



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Dipartimento di Medicina (DIMED)

*Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor*

U.O.C. Medicina dello Sport e dell'Esercizio

*Direttore: Prof. Andrea Ermolao*

**TESI DI LAUREA**

## **CARDIOPATIE CONGENITE E ATTIVITÀ SPORTIVA COMPETITIVA: CLASSIFICAZIONE DI UN'AMPIA COORTE DI PAZIENTI IN BASE AD UNA VALUTAZIONE MULTIPARAMETRICA E FUNZIONALE BASATA SULLE PIÙ RECENTI RACCOMANDAZIONI DELLE SOCIETÀ EUROPEE DI CARDIOLOGIA**

**Relatore: Prof. Andrea Ermolao**

**Correlatrice: Dott.ssa Barbara Mazzucato**

**Laureando: Mattia Rizzolo**

Anno Accademico 2021-2022



# INDICE

<b>1. RIASSUNTO</b> .....	1
<b>2. ABSTRACT</b> .....	3
<b>3. INTRODUZIONE</b> .....	5
<b>3.1 Sviluppo embrionale</b> .....	5
<b>3.2 Definizione, eziologia e classificazione delle cardiopatie congenite</b> .....	8
<b>3.3 Diagnosi</b> .....	12
<b>3.4 Trattamento</b> .....	16
<b>3.5 Valutazione funzionale: test da sforzo cardiopolmonare (CPET)</b> .....	18
<b>3.6 Linee guida</b> .....	20
<b>4. INTRODUZIONE DEL LAVORO DI RICERCA</b> .....	31
<b>5. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	33
<b>6. MATERIALI E METODI</b> .....	35
<b>6.1 Popolazione</b> .....	35
<b>6.2 Test da sforzo cardiopolmonare (CPET)</b> .....	35
<b>6.3 Raccolta dei dati</b> .....	36
<b>6.4 Raccomandazione del tipo di sport</b> .....	37
<b>6.5 Analisi statistica</b> .....	38
<b>7. RISULTATI</b> .....	39
<b>7.1 Caratteristiche della popolazione</b> .....	39
<b>7.2 Classificazione dei pazienti nelle categorie di sport</b> .....	47
<b>8. DISCUSSIONE</b> .....	55
<b>8.1 Caratteristiche generali della popolazione</b> .....	55
<b>8.2 Classificazione dei pazienti nelle categorie di sport</b> .....	56
<b>9. CONCLUSIONI</b> .....	63
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b> .....	65



## 1. RIASSUNTO

**Introduzione.** Le cardiopatie congenite (CC) sono delle condizioni patologiche caratterizzate da difetti nello sviluppo del cuore, con una prevalenza nell'1-2% delle nascite. Grazie all'evoluzione nelle metodiche di diagnosi e alla possibilità di intervenire precocemente sui pazienti, la sopravvivenza è molto buona, tanto da consentire il raggiungimento dell'età adulta.

Questo ha permesso di garantire una soddisfacente qualità della vita per questi soggetti che include anche la possibilità di svolgere attività fisica in modo regolare. È noto infatti come l'esercizio fisico porti ad un beneficio funzionale per i soggetti affetti da cardiopatie congenite. A questo si aggiunge il ruolo preventivo sul rischio cardiovascolare cui questa popolazione è maggiormente esposta nel lungo termine. In aggiunta è da considerare la sfera psicosociale, soprattutto nei giovani adulti. Un tempo infatti i pazienti con CC erano limitati nella pratica dell'attività fisica e rischiavano di avere un maggior distacco sociale dai loro coetanei. La redazione di queste nuove linee guida potrebbe permettere loro di trarre giovamento anche sotto l'aspetto dell'integrazione sociale attraverso l'esercizio fisico.

**Obiettivi.** Lo scopo del lavoro è quello di cercare di valutare la possibilità di ottenere l'idoneità all'attività sportiva agonistica in una popolazione di soggetti affetti da CC. I pazienti sono inseriti in uno dei 4 gruppi (A-B-C-D) in base alle Linee Guida ESC 2020 e sono state valutate le principali differenze tra i principali gruppi di cardiopatie.

**Materiali e Metodi.** Questo studio retrospettivo è stato eseguito su una popolazione di 329 pazienti che sono seguiti con controlli periodici nel centro specializzato di terzo livello dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. Sono stati valutati specifici parametri cardiovascolari, misurati grazie a metodiche di ecocardiografia, risonanza magnetica o elettrocardiogramma a riposo e da sforzo; in aggiunta i pazienti sono stati sottoposti anche al CPET. L'analisi statistica è stata condotta mediante test Shapiro-Wilk, mentre per il confronto delle variabili nei diversi gruppi si è applicato il test non parametrico Kruskal-Wallis.

**Risultati.** Nell'analisi dei risultati è emerso che il 23% della popolazione è sedentario, a fronte di una quota di pazienti classificati in classe A del 27% e che sarebbe idoneo allo svolgimento di qualsiasi attività sportiva. Dal confronto tra i gruppi-patologia più rappresentati sono emerse differenze nella distribuzione

all'interno delle quattro classi di idoneità: i pazienti con cuore univentricolare e i pazienti affetti da ToF ricadono principalmente nelle classi inferiori (C-D), mentre il 58% dei pazienti con CoA è classificato in classe A. All'interno dei vari gruppi di classe di idoneità e di tipo di attività fisica ci sono delle differenze significative, ritrovate principalmente nelle misure del  $VO_2$  peak, nella misura dei METs raggiunti e nel BMI. Questi dati correlano con la capacità di eseguire esercizio fisico e si sono dimostrati alterati nelle classi di idoneità inferiori.

**Conclusioni.** Uno dei messaggi che questo lavoro cerca di trasmettere è che i pazienti con CC operata possono trarre beneficio dallo svolgimento di attività fisica regolare e potrebbero in certi casi praticare anche attività sportiva agonistica. La prescrizione di esercizio fisico individualizzato dovrebbe essere di aiuto nel raggiungimento di questo obiettivo per migliorare la capacità funzionale e ridurre il rischio di sovrappeso in questa popolazione. Un altro beneficio per i pazienti deriva dai rapporti sociali che lo sport può creare tra coetanei, con miglioramento anche dello status psico-fisico ed, in particolare, dell'autostima. Infine, questo lavoro potrebbe essere il punto di partenza per ampliare gli studi in questo campo e valutare in futuro una possibile rivalutazione delle Linee Guida nazionali riguardo la concessione dell'idoneità all'attività sportiva agonistica.

## 2. ABSTRACT

**Introduction.** Congenital heart disease (CHD) are a group of pathologies with alterations of the embryological development of the heart, valves or vascular system. Nowadays almost 1-2% of newborns suffer from these pathologies. Thanks to the development of new systems for early diagnosis, patients' survival increased and permit them to reach the senior age. This helps them to reach a good quality of life including the possibility to practise physical activity regularly so these patients can have functional benefits, and prevent other cardiovascular diseases, to which people with CHD are more exposed. Another aspect to consider is the psycho-social sphere, in particular for young adults. In the past people with CHD were limited in the practice of physical activity and this could have limited their ability to establish social links. The development of these guidelines could help them to have benefits for the social aspect of their lives too.

**Objectives.** The target of this paper is to evaluate the fitness for competitive sports in people with CHD. We classified the patients into 4 groups following the recommendations of ESC 2020 (A-B-C-D) and we looked into the major differences in these groups.

**Materials and Methods.** This retrospective study was on 329 patients with CHD who are in follow up in a third level Center of Azienda Ospedale-Università di Padova. Specifically, we did this classification after an evaluation of cardiovascular parameters using echocardiography, cardiac resonance magnetic imaging or electrocardiography at rest and during exercise; in addition, patients carried out also a Cardiopulmonary Exercise Test. Following, we did the statistics analysis using Shapiro-Wilk test and non-parametric Kruskal-Wallis test for the comparison of parameters.

**Results.** The results of this study show that 23% of our population is sedentary; conversely, more than 27% of patients are classified in class A and could practise any competitive sport. Some differences appear comparing the most represented pathologies-group in this population: patients with univentricular-heart and patients with tetralogy of Fallot are mainly classified in the lower classes (C-D); on the other hand, 58% of patients with aortic coarctation are classified in class A. There are significant differences also within each group of fitness (A-B-C-D) and each group of activity, mainly due to the  $VO_2$  peak and METs measured during the CPET, and

to the BMI. These three parameters are not adequate in the lower classes and correspond to the patients' lower exercise capacity.

**Conclusions.** One of the messages of this work is that certainly patients with CHD could benefit from the practice of physical activity. The goal is to help these patients exercise and increase their functional capacity with an individualized exercise prescription and with a decreased risk of developing overweight. Another benefit is that patients can play competitive sports with the possibility of creating more social bonds with people of the same age. Eventually, this work could lead to other studies on the subject and propose a revision of the Italian guidelines on eligibility for competitive sports in the future.



### 3. INTRODUZIONE

#### 3.1 Sviluppo embrionale

Il cuore si forma nell'embrione attorno la fine della terza settimana di sviluppo, a partire da cellule mesenchimali della parte anteriore del mesoderma laterale (*Figura 1*). Tali cellule si organizzano a formare i tubi endocardici che concorreranno alla formazione di entrambe le sezioni del cuore, destra e sinistra.

In un secondo momento avviene il ripiegamento corporeo che porta i due tubi endocardici ad avvicinarsi tra di loro, fondendosi nel tubo cardiaco primitivo; quest'ultimo viene poi rivestito internamente da cellule epiteliali dell'endocardio ed esternamente da cellule della splancnopleura dalle quali si differenzieranno le cellule muscolari cardiache vere e proprie.

A questo punto il cuore risulta essere suddiviso da dei solchi che formano 4 camere, disposte in senso cranio-caudale come di seguito:

- Seno venoso: è diviso in due corna, quella di sinistra porterà alla formazione del seno coronarico e delle arterie coronarie, quella di destra prenderà parte alla formazione di parte dell'atrio destro.
- Atrio primitivo: darà origine alla restante parte dell'atrio destro e a tutto l'atrio sinistro.
- Ventricolo primitivo: porterà alla formazione del ventricolo sinistro.
- Bulbo cardiaco: è la parte più anteriore del tubo da cui si svilupperanno il ventricolo destro, l'aorta ascendente, parte dell'arteria polmonare e gli archi aortici.

Il tubo primitivo, in seguito, va incontro a un processo di ripiegamento a S e di rotazione, che porta il seno venoso e l'atrio primitivo ad affiancarsi al ventricolo e al bulbo. Successivamente le due parti, arteriosa e venosa del cuore, sono divise internamente da un solco; questa struttura si modificherà e diventerà un'ampia fessura, grazie alla crescita di due cuscinetti muscolari, uno anteriore ed uno posteriore, con la formazione poi delle valvole atrio-ventricolari.

A questo punto dello sviluppo si avrà un'unica cavità atriale e due cavità ventricolari. Per quanto riguarda la cavità atriale, a partire dalla quarta settimana, si ha una proliferazione di parete che formerà gradualmente un setto a mezzaluna, che dividerà la camera in due sub-unità: atrio di destra e atrio di sinistra. Questa

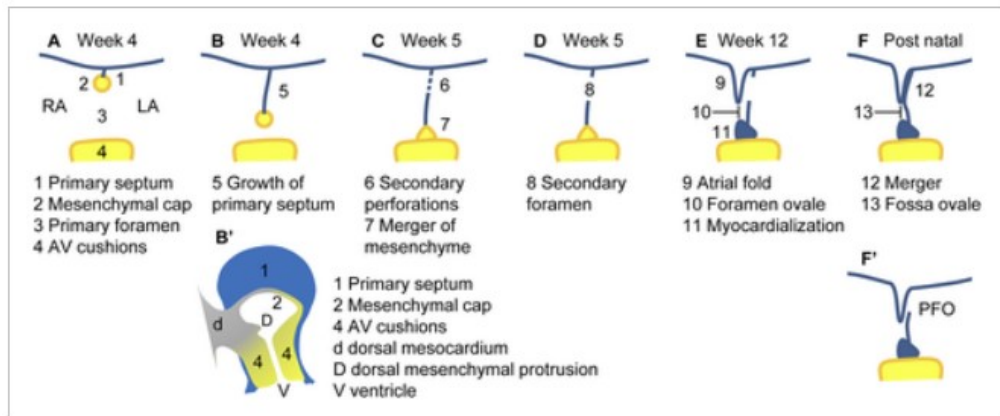
membrana prende il nome di *septum primum*. Durante la crescita del setto rimane, però, una comunicazione tra le due camere, che prende il nome di *ostium primum*.

Il *septum primum*, nella sua crescita, occlude progressivamente l'*ostium primum*; tuttavia, durante il processo, alcune cellule vanno incontro a morte, comportando la formazione di una nuova soluzione di continuità fra le due camere atriali, che prende il nome di *ostium secundum*. A questo punto comincia la formazione del *septum secundum* che cresce a destra del *septum primum*, per completare la formazione del setto interatriale; anche in questo caso, però, la chiusura non sarà completa e si avrà, combinando l'apertura lasciata dai due *septi* la formazione del forame ovale. Le due strutture appena descritte, ovvero l'*ostium secundum* ed il forame ovale, sono sfalsate e formano la valvola del foro ovale.

I due *septi* a questo punto si accrescono fino ad unirsi ai cuscinetti endocardici e si determina così una separazione tra i due cuori, quello destro e quello sinistro.

Il setto interventricolare muscolare, che origina per separare i due ventricoli, cresce dal basso verso l'alto e prende una forma semilunare. Nella crescita si va a fondere con la regione membranosa che cresce verso il basso a partire dai cuscinetti endocardici.

La parte più prossimale dei ventricoli comunica con il cono e con il *conotruncus* da cui origineranno l'aorta e il tronco dell'arteria polmonare. La chiusura definitiva del forame interventricolare avviene grazie al setto del *conotruncus*. I due flussi di sangue andranno verso due diversi archi aortici e portano il sangue nei polmoni o in aorta.



**Figura 1.** Strutture in sequenza di un normale processo di sepimentazione atriale nel cuore umano in una vista a 4 camere. A. Il septum primum (1) si forma da un cappello mesenchimale nel tetto del futuro atrio di destra (2), sotto vi è l'ostium primum (3) e i cuscinetti del canale atrioventricolare (4). B. Il septum primum cresce in direzione dei cuscinetti atrioventricolari (5). B'. Vista sagittale. C. Formazione del septum secundum (6) che precede la fusione (7) del cappuccio mesenchimale (2), della protrusione mesenchimale dorsale (D) e dei cuscinetti atrioventricolari (4) per chiudere l'ostium primum. D. Il secondo foro si espande e si fonde per formare l'ostium secundum (8). E. Il tetto atriale si piega verso l'interno nella parte destra dell'atrio (9) e comincia la differenziazione e la crescita del tessuto mesenchimale in tessuto miocardico (11) e assieme formano la rima del forame ovale. F. Dopo la nascita il septum primum viene spinto contro la piega postero superiore e si fonde con essa (12). Ora il forame ovale è chiamato fossa ovale (12). F'. Un forame ovale persistente è il risultato di una fusione incompleta (12) (1).

### **3.2 Definizione, eziologia e classificazione delle cardiopatie congenite**

Le cardiopatie congenite sono un gruppo eterogeneo di malformazioni cardiache che presentano una prevalenza pari circa all'1-2% dei nuovi nati con delle sostanziali variazioni in base alla localizzazione geografica (2)(3). Nei paesi occidentali, infatti, grazie alla presenza di screening fetali, la prevalenza è in calo, mentre quella globale è in aumento (4). Questo è da ricondursi a diverse ragioni, *in primis* le differenti possibilità di accesso alle strutture sanitarie e alle metodiche diagnostiche, *in secundis* anche fattori genetici, ambientali, socio-economici ed etnici contribuiscono ad un aumento della prevalenza globale (2). Le cardiopatie congenite rappresentano una delle principali cause di mortalità neonatale; nonostante questo il 90% dei bambini che nasce con malformazioni cardiache può sopravvivere fino all'età adulta grazie all'evoluzione che c'è stata negli ultimi anni nelle cure mediche e chirurgiche (5).

I progressi in campo terapeutico e chirurgico hanno fatto sì che la mortalità infantile si sia ridotta nelle ultime decadi, mentre, al contrario, quella nell'età adulta è aumentata (6). I pazienti adulti presentano molte comorbidità che possono aggravare il quadro già in essere; tra queste si hanno principalmente eventi aritmici che solitamente insorgono a causa della cicatrice fibrotica presente conseguentemente all'intervento cardiocirurgico, complicando la clinica del paziente. Altre comorbidità sono il rischio di evolvere verso uno scompenso cardiaco e la possibile ipertensione polmonare, spesso conseguente alla presenza di uno shunt sinistro-destro. Infine altri elementi che concorrono ad un aumento della mortalità nella popolazione adulta sono l'esposizione al fumo e l'ipercolesterolemia, fattori di rischio cardiovascolare in comune con la popolazione generale non affetta da cardiopatie congenite.

L'eziologia di queste patologie resta ancora abbastanza sconosciuta e nel 70% dei casi viene attribuita una eziopatogenesi multifattoriale (7). Solamente il 10% circa delle cardiopatie congenite è da ricondursi ad anomalie genetiche o sindromi cromosomiche, come ad esempio le trisomie dei cromosomi 21, 13, 18 e la sindrome di Turner (X0). La trisomia 21 (o sindrome di Down) si caratterizza tipicamente per difetti del canale atrioventricolare o per difetti del setto interventricolare, mentre la sindrome di Turner si associa spesso a coartazione

aortica. Altre patologie autosomiche dominanti che possono associarsi a cardiopatia sono la sindrome di Marfan, la sindrome di Holt Oram, la sindrome di Noonan e la sindrome di Alagille.

In altri casi l'eziologia del difetto cardiaco può dipendere dall'esposizione materna ad agenti teratogeni durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre. Tra gli agenti teratogeni si distinguono alcuni agenti infettivi, come ad esempio la rosolia o il morbillo, oppure agenti di tipo metabolico, come per esempio l'eccessivo consumo di alcol durante la gravidanza (8) o il diabete gestazionale (9). Anche l'utilizzo di farmaci, tipicamente litio, talidomide o anticonvulsivanti, può comportare lo sviluppo di cardiopatie congenite.

Alcuni studi in letteratura hanno inoltre rilevato che c'è un rischio di avere una certa ricorrenza familiare in alcune cardiopatie congenite, come ad esempio la bicuspidia aortica (10), soprattutto nei familiari di primo grado, mentre per i gradi successivi il rischio progressivamente diminuisce. Questo scenario è verosimilmente regolato da una certa suscettibilità genetica ed epigenetica dell'individuo (11)(12).

Negli anni sono state proposte diverse classificazioni per le cardiopatie congenite. In questo lavoro si è scelto di utilizzare una classificazione che divide le cardiopatie in base alla presenza o meno di cianosi a livello centrale (*Tabella I*).

- Cardiopatie cianotizzanti: sono condizioni legate alla formazione di uno shunt destro-sinistro che mette in comunicazione il circolo sistemico con quello polmonare. Questa comunicazione aumenta la quantità di sangue povero di ossigeno che viene immessa in aorta e porta il paziente a diventare cianotico. Come risposta alla cianosi si potranno avere poliglobulia e aumento della viscosità del sangue, che possono evolvere anche in quadri trombofilici. Si possono verificare anche episodi emorragici e ippocratismo digitale. Le principali cardiopatie cianotizzanti sono la Tetralogia di Fallot e la stenosi della valvola polmonare.

Un altro gruppo di cardiopatie cianotizzanti sono le patologie caratterizzate dalla presenza di circuiti in parallelo. È questo il caso dei pazienti in cui si ha una trasposizione dei grandi vasi e quindi non c'è una comunicazione tra il circolo polmonare e quello sistemico. Come conseguenza il sangue ossigenato continua a circolare all'interno dei polmoni, mentre il sangue deossigenato circola a livello sistemico. In questi pazienti l'unico modo per

permettere la sopravvivenza fino al momento dell'operazione chirurgica è garantire la pervietà del dotto di Botallo.

- Cardiopatie non cianotizzanti: sono caratterizzate da un quadro clinico senza cianosi e si dividono ulteriormente in:
  - Patologie caratterizzate dalla presenza di uno shunt sinistro-destro con sovraccarico di volume a livello polmonare per via di una anomala comunicazione tra il circolo sistemico e quello polmonare. Questo sovraccarico può essere a bassa pressione e comparire tardivamente nello sviluppo dell'individuo, oppure essere ad alta pressione e comparire in età più precoce. In entrambi i casi il circolo polmonare può sostenere reversibilmente fino ad un certo grado di sovraccarico, dopodiché si verificano modifiche rilevanti nel circolo polmonare con aumento in primis delle resistenze vascolari fino alla sindrome di Eisenmenger. Gli shunt particolarmente ampi possono portare a insufficienza cardiaca, con successiva difficoltà di crescita e ad una *compliance* polmonare inferiore con un aumento della resistenza nelle vie respiratorie.
  - Patologie caratterizzate da una ostruzione delle vie di efflusso con conseguente sovraccarico pressorio. Il sovraccarico a monte in questo caso porta a insufficienza cardiaca e ipertrofia ventricolare concentrica ed è tipica delle stenosi aortiche severe e delle coartazioni aortiche.

<b>CARDIOPATIE NON CIANOGENE</b>	<b>CARDIOPATIE CIANOGENE</b>
<p><u>Sovraccarico di volume:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Shunt sinistro-destro: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pervietà del dotto arterioso di Botallo</li> <li>- Difetti del setto interatriale</li> <li>- Difetti del setto interventricolare</li> <li>- Canale atrioventricolare</li> </ul> </li> <li>• Insufficienza valvolare</li> </ul>	<p><u>Flusso polmonare ostruito:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tetralogia di Fallot</li> <li>• Atresia della valvola tricuspide + stenosi della valvola polmonare</li> <li>• Atresia polmonare a setto integro</li> <li>• Anomalia di Ebstein</li> <li>• Stenosi polmonare severa</li> <li>• Ventricolo singolo + stenosi polmonare</li> </ul>
<p><u>Sovraccarico di pressione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostruzione all'efflusso sinistro: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stenosi aortica</li> <li>- Coartazione aortica</li> </ul> </li> <li>• Ostruzione all'efflusso destro: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stenosi polmonare</li> <li>- Cor triatriato destro</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Mescolamento completo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Truncus arteriosus</li> <li>• Atrio comune</li> <li>• Connessione venosa anomala totale</li> <li>• Atresia della tricuspide senza stenosi polmonare</li> <li>• Ventricolo singolo senza stenosi polmonare</li> </ul>
	<p>Circuiti in parallelo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasposizione delle grosse arterie</li> </ul>

**Tabella I.** Classificazione delle principali cardiopatie congenite.

### 3.3 Diagnosi

La diagnosi viene eseguita mediante valutazione del quadro clinico del paziente (anamnesi accurata ed esame obiettivo) e accertamenti strumentali.

L'ispezione è il primo aspetto da valutare a livello obiettivo: si valutano le condizioni generali del paziente mediante osservazione di segni e sintomi specifici per le cardiopatie congenite, come la presenza di cianosi o dispnea.

Si procede poi con la palpazione dei polsi periferici che fisiologicamente si dovrebbero apprezzare bilateralmente e dovrebbero essere normosfigmici. Al contrario, in presenza di una cardiopatia congenita come ad esempio una coartazione aortica, si potrebbero palpare polsi radiali forti e polsi femorali iposfigmici o addirittura assenti oppure trovare asimmetrie fra i due lati del corpo. Successivamente si procede con l'auscultazione dei vari focolai cardiaci analizzando attentamente i toni e la presenza o meno di soffi fra I e II tono. Fra i toni e i soffi patologici ricordiamo:

- Sdoppiamento fisso del secondo tono: tipico di tutte le cardiopatie che comportano un iperafflusso a livello polmonare;
- Soffi sistolici: possono essere da rigurgito per insufficienza delle valvole atrioventricolari (valvola mitralica e valvola tricuspide), da stenosi delle valvole semilunari (valvola aortica e valvola polmonare), ma anche secondari a un difetto interventricolare (DIV), soprattutto in presenza di uno shunt sinistro-destro emodinamicamente significativo. Il difetto interatriale (DIA) si caratterizza anch'esso per un soffio sistolico sul focolaio polmonare dato dalle aumentate velocità di flusso attraverso questa valvola.
- Soffio o rullio diastolico: tipico delle condizioni che portano ad una ostruzione al passaggio di sangue attraverso le valvole atrioventricolari, oppure da insufficienza delle semilunari.
- Ritmo di galoppo: si presenta con toni aggiuntivi in diastole (terzo e quarto tono) che sono tipici di un paziente con scompenso cardiaco.

Fra le indagini strumentali di primo livello ci si avvale del tracciato elettrocardiografico a riposo, importante per escludere la presenza di aritmie e anche per approfondire eventuali altre anomalie di conduzione (ritardi di conduzione attraverso le branca destra o sinistra, segni di pre-eccitazione



ventricolare, alterazioni della fase di ripolarizzazione). L'elettrocardiogramma può anche essere eseguito attraverso una metodica dinamica (ECG Holter) delle 24-48h, in modo da registrare l'attività cardiaca durante una normale giornata del paziente, incluse le sedute di esercizio. La pulsossimetria consente di misurare in modo non invasivo la saturazione arteriosa di ossigeno (SpO<sub>2</sub>), valutando l'eventuale deossigenazione presente in alcune cardiopatie congenite ed è una metodica estremamente importante nello screening neonatale come verrà spiegato in seguito.

Tutte queste valutazioni spesso consentono di porre solamente il sospetto che il paziente sia affetto da una cardiopatia congenita e servono quindi ulteriori indagini strumentali per poter giungere ad una diagnosi vera e propria di una cardiopatia congenita (8):

- Radiografia del torace: è un esame di primo livello, anche se non più fondamentale per la diagnosi; permette di valutare il rapporto dimensionale cuore-torace che, se alterato, è significativo di una cardiomegalia. Questa metodica è stata progressivamente abbandonata come indagine di primo livello in seguito all'avvento dell'ecocardiografia.
- Ecocardiografia transtoracica: rappresenta il *gold standard* per la diagnosi delle cardiopatie congenite. Questa metodica sfrutta gli ultrasuoni per poter osservare l'organo anche dal punto di vista dinamico della funzionalità ventricolare e valvolare, oltre che da quello prettamente anatomico. La tecnica fornisce informazioni precise in assenza di rischi per il paziente, tanto da poter essere eseguito con frequenza, sia prima che dopo un eventuale intervento chirurgico di correzione, ma anche a lungo termine per un *follow-up*.

L'ecocardiografia fetale è utile anche in gravidanza per valutare lo sviluppo ed il benessere cardiaco del feto, ma viene eseguita solamente in presenza di fattori di rischio per un difetto cardiaco congenito (anamnesi familiare positiva per cardiopatia congenita, patologie della madre in gravidanza, esposizione a fattori teratogeni durante lo sviluppo embrionale del primo trimestre). L'epoca gestazionale in cui viene normalmente svolta è la ventesima settimana di gravidanza, senza rischio alcuno per il feto e per la madre.

- Ecocardiografia transesofagea: è una metodica di tipo invasivo ed è eseguita in sedazione. Consiste nell'inserimento di una sonda ecografica nella cavità orale fino a raggiungere il tubo esofageo. Sfrutta la posizione strategica dell'esofago, che è posto anteriormente al cuore, per ottenere immagini di ottima qualità, soprattutto per alcune strutture che non sono facilmente raggiungibili dalla più classica ecocardiografia transtoracica (ad esempio vene polmonari e setto interatriale)(13). È inoltre utilizzata per lo studio anatomico delle valvole cardiache soprattutto in un'ottica di interventi chirurgici di riparazione o sostituzione delle stesse.
- Risonanza magnetica nucleare e Tomografia computerizzata cardiache (RMN e TC): sono indagini non invasive complementari ad angiocardigrafia e cateterismo cardiaco. La risonanza magnetica cardiaca è utile per ricercare la presenza di cicatrici miocardiche (possibili trigger aritmici), per osservare le strutture protesiche, per valutare con più precisione l'entità di un rigurgito valvolare o degli shunt ed per evidenziare altri fattori che potrebbero impattare sulla funzione ventricolare negli atleti. È utile anche per misurare in modo preciso ed accurato gli spessori delle pareti e i volumi delle camere, oltre che per valutare la presenza di edema e/o di sostituzione adiposa. La tomografia computerizzata (TC) è di aiuto perché rappresenta il miglior metodo per valutare le piccole strutture anatomiche, come le arterie coronarie, e ottenere una ricostruzione anatomica accurata in tre dimensioni; inoltre, la TC permette di osservare collateralmente anche il parenchima polmonare.
- Cateterismo cardiaco: è una metodica invasiva che viene eseguita in anestesia generale mediante una strumentazione a raggi-X e l'iniezione di un mezzo di contrasto ed ha come indicazione principale, al giorno d'oggi, la misura delle pressioni intra-cardiache. Viene utilizzata sia a scopo diagnostico nei casi in cui si vuole confermare il sospetto di ipertensione polmonare rilevato all'*imaging* di primo livello, sia a scopo interventistico senza ricorrere alla chirurgia cardiotoracica classica.

- **Angiocardiografia:** così come avviene nel cateterismo cardiaco, è una metodica che si basa sull'utilizzo di raggi-X e di un mezzo di contrasto per via endovenosa. Si introduce un catetere nell'arteria radiale o nell'arteria femorale e, con andamento retrogrado, viene fatto arrivare al cuore dove viene iniettato il mezzo di contrasto. Il suo scopo principale è quello di ricavare immagini che permettano di diagnosticare difetti congeniti di cuore e del circolo coronarico, ma anche di ricavare informazioni riguardo i flussi e le pressioni presenti nelle camere e nei vasi.

Nei neonati la manifestazione di una cardiopatia congenita può essere asintomatica e quindi potrebbe ritardare la diagnosi. Questo fa sì che il neonato possa andare incontro a morte o che si sviluppi una morbidità significativa, soprattutto per quelli che necessitano di un trattamento chirurgico tempestivo nelle prime ore o giorni di vita. Al giorno d'oggi la pulsossimetria è raccomandata come metodica di screening neonatale, prima della dimissione ospedaliera, andando a ricercare la presenza o meno di cardiopatia congenita tramite positività di almeno uno dei seguenti parametri: saturazione di ossigeno postduttale  $\leq 95\%$ , differenza di gradiente d'ossigeno in una misurazione preduttale (mano) e postduttale (piede) maggiore del 3% o indice di perfusione inferiore al 90% sulla mano o sul piede. Per confermare la positività è necessario ripetere il test dopo 30 minuti (14), tranne nel caso in cui ci sia un indice di perfusione inferiore a 90%, in quanto in questo caso è necessario intervenire in modo tempestivo.

Qualora il test dia esito positivo è fondamentale sottoporre il paziente ad ulteriori indagini strumentali per ricercare la presenza di cardiopatie congenite o altre cause di ipossiemia, tra cui disturbi respiratori o del sistema nervoso centrale. Gli accertamenti svolti in questa sede dovrebbero prevedere un pannello di esami ematochimici, una radiografia del torace, un elettrocardiogramma ed un'ecocardiografia.

Tra le cardiopatie congenite più frequentemente non diagnosticate, vi sono i difetti di ostruzione all'efflusso del cuore di sinistra (15), poichè spesso si presentano con quadri asintomatici o lievemente sintomatici, che difficilmente vengono approfonditi.

### **3.4 Trattamento**

Le cardiopatie congenite solitamente vengono ben tollerate dal feto durante la gestazione finché sussiste la circolazione fetale, tanto che i sintomi in genere si sviluppano solo dopo la nascita.

Circa il 25% delle cardiopatie congenite vengono considerate critiche perché necessitano di un intervento chirurgico entro l'anno di vita e sono responsabili della maggior parte delle urgenze cardiologiche in epoca neonatale.

Quasi tutte le cardiopatie congenite possono essere trattate con successo se diagnosticate precocemente; alcune, tuttavia, possono restare completamente asintomatiche per molto tempo, compromettendo anche severamente la prognosi del paziente. L'età in cui esordiscono i sintomi dipende dalla lesione cardiaca e dagli effetti generati sul sistema cardiocircolatorio nel momento del passaggio dalla circolazione fetale a quella neonatale dopo la nascita.

#### **Terapia medica**

La terapia medica è fondamentale nella gestione delle cardiopatie congenite e spesso si accompagna alla terapia chirurgica. I farmaci che vengono prescritti devono essere assunti a lungo per garantire un adeguato compenso del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa sistemica. Tra questi i più comunemente usati sono i diuretici, gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE inibitori), i beta-bloccanti, gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, la digossina e nuovi farmaci come ad esempio gli inibitori del cotrasportatore 2 sodio-glucosio (SGLUT2)(16). In aggiunta troviamo anche i vasodilatatori (calcio antagonisti), gli antiaritmici, gli antiaggreganti, gli anticoagulanti, le prostaglandine e gli inibitori delle prostaglandine. Oltre alla terapia specifica per la patologia di base, viene impostato anche il trattamento degli altri fattori di rischio cardiovascolare che potrebbero compromettere ulteriormente il quadro clinico, come il controllo del peso, l'astensione dal fumo e la supplementazione di ferro.

#### **Terapia chirurgica**

La strategia chirurgica viene eseguita per impedire e prevenire le complicanze delle varie cardiopatie congenite sull'organismo che possono, a lungo andare, portare anche al decesso del paziente. Tra le complicanze che si verificano e che portano i pazienti frequentemente in pronto soccorso ci sono lo scompenso cardiaco,

l'endocardite infettiva e le aritmie maligne (17). Oltre a queste complicanze maggiori, i soggetti possono anche sviluppare cianosi, ipertensione polmonare e ritardo di crescita.

Nel corso degli anni c'è stata una progressiva evoluzione delle strategie chirurgiche, tanto che, ad oggi, c'è una diffusione sempre maggiore delle tecniche mini-invasive che fanno uso di trattamenti per via endovascolare, mentre le metodiche di chirurgia *open* vengono ormai riservate ai casi più complessi. Gli interventi che si eseguono vengono distinti in:

- Correttivi: si corregge il difetto cardiaco in una sola seduta, spesso mediante l'impianto di *patch* per via percutanea; si utilizzano per chiudere i difetti interatriali e interventricolari. Sempre per via percutanea possono essere trattate molte valvulopatie;
- Riparativi: sono utili nei casi più complessi, dove è difficile ripristinare la totale integrità anatomica e per questo si cerca di ottenere il miglior risultato dal punto di vista funzionale per raggiungere una qualità di vita spesso paragonabile a quella di un soggetto sano. Sono interventi di chirurgia *open*.
- Palliativi: sono interventi riservati a pazienti con un quadro anatomo-clinico di partenza estremamente complesso e per cui non è possibile ottenere una correzione anatomica adeguata. L'obiettivo è quello di raggiungere una qualità di vita quantomeno accettabile. Sono interventi con un rischio operatorio non trascurabile e in cui il compenso emodinamico finale potrebbe risultare ancora instabile e suscettibile a complicanze postoperatorie.

Nelle cardiopatie congenite più complesse, ad esempio quelle con cuore uni-ventricolare, sono necessari interventi chirurgici in più tempi per ottenere una correzione adeguata: di solito si inizia con interventi palliativi in epoca neonatale, per procedere poi, durante la crescita, con interventi riparativi.

Nei pazienti con cardiopatie congenite si riscontra generalmente un aumentato rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione sana. Una delle comorbidità di frequente riscontro nei soggetti affetti da cardiopatia congenita è l'aumentato rischio di sviluppare aterosclerosi, condizione che spesso resta subclinica nei bambini ma che, in rari casi, può anche avere un andamento accelerato, ritrovandosi già in età scolare o nei giovani adulti (18). L'obesità e la sedentarietà sono le due

condizioni che incidono maggiormente sul processo di aterogenesi e per questo motivo devono essere prevenute o eventualmente trattate. Sul rischio cardiovascolare, in aggiunta, incidono anche fattori legati al periodo post operatorio, come ad esempio le risposte infiammatorie in seguito ai bypass aorto-coronarici (19) e altre disfunzioni legate alla patologia congenita stessa.

Oltre alla terapia medica e chirurgica, i pazienti con cardiopatie congenite possono e devono beneficiare di tutti gli effetti positivi legati all'esercizio fisico sia in termini di riduzione del rischio cardiovascolare sia in termini di miglioramento della capacità di esercizio e di qualità della vita.

È sufficiente la pratica regolare di attività fisica ad intensità moderata, preferibilmente di tipo aerobico, come ad esempio una camminata, andare in bicicletta, nuotare. Queste sono attività che non pongono il soggetto a rischio di traumi o di sovraccarichi eccessivi sul sistema cardiovascolare e migliorano significativamente la capacità di esercizio dei pazienti e la loro qualità di vita in quanto aumentano la percezione fisica del paziente, l'appagamento per il proprio benessere e migliorano lo stato di salute generale (20).

### **3.5 Valutazione funzionale: test da sforzo cardiopolmonare (CPET)**

L'esercizio può essere un elemento importante nel percorso terapeutico dei soggetti con cardiopatie congenite, tuttavia la maggior parte di questi individui manifesta ridotta tolleranza allo sforzo, indipendentemente dall'età, e quindi necessitano di una valutazione adeguata della loro capacità funzionale prima di intraprendere un percorso di esercizio fisico strutturato (21). Nelle ultime decadi i test da sforzo cardiopolmonari (CPET) hanno trovato sempre più spazio nella pratica clinica consentendo di confermare la diagnosi di molte condizioni patologiche dell'apparato cardiocircolatorio, polmonare e muscoloscheletrico (22).

Il CPET è un metodo preciso per la valutazione di aritmie o alterazioni di tipo ischemico al monitoraggio elettrocardiografico continuo, dell'andamento della pressione arteriosa sanguigna, della capacità lavorativa ed aerobica, della risposta cronotropa della frequenza cardiaca e del rapporto ventilazione/perfusione (23). Il test può essere eseguito su cicloergometro o su *treadmill* e la strumentazione di cui si avvale è costituita da un elettrocardiografo a 12 derivazioni e da uno

pneumotacografo abbinato ad un analizzatore di gas respirati dal soggetto (ossigeno ed anidride carbonica). I dati raccolti sono elaborati da un software da cui poi si ricavano i 9 grafici di Wasserman che sono la rappresentazione dell'adattamento individuale dell'esercizio in termini di ventilazione e metabolismo.

Questo test, unito ai questionari di valutazione della qualità di vita, all'esame medico standard e alle indagini strumentali menzionate nei paragrafi precedenti, viene utilizzato per ottenere una più completa valutazione dello stato di salute dei pazienti operati per cardiopatie congenite (19). Questa combinazione di ECG, emodinamica, saturazione periferica di ossigeno e valutazione degli scambi gassosi durante l'esercizio si è dimostrata superiore per valutare l'efficienza cardiorespiratoria del paziente, per delineare la fisiologia alla base delle risposte all'esercizio e per formulare una stratificazione prognostica a partire dai risultati di questo test (24). L'utilizzo di un test funzionale è segno dell'evoluzione che c'è stata negli anni nella valutazione delle cardiopatie congenite, evolvendosi da una valutazione puramente anatomica, basata sulla ricerca del difetto, verso una valutazione del paziente in toto, valutando il suo sistema cardiocircolatorio, respiratorio e di utilizzo dei substrati a livello muscolare.

I moderni sistemi ergospirometrici permettono la valutazione degli scambi di gas a riposo, durante l'esercizio e durante il recupero fornendo, respiro per respiro, misure sull'utilizzo di ossigeno, sulla produzione di anidride carbonica e sulla ventilazione (25). In questo test, infatti, il consumo di ossigeno di picco ( $VO_2$  peak) e lo *slope* del rapporto fra la ventilazione e la produzione di anidride carbonica ( $VE/VCO_2$  slope) rappresentano i parametri più significativi da valutare (22), in particolare il picco di  $VO_2$  in quanto è considerato essere il migliore predittore di sopravvivenza nella popolazione con scompenso cardiaco avanzato (26) o con altri fattori di rischio cardiovascolare (27)

La valutazione del  $VO_2$  alle soglie ventilatorie, rispettivamente soglia anaerobica (AT o prima soglia ventilatoria) e punto di compensazione respiratoria (RCP o seconda soglia ventilatoria), è utile anche per prescrivere al paziente un programma strutturato di esercizi aerobici con intensità di allenamento individualizzata (25); in particolar modo questo valore dovrebbe essere usato per identificare la frequenza cardiaca e il carico di lavoro allenanti per il soggetto ai fini di migliorarne la capacità aerobica e lavorativa complessiva (28).

### **3.6 Linee guida: Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with congenital heart disease (CHD) 2020 (29)**

Gli atleti con cardiopatie congenite sono sempre più frequenti, questo anche perché, come già descritto in precedenza, i progressi in campo medico e interventistico hanno permesso sempre di più di aumentare la sopravvivenza fino all'età adulta.

I benefici dell'esercizio fisico in individui con cardiopatie congenite sono ben noti, così come è noto il ruolo dell'esercizio come strumento preventivo per evitare di sviluppare fattori di rischio per patologie cardiovascolari (30)(31) e per ridurre i comportamenti sedentari (32). Tutti questi atteggiamenti sono finalizzati a migliorare non solo il benessere fisico ma anche lo status psicosociale di questi pazienti (32).

Nonostante i benefici, è altrettanto vero che esiste il rischio di incontrare delle complicanze legate allo sforzo fisico se questo non viene eseguito in maniera adeguatamente controllata.

Nel corso degli ultimi anni c'è stato un cambiamento nell'approccio alle raccomandazioni per l'esercizio. Un tempo si valutavano unicamente i difetti anatomici (33), che però non correlano con il rischio associato all'esercizio, in seguito si è optato per un approccio in cui si valuta la variazione fisiopatologica e lo status funzionale dei pazienti con cardiopatie congenite. Si è quindi giunti alla formulazione di un algoritmo individualizzato (34) che è stato revisionato recentemente nel 2020.

Le raccomandazioni per l'attività fisica negli adolescenti e negli adulti con cardiopatie congenite, secondo le ultime linee guida, si basano sulla valutazione di 5 parametri (Figura 4):

- Funzione ventricolare;
- Pressione in arteria polmonare;
- Dimensioni dell'aorta;
- Presenza di aritmie;
- Saturazione arteriosa di ossigeno a riposo e durante l'esercizio.

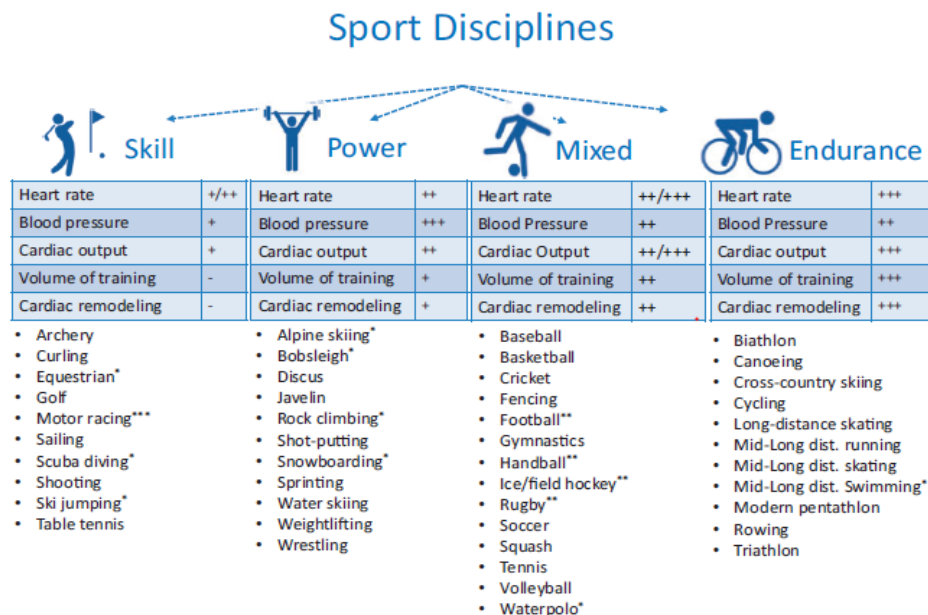
In aggiunta, la classificazione degli sport è stata aggiornata rispetto a quella proposta da Mitchell et al (35) in cui gli sport venivano divisi in statici e dinamici



in base all'azione meccanica della muscolatura coinvolta. Con la nuova classificazione le attività fisiche vengono ora categorizzate in base ai cambiamenti emodinamici associati all'esercizio e all'impatto a lungo termine sulla morfologia cardiaca. Si ottiene così una divisione degli sport in 4 grandi gruppi (*Figura 2*):

- Sport di destrezza;
- Sport di potenza;
- Sport misti;
- Sport di *endurance*.

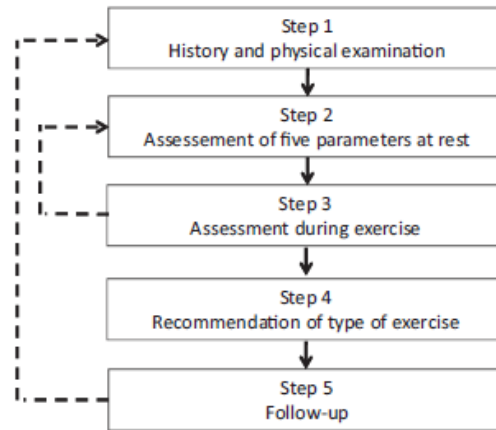
Conoscendo quindi i carichi emodinamici che ciascuno sport ha sull'organismo si può prescrivere il tipo ed il grado di attività fisica individualizzato per ogni paziente.



**Figura 2.** Rappresentazione schematica dei 4 diversi tipi di discipline sportive modificate dopo Pelliccia et al (36). I comuni cambiamenti emodinamici e di rimodellamento cardiaco avvengono come conseguenza dell'allenamento a lungo termine e sono indicati per ciascun tipo di sport. Simbologia: \*\* indica sport con un aumentato rischio di contatto fisico. \* indica sport con un rischio intrinseco di danno o morte per gli atleti/spettatori per sincope.

## Valutazione

Il processo di valutazione consta di cinque step che vengono svolti in sequenza e al termine dei quali si ottiene un giudizio sull'idoneità sportiva in base allo specifico sport (*Figura 3*).



**Figura 3.** Algoritmo sequenziale dei cinque step per ottenere il giudizio sull'idoneità sportiva.

### Primo step: Storia clinica e esame obiettivo

In questo primo passo si valuta l'intera storia clinica e chirurgica del paziente, cercando di porre l'accento sulla cardiopatia congenita primaria e sugli eventuali interventi chirurgici e di cateterismo cardiaco a cui il paziente è andato incontro, valutando anche le altre comorbidità non cardiache presenti. Si deve tenere in considerazione la sintomatologia, lo stato funzionale, il tipo di sport svolto e l'ambiente in cui il paziente pratica lo sport. Successivamente si valutano la frequenza cardiaca, il ritmo cardiaco, la pressione, la presenza di eventuale cianosi e segni e sintomi di disfunzione ventricolare (ad esempio tachicardia, dispnea, tosse, edema, crepitii e polsi deboli).

### Secondo step: valutazione di cinque parametri a riposo

A questo punto si procede valutando cinque parametri a riposo:

1. Struttura e funzione ventricolare: queste valutazioni vengono eseguite con varie metodiche. Di base l'esecuzione di un ecocardiogramma transtoracico può essere sufficiente e permette di valutare la morfologia e la funzione biventricolare e degli apparati valvolari, la presenza di ostruzioni o la

presenza di *shunts* intracardiaci. Talvolta potrebbe essere necessario l'utilizzo della risonanza magnetica cardiaca per ricercare la presenza di cicatrici miocardiche (possibili trigger aritmici), osservare le strutture protesiche, valutare con più precisione l'entità di un rigurgito valvolare o degli shunt ed evidenziare altri fattori che potrebbero impattare sulla funzione ventricolare negli atleti con cardiopatie congenite. Anche la tomografia computerizzata potrebbe essere di aiuto in questa valutazione perché rappresenta il miglior metodo per valutare le piccole strutture anatomiche, come le arterie coronarie ed il parenchima polmonare.

Durante tutte queste valutazioni non bisogna dimenticare che, fisiologicamente, gli atleti sono soliti avere un certo grado di ipertrofia e dilatazione di tutte e quattro le camere cardiache come risposta di adattamento all'esercizio. Questo potrebbe essere un fattore confondente di cui tenere conto e che talvolta necessita di valutazioni cardiologiche più approfondite e specialistiche per discriminare fra questo quadro fisiologico e un quadro patologico legato alla cardiopatia congenita in sé.

Soggetti adulti che presentano una condizione cardiaca complessa devono essere indirizzati in centri specializzati nel trattamento delle cardiopatie congenite in modo da poter eseguire metodiche di *imaging* adeguate (37).

2. Pressione nell'arteria polmonare: l'ipertensione nell'arteria polmonare è una condizione che si verifica in presenza di comunicazioni intra- o extra-cardiache che comportano un sovraccarico di pressione e di volume all'interno del ventricolo destro. È comunemente associata alle cardiopatie congenite, si correla con il tipo di difetto anatomico ed aumenta la morbilità e la mortalità di questi pazienti (38). Nel corso del tempo il persistere di questa condizione può portare ad avere una pressione polmonare superiore rispetto a quella sistemica, un'augmentata resistenza vascolare o addirittura l'inversione dello shunt da destra a sinistra (*sindrome di Eisenmenger*) portando a potenziali disfunzioni di entrambi i ventricoli. La metodica che di solito si utilizza per valutare indirettamente questo parametro è l'ecografia transtoracica e si può escludere l'ipertensione polmonare in presenza di una velocità di rigurgito tricuspide inferiore ai 2,8 m/s e se non ci sono altre variabili ecocardiografiche aggiuntive suggestive di

cardiopatía congenita. Nei casi in cui, nonostante l'esame sia negativo, permane un alto sospetto per ipertensione polmonare, soprattutto quando c'è da contemplare una restrizione all'esecuzione di uno o più sport competitivi, il *gold standard* rimane il cateterismo cardiaco per la stima precisa delle pressioni all'interno delle cavità cardiache di destra (39).

3. Dimensioni dell'aorta: i diametri aortici negli atleti con cardiopatie congenite vengono misurati utilizzando un'ecocardiografia con metodologia standard (40). Qualora si ritrovasse una dilatazione è inoltre fondamentale eseguire delle misure seriate nel tempo per la stratificazione del rischio evolutivo di questa alterazione(41). Nella pratica clinica si usano i valori assoluti dei diametri aortici, sebbene si possano usare anche i valori indicizzati per BSA (*body surface area*) ovvero gli z-score (range di normalità  $-2 < z < 2$ ), soprattutto nella popolazione pediatrica (40)(42)(43). Qualora si ritrovassero valori ai limiti dell'intervallo di normalità si procede eseguendo un esame di *imaging* addizionale mediante tomografia computerizzata o risonanza magnetica e con un *follow up* regolare (44). Sebbene le patologie dell'aorta, come ad esempio la dilatazione o gli aneurismi possano essere secondarie ad alcune cardiopatie congenite (45) (coartazione aortica e tetralogia di Fallot (46)), una aortopatia primaria dovrebbe essere considerata nei casi in cui il quadro clinico o la storia familiare portano alla luce un sospetto di malattia genetica. Gli atleti con una aortopatia primaria devono essere valutati utilizzando specifiche linee guida (40).
  
4. Rischio di aritmie: la morte cardiaca improvvisa è una importante causa di mortalità in pazienti con cardiopatie congenite (47)(48). Poiché la morte cardiaca improvvisa durante l'esercizio fisico ammonta al 10% di tutte le morti cardiache improvvise nelle cardiopatie congenite (49), è bene procedere con un'attenta valutazione del rischio aritmico in questi soggetti. Le valutazioni di base comprendono un elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG), un monitoraggio elettrocardiografico per 24 ore o più (ECG-holter), includendo i momenti in cui il paziente esegue gli allenamenti, e un ECG a 12 derivazioni sotto sforzo. Indagini strumentali

più invasive come lo studio elettrofisiologico o un *loop recorder* impiantabile, potrebbero essere richieste a seconda della presenza di fattori di rischio per l'evento aritmico (29), come ad esempio la compromissione basale della funzionalità cardiaca, la complessità del difetto congenito e l'età dei pazienti. Questi elementi sono i fattori di rischio più significativi per lo sviluppo di aritmia sopraventricolare, che è l'aritmia più frequente in pazienti adulti con cardiopatie congenite (50).

5. Saturazione periferica dell'ossigeno: è un parametro molto importante da misurare sia a riposo che sotto sforzo in tutti i pazienti con cardiopatie congenite. La cianosi centrale può essere esclusa quando la saturazione transcutanea di ossigeno è maggiore del 95%, sia a riposo che durante l'esercizio. La saturazione arteriosa di ossigeno può essere ridotta non solo nei casi di patologie primarie con *shunt* destro-sinistro, ma anche nei casi di *shunts* post-chirurgici non diagnosticati o di presenza di comunicazioni collaterali venose sistemico-polmonari o ancora di fistole polmonari arterovenose. Nel momento in cui la saturazione arteriosa di ossigeno si riduce è necessario eseguire delle valutazioni più approfondite, incluse quelle per ipertensione polmonare (32).

Variables	Definitions
<b>Ventricles<sup>a</sup>:</b>	
Ventricular dysfunction	<i>Left and right ventricles:</i> EF $\geq$ 55%
• No dysfunction	45% $\leq$ EF < 55% (or normal systemic RV function)
• Mild dysfunction	30 $\leq$ EF < 45%
• Moderate dysfunction	EF < 30% (or impaired systemic RV function)
• Severe dysfunction	
Ventricular hypertrophy	<i>Left ventricle:</i> Wall thickness (cm): $\delta$ $<$ 1.1 $\varnothing$ $<$ 1.0 or LV mass ( $g/m^2$ ): $\delta$ 50–102, $\varnothing$ 44–88
• No hypertrophy	Wall thickness (cm): $\delta$ 1.1–1.3 $\varnothing$ 1.0–1.2 or LV mass ( $g/m^2$ ): $\delta$ 103–116 $\varnothing$ 89–100
• Mild hypertrophy	Wall thickness (cm): $\delta$ 1.4–1.6 $\varnothing$ 1.3–1.5 or LV mass ( $g/m^2$ ): $\delta$ 117–130, $\varnothing$ 101–112
• Moderate hypertrophy	Wall thickness (cm): $\delta$ $\geq$ 1.7 $\varnothing$ $\geq$ 1.6 or LV mass ( $g/m^2$ ): $\delta$ $\geq$ 131 $\varnothing$ $\geq$ 113
• Severe hypertrophy	<i>Right ventricle:</i> Qualitative and quantitative echocardiographic evaluation
<hr/>	
Ventricular pressure overload	<i>Left and right ventricles:</i> No significant LVOT or RVOT gradient (PSV < 2.6 m/s), no obstruction in great arteries
• No pressure overload	2.6 m/s $\leq$ PSV < 3 m/s for LVOT and RVOT obstructions and PPS; for CA, peak arm-leg gradient < 20 mmHg
• Mild pressure overload	3 m/s $\leq$ PSV $\leq$ 4 m/s for LVOT and RVOT obstructions and PPS
• Moderate pressure overload	PSV > 4 m/s for LVOT and RVOT obstructions and PPS; for CA, peak arm-leg gradient $\geq$ 20 mmHg
• Severe pressure overload	
<hr/>	
Ventricular volume overload <sup>b</sup>	<i>Left and right ventricles:</i> Absent or mild to moderate valve regurgitation or shunt
• No volume load	Severe valve regurgitation or shunt with non-dilated RV and LV [RV EDA ( $cm^2/m^2$ ) $\delta$ $\leq$ 12.6, $\varnothing$ $\leq$ 11.5; LV EDV ( $mL/m^2$ ) $\delta$ $\leq$ 74, $\varnothing$ $\leq$ 61] and preserved systolic function
• Volume load without remodelling	Severe valve regurgitation or shunt with RV or LV dilatation with preserved systolic ventricular function
• Volume load with mild remodelling	Severe valve regurgitation or shunt with RV or LV dilatation with impaired systolic ventricular function
• Volume load with severe remodelling	Single- or bi-ventricular circulation
• Ventricle physiology	Systemic LV or systemic RV
<hr/>	
Pulmonary artery pressure	TVRV <sup>c</sup> $\leq$ 2.8 m/s and no additional echocardiographic findings suggestive of PH or mPAP < 25 mmHg on right heart catheterization
• No evidence of PH	mPAP > 25 mmHg on right heart catheterization without RV dilatation or dysfunction
• PH with no RV dilatation or dysfunction	mPAP $\geq$ 25 mmHg on right heart catheterization with RV dilatation or dysfunction
• PH with RV dilatation or dysfunction	
<hr/>	
Aorta	Normal ( $\leq$ 35 mm) or borderline sizes ( $\geq$ 35 to < 40 mm) of the aorta, z-score $\geq$ 2 to < 3 <sup>d</sup>
• No/mild dilatation	Aorta size $\geq$ 40 to < 45 mm, z-score $\geq$ 3 to < 4
• Moderate dilatation	Aorta size $\geq$ 45 to < 50 mm, z-score $\geq$ 4
• Severe dilatation	Aorta size $\geq$ 50 mm
• Size reaching indication for repair	
<hr/>	
Arrhythmia	Absence of or infrequent arrhythmias (< 500/24 h) PVC on a Holter monitor, which do not worsen with exercise
• No arrhythmia	Frequent or coupled PVC or controlled atrial fibrillation/atrial flutter, which do not worsen with exercise
• Mild arrhythmia burden/non-malignant arrhythmia	Atrial fibrillation/atrial flutter, which worsen with exercise
• Significant arrhythmia burden/potentially malignant arrhythmia	Non-sustained or sustained ventricular tachycardia or PVC burden that increases during exercise
<hr/>	
Arterial oxygen saturation at rest/during exercise	No clinical signs; transcutaneous saturations in the range of 96–100%, at rest and during exercise
• No central cyanosis	Transcutaneous oxygen saturations between 90% and 95%, at rest or during exercise
• Mild cyanosis	Transcutaneous oxygen saturations < 90%, at rest or during exercise
• Severe cyanosis	

**Figura 4.** Parametri e definizioni descritti nelle Linee Guida in studio per la valutazione dei cinque parametri a riposo (33).

### Terzo step: valutazione durante l'esercizio

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) consente di ricavare numerose informazioni a riguardo delle modificazioni fisiopatologiche secondarie alle lesioni anatomiche, nonché a riguardo del rischio di mortalità e morbidità per questi pazienti (51). Questo test è fondamentale per ricavare informazioni sullo stato di salute di base degli atleti con cardiopatie congenite, per valutare la progressione della patologia e l'effetto dell'allenamento sulla stessa. Può essere inoltre utilizzato per ricavare informazioni sul tipo di sport che il paziente può eseguire e per fornire una prescrizione di esercizio.

Durante l'esecuzione del test vengono valutati diversi parametri:

- Indici cardiopolmonari: tra questi il  $VO_2$  di picco come detto è uno dei parametri più significativi da valutare(26). Si studiano anche la frequenza cardiaca di riserva (HRR, *heart rate reserve*), la curva di efficienza ventilatoria ( $VE/VCO_2$  *slope*), che è un indice di *mismatch* ventiloperfusorio, il polso di ossigeno ( $O_2$  *pulse*), che è un indice indiretto di ischemia cardiaca, la frequenza cardiaca alle due soglie ventilatorie (FC.AT e FC.RCP) e il quoziente respiratorio (RER, *respiratory exchange ratio*) che vengono utilizzati per ricercare eventuali disturbi del metabolismo aerobico ed anaerobico e di utilizzo dei substrati metabolici.
- Anomalie di conduzione o aritmie: qualora venissero rilevate il rischio di morte improvvisa per il paziente aumenta di 6,6 volte(49). Inoltre l'incompetenza cronotropa è spesso sintomo di disfunzione ventricolare o ischemia (52).
- Ischemia: è una condizione che può verificarsi in tutti i pazienti con cardiopatie congenite, anche se, tuttavia, il rischio è maggiore nei soggetti adulti in quanto il rischio cardiovascolare risulta aumentato rispetto alla popolazione più giovane per la maggiore esposizione ai fattori di rischio cardiovascolare classici (sedentarietà, sovrappeso/obesità, dislipidemia, tabagismo, ipertensione arteriosa, insufficienza renale).
- Saturazione arteriosa di ossigeno: è un parametro che viene misurato per evidenziare la progressiva desaturazione in presenza di *shunts* intracardiaci o patologie polmonari.

- Pressione sanguigna: una normale risposta all'esercizio dovrebbe includere un innalzamento della pressione sistolica maggiore di 25 mmHg fino a un massimo di 220 mmHg negli uomini e 200 mmHg nelle donne. Uno scarso incremento con lo sforzo oppure un calo dei valori pressori sistolici richiedono ulteriori accertamenti.

Nel caso in cui si ritrovassero anomalie durante il CPET devono essere svolti degli accertamenti più approfonditi e, se necessario, devono essere introdotti appropriati interventi farmacologici o interventistici prima che gli atleti possano essere rivalutati secondo l'algoritmo di riferimento (*Figura 3*).

Qualora non fosse possibile l'esecuzione di un CPET sarebbe consigliata almeno l'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni sotto sforzo per valutare il rischio di aritmie e di lesioni ischemiche, soprattutto in pazienti con cardiopatie congenite complesse.

Recentemente è stata introdotta una nuova metodica diagnostica per ritrovare precocemente delle condizioni patologiche ventricolari in pazienti con cardiopatie congenite (53). L'esecuzione di una ecocardiografia o di una risonanza magnetica durante l'esercizio devono essere considerate in casi selezionati e in centri in cui è presente un'*equipe* in grado di interpretare questi dati. Queste metodiche di *imaging* possono mostrare un'alterata riserva contrattile, un aumento dei gradienti transvalvolari e un aumento significativo di pressione nell'arteria polmonare correlati con l'esercizio e che possono associarsi con una intolleranza all'esercizio e al rischio di aritmie.

#### Quarto step: raccomandazione sul tipo di sport

Durante il corso della valutazione dei parametri citati nei paragrafi precedenti, si deve procedere assegnando i singoli atleti ad una categoria di possibili discipline sportive raccomandate (vedi *Tabella II*).



Nello specifico:

- CLASSE A (colonna verde): idoneità a praticare tutti gli sport. Questo avviene quando tutti i parametri rientrano nella normalità oppure sono presenti evidenze di lieve ipertrofia e lieve aumento di pressione o volume.
- CLASSE B (colonna arancione): il paziente è idoneo a praticare sport di destrezza, sport di potenza o sport misti, avendo restrizioni per le discipline di resistenza (o endurance). Il paziente rientra in questa categoria se almeno uno dei parametri è al di fuori dei range di normalità.
- CLASSE C (colonna marrone): il paziente può svolgere solamente sport di destrezza. Rientra in questa categoria se almeno uno dei parametri è al di fuori del range di norma e rientra tra i casi riportati nella corrispondente colonna nella *Tabella II*.
- CLASSE D (colonna rossa): i pazienti sono limitati all'esecuzione di sport solo a livello amatoriale, venendo quindi esclusi dalla possibilità di eseguire attività sportiva competitiva. Questo si verifica nel momento in cui il paziente presenta severi deficit strutturali, alterazioni emodinamiche o elettrofisiologiche. Per questi pazienti sarebbe bene seguire le raccomandazioni per le attività a livello amatoriale pubblicate nel lavoro del 2013 di *Budts* e colleghi (34).

Devono essere fatte anche alcune precisazioni per i pazienti con dilatazione aortica più che lieve. Questi devono evitare di cimentarsi in discipline sportive con un'alta componente statica (ovvero la maggior parte degli sport di potenza e alcuni sport di destrezza come *gli sport motoristici*). Pazienti con dilatazioni significative dovrebbero prestare attenzione alle discipline ad alto rischio di impatti che potrebbero porli a rischio considerevole di lesioni (dissezioni aortiche o rotture di aneurismi).

1. Ventricles	No systolic dysfunction No/mild hypertrophy No/mild pressure load No volume load	Mild systolic dysfunction Volume load without remodelling	Moderate systolic dysfunction Moderate hypertrophy Moderate pressure load Volume load with mild remodelling Single ventricle physiology Systemic right ventricle	Severe systolic dysfunction Severe hypertrophy Severe pressure load Volume load with severe remodelling
2. Pulmonary artery pressure	Low probability of pulmonary hypertension	PH without RV dilatation or dysfunction		PH with RV dilatation or dysfunction
3. Aorta	No/mild dilatation	Moderate dilatation	Severe dilatation	Dilatation approaching indication for repair
4. Arrhythmia at rest/during exercise	No arrhythmia	Mild arrhythmic burden Non-malignant arrhythmia		Significant arrhythmic burden Malignant arrhythmia
5. Saturation at rest/during exercise	No central cyanosis		Mild central cyanosis	Severe central cyanosis
	A	B	C	D
	When all applicable	When $\geq 1$ parameters applicable AND no parameter falls within columns C or D	When $\geq 1$ parameters applicable AND no parameter falls within column D	When $\geq 1$ parameters applicable
Choice of competitive sport	All sports	Skill, Power, or Mixed sports	Skill sports only	NO COMPETITIVE SPORT

**Tabella II.** Algoritmo utilizzato per la suddivisione degli atleti nelle quattro classi (29), in base ai parametri descritti precedentemente.

#### Quinto step: sorveglianza a lungo termine

Gli atleti con cardiopatie congenite impegnati regolarmente in attività sportive devono essere rivalutati periodicamente, ogni 6-12 mesi a seconda della patologia e del quadro clinico, da cardiologi e medici dello sport con esperienza nell'ambito delle cardiopatie congenite e della cardiologia dello sport. Gli atleti vengono sottoposti alle procedure presenti nell'algoritmo sopra descritto ad ogni visita, includendo le valutazioni per il tipo di sport che il soggetto pratica o vorrebbe praticare. Qualora si ritrovassero dei cambiamenti della capacità lavorativa e funzionale del soggetto o se dovessero comparire nuovi sintomi, è allora indicata una temporanea sospensione dell'attività sportiva con successiva rivalutazione una volta ristabilito un quadro clinico e funzionale nei limiti di normalità.

## 4. INTRODUZIONE DEL LAVORO DI RICERCA

Circa l'1% delle nuove nascite presenta un'anomalia cardiaca congenita. Con il miglioramento delle tecniche diagnostiche e chirurgiche si è riusciti ad aumentare la sopravvivenza in modo esponenziale e a garantire ai pazienti la possibilità di svolgere attività fisica. Infatti in questi soggetti spesso è presente il desiderio di praticare un'attività sportiva in modo continuativo, non solo a livello ricreativo ma anche a livello agonistico e ad alta intensità.

Queste esigenze sono state supportate dalla redazione di nuove Linee Guida stilate da gruppi di differenti Società Europee di Cardiologia nel 2020.

Questo lavoro di tesi prende in esame le indicazioni pubblicate nel seguente articolo: "Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with Congenital Heart Disease (CHD): position statement of the Sports Cardiology & Exercise Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Adult Congenital Heart Disease and the Sports Cardiology, Physical Activity and Prevention Working Group of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)" (2020), con lo scopo di guidare il medico nella valutazione e nella concessione dell'idoneità sportiva agonistica.

Nel corso della valutazione funzionale della popolazione in studio si sono utilizzate informazioni morfo-funzionali ricavate da metodiche ecocardiografiche e informazioni riguardanti la *fitness* cardiorespiratoria attraverso il test da sforzo cardiopolmonare (CPET).



## **5. SCOPO DELLO STUDIO**

L'obiettivo del presente lavoro è quello di applicare le linee guida ESC 2020 riguardanti l'idoneità alla pratica sportiva agonistica in pazienti con cardiopatie congenite (29) in una popolazione di soggetti affetti da tali patologie e seguita periodicamente nella nostra Unità Operativa per la valutazione medico-sportiva. L'utilizzo di queste linee guida consente di valutare la prevalenza delle diverse classi di idoneità sportiva (classi A-D), cercando di sottolineare le principali differenze di classe presenti all'interno dei gruppi-patologia più rappresentati nella popolazione presa in esame. Uno scopo ulteriore è quello di approfondire anche le principali differenze antropometriche, funzionali e cardiopolmonari che caratterizzano non solo le quattro classi di idoneità ma anche i diversi gruppi di pazienti divisi in base all'attività fisica da loro praticata (sedentari, attività fisica non strutturata, attività fisica strutturata).



## 6. MATERIALI E METODI

Lo studio è di tipo osservazionale retrospettivo ed è stato svolto nell'arco temporale compreso tra gennaio 2020 e gennaio 2022. In questo arco temporale i pazienti si sono recati presso l'Unità Operativa Complessa (U.O.C.) di Medicina dello Sport e dell'Esercizio dell'Azienda Ospedale – Università di Padova per eseguire il controllo funzionale di routine.

### 6.1 Popolazione

Lo studio è stato svolto su una popolazione di 329 pazienti con cardiopatie congenite che sono stati sottoposti in età infantile a interventi chirurgici di correzione e che poi sono stati presi in carico e seguiti con controlli periodici dalle Unità Operative di Cardiologia Pediatrica, di Cardiochirurgia Pediatrica e di Medicina dello Sport e dell'Esercizio all'interno dell'Azienda Ospedale – Università degli Studi di Padova. Il paziente, ai fini della valutazione presso la Struttura di Medicina dello Sport e dell'Esercizio, reca in visione gli esami strumentali e i referti delle valutazioni cardiologiche eseguite e successivamente viene sottoposto al test da sforzo cardiopolmonare su *treadmill*, secondo il protocollo di Bruce o su cicloergometro.

### 6.2 Test da sforzo cardiopolmonare (CPET)

Il CPET viene eseguito su *treadmill*, seguendo il protocollo di Bruce, o su cicloergometro, con protocolli incrementali in cui si aumenta la potenza progressivamente ogni minuto; nello specifico si sono utilizzati 10Watt per 1 minuto e 15Watt per 1 minuto. Il test è associato ad un monitoraggio elettrocardiografico continuo. Vengono campionati i parametri ventilatori respiro per respiro grazie al sistema *Jaeger-Masterscreen-CPX (Carefusion)*. I parametri principali che sono stati valutati sono il consumo di ossigeno di picco ( $VO_2$  peak), l'andamento (*slope*) della curva di efficienza del consumo di ossigeno (*Oxygen Uptake Efficiency Slope*, OUES) e la pendenza (*slope*) della curva determinata dal rapporto  $VE/VCO_2$ . Questi parametri sono stati definiti rispettivamente come

indicatori della capacità massimale e submassimale di esercizio aerobico e di alterazione del rapporto ventilazione-perfusione. Il test viene eseguito fino al raggiungimento da parte del paziente di uno sforzo percepito come massimale (RPE, *Rate of Perceived Exertion*, rilevato tramite la scala di Borg con valori maggiori di 18/20), definito anche dalla presenza di un RER  $\geq 1.05-1.10$  e/o una FC massimale superiore all'85% del valore predetto in base all'età.

La capacità di esercizio massima è rilevata come equivalente metabolico del lavoro stimato o misurato (METs).

I valori della pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica, vengono valutati tramite metodo auscultatorio prima di eseguire il CPET, in posizione seduta o clinostatica, in un ambiente tranquillo e confortevole, dopo un riposo di almeno 5 minuti, così da rimuovere eventuali *bias* legati allo stato di agitazione in cui si potrebbe trovare il paziente. Durante il test la pressione viene misurata regolarmente ogni 3 minuti, riportando nel referto medico i valori misurati durante le fasi submassimale dell'esercizio, di picco dello sforzo e di fine recupero.

### **6.3 Raccolta dei dati**

Il processo di raccolta dati è stato eseguito cercando di ottenere informazioni riguardanti l'anamnesi e l'obiettività dei pazienti, cercando di analizzare anche i referti che i pazienti portavano in visione qualora fossero stati eseguiti accertamenti anche in altra sede. Nel complesso, si sono ottenuti i valori dei cinque gruppi di parametri a riposo e sotto sforzo richiesti dalle linee guida delle Società Europee di Cardiologia(29):

- Parametri a riposo:
  - Valutazione della funzionalità e morfologia ventricolare;
  - Valutazione della pressione in arteria polmonare;
  - Valutazione delle dimensioni dell'aorta;
  - Valutazione della presenza di aritmie;
  - Valutazione della saturazione arteriosa di ossigeno.



- Parametri sotto sforzo:
  - Valutazione dei parametri cardiopolmonari;
  - Valutazione del rischio aritmico e dei disturbi di conduzione;
  - Valutazione della presenza di ischemia indotta dall'esercizio fisico;
  - Valutazione della saturazione arteriosa di ossigeno;
  - Valutazione della pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica.

Quasi la totalità dei pazienti in esame ha svolto gli accertamenti necessari per la valutazione dei parametri a riposo presso l'Azienda Ospedale – Università di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, U.O.C di Cardiologia Pediatrica (Centro di Cardiologia Interventistica Avanzata e correzioni ibride delle patologie congenite ed acquisite nell'infanzia).

Per quanto riguarda il CPET, invece, la totalità dei pazienti in studio ha eseguito il test presso l'Azienda Ospedale – Università di Padova, U.O.C. Medicina dello Sport e dell'Esercizio (presso l'ambulatorio di valutazione funzionale e prescrizione dell'esercizio per patologie croniche). Durante l'esecuzione del test, l'acquisizione, la gestione e la successiva archiviazione dei dati sono state eseguite attraverso il programma Cardiosoft.

#### **6.4 Raccomandazione del tipo di sport**

Le linee guida sono uno strumento utile ed efficace perché permettono di inquadrare i valori dei parametri analizzati all'interno di un intervallo di riferimento così che si possano classificare i valori stessi all'interno delle categorie presenti nella *Figura 4*.

Successivamente, sfruttando i valori ricavati per ciascun parametro, è possibile l'ulteriore suddivisione dei pazienti nella categoria di sport raccomandata per lo svolgimento dell'attività sportiva agonistica. In questa valutazione si fa riferimento alla *Tabella 2* precedentemente descritta.

## **6.5 Analisi statistica**

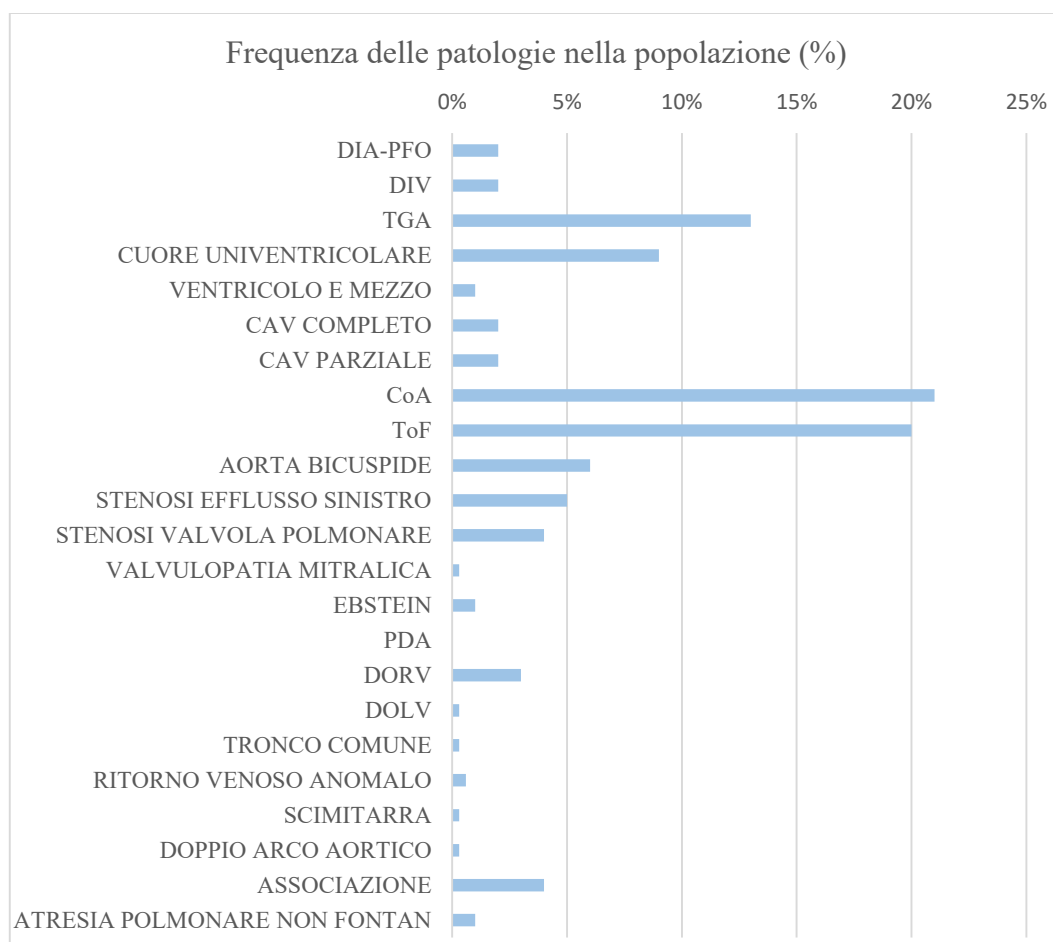
La distribuzione delle variabili continue è stata valutata con il test Shapiro-Wilk tramite l'analisi qualitativa della distribuzione dei residui. Le informazioni statistiche di tipo descrittivo ed i loro rispettivi indici di dispersione sono presentati in forma di mediana (range interquartile). La popolazione è stata inoltre suddivisa in sottogruppi secondo i criteri clinici menzionati precedentemente e le analisi di confronto tra i vari sottogruppi sono state eseguite utilizzando il test non parametrico Kruskal-Wallis. Il limite di significatività statistica è stato fissato al valore  $p < 0,05$ .

## 7. RISULTATI

### 7.1 Caratteristiche della popolazione

I dati in *Figura 5* rappresentano la frequenza delle varie cardiopatie congenite presenti nel campione in esame. Le cardiopatie congenite più frequenti sono le coartazioni aortiche (21%) e la tetralogia di Fallot (20%). Seguono poi le trasposizioni dei grandi vasi (13%), i pazienti con cuore univentricolare (9%), la bicuspidia aortica (6%), le stenosi all'efflusso sinistro (5%) e le stenosi congenite della valvola polmonare (4%).

Nella popolazione sono stati esclusi i pazienti con anomalie coronariche poiché la gestione e la valutazione di questi soggetti fa riferimento a specifiche Linee Guida che non sono state prese in considerazione nel presente lavoro.



*Figura 5.* Distribuzione della frequenza delle cardiopatie congenite presenti nella popolazione. Dati rappresentati in un istogramma.

Le principali caratteristiche cliniche ed antropometriche dei pazienti in esame sono riassunte nella *Tabella III*. La maggior parte della popolazione è di sesso maschile (66,6%). Per quanto riguarda l'analisi del BMI (*Body Mass Index*) occorre far presente che per i pazienti la cui età era inferiore ai 16 anni si è utilizzato un dato indicizzato per sesso ed età, ottenendo dei percentili di riferimento; al contrario, nella popolazione di età maggiore di 16 anni, si è utilizzata la classica formula di calcolo per BMI, ovvero  $\text{kg/m}^2$ .

In anamnesi si è osservato che alcuni dei pazienti assumevano terapia farmacologica. I farmaci più assunti sono risultati gli anti-ipertensivi (15,5% della popolazione), mentre i meno assunti sono gli anti-aritmici, solo lo 0,9% della popolazione.

	Mediana (IQR)	N (%)	N
Età, anni	17 (13-22)		329
Sesso maschile		219 (66,6)	329
BMI, $\text{Kg/m}^2$ tutti	20,7 (18,2-23,3)		329
BMI, $\text{Kg/m}^2$ solo adulti	21,7 (20,2-24,0)		192
Percentile BMI	49 (25-77)		137
Beta-blocker		23 (7,9)	329
Anti-aritmici		3 (0,9)	329
Anti-ipertensivi		51 (15,5)	329
CardioASA		39 (11,9)	329
Anti-coagulanti		21 (6,4)	329

**Tabella III.** *Caratteristiche antropometriche della popolazione e utilizzo di farmaci. Le variabili sono descritte come Mediana (IQR) e come numero e percentuale per variabili dicotomiche. Per i dati espressi in percentuale questi sono sempre calcolati sul totale dei dati disponibili, escludendo dal totale i dati mancanti.*

Nei dati riportati nella *Tabella IV* si nota che la maggioranza dei pazienti ha eseguito il test da sforzo su *treadmill* (95,5%) e che il 94% dei pazienti ha eseguito il protocollo secondo Bruce in modalità Ramp.

	N (%)
<b>TIPOLOGIA DI TEST</b>	
Cicloergometro	14 (4,3)
Treadmill	315 (95,7)
<b>PROTOCOLLO</b>	
Bruce Ramp	309 (94)
Bruce Mod	4 (1,2)
10W x 1 *	5 (1,5)
15W x 1 *	9 (2,7)
HRR	1 (0,3)
Naughton	1 (0,3)

*Tabella IV. Tipologia di ergometro e di protocollo utilizzati. Le variabili sono descritte come numero e percentuale. Le percentuali sono calcolate sul totale dei dati disponibili, escludendo dal totale i dati mancanti.*

*(\*) protocolli eseguiti su cicloergometro.*

Le caratteristiche morfo-funzionali misurate secondo quanto richiesto dalle Linee Guida ESC sono riportate nella *Tabella V*. Si può notare come la maggior parte dei pazienti non presenta né disfunzione né ipertrofia in entrambi i ventricoli. Circa il 58% della popolazione non presenta un sovraccarico pressorio o al massimo, qualora presente, questo è di grado lieve (29,7%). Per quanto riguarda il sovraccarico volumetrico, questo è stato valutato considerando che i pazienti che ricadono nella categoria 5 (11,8%) presentano il grado più severo di sovraccarico volumetrico ed è tipico dei pazienti con cuore univentricolare, (presente in circa il 10% del totale). Si nota che circa un quinto dei pazienti (16,8%) presenta un sovraccarico volumetrico tale da indurre un lieve rimodellamento a livello ventricolare. Nel 17,6% dei pazienti si riscontra un quadro di ipertensione polmonare associato o meno ad una dilatazione del cuore di destra. Infine per quanto concerne i diametri dell'aorta, quasi la totalità dei pazienti (91%) presenta una dilatazione assente o al massimo lieve.

PARAMETRI LINEE GUIDA		N (%)
DISFUNZIONE VS	FE (%): 63 (58;70)	286 (87)
	No disfunzione	273 (87,5)
	Lieve	34 (10,8)
	Moderata	5 (1,6)
	Severa	0 (0)
DISFUNZIONE VD	No disfunzione (esclusi i sistemici e VD ipoplasici)	230 (78)
	Sì	62 (21)
	VD Sistemici	16 (5)
	Funzionali (rispetto ai sistemici)	15 (94)
	Disfunzione VD Sistemico	1 (6)
IPERTROFIA VS	SIV, millimetri: 8 (7;9)	
	PP, millimetri: 8 (7;10)	
	Massa VS, g/m <sup>2</sup> : 79,9 ( 66,5;100,1)	
	No ipertrofia	234 (77)
	Lieve	44 (14,3)
	Moderata	8 (2,6)
	Severa	15 (4,9)
	IPERTROFIA VD	No
	Sì	32 (11)
SOVRACCARICO PRESSORIO	Assente	173 (58,5)
	Lieve	88 (29,7)
	Moderato	19 (6,4)
	Severo	16 (5,4)
VOLUME OVERLOAD	No	221 (68,6)
	Senza rimodellamento	5 (1,5)
	Con lieve rimodellamento	54 (16,8)
	Con severo rimodellamento	4 (1,2)
	Univentricolari (categoria 5) *	38 (11,8)
MORFOLOGIA VENTRICOLARE	Bi-ventricolari	294 (89)
	SN ipoplasico	12 (3,6)
	DX ipoplasico	23 (7)
IPERTENSIONE POLMONARE	No	271 (82,4)
	PAPs>25 mmHg	58 (17,6)
	Senza dilatazione	27 (46,5)
	Con dilatazione	31 (53,5)
DILATAZIONE AORTA	No/Lieve	299 (91)
	Moderata	15 (4,5)
	Severa	14 (4,2)
	Chirurgia	1 (0,3)

**Tabella V.** Distribuzione delle variabili presenti nelle linee guida nella popolazione in esame, rappresentati come mediana (IQR) per le distribuzioni non normali oppure come numero e percentuale per le distribuzioni normali rispetto al totale dei dati a disposizione. Abbreviazioni: frazione di eiezione (FE); ventricolo destro (VD); ventricolo sinistro (VS); pressione stimata in arteria polmonare (PAPs)

(\* ) categoria 5: secondo le Linee Guida sono pazienti con singolo ventricolo che in virtù di questo presentano una dilatazione della camera e sovraccarico volumetrico.

Per quanto riguarda la presenza o meno di aritmie negli esami elettrocardiografici dei pazienti, si è deciso di procedere analizzando il tracciato a riposo, quello sotto sforzo ed il tracciato dinamico delle 24 ore (ECG-Holter). Successivamente sono stati incrociati i dati degli esami sotto sforzo e dell’Holter per valutare la presenza di aritmie e la loro tipologia. Come si osserva nella *Tabella VI*, solamente l’8,7% dei pazienti presentava un quadro di severo burden aritmico, mentre la maggior parte dei pazienti (71,5%) non presentava aritmie rilevanti nel corso degli accertamenti svolti.

In aggiunta, durante il test da sforzo, è stata valutata la presenza di segni elettrocardiografici di ischemia; si è evidenziato che il 6,1% della popolazione presentava segni ECG dubbi per ischemia, il 3,4% presentava segni suggestivi di ischemia, mentre circa l’1,8% della popolazione non è risultato valutabile durante il test da sforzo per alterazioni della fase di ripolarizzazione già presenti nel tracciato a riposo.

		N (%)
ECG a riposo	Normale	71 (21,6)
	Alterazioni non significative	110 (33,4)
	Patologico	148 (45,0)
Aritmie a riposo	No	303 (92,1)
	Non significative	22 (6,7)
	Non complesse	4 (1,2)
	Complesse	0
Aritmie da sforzo	No	267 (81,2)
	Non complesse	31 (9,4)
	Complesse	31 (9,4)
Aritmie nelle 24 ore (Holter)	No	150 (76,9)
	Non complesse	28 (14,4)
	Complesse	17 (8,7)
Incrocio dei dati	No	235 (71,5)
	Non complesse	28 (14,4)
	Complesse	17 (8,7)

**Tabella VI.** Distribuzione della variabile “Aritmie” secondo le Linee Guida nella popolazione in esame. I dati sono presentati rappresenta come numero e percentuale, quest’ultima calcolata sul totale dei dati a disposizione, escludendo i dati mancanti.

I dati riguardanti la presenza o meno di cianosi durante il test da sforzo cardiopolmonare, sono riassunti nella *Tabella VII*. Quest'ultima evidenzia che quasi la totalità dei pazienti (circa 96%) non presentava desaturazione a riposo. Sotto sforzo la quota di pazienti che presentava desaturazione lieve (16%) o severa (9%) aumentava rispetto al dato precedente.

CIANOSI	N (%)
<b>A RIPOSO</b>	
Assente	311 (95,8)
Lieve	12 (3,6)
Severa	2 (0,6)
<b>DA SFORZO</b>	
Assente	239 (75)
Lieve	51 (16)
Severa	27 (9)

*Tabella VII. Caratteristiche funzionali del test da sforzo espressi come numero e percentuale. In caso di dati mancanti, la percentuale è calcolata sul totale dei dati a disposizione.*

I parametri cardiopolmonari valutati durante il test da sforzo sono riportati in *Tabella VIII*. Si osserva che il parametro *Heart Rate Reserve* (HRR) presentava una mediana di 110 bpm (IQR 96;120) mentre per il valore METs max (*Metabolic Equivalent of Task*) la mediana è di 14,8 (IQR 13,1;16,8). Per quanto riguarda il consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub> peak) le mediane ottenute sono di 1930,0 ml/min (IQR 1435,0;2542,0) e 35,7 ml/kg/min (IQR 29,4;41,9). Il dato riguardante il VE/VC<sub>2</sub> slope ha fatto registrare una mediana di 28,4 (IQR 26,4;31,2).

Durante il test sono stati registrati anche i valori della pressione arteriosa (PA, mmHg) rilevati con regolarità (ogni 3 minuti) nelle varie fasi del test. La PA sistolica a riposo ha una mediana di 115 (IQR 105;125) mentre la PA diastolica a riposo è di 65 (IQR 60;73,5); durante lo sforzo la PA sistolica sottomassimale ha una mediana di 120 (IQR 110;130) e la PA sistolica massimale di 150 (IQR 130;160). La pressione è stata misurata anche al termine della fase di recupero (6-8 minuti) e sono stati riportati i seguenti valori: mediana della PA sistolica 120 (IQR 110;125) e mediana della PA diastolica 70 (IQR 60;70).



Durante il test è stato valutato anche l'andamento del polso di ossigeno: il 22,4% dei pazienti presentava un *plateau* precoce del polso di ossigeno, mentre il 9,5% presentava una vera e propria deflessione.

	Mediana (IQR)	N
Heart Rate Reserve, bpm	110 (96-120)	329
PAS riposo, mmHg	115 (105; 125)	329
PAD riposo, mmHg	65 (60; 73,5)	329
PAS sottomassimale, mmHg	120 (110; 130)	321
PAS al picco, mmHg	150 (130; 160)	329
PAS recupero, mmHg	120 (110; 125)	328
PAD recupero, mmHg	70 (60; 70)	328
METs max	14,8 (13,1; 16,8)	327
VO2 picco, L/min	1930,0 (1435,0-2542,0)	327
VO2 picco, mL/kg/min	35,7 (29,4-41,9)	327
VO2 % predetto, %	86,2 ±19,3	326
VE/VCO2 slope	28,4 (26,4-31,2)	325
Polso O2, mL	10,7 (8,6; 14,1)	322
Polso O2 % predetto, %	95,5 ± 21,5	321
OUESs	1796,7 (1409,6-2287,9)	325
FC al picco, bpm	184 (172; 193)	329
FC picco % predetto	90 (85-94)	329
RER picco	1,20 (1,13-1,29)	327
OUESs	1796,7 (1409,6-2287,9)	325
FC al picco, bpm	184 (172; 193)	329
FC picco % predetto	90 (85-94)	329

**Tabella VIII.** Caratteristiche cardiovascolari, cardiopolmonari e lavorative misurate durante il test da sforzo cardiopolmonare. Le variabili sono descritte tramite l'indicatore Mediana (IQR).

In anamnesi è stato chiesto ai pazienti quale fosse il tipo di attività fisica svolto, informazione che è stata poi raggruppata in tre categorie principali come mostrato nel grafico presente in *Figura 6*. Si nota che il 48,2% dei pazienti svolgeva attività fisica strutturata; il 28,9% svolgeva una attività fisica non strutturata, costituita di camminate, attività in bicicletta o esercizi a domicilio; infine il 22,8% della popolazione in esame riferiva di non svolgere alcuna attività fisica.



**Figura 6.** Distribuzione del livello di attività fisica compiuta dalla popolazione in studio. I dati in percentuale sono ricavati sul totale dei dati a disposizione, escludendo quelli mancanti.

## 7.2 Classificazione dei pazienti nelle categorie di sport potenzialmente praticabili

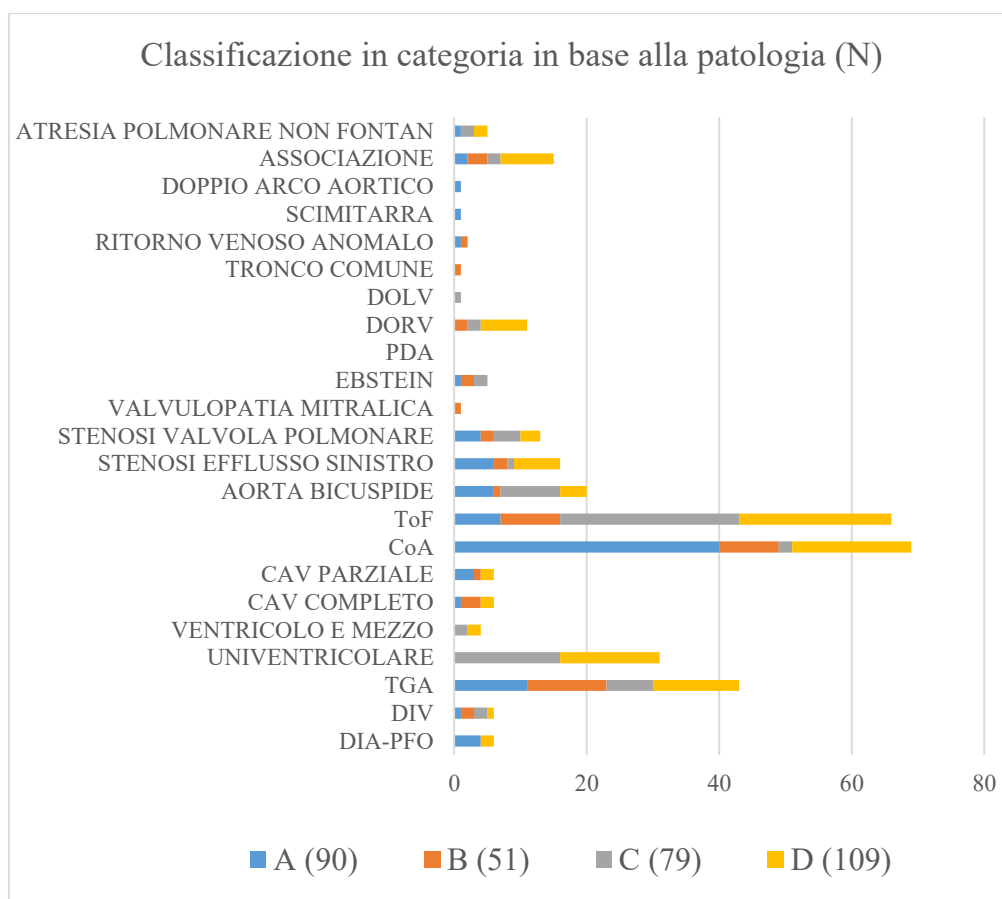
Nella *Tabella IX* è rappresentata la classificazione dei pazienti nelle varie categorie di idoneità sportiva sulla base dell'algoritmo proposto dalle Linee Guida ESC 2020(29). Osservando i dati emerge che la classe D è prevalente sulle altre (33,1%), seguita dalla classe A (27,4%). La classe B è quella meno rappresentata e solamente il 15,5% dei pazienti ricade in essa.

CLASSE	N (%)
A	90 (27,4)
B	51 (15,5)
C	79 (24,0)
D	109 (33,1)

*Tabella IX. Distribuzione dei pazienti nelle classi di sport praticabili, proposte dalle Linee Guida ESC 2020.*

Nella *Figura 7* è possibile osservare la frequenza delle diverse patologie nelle classi di idoneità all'attività sportiva, da cui si ricava che:

- Classe A: le patologie che più costituiscono questa categoria sono le coartazioni dell'aorta, la trasposizione dei grandi vasi, le bicuspidie aortiche non complicate e le stenosi dell'efflusso sinistro.
- Classe B: è costituita prevalentemente da trasposizione dei grandi vasi, tetralogia di Fallot e coartazioni aortiche.
- Classe C: ricadono maggiormente in questa classe pazienti che sono affetti da tetralogia di Fallot, cuore univentricolare e bicuspidia aortica complicata.
- Classe D: rientrano in questa categoria i pazienti con tetralogia di Fallot, cuore univentricolare, coartazioni aortiche, trasposizioni dei grandi vasi e i pazienti con ventricolo destro a doppia uscita (*double outlet right ventricle*, DORV).

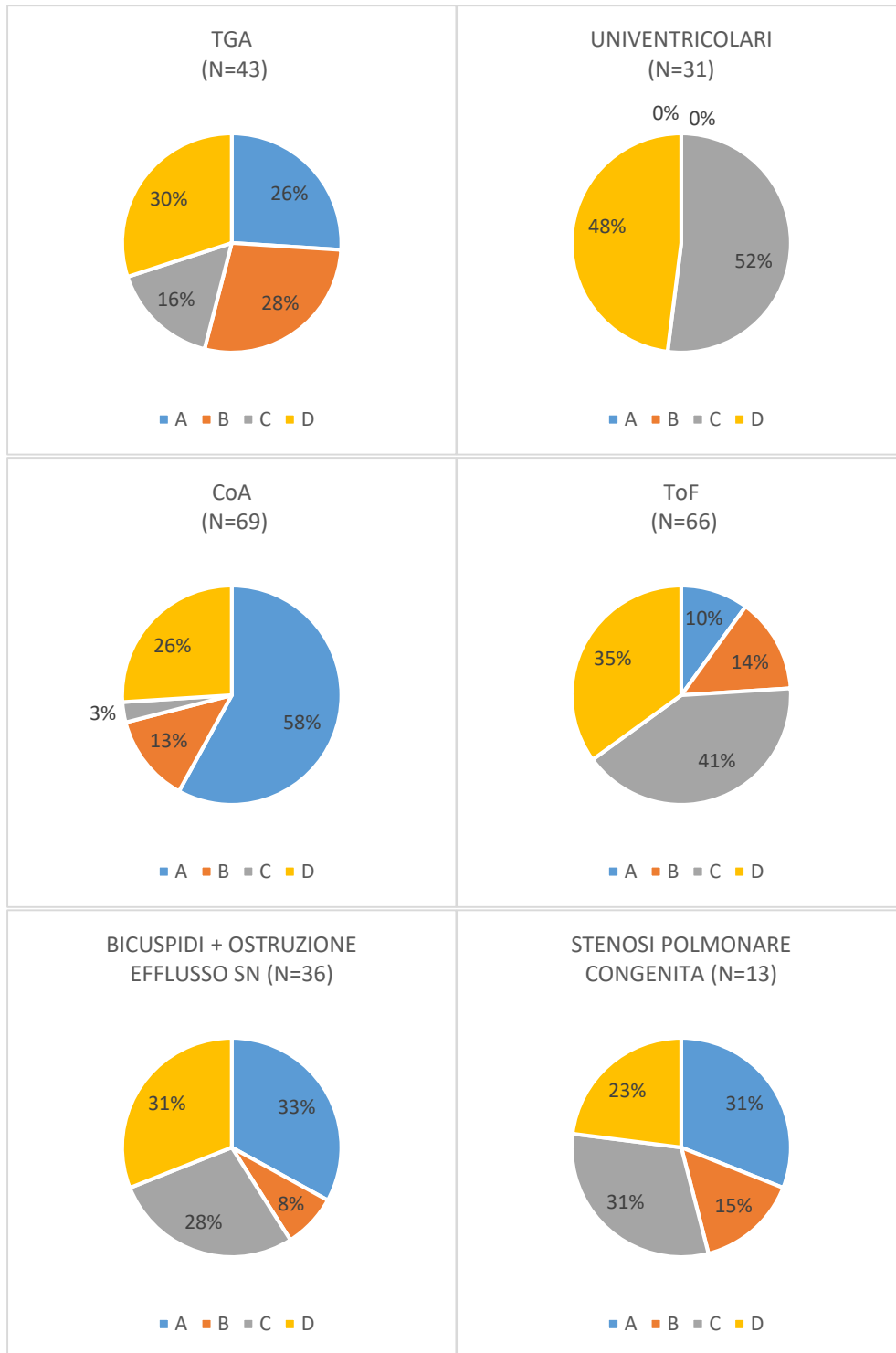


**Figura 7.** Distribuzione delle classi di idoneità in base alla classificazione delle patologie. Le varie regioni colorate all'interno di ogni barra indicano il numero di pazienti per quella patologia che sono stati assegnati ad una certa categoria di idoneità, come esplicitato nella legenda. L'assenza di una o più regioni colorate in una barra indica che non sono presenti pazienti nella categoria in questione.

Successivamente siamo andati a valutare più dettagliatamente le classi di cardiopatie congenite maggiormente rappresentate. Quello che emerge è descritto nella *Figura 8*: si nota che, in base alla patologia specifica, si ha una distribuzione differente dei pazienti per classi di idoneità, in particolare:

- I pazienti con coartazione dell'aorta ricadono per la maggior parte nella Classe A di idoneità (58%) mentre circa un quarto di questi (26%) si ritrova in classe D.
- La tetralogia di Fallot porta i pazienti che ne sono affetti ad essere inseriti prevalentemente nelle Classi C e D con rispettivamente il 41% ed il 35% dei pazienti.

- I pazienti con trasposizione dei grandi vasi presentano una suddivisione abbastanza equa nelle varie classi, solamente la Classe C è poco numerosa con solo il 16,3% dei pazienti.
- I pazienti con bicuspidia aortica e/o con stenosi all'efflusso sinistro presentano una distribuzione omogenea nelle quattro classi di idoneità, con eccezione della Classe B che è definita solo per l'8% dei pazienti.
- I pazienti con stenosi congenita della valvola polmonare mostrano una bassa rappresentanza della Classe B di idoneità.
- I pazienti con il cuore univentricolare ricadono unicamente nelle Classi C e D e sono quindi i pazienti con più limitazioni nello svolgimento dell'attività sportiva, limitandosi unicamente agli sport di destrezza o alle attività ricreative.



**Figura 8.** Classificazione delle patologie più numerose nella popolazione in classi di idoneità allo sport in base alle Linee Guida ESC 2020. Rappresentazione mediante areogramma.

In *Tabella X* sono riportate le distribuzioni del livello di attività effettivamente praticato dai pazienti nelle diverse categorie di idoneità allo sport. La maggior parte dei pazienti pratica attività fisica strutturata, ma in ogni classe è comunque presente una quota significativa (tra il 23% ed il 31%) di pazienti che non praticano alcuna attività fisica, ad eccezione dei pazienti in classe A in cui questo numero è ridotto (12%). La possibilità di eseguire attività fisica agonistica veniva concessa principalmente ai soggetti in classe A (13,3% del totale).

Pt in cui è presente il dato	A (83)	B (48)	C (77)	D (103)
Nessuna attività fisica	10 (12)	11 (22,9)	24 (31,2)	26 (25,2)
Attività non strutturata	20 (24,1)	16 (33,3)	24 (31,2)	30 (29,1)
Attività strutturata	53 (63,9)	21 (43,8)	29 (37,7)	47 (45,6)
Agonismo (sul totale/strutturata)	12 (13,3/22,6)	4 (7,8/19)	2 (2,5/6,8)	6 (5,5/12,7)

**Tabella X.** *Classificazione dei pazienti sulla base della classe di idoneità di appartenenza e del tipo di attività fisica effettivamente praticata. I dati percentuali sono ricavati sul totale dei dati a disposizione, escludendo dal conto i dati mancanti.*

Successivamente è stata effettuata un'analisi non parametrica (Kruskal-Wallis) di confronto tra le varie classi di idoneità all'attività sportiva. Nella *Tabella XI* vengono descritti alcuni parametri antropometrici, funzionali e cardiopolmonari che si sono dimostrati presentare una differenza statisticamente significativa fra le diverse classi di idoneità identificate secondo le linee guida. In particolare si osserva che le differenze nel BMI non sono significative tra le varie classi, mentre si dimostrano statisticamente significative le differenze riscontrate nelle misure del picco di VO<sub>2</sub> (assoluto, pro kg e % del predetto) e dei METs massimi raggiunti durante l'esercizio. In particolare:

- METs max che presenta una mediana pari a 15,9 (IQR 13,4;17,2) nei pazienti in classe A, a differenza dei pazienti in classe B, C e D in cui i

rispettivi valori sono stati 14,6 (IQR 13,2;16,8), 14,5 (IQR 12,6;16,8) e 14,6 (IQR 12,3;16,7).

- VO<sub>2</sub> peak (% del predetto per età e sesso) che mostra una mediana di 94,8 (IQR 84;103) nei pazienti in classe A, diversamente dai pazienti nelle altre classi in cui i valori della mediana sono 85,5 (IQR 74,6;95,3), 83 (IQR 73;97) e 81,0 (IQR 66,3;95,8), rispettivamente per le classi B,C e D.

Anche il VO<sub>2</sub> peak (mL/kg/min) si è dimostrato avere delle differenze statisticamente significative nelle varie classi e la mediana è 39,8 (IQR 34,0;45,1) per la classe A, 37,4 (IQR 29,4;41,9) per la classe B, 33,5 (IQR 29,2;40,2) per la classe C e 32,6 (IQR 27,0;38,5) per la classe D.

	A	B	C	D	A vs B	A vs C	A vs D	B vs C	B vs D	C vs D
Età	15 (12; 18)	19 (12; 23)	17 (13;22)	18 (14; 23,5)	<b>0,008</b>	<b>0,018</b>	<b>&lt;,0001</b>	0,596	0,558	0,188
BMI	20,2 (18,2; 22,9)	21,8 (18,8; 23,5)	20,2 (17,5; 23,4)	21,0 (18,5; 23,7)	0,317					
METs max	15,9 (13,4; 17,2)	14,6 (13,2; 16,8)	14,5 (12,6; 16,8)	14,6 (12,3; 16,7)	0,137	<b>0,025</b>	<b>0,007</b>	0,633	0,454	0,779
VO <sub>2</sub> peak, L/min	2,06 (1,77; 2,59)	2,02 (1,51; 2,54)	1,68 (1,35; 2,48)	1,89 (1,31; 2,57)	0,198	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>	0,137	0,461	0,339
VO <sub>2</sub> peak mL/Kg/min	39,8 (34,0-45,1)	37,4 (29,4; 41,9)	33,5 (29,2; 40,2)	32,6 (27,0; 38,5)	<b>0,022</b>	<b>&lt;,00001</b>	<b>&lt;,00001</b>	0,228	<b>0,04</b>	0,368
VO <sub>2</sub> peak % predetto	94,8 (84,0; 103,0)	85,5 (74,6; 95,3)	83,0 (73,0; 97,0)	81,0 (66,3; 95,8)	<b>0,024</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;,00001</b>	0,552	0,116	0,301
VE/VCO <sub>2</sub> slope	28,1 (26,2; 30,3)	28,3 (26,2; 30,1)	29,2 (26,4; 32,3)	28,8 (26,6; 32,9)	0,162					

**Tabella XI.** Analisi non parametrica di confronto Kruskal-Wallis tra le quattro classi di idoneità all'attività sportiva (A-B-C-D). Sono stati valutati parametri antropometrici, funzionali e cardiopolmonari.

È stata infine eseguita la stessa analisi mediante test Kruskal-Wallis anche per valutare i principali parametri antropometrici, funzionali e cardiopolmonari e le differenze che questi presentano all'interno dei diversi gruppi di pazienti classificati per tipo di attività fisica svolta, indipendentemente dalla classe di idoneità assegnata (Tabella XII). Nello specifico si osserva che i pazienti presentano delle differenze di età nei vari gruppi e questo dato è significativo per i pazienti che svolgono attività strutturata rispetto ai pazienti che svolgono attività non strutturata. Il dato del BMI si è dimostrato essere differente nei vari gruppi con un dato statisticamente



significativo tra i pazienti che svolgono attività strutturata e i pazienti non attivi o che svolgono attività non strutturata. In ultima istanza i dati riguardanti i METs ed il picco di  $VO_2$  (calcolato come ml/kg/min e % del predetto) si sono dimostrati significativamente differenti nel confronto tra i pazienti che praticano attività strutturata e i pazienti che non svolgono attività o che svolgono attività non strutturata. Nel dettaglio:

- BMI presenta valori di mediana pari a 20,1 (IQR 17,6;22,0) nei soggetti che praticano attività fisica strutturata, 21,4 (IQR 19;23,7) nei pazienti che praticano attività fisica non strutturata e 21,7 (IQR 18,1;24,3) nei soggetti sedentari.
- METs hanno un mediana di 16,2 (IQR 13,8;18,0) nei soggetti che praticano attività fisica strutturata, mentre è 14,4 (IQR 13,1;16,8) e 13,3 (IQR 11,7;14,8) rispettivamente nei soggetti che praticano attività fisica non strutturata e nei sedentari.
- $VO_2$  peak (mL/kg/min) ha una mediana di 39,1 (IQR 33,6;46,1) nei pazienti che svolgono attività strutturata e 33,0 (IQR 27,8;39,8) e 30,5 (IQR 25,8;37,5) nei soggetti che praticano attività non strutturata e nei sedentari.  $VO_2$  peak (% predetto per età e sesso) ha una mediana di 92 (IQR 81,5;105) nei soggetti che praticano attività sportiva strutturata contro 83 (IQR 70;94,5) e 77 (IQR 64;95) delle altre classi.

	Nessuna attività fisica	Attività non strutturata	Attività strutturata	Nonatt vs Nonstr	Nonatt vs Str	Nonstr vs Str
Età	16 (14-23)	19 (15,6-23,3)	15 (12-19)	0,117	<b>0,032</b>	<b>&lt;0,0001</b>
BMI	21,7 (18,1-24,3)	21,4 (19-23,7)	20,1 (17,6-22,0)	0,836	<b>0,012</b>	<b>0,003</b>
METs	13,3 (11,7-14,8)	14,4 (13,1-16,8)	16,2 (13,8-18,0)	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,001</b>
VO <sub>2</sub> L/min	1,61 (1,29-2,14)	1,94 (1,42-2,52)	2,04 (1,59-2,69)	<b>0,041</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,107
VO <sub>2</sub> /Kg	30,5 (25,8-37,5)	33,0 (27,8-39,8)	39,1 (33,6-46,1)	0,14	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
VO <sub>2</sub> % predetto	77 (64-95)	83 (70-94,5)	92,0 (81,5-105,0)	0,424	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
VEVCO <sub>2</sub> slope	28,6 (26,4-32,6)	28,8 (26,0-30,9)	28,2 (26,4-30,6)	0,605		

**Tabella XII.** *Analisi non parametrica di confronto Kruskal-Wallis tra i sottogruppi di pazienti divisi per tipo di attività fisica svolta. Si dividono in soggetti che non svolgono attività fisica (Nonatt), soggetti che realizzano attività fisica non strutturata (Nonstr) e soggetti che realizzano attività strutturata (Str). Sono stati valutati parametri antropometrici, funzionali e cardiopolmonari.*

Infine si è osservato che, nella valutazione complessiva all'interno delle quattro classi di idoneità, tra i principali motivi per cui i pazienti subiscono un downgrading dalla classe A verso qualsiasi altra classe, ci sono l'insorgenza di aritmie complesse nei tracciati elettrocardiografici, alterazioni della morfologia e della funzione di base dei ventricoli. Inoltre, soprattutto nei pazienti in classe C, si ritrovano anche quadri di lieve cianosi centrale che contribuivano al downgrading in questa classe.

## 8. DISCUSSIONE

### 8.1 Caratteristiche generali della popolazione

Osservando le caratteristiche generali della popolazione si sono valutate le cardiopatie congenite maggiormente prevalenti, tra cui la coartazione dell'aorta e la tetralogia di Fallot, che sono le più frequenti anche nella popolazione mondiale dopo il difetto interventricolare, il difetto interatriale e il dotto di Botallo pervio. Per quanto riguarda le caratteristiche antropometriche, il sesso prevalente nella nostra popolazione è risultato essere quello maschile. Questo dato si conferma anche andando ad analizzare i vari sottogruppi di patologie, tranne nei pazienti con un ventricolo e mezzo e nei pazienti con canale atrioventricolare completo o parziale, in cui il sesso femminile è maggiormente rappresentato. I dati ottenuti sono in linea con quanto noto in letteratura poiché si ritrovano cardiopatie congenite più rappresentate nel sesso maschile, quali la tetralogia di Fallot, la trasposizione dei grandi vasi o la coartazione aortica, e altre che invece sono maggiormente presenti nel sesso femminile, per esempio il canale atrioventricolare parziale o completo (54)(55).

In anamnesi ai pazienti è stato chiesto quale fosse il livello di attività fisica svolto, indipendentemente dalla categoria di idoneità di appartenenza. È emerso che il 22,8% della popolazione in esame non pratica alcun tipo di attività fisica; nel contempo il 48,2% dei pazienti ha riferito di svolgere attività fisica strutturata. Questi dati sono sostanzialmente in linea con quanto rilevato dall'Annuario Statistico Italiano 2021 in cui la quota di popolazione con età maggiore di 3 anni sedentaria o che svolge attività fisica in modo continuativo, in Italia, si attesta rispettivamente attorno al 35% e 37%; quest'ultimo valore tende ad aumentare nelle categorie più giovani (6-17 anni), allineandosi ancor di più a quanto ritrovato nel nostro studio. Questi risultati portano a riflettere sul fatto che è fondamentale per questi pazienti svolgere attività fisica strutturata e le Linee Guida a cui fa riferimento questo lavoro possono contribuire alla diffusione sempre maggiore dell'esercizio fisico strutturato nella vita di questi individui. Questo fa sì che i pazienti possano beneficiare non solo degli effetti positivi dell'esercizio sulla salute fisica, ma anche del benessere mentale e sociale che da esso deriva, permettendo loro di svolgere anche attività sportive agonistiche analogamente ai loro coetanei. In questo contesto l'esercizio può essere considerato una valida strategia terapeutica

da seguire, accanto alla classica terapia farmacologica (56). Infine è altrettanto importante considerare che la prescrizione di esercizio fisico deve essere individualizzata per ciascun soggetto considerando la variabilità clinica e la capacità funzionale del paziente che dipendono dalla patologia di base (57)(58).

Proseguendo nell'analisi dei parametri più significativi secondo le recenti Linee Guida ESC 2020, sono emersi differenze evidenti per quanto riguarda la presenza di aritmie nel tracciato elettrocardiografico. Si è osservata una variazione netta tra le valutazioni eseguite a riposo e quelle sotto sforzo, in particolare si nota una diminuzione nel numero dei pazienti che non presentavano aritmie nel confronto tra la misurazione a riposo (92,1%) e quella sotto sforzo (81,2%), o addirittura nel monitoraggio delle 24 ore (76,9%). Quanto osservato è verosimilmente da ricondursi al fatto che l'esecuzione di esercizio fisico può fungere da trigger aritmico in pazienti anatomicamente predisposti (camere cardiache dilatate, alterate vie di conduzione, presenza di cicatrici post-chirurgiche). Per quanto riguarda il monitoraggio con ECG-Holter delle 24h, questo non è stato valutato in tutti i pazienti, in quanto non sempre disponibile, ma ha mostrato una diminuzione in percentuale del numero di pazienti senza aritmie. Questo dato sottolinea l'importanza di avere, non solo una valutazione ECG durante esercizio fisico, ma anche una registrazione elettrocardiografica più prolungata possibile (24-48h) per poter monitorare aritmie di più rara comparsa, che possono sfuggire ad una valutazione più breve e puntuale come è quella di un tracciato elettrocardiografico standard. Queste osservazioni sono molto importanti considerando che circa il 10% delle morti cardiache improvvise avviene durante l'esercizio, spesso a causa di eventi aritmici(49).

## **8.2 Classificazione dei pazienti nelle categorie di sport**

I pazienti sono stati classificati nelle quattro categorie indipendentemente dal livello di attività fisica praticata e valutando le loro caratteristiche morfologico-funzionali. Si è osservato che il 27,4% dei pazienti rientra nella categoria A e sarebbe quindi idoneo alla pratica di qualsiasi tipologia di sport (endurance, potenza, misti, destrezza). All'interno di questo gruppo, però, i pazienti che effettivamente svolgono un'attività fisica strutturata è pari circa al 64%, a fronte di una percentuale

di pazienti che non svolgono alcuna attività fisica pari al 12%. Il numero di soggetti sedentari va aumentando nelle classi successive di idoneità (classi B-C-D, rispettivamente 22,9%, 31,2% e 25,2%). Uno degli obiettivi che si pone questo lavoro è quello di porre le basi per aumentare la consapevolezza della necessità di coinvolgere i soggetti affetti da cardiopatia congenita in attività fisiche strutturate attraverso la prescrizione dell'esercizio fisico in tutte le classi funzionali. I dati descritti confermano la tendenza dei pazienti con cardiopatie congenite ad avere uno stile di vita sedentario come risultato di una sovrapprotezione da parte dei genitori, della paura circa la comparsa di sintomi e dell'incertezza e disinformazioni in merito a quale tipo di attività ed intensità essa possa essere svolta in sicurezza (59). Queste tendenze dovrebbero essere abbandonate considerando che l'attività fisica ha benefici sulla capacità di esercizio, sulla forza e sulla massa muscolare, ma può anche aiutare a prevenire alcune comorbidità quali l'ipertensione arteriosa (60), il diabete e l'obesità in questi pazienti che, per la loro stessa condizione, presentano un rischio cardiovascolare aumentato. Un programma di esercizio strutturato aumenta significativamente il picco di capacità di esercizio e migliora l'attitudine del paziente nei confronti dei cambiamenti sulla qualità della vita (61), ottenendo benefici estesi anche alla sfera psico-fisica e sociale.

Andando ad analizzare più nel dettaglio i vari sottogruppi:

- Trasposizione dei grandi vasi: il 25,6% del nostro campione ricade nella classe A di idoneità, mentre il 30,2% in classe D. Questa divisione non netta in una classe di idoneità specifica si ritrova anche in letteratura, tanto che sono presenti studi con risultati non uniformi. Ad esempio, riguardo la capacità di esercizio di questi pazienti, secondo *Vida et al.* (62) questa è sovrapponibile rispetto a quella dei controlli sani; di contro è stato osservato in uno studio di *van Beek et al.* (63) che i pazienti spesso risultano avere una capacità di esercizio più limitata a causa dell'emodinamica restrittiva legata alle conseguenze dell'intervento chirurgico di correzione.
- Cuore univentricolare: questi pazienti sono divisi quasi equamente nelle due classi più limitate dal punto di vista dell'attività fisica, ovvero classe C (48%) e classe D (52%). I dati sono concordi con quanto presente in letteratura, in quanto questi pazienti in genere presentano diversi limiti nella capacità di esercizio (64).

- Coartazione dell'aorta: la maggior parte dei pazienti valutati risulta classificabile in classe A (58%), il 26,1% in classe D e solamente il 2,9% in classe C. Anche in questo caso ci sono delle discordanze presenti in letteratura: alcuni lavori mostrano che i pazienti presentano una capacità di esercizio simile a quella dei controlli senza coartazione aortica (65); altri invece rimarcano la diminuzione della capacità di esercizio nei pazienti con cardiopatie congenite (21) e nello specifico anche con la coartazione dell'aorta. In particolare in uno studio di *Buys et al.* (66). è stato osservato che un terzo dei pazienti con coartazione dell'aorta ha una tendenza ad adottare uno stile di vita sedentario e ad essere sovrappeso, fattore che contribuisce ad aumentare il rischio cardiovascolare, motivi per cui sarebbe indicato aumentare la loro capacità di esercizio.
- Tetralogia di Fallot: tra i pazienti affetti da questa patologia più dei tre quarti del totale sono stati classificati nelle due classi di idoneità più basse C e D (rispettivamente 40,9% e 34,8%). I dati ottenuti in questo lavoro trovano riscontro con quanto emerso nella letteratura: infatti i pazienti con Tetralogia di Fallot dopo la correzione chirurgica tendono a sviluppare una riduzione della capacità di esercizio. Questa riduzione è correlata con una disfunzione del ventricolo destro e talvolta anche del ventricolo sinistro (67).
- Bicuspidia aortica e stenosi all'efflusso sinistro: il 33% dei pazienti rientra nella classe A ed il 31% in classe D; la classe B è relativamente poco numerosa con solamente l'8% dei pazienti. In letteratura si osserva che, nei casi in cui non sia presente un adeguato adattamento della neo-valvola dopo l'intervento chirurgico, i pazienti con bicuspidia aortica presentano una ridotta capacità di esercizio (68). Inoltre, i pazienti con bicuspidia aortica, in genere, dovrebbero astenersi dalla pratica di sport con una elevata componente isometrica (69), come ad esempio le arti marziali o il *body building* per evitare il rischio di morte cardiaca improvvisa legata alla disfunzione valvolare (ad esempio sviluppo di ectasia o aneurisma dell'aorta ascendente con rischio di rottura nel lungo termine).
- Stenosi della valvola polmonare congenita: i pazienti affetti da questa patologia risultano essere distribuiti in modo piuttosto omogeneo all'interno delle quattro classi di idoneità. La classe B è risultata essere anche in questo

caso la meno rappresentata, con solamente il 15% dei pazienti. La capacità di esercizio non è stata molto studiata negli anni per questa popolazione di pazienti, ma sembra che il gradiente trans-valvolare aumenti durante l'esercizio e che i pazienti con una stenosi della valvola polmonare di tipo lieve-moderata abbiano una riduzione della capacità di esercizio (70).

Un ulteriore spunto di riflessione emerge andando ad analizzare i dati riguardanti la capacità funzionale e lavorativa della nostra popolazione. I pazienti in classe A di idoneità hanno un vantaggio nella capacità funzionale durante l'esercizio se confrontati coi pazienti nelle altre classi, sia in termini di capacità lavorativa (METs massimali 15,9 in classe A contro 14,5-14,6 nelle altre classi) che aerobica ( $VO_2$  peak 39,8 ml/kg/min - 94,8% del predetto in classe A contro 37,4 – 85,5% in classe B, 33,5 – 83% in classe C e 32,6 – 81% in classe D). I valori del picco di  $VO_2$  misurati durante il test da sforzo cardiopolmonare hanno un'importanza dimostrata anche in letteratura per quanto riguarda la capacità di esercizio: infatti pazienti con cardiopatie congenite presentano livelli di picco di  $VO_2$  più bassi rispetto ai controlli sani (71). Secondo i dati ricavati in questo lavoro lo stesso può dirsi nel confronto tra pazienti delle classi di idoneità più basse (C e D) rispetto ai pazienti in classe A. Naturalmente, la capacità funzionale non è l'unico determinante della condizione clinica di questi pazienti, per cui anche pazienti con lieve-moderata riduzione della capacità funzionale possono essere idonei alla pratica di attività sportive ad elevata intensità, mentre, al contrario, soggetti con capacità funzionale anche normale o solo lievemente ridotta, possono avere una condizione clinica che preclude loro la possibilità di praticare attività sportive ad elevato impatto cardiovascolare.

Infine abbiamo analizzato gli stessi parametri funzionali andando a suddividere i pazienti per tipo di attività fisica svolta (nessuna, non strutturata e strutturata). Anche con questo confronto sono emerse differenze significative fra i 3 gruppi, soprattutto per quanto riguarda la capacità lavorativa complessiva espressa in METs. In particolare i parametri significativi sono stati i  $VO_2$  peak e il valore METs max, con particolare riguardo a quest'ultimo che è l'unico che si è dimostrato statisticamente significativo nel confronto tra tutti e 3 i gruppi (METs massimali 16,2 per pazienti che svolgono attività strutturata contro 14,4 e 13,3 negli altri due gruppi). Queste correlazioni si ritrovano anche in alcuni confronti in letteratura tra

soggetti sani e pazienti con cardiopatie congenite, i quali tendono ad avere uno stile di vita meno attivo rispetto ai controlli e livelli di METs quindi significativamente inferiori (72). Un ulteriore parametro che ha mostrato una correlazione significativa con i livelli di attività fisica praticata è stato il BMI, con i pazienti che non svolgono attività fisica che, nonostante non presentino valori compatibili con sovrappeso/obesità, risultavano avere un BMI maggiore (mediana 21,7 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti più attivi (rispettivamente per attività non strutturata e strutturata, 21,4 e 20,1 kg/m<sup>2</sup>). È importante per i pazienti evitare lo sviluppo di quadri di sovrappeso e/o obesità, sia per ridurre il rischio cardiovascolare sia per ottenere un vantaggio anche dal punto di vista funzionale e nel tempo di esercizio (73).

Queste ultime considerazioni evidenziano che è presente un generale vantaggio funzionale per i soggetti in Classe A, dato che è sostenuto anche dalla clinica del paziente. Questi soggetti, infatti, presentano spesso delle forme di cardiopatia più lieve, con compromissione generale ridotta rispetto alle altre classi. D'altro canto, è opportuno considerare anche che lo stile di vita più attivo di questi pazienti potrebbe permettere loro di tollerare meglio lo sforzo durante l'esecuzione del test ergospirometrico, a differenza dei pazienti nelle classi inferiori che, non essendo abituati a certi carichi di lavoro, potrebbero ottenere risultati più scadenti. Poiché anche dal confronto tra i pazienti "sedentari" e i pazienti che svolgono attività fisica emerge un aumento statisticamente significativo dei parametri che correlano con la capacità funzionale, si può affermare nuovamente che la pratica di esercizio fisico, anche a partire dalle basse intensità può contribuire ad ottenere un beneficio funzionale per il paziente. Quindi la prescrizione di un piano di esercizio individualizzato, indicando frequenza, durata e intensità di esercizio, potrebbe essere di aiuto per aumentare la compliance dei pazienti, per ridurre i livelli di sedentarietà di una popolazione in cui il rischio cardiovascolare è aumentato e per migliorare progressivamente anche i parametri funzionali ricavati dal CPET, in primis il VO<sub>2</sub> di picco. Un ulteriore strategia che può essere consigliata ai pazienti adulti con cardiopatia congenita è di perdere peso per poter ottenere un aumento della capacità di esercizio (73).



### 8.3 Limiti dello studio

I limiti presenti in questo studio riguardano diversi aspetti. Le Linee Guida ESC 2020 prendono in considerazione solo soggetti con età superiore a 16 anni in cui si presuppone che lo sviluppo cardiaco sia ultimato. Nella nostra coorte abbiamo allargato l'analisi anche a soggetti di età inferiore ai 16 anni poiché la legislazione italiana prevede la possibilità di iniziare l'attività sportiva agonistica già a 8-12 anni a seconda dello sport. In questo caso abbiamo valutato i parametri antropometrici attraverso i percentili di crescita e quelli ecocardiografici attraverso gli z-score. I dati disponibili in letteratura sono tuttavia scarsi per quando riguarda soggetti con età < 16 anni e non è possibile un confronto accurato di questa nostra popolazione con altre popolazioni. Un altro limite riguarda la disponibilità dei dati, soprattutto per quando riguarda i parametri morfo-funzionali. Questo può essere in parte legato alla mancata misurazione di alcuni parametri per difficoltà esecutive dell'indagine strumentale (finestra acustica all'ecocardio, artefatti di movimento alla risonanza magnetica), all'abilità dell'operatore e al grado di alterazione anatomica che presenta il singolo individuo. Limiti riscontrati all'esecuzione del test ergospirometrico possono invece dipendere dalla compliance del paziente, dal suo grado di tolleranza allo sforzo e dall'abitudine a svolgere attività fisica intensa. Un'altra criticità può essere rappresentata dal fatto che non si è tenuto conto delle comorbidità extra-cardiache del paziente (ad esempio patologie dell'apparato respiratorio o a carico della tiroide) che, se presenti, potrebbero inficiare i risultati di alcuni esami, primo fra tutti il CPET (ma la probabilità ed il possibile impatto reale sono verosimilmente molto limitati). Un'ultima criticità riguarda i possibili errori di misurazione legati alla taratura degli strumenti o alla soggettività con cui vengono rilevati alcuni parametri da parte degli operatori.



## 9. CONCLUSIONI

Fino a non molti anni fa i pazienti con cardiopatie congenite erano soggetti ad una sovra-protezione da parte di genitori, insegnanti, allenatori e della società generale verso lo svolgimento di attività fisica. Ai giorni nostri la ricerca scientifica ha dimostrato che questi pazienti possono, nella stragrande maggioranza dei casi, praticare attività fisica che può giovare loro tanto quanto agli individui sani. Negli ultimi anni si sta cercando di effettuare un ulteriore passo in avanti, dando a questi pazienti la possibilità di svolgere attività fisica anche a livello agonistico, ove possibile, migliorando ulteriormente l'aspetto clinico-funzionale del paziente oltre che quello sociale di integrazione tra coetanei.

Il 22,8% della popolazione studiata conduce uno stile di vita non attivo fisicamente, malgrado nessuno di loro presenti una controindicazione assoluta alla pratica di attività fisica, anzi questa dovrebbe essere considerata parte integrante della terapia per la loro patologia. I pazienti inattivi hanno livelli di capacità di esercizio fisico significativamente minori rispetto ai pazienti che praticano attività fisica strutturata o non strutturata e questo dato potrebbe aiutare nella sensibilizzazione dei pazienti con cardiopatie congenite verso lo svolgimento di esercizio fisico. Un aspetto che potrebbe contribuire a diminuire il numero di pazienti che conducono uno stile di vita non attivo potrebbe essere la prescrizione di esercizio fisico in modo individualizzato, specificando la tipologia di sport, la frequenza settimanale, la durata e l'intensità adeguata di una singola seduta di allenamento per ogni singolo paziente, così da ottenere il massimo dei benefici, senza però mettere a rischio potenziale la persona. È necessario incentivare i pazienti ad eseguire esercizio fisico strutturato con regolarità così da abbassare anche il rischio di obesità, che correla con una ridotta capacità di esercizio ma anche con un grande numero di comorbidità (tra cui ipertensione e diabete) che possono aggravare il quadro clinico dei soggetti.

Infine, questo tipo di approccio e di valutazione presente nelle Linee Guida Europee 2020 potrebbe essere di aiuto per procedere ad una possibile rivalutazione/revisione delle Linee Guida italiane a riguardo della concessione dell'idoneità per l'attività sportiva agonistica, così da valutare la possibilità di ampliare lo spettro di giovani che possono praticare uno sport a livello agonistico e godere dei benefici da esso derivanti.



## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Jensen B, Wang T, Moorman AFM. Evolution and Development of the Atrial Septum. *Anat Rec*. 2019 Jan 1;302(1):32–48.
2. Van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2241–7.
3. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019 Apr 1;48(2):455–63.
4. Lytzen R, Vejstrup N, Bjerre J, Petersen OB, Leenskjold S, Dodd JK, et al. Live-Born Major Congenital Heart Disease in Denmark: Incidence, Detection Rate, and Termination of Pregnancy Rate From 1996 to 2013. *JAMA Cardiol*. 2018 Sep 1;3(9):829–37.
5. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010 Nov 30;122(22):2264–72.
6. Greutmann M, Tobler D. Changing epidemiology and mortality in adult congenital heart disease: looking into the future. *Future Cardiology* 8, 2012 Mar 14;8(2):171–7.
7. Nora JJ. Multifactorial Inheritance Hypothesis for the Etiology of Congenital Heart Diseases. *Circulation*. 1968;38(3):604–17.
8. Sun RR, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys* 2015 723. 2015 Feb 1;72(3):857–60.
9. 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. *Circulation*. 2007 Jun 12;115(23):2995–3014.

10. Martín M, Flórez Muñoz JP, Pichel IA, Rodríguez I. Bicuspid Aortic Valve Aortopathy Syndrome: A Potentially Familiar Disease. *Am J Med.* 2013 Jan 1;126(1):e9.
11. Shieh JTC, Srivastava D. Heart malformation: What are the chances it could happen again? *Circulation.* 2009 Jul;120(4):269–71.
12. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PKA, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation.* 2009 Jul 28;120(4):295–301.
13. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
14. Schena F, Picciolli I, Agosti M, Zuppa AA, Zuccotti G, Parola L, et al. Perfusion Index and Pulse Oximetry Screening for Congenital Heart Defects. *J Pediatr.* 2017 Apr 1;183:74-79.e1.
15. Ng B, Hokanson J. Missed Congenital Heart Disease in Neonates. *Congenit Heart Dis.* 2010 May 1;5(3):292–6.
16. Leusveld EM, Kauling RM, Geenen LW, Roos-Hesselink JW. Heart failure in congenital heart disease: management options and clinical challenges. *Expert review of cardiovascular therapy.* 2020; 8, 503-516;
17. Gagliardi MG, Barracano R, Palmieri R, Chessa M, Ferraris L, Sarubbi B, et al. Il cardiopatico congenito adulto in Pronto Soccorso. Task force sulle emergenze del cardiopatico congenito adulto della società Italiana di cardiologia pediatrica e delle cardiopatie congenite. *G Ital Cardiol.* 2021 Feb 1;22(2):152–66.
18. Kavey REW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American Heart Association expert panel on population and prevention science; the councils on cardiovascular disease in the young, epidemiology and prevention, nutrition, physical activity and metabolism, high blood pressure research, cardiovascular nursing, and the kidney in heart disease. *Circulation.* 2006 Dec 12;114(24):2710–38.

19. Hager A, Hess J. Comparison of health related quality of life with cardiopulmonary exercise testing in adolescents and adults with congenital heart disease. *Heart*. 2005 Apr 1;91(4):517–20.
20. Dua JS, Cooper AR, Fox KR, Graham Stuart A. Exercise training in adults with congenital heart disease: Feasibility and benefits. *Int J Cardiol*. 2010 Jan 21;138(2):196–205.
21. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan S V., Broberg CS, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005 Aug 9;112(6):828–35.
22. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016;133(24):e694–711.
23. Aguiar Rosa S, Agapito A, Soares RM, Sousa L, Oliveira JA, Abreu A, et al. Congenital heart disease in adults: Assessment of functional capacity using cardiopulmonary exercise testing. *Rev Port Cardiol*. 2018 May 1;37(5):399–405.
24. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012 Oct 30;126(18):2261–74.
25. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician’s guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):191–225.
26. Lucas C, Stevenson LW, Johnson W, Hartley H, Hamilton MA, Walden J, et al. The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: Aerobic capacity and survival. *Am Heart J*. 1999 Oct 1;138(4):618–24.
27. Myers, J. et al. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *NEJM*. 2009 Oct 7;346(11):793–801.

28. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 2011 Feb 15;123(6):668–80.
29. Budts W, Pieles GE, Roos-Hesselink JW, De La Garza MS, D’Ascenzi F, Giannakoulas G, et al. Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with Congenital Heart Disease (CHD): Position statement of the sports cardiology exercise section of the european association of preventive cardiology (EAPC), the euro. *Eur Heart J*. 2020;41(43):4191–9.
30. Müller J, Amberger T, Berg A, Goeder D, Remmele J, Oberhoffer R, et al. Physical activity in adults with congenital heart disease and associations with functional outcomes. *Heart*. 2017 Jul 1;103(14):1117–21.
31. Duppen N, Takken T, Hopman MTE, Ten Harkel ADJ, Dulfer K, Utens EMWJ, et al. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):1779–87.
32. Longmuir PE, Brothers JA, De Ferranti SD, Hayman LL, Van Hare GF, Matherne GP, et al. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 May 28;127(21):2147–59.
33. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Jul 1;26(14):1422–45.
34. Budts W, Börjesson M, Chessa M, Van Buuren F, Trigo Trindade P, Corrado D, et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *Eur Heart J*. 2013 Dec 14;34(47):3669–74.
35. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: Classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1364–7.



36. Pelliccia A, Caselli S, Sharma S, Basso C, Bax JJ, Corrado D, et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1949–69.
37. Kilner PJ. Imaging congenital heart disease in adults. *Br J of Radiol*. 2014 Jan 28;84.
38. Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart*. 2018 Oct 1;104(19):1568–74.
39. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 1;53(1).
40. Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7: Aortic Diseases, Including Marfan Syndrome: A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):e303–9.
41. members AF, Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo R Di, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873–926.
42. Campens L, Demulier L, De Groote K, Vandekerckhove K, De Wolf D, Roman MJ, et al. Reference Values for Echocardiographic Assessment of the Diameter of the Aortic Root and Ascending Aorta Spanning All Age Categories. *Am J Cardiol*. 2014 Sep 15;114(6):914–20.
43. Devereux RB, De Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard B V., et al. Normal Limits in Relation to Age, Body Size and Gender of Two-Dimensional Echocardiographic Aortic Root Dimensions in Persons  $\geq 15$  Years of Age. *Am J Cardiol*. 2012 Oct 15;110(8):1189–94.

44. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):266–369.
45. Kuijpers JM, Mulder BJM. Aortopathies in adult congenital heart disease and genetic aortopathy syndromes: management strategies and indications for surgery. *Heart*. 2017 Jun 1;103(12):952–66.
46. Padalino M, Vida V, Stellin G. Il paziente adulto dopo correzione chirurgica di tetralogia di Fallot: la storia infinita. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;15(10):535–45.
47. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 15;86(10):1111–6.
48. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, et al. Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):2118–25.
49. Koyak Z, Harris L, De Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation*. 2012 Oct 16;126(16):1944–54.
50. Trojnarska O, Grajek S, Kramer L, Gwizdała A. Risk factors of supraventricular arrhythmia in adults with congenital heart disease. *Cardiol J*. 2009;16(3):218–26.
51. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, Benson L, Tay ELW, Alonso-Gonzalez R, et al. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):250–9.
52. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Binder L, Geyer S, et al. Chronotropic Incompetence in Adolescents and Adults With Congenital Heart Disease After Cardiac Surgery. *J Card Fail*. 2007 May 1;13(4):263–8.

53. Roche SL, Grosse-Wortmann L, Friedberg MK, Redington AN, Stephens D, Kantor PF. Exercise Echocardiography Demonstrates Biventricular Systolic Dysfunction and Reveals Decreased Left Ventricular Contractile Reserve in Children After Tetralogy of Fallot Repair. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Mar 1;28(3):294–301.
54. Aubry P, Demian H. Différences entre les sexes dans les cardiopathies congénitales. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016 Dec 1;65(6):440–5.
55. Egbe A, Uppu S, Stroustrup A, Lee S, Ho D, Srivastava S. Incidences and sociodemographics of specific congenital heart diseases in the United States of America: An evaluation of hospital discharge diagnoses. *Pediatr Cardiol*. 2014 Feb 22;35(6):975–82.
56. Tran D, Maiorana A, Ayer J, Lubans DR, Davis GM, Celermajer DS, et al. Recommendations for exercise in adolescents and adults with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 May 1;63(3):350–66.
57. Marzullo R, Balducci A, Cafiero G, Cifra B, Trocchio G, Varnier M, et al. [Physical activity in patients with repaired and unrepaired congenital heart diseases. Task Force for exercise prescription in patients with congenital heart disease of the Italian Society of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2021 Sep 1;22(9):756–66.
58. Selamet Tierney ES. The benefit of exercise in children with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Oct 1;32(5):626–32.
59. Oddone M, Tani D, Rizzo F. Cardiopatie congenite. *Risonanza Magn Card*. 2010;189–201.
60. Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Dec 20;15(6):659–68.
61. Callaghan S, Morrison ML, McKeown PP, Tennyson C, Sands AJ, McCrossan B, et al. Exercise prescription improves exercise tolerance in young children with CHD: a randomised clinical trial. *Open Hear*. 2021 May 1;8(1):e001599.
62. Vida VL, Zanutto L, Zanutto L, Triglia LT, Bellanti E, Castaldi B, et al. Arterial switch operation for transposition of the great arteries: A single-centre 32-year experience. *J Card Surg*. 2019 Nov 1;34(11):1154–61.

63. van Beek E, Binkhorst M, de Hoog M, de Groot P, van Dijk A, Schokking M, et al. Exercise Performance and Activity Level in Children With Transposition of the Great Arteries Treated by the Arterial Switch Operation. *Am J Cardiol.* 2010 Feb 1;105(3):398–403.
64. Madrigali A, Musolino AM, Calcagni G. Il follow-up delle cardiopatie congenite complesse. *Quad ACP.* 2020;27(3):100–6.
65. Foulds HJA, Giacomantonio NB, Bredin SSD, Warburton DER. A systematic review and meta-analysis of exercise and exercise hypertension in patients with aortic coarctation. *J Hum Hypertens.* 2017 Dec 1;31(12):768–75.
66. Buys R, Budts W, Delecluse C, Vanhees L. Exercise capacity, physical activity, and Obesity in adults with repaired aortic coarctation. *J Cardiovasc Nurs.* 2013 Jan;28(1):66–73.
67. Dłużniewska N, Podolec P, Miszański-Jamka T, Krupiński M, Banyś P, Urbańczyk M, et al. Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot. *Indian Heart J.* 2018 Jan 1;70(1):87–92.
68. Van Slooten YJ, Van Melle JP, Freling HG, Bouma BJ, Van Dijk APJ, Jongbloed MRM, et al. Aortic valve prosthesis–patient mismatch and exercise capacity in adult patients with congenital heart disease. *Heart.* 2016 Jan 15;102(2):107–13.
69. Gati S, Malhotra A, Sharma S. Exercise recommendations in patients with valvular heart disease. *Heart.* 2019 Jan 1;105(2):106–10.
70. De Meester P, Buys R, Van De Bruaene A, Gabriels C, Voigt JU, Vanhees L, et al. Functional and haemodynamic assessment of mild-to-moderate pulmonary valve stenosis at rest and during exercise. *Heart.* 2014 Sep 1;100(17):1354–9.
71. Fredriksen PM, Ingjer F, Nystad W, Thaulow E. A comparison of V̇O<sub>2</sub>peak between patients with congenital heart disease and healthy subjects, all aged 8–17 years. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999 805. 1999 Oct;80(5):409–16.

72. Moschovi D, Kapetanakis EI, Sfyridis PG, Rammos S, Mavrikaki E. Physical activity levels and self-efficacy of Greek children with congenital heart disease compared to their healthy peers. *Hell J Cardiol*. 2020 May 1;61(3):180–6.
  
73. Kuehl K, Tucker A, Khan M, Goldberg P, Anne Greene E, Smith M. Overweight predicts poorer exercise capacity in congenital heart disease patients. *IJC Hear Vasc*. 2015 Dec 7;9:28–31.