).

La prevalenza dell'insufficienza della valvola atrioventricolare nella popolazione in esame è dell'83% e ciò riflette quanto riportato in letteratura. (12) L'incontinenza valvolare può compromettere severamente la circolazione di Fontan a causa di un sovraccarico di volume, una dilatazione ventricolare, una ridotta contrattilità ventricolare e una aumentata pressione centrale e post-capillare che questa determina. A tal riguardo, è stata riscontrata una differenza significativa tra la

tipologia di cuore univentricolare (destror o sinistro) e l'insufficienza della valvola atrioventricolare di grado almeno moderato. Se di fatto nei cuori sinistri l'insufficienza della valvola risulta essere al massimo lieve, nei cuori destri invece raggiunge anche stadi moderati-gravi, probabilmente per la struttura anatomica stessa del ventricolo destro e di conseguenza dell'anulus tricuspidalico, che di fatto non nascendo come ventricolo sistemico non è solito svolgere la funzione di ventricolo sistemico.

Per quanto concerne il GLS, inoltre, è risultato inversamente correlato al valore della VO₂ massima, la quale è risultata correlata anche ai valori di NTproBNP: attraverso quindi l'ecocardiografia transtoracica e un prelievo ematico si potrebbe dedurre la capacità funzionale dei pazienti Fontan e mettere in atto diverse strategie per rallentare, ove possibile, la progressione della malattia. La VO₂ massima risultante dal test da sforzo, nel dettaglio, riflette sia fattori cardiovascolari "centrali", ovvero il trasporto di ossigeno, sia quelli "periferici" legati alla muscolatura scheletrica e all'estrazione di ossigeno da parte di quest'ultima. In letteratura è stato dimostrato che i fattori centrali sono responsabili di circa la metà della capacità fisica e funzionale in questi pazienti, poiché la prevalenza di deficit di massa magra è molto elevata in questa popolazione (43).

L'età dei pazienti, infine, è risultata correlare in maniera inversa con la VO₂ massima, con la saturazione di ossigeno, con il valore di GLS e della VCI in maniera diretta: è dunque evidente come con il trascorrere del tempo lo sviluppo di complicanze a causa di una alterazione emodinamica sia inevitabile. La congestione venosa cronica (misurata mediante il diametro della vena cava inferiore) e la riduzione della gittata cardiaca, infatti, causano una disfunzione cardiaca che si riflette in una minor capacità di esercizio e una desaturazione arteriosa.

5.3 VALUTAZIONE EPATOLOGICA

Come già riscontrato in letteratura, nei pazienti sottoposti a palliazione di Fontan è possibile riscontrare segni di epatopatia, che si manifesta mediante un rialzo dei valori di GGT, AST e ALT. GGT, in particolare, è risultato maggiormente alterato

rispetto ad AST e ALT e ciò riflette lo stato di stress ossidativo aumentato in questa categoria di pazienti, pertanto può rappresentare un buon marcatore di instabilità della patologia cardiaca.(12) La frazione di eiezione, inoltre, è stata vista essere fortemente correlata ai valori di GGT, così come la VO₂ massima. Tale dato indica come la disfunzione epatica, espressa appunto per mezzo del rialzo del marcatore GGT, sia conseguenza di una primitiva disfunzione circolatoria, che si può manifestare per mezzo di una soppressa frazione di eiezione e di una riduzione della capacità di esercizio. L'età, il tempo trascorso dall'intervento e il diametro della vena cava inferiore, ancora, sono risultati correlati in maniera significativa al GGT, a sottolineare un chiaro sviluppo di epatopatia nel tempo a causa della congestione venosa cronica tipica della circolazione di Fontan.

Un altro dato di rilevanza è il dosaggio sierico dell'alfafetoproteina: risultata anomala nel 7% dei pazienti, può rappresentare un marker precoce di trasformazione epatica dalla fibrosi allo sviluppo di epatocarcinoma, come suggerito anche dalla letteratura (12).

Per quanto concerne l'imaging epatica e l'associata valutazione clinica, tenendo in considerazione anche gli esami laboratoristici, la prevalenza della steatosi epatica è risultata essere del 17%; la stiffness epatica invece è risultata anomala nel 25% dei pazienti, di cui la maggior parte asintomatici, a dimostrare l'indolente evoluzione della malattia. Il riscontro di insufficienza della valvola atrioventricolare almeno moderata, inoltre, è risultato correlato ad una stiffness epatica patologica e ciò può essere dovuto al sovraccarico di volume che riflettendosi a monte determina una maggior congestione venosa a livello epatico. È stata osservata una correlazione indiretta tra i valori di stiffness splenica e una piastrinopenia, poiché i pazienti Fontan avendo una maggior incidenza di ipersplenismo e splenomegalia subiscono un importante sequestro piastrinico. Tali dati, valutati congiuntamente, possono essere utili per la valutazione dell'evoluzione della FALD nel tempo.

Relativamente agli score utilizzati per predire l'evoluzione del danno epatico nei pazienti non FALD e applicati alla popolazione Fontan, LSPS è risultato patologico nel 47% dei casi ed è inoltre stato considerato dallo studio di Chemello et al. il più sensibile e specifico nella definizione di FALD avanzata (19). Tale considerazione,

però, non è risultata veritiera in questo studio, probabilmente per la giovane età media della popolazione in esame, e dunque ciò evidenzia la necessità di ulteriori studi che identifichino uno score più affidabile per la stadiazione della FALD nella popolazione Fontan più giovane. Per quanto riguarda lo score FIB-4, la sua correlazione con il diametro della vena cava inferiore e con il valore di TAPSE dimostra, ancora una volta, come la congestione venosa sia un importante fattore determinante il danno epatico nei pazienti Fontan e come esista una stretta relazione tra la funzionalità cardiaca e quella epatica.

Lo sviluppo di FALD e la sua progressione con il trascorrere del tempo nei pazienti con cuore univentricolare è dunque un dato certo, pertanto, alla luce di ciò, risulta essere di fondamentale importanza l'impostazione di un adeguato follow-up epatologico in questa categoria di pazienti.

5.4 VALUTAZIONE NEFROLOGICA

Per quanto riguarda la valutazione della funzionalità renale nei pazienti con circolazione di Fontan, è emerso che la velocità di filtrazione glomerulare è risultata alterata nel 13% nei pazienti quando calcolata utilizzando i valori di creatinina, mentre nel 26% dei casi quando calcolata attraverso la cistatina C. Tale dato dimostra che la cistatina C è un marker migliore di funzionalità renale, poiché infatti i valori di creatinina sierica sono influenzati da età, sesso, etnia e massa muscolare, che risulta tra l'altro essere ridotta nei pazienti Fontan. La produzione di creatinina è quindi inferiore in questa categoria di pazienti e non può essere considerata un indice affidabile (44).

Analizzando invece le urine delle 24 ore, è stata riscontrata proteinuria nell'11% dei casi e albuminuria nel 25% dei casi. Tale dato riflette quanto riportato in letteratura, ossia il comune riscontro di valori di microalbuminuria superiori nella popolazione Fontan rispetto ai controlli sani (45) e ciò può essere dovuto sia alla ridotta gittata cardiaca sistolica che determina una ipoperfusione renale (e quindi un danno a livello dei glomeruli), sia ad una cronica congestione venosa che favorisce il passaggio di molecole attraverso la barriera di filtrazione glomerulare. L'associazione con la cronica congestione venosa (valutata in questo studio mediante il diametro della vena cava inferiore) è stata dimostrata con la

creatinina, con la quale è risultata correlata anche l'età al momento del ricovero. Maggiore è infatti il tempo trascorso dall'intervento, minore è la funzionalità renale e maggiore è la congestione venosa, causa della disfunzione circolatoria. Una insufficienza della valvola atrioventricolare almeno moderata è risultata associata alla microalbuminuria; pertanto, quest'ultima potrebbe rappresentare un buon marker di funzionalità renale a lungo termine. La presenza, infatti, di elevate resistenze polmonari e pressioni di riempimento ventricolare causate dal rigurgito valvolare, a cui segue un aumento delle pressioni venose centrali e una riduzione della gittata sistemica, determina un danno glomerulare. Tale dato è confermato anche dalla letteratura, i cui dati dimostrano come i pazienti con circolazione di Fontan presentino valori di microalbuminuria superiori rispetto ai controlli (45). A conferma di tali alterazioni emodinamiche e delle conseguenze che da esse derivano, è stata riscontrata anche una correlazione inversa tra i valori di MAPSE e quelli di cistatina C, che dimostra come una disfunzione sistolica possa determinare un danno glomerulare.

Alla analisi ecografica, invece, sono state riscontrate anomalie nella differenziazione cortico-midollare e nelle dimensioni renali solo in una piccola percentuale di pazienti, così come non sono state riscontrate in una elevata percentuale cisti renali e nefrocalcolosi. Per quanto concerne l'indice di resistività medio è risultato alterato nel 44% della popolazione e tale dato è stato visto in letteratura essere un marker di severità di scompenso cardiaco e di disfunzione multiorgano nei pazienti affetti da cardiopatie congenite. (12) In questo studio è risultata una correlazione tra il GLS e IRR e tra TAPSE e IRR, ad indicare come una disfunzione cardiaca, soprattutto una disfunzione sistolica, determini un danno renale e dunque un incremento dell'indice di resistività.

Infine, non è stata rilevata alcuna correlazione tra alterazioni renali e pregressi episodi di AKI post-operatori o necessità di dialisi. Ciò evidenzia come la nefropatia dei pazienti Fontan possa derivare direttamente dal circuito di Fontan e non da un precedente danno renale.

Il danno renale è comunque spesso correlato a quello epatico, conseguenza anche quest'ultimo della circolazione di Fontan: all'aumentare, infatti, dei valori di creatinina si è visto incrementare anche lo score FIB-4 e dunque la fibrosi epatica.

Lo sviluppo di nefropatia nei pazienti sottoposti a palliazione secondo Fontan nel tempo è dunque un dato certo, che però spesso rimane subclinico; pertanto, si rende necessario un attento follow up di questi pazienti.

5.5 VALUTAZIONE DEL MYOCARDIAL WORK

Attraverso questo studio è stato possibile comparare e dunque individuare le alterazioni dei parametri del MW nella popolazione di Fontan rispetto ai controlli. Il myocardial work index, infatti, è una metodica che è stata dimostrata avere una buona riproducibilità ed essendo non invasiva consente una più semplice realizzabilità di tale analisi nella popolazione pediatrica. (31) La sua stima, infatti, può rappresentare un indicatore più sensibile di compromissione subclinica del lavoro miocardico rispetto alla frazione di eiezione (FE %). A parità di normalità dei valori di frazione di eiezione, i valori di MWI sono infatti risultati più bassi nei pazienti che nei controlli.

Dai dati ottenuti in questo studio, inoltre, è emerso che la fisiologia dei pazienti con circolazione di Fontan è associata ad un lavoro ventricolare svantaggioso.

L'analisi statistica ha di fatto mostrato una correlazione significativa indiretta tra E/E' e MWE e diretta tra E/E' e MWW, ad indicare come valori di funzionalità diastolica alterati si associno ad una efficienza miocardica minore e ad uno spreco maggiore. Il tempo trascorso dell'intervento è risultato inversamente correlato al MWE, poiché infatti è noto che con l'avanzare dell'età i pazienti Fontan sviluppano delle complicanze cardiache e dunque presentino una riduzione dell'efficienza del tessuto miocardico. A conferma di ciò, infatti, è stata riscontrata anche una associazione tra gli indici di funzionalità sistolica (FE, FAC) e il MWI: in presenza di una ridotta efficienza miocardica infatti risultano compromessi.

Un dato di importanza rilevante è il riscontro dell'associazione tra l'anatomia ventricolare e il MWE: se infatti nei cuori funzionalmente sinistri tale parametro risulta pressoché comparabile a quello della popolazione con cuore biventricolare, nei cuori funzionalmente destri è invece molto ridotto. Ciò è probabilmente dovuto all'anatomia del ventricolo destro, che non è in grado di sostenere la circolazione sistemica in modo efficace come quello sinistro.

Il riscontro, infine, di correlazioni tra MWI e FAC e tra MCW e MAPSE può far sospettare che tali indici possano rappresentare in maniera più sensibile il ventricolo sistemico destro e sinistro, rispettivamente.

5.6 LIMITI DELLO STUDIO

I principali limiti di questo studio sono da ricercare nell'analisi del myocardial work index e nella numerosità dei pazienti arruolati. A causa, infatti, della scarsa finestra acustica dovuta agli interventi cardiocirurgici che spesso alterano l'anatomia, è stato possibile realizzare il MWI soltanto in 42 (60%) pazienti.

Inoltre, i pazienti coinvolti in questo studio sono stati 70, numero non elevatissimo ma che di certo riflette la rarità della patologia, ma allo stesso tempo permette di individuare caratteristiche peculiari di questa popolazione.

6. CONCLUSIONI

Al giorno d'oggi sono circa 70000 i pazienti con circolazione di Fontan nel mondo e si pensa che nei prossimi 20 anni il numero verrà raddoppiato. Sempre più, quindi, ci si interfacerà con le complicanze a lungo termine che questa palliazione comporta e, pertanto, si renderà necessario un follow up personalizzato di tipo multidisciplinare. Lo scopo, infatti, è quello di individuare precocemente le disfunzioni d'organo e intervenire quando queste sono ancora reversibili affinché il paziente possa ricevere una terapia ottimale o possa comunque essere candidabile ad un eventuale trapianto, epatico e/o cardiaco.

Da un punto di vista cardiologico, da questo studio è emersa l'importanza della valutazione della funzione della valvola atrio-ventricolare sistemica dal momento che ai diversi gradi di insufficienza della valvola è significativamente associata, tra i vari parametri, una riduzione sia della VO_2 max che del predetto. La disfunzione diastolica va inoltre attentamente studiata in questi pazienti, dato il suo possibile ruolo nel contribuire al danno renale cronico. Di rilevanza è emersa anche l'esecuzione del *leg lifting test*, capace di slatentizzare anomalie che in condizioni basali non sono valutabili. L'età dei pazienti dello studio, ancora, è stata vista non correlare con gli indici di funzionalità sistolica (FE, FAC) ma con il GLS, che risulta quindi essere un indice più sensibile della funzionalità cardiaca.

Per quanto concerne l'aspetto epatologico, un monitoraggio della stiffness epatica, risultata già precocemente superiore ai valori normali per la popolazione generale, è raccomandabile per intercettare precocemente l'insorgenza di complicanze.

Nel follow up di questi pazienti sarebbe auspicabile, inoltre, l'integrazione della valutazione nefrologica, poiché è emerso un certo grado di riduzione del filtrato glomerulare, seppur lieve, associato a segni di danno glomerulare e tubulare cronico e ad alterazioni ecografiche renali, che non sembrano prevedibili in base alla storia di pregressa insufficienza renale acuta e dialisi.

Relativamente al MWI, sebbene sia un nuovo indice ancora da validare con studi multicentrici, è emerso come la sua stima sia un indicatore più sensibile rispetto alla frazione di eiezione. È stato inoltre dimostrato come i suoi valori siano nettamente ridotti nella popolazione con cuore univentricolare destro, rispetto a

quello sinistro, e come valori di funzionalità diastolica alterati all'ecocardiogramma si associno ad una efficienza miocardica minore e ad uno spreco maggiore.

Attraverso, pertanto, il MW, metodica innovativa, non invasiva e di facile accessibilità, risulta più efficace predire l'indebolimento del miocardio e dunque rilevare precocemente una disfunzione cardiaca, il che potrebbe permettere al paziente con circolazione di Fontan di godere di un *timing* di candidabilità al trapianto cardiaco ideale.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Dalla Volta S. Malattie del Cuore e dei Vasi. 3° edizione. McGraw Hill; 2005.
2. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol.* settembre 2016;43(3):395–407.
3. de Rubens Figueroa J, Orellana JE, Castellanos LM, Antona CV, Hernández AB, Barrón JV. Echocardiographic Segmental Analysis in Patients With an Atrioventricular Criss-Cross. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* settembre 2009;62(9):1055–9.
4. Iliceto S. Manuale di Cardiologia. Piccin; 2019.
5. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *J Am Coll Cardiol.* novembre 2011;58(21):2241–7.
6. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: *Endorsed by the American Academy of Pediatrics.* *Circulation.* 12 giugno 2007;115(23):2995–3014.
7. Balasubramanian, Tacy. Tricuspid Valve Atresia. 3 marzo 2020.
8. Park M. Park's Pediatric Cardiology for Practitioners. 6^a. Elsevier Saunders.
9. Walters HL, Mavroudis C, Tchervenkov CI, Jacobs JP, Lacour-Gayet F, Jacobs ML. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: double outlet right ventricle. *Ann Thorac Surg.* marzo 2000;69(3):249–63.
10. Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart.* 15 luglio 2016;102(14):1081–6.
11. Gewillig M. THE FONTAN CIRCULATION. *Heart.* 1 giugno 2005;91(6):839–46.
12. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, Deal BJ, Gatzoulis MA, Gewillig MH, et al. Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation [Internet].* 6 agosto 2019 [citato 26 maggio 2022];140(6). Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000696>
13. Téllez L, Rodríguez de Santiago E, Albillos A. Fontan-associated Liver Disease. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* marzo 2018;71(3):192–202.
14. Roos-Hesselink JW, Karamermer Y. Significance of Postoperative

Arrhythmias in Congenital Heart Disease: POSTOPERATIVE ARRHYTHMIAS IN CHD. *Pacing Clin Electrophysiol.* 22 gennaio 2008;31:S2–6.

15. Deal BJ. Late Arrhythmias Following Fontan Surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* aprile 2012;3(2):194–200.

16. Padalino MA, Chemello L, Cavalletto L, Angelini A, Fedrigo M. Prognostic Value of Liver and Spleen Stiffness in Patients with Fontan Associated Liver Disease (FALD): A Case Series with Histopathologic Comparison. *J Cardiovasc Dev Dis.* 16 marzo 2021;8(3):30.

17. Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease: A review. *J Cardiol.* settembre 2019;74(3):223–32.

18. Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, Dodds K, O’Byrne ML, Lin HC, et al. Hepatic Fibrosis Is Universal Following Fontan Operation, and Severity is Associated With Time From Surgery: A Liver Biopsy and Hemodynamic Study. *J Am Heart Assoc.* 5 maggio 2017;6(5):e004809.

19. Chemello L, Padalino M, Zanon C, Benvegna’ L, Biffanti R, Mancuso D, et al. Role of Transient Elastography to Stage Fontan-Associated Liver Disease (FALD) in Adults with Single Ventricle Congenital Heart Disease Correction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 23 settembre 2021;8(10):117.

20. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* maggio 2016;37(2):85–98.

21. Ronco C. *Nefrologia Medica.* 2020.

22. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int.* gennaio 2006;69(1):184–9.

23. Zafar F, Lubert AM, Katz DA, Hill GD, Opatowsky AR, Alten JA, et al. Long-Term Kidney Function After the Fontan Operation. *J Am Coll Cardiol.* luglio 2020;76(3):334–41.

24. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 1 luglio 2014;29(7):1301–11.

25. Opatowsky AR, Baraona FR, Mc Causland FR, Loukas B, Landzberg E, Landzberg MJ, et al. Estimated glomerular filtration rate and urine biomarkers in patients with single-ventricle Fontan circulation. *Heart.* marzo 2017;103(6):434–42.

26. Brandt TD, Neiman HL, Dragowski MJ, Bulawa W, Claykamp G. Ultrasound assessment of normal renal dimensions. *J Ultrasound Med.* marzo 1982;1(2):49–52.

27. O'Neill WC. Renal ultrasonography: A procedure for nephrologists. *Am J Kidney Dis.* ottobre 1997;30(4):579–85.
28. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *Am J Roentgenol.* giugno 1990;154(6):1223–7.
29. Wilson TG, d'Udekem Y, Winlaw DS, Cordina RL, Celermajer DS, Wheaton GR, et al. Hepatic and renal end-organ damage in the Fontan circulation: A report from the Australian and New Zealand Fontan Registry. *Int J Cardiol.* dicembre 2018;273:100–7.
30. Sabatino J, Borrelli N, Fraise A, Herberg J, Karagadova E, Avesani M, et al. Abnormal myocardial work in children with Kawasaki disease. *Sci Rep.* dicembre 2021;11(1):7974.
31. Sabatino J, Leo I, Strangio A, Bella SL, Borrelli N, Avesani M, et al. Echocardiographic Normal Reference Ranges for Non-invasive Myocardial Work Parameters in Pediatric Age: Results From an International Multi-Center Study. *Front Cardiovasc Med.* 25 aprile 2022;9:792622.
32. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 maggio 2019;20(5):582–90.
33. Baldessin F. Non-Invasive Myocardial Work In Pazienti Sottoposti A Palliazione Di Fontan. 2020.
34. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Moceri P, Swan L, Gatzoulis MA, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life--single centre experience and review of published data. *Eur Heart J.* 1 giugno 2012;33(11):1386–96.
35. Goldberg DJ, Avitabile CM, McBride MG, Paridon SM. Exercise capacity in the Fontan circulation. *Cardiol Young.* dicembre 2013;23(6):824–30.
36. Chowdhury SM, Butts RJ, Buckley J, Hlavacek AM, Hsia TY, Khambadkone S, et al. Comparison of pressure-volume loop and echocardiographic measures of diastolic function in patients with a single-ventricle physiology. *Pediatr Cardiol.* agosto 2014;35(6):998–1006.
37. Colecchia A, Ravaioli F, Marasco G, Colli A, Dajti E, Di Biase AR, et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* agosto 2018;69(2):308–17.

38. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 4 giugno 2013;158(11):825–30.
39. Margossian R, Sleeper LA, Pearson GD, Barker PC, Mertens L, Quartermain MD, et al. Assessment of Diastolic Function in Single-Ventricle Patients After the Fontan Procedure. *J Am Soc Echocardiogr.* novembre 2016;29(11):1066–73.
40. Jacobs JP, Maruszewski B. Functionally Univentricular Heart and the Fontan Operation: Lessons Learned About Patterns of Practice and Outcomes From the Congenital Heart Surgery Databases of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* ottobre 2013;4(4):349–55.
41. Lechner E, Gitter R, Mair R, Pinter M, Schreier-Lechner E, Vondrys D, et al. Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide Levels in Children and Adolescents After Fontan Operation Correlate with Congestive Heart Failure. *Pediatr Cardiol.* settembre 2008;29(5):901–5.
42. Menon SC, Gray R, Tani LY. Evaluation of Ventricular Filling Pressures and Ventricular Function by Doppler Echocardiography in Patients with Functional Single Ventricle: Correlation with Simultaneous Cardiac Catheterization. *J Am Soc Echocardiogr.* novembre 2011;24(11):1220–5.
43. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams RV, Blaufox A, Li JS, et al. A Cross-Sectional Study of Exercise Performance During the First 2 Decades of Life After the Fontan Operation. *J Am Coll Cardiol.* luglio 2008;52(2):99–107.
44. Kirelik D, Fisher M, DiMaria M, Soranno DE, Gist KM. Comparison of creatinine and cystatin C for estimation of glomerular filtration rate in pediatric patients after Fontan operation. *Congenit Heart Dis.* settembre 2019;14(5):760–4.
45. Patel S, Anne P, Somerfield-Ronek J, Du W, Zilberman MV. Inferior Vena Cava Diameter Predicts Nephropathy in Patients Late After Fontan Palliation. *Pediatr Cardiol.* aprile 2020;41(4):789–94.

RINGRAZIAMENTI

Giunta al termine di questo lungo percorso, vorrei ringraziare alcune persone:

Grazie mamma, grazie papà, per avermi dato l'opportunità di realizzare questo mio grande sogno, ma soprattutto per avermi accompagnata, supportata e spronata ogni giorno con tanto amore in tutte le mie scelte.

Grazie a mia sorella Carolina, per il regalo più bello che potesse farmi: diventare zia. L'amore per Ginevra ci ha fatte ritrovare e sempre te ne sarò grata.

Grazie alle mie "sorelline" Marta e Camilla: siete state il mio raggio di sole nei momenti più bui di questi anni; mi avete insegnato cosa vuol dire prendersi cura di qualcuno e quanto sia bello ricevere l'amore che solo un bambino sa trasmettere.

Grazie ai miei nonni Annamaria, Beppe, Carlo e Maria Vittoria per tutto l'amore che mi avete dato e che, chi dal cielo e chi da quaggiù, continuate a trasmettermi ogni giorno. Siete la mia più grande ricchezza.

Grazie alle mie amiche di sempre Benedetta, Giulia e Martina: senza di voi sarebbe di certo stato tutto più difficile. Con la vostra pazienza, il vostro affetto e la vostra costanza mi accompagnate, da più di dieci anni a questa parte, in ogni tappa della mia vita e siete sempre al mio fianco per supportarmi in qualsiasi momento.

Grazie a Irene, per condividere insieme a me con dolcezza la quotidianità, le difficoltà e i traguardi da ormai quasi due anni: trovare in te una vera amicizia è stata una delle cose migliori che il percorso universitario potesse regalarmi.

Grazie alle mie amiche dell'università: Claudia, Elisa, Margherita, Giuditta, Silvia e Ilaria. Con ognuna di voi in questi anni ho instaurato un rapporto unico: grazie per la vostra vicinanza, chi prima chi poi, in questi anni.

Grazie ad Elvira e Alberto, per avermi accolta in casa vostra sin dal primo giorno come una figlia e per avermi accompagnata con tanto affetto in questo percorso.

Grazie a Giovanni, da quattro anni a questa parte non sei soltanto il mio compagno di vita ma sei anche il mio migliore amico e il mio mentore. Grazie per avermi accompagnata, giorno dopo giorno, in questo percorso universitario e non solo e, attraverso il tuo amore, per avermi insegnato ad amarmi e ad avvalorarmi un po' di più. Questo traguardo è anche tuo.

Infine, vorrei ringraziare tutte quelle persone che ho incontrato in questi anni universitari e che, anche se per poco, hanno dedicato il loro prezioso tempo per insegnarmi e trasmettermi qualcosa: vi porterò sempre nel mio piccolo bagaglio, che spero farà di me un bravo medico.