



**Università degli Studi di Padova**

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in

**Medicina e Chirurgia**

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino – SDB

Direttore: Prof. Eugenio Baraldi

U.O.C. Cardiologia Pediatrica

Direttore: Prof. Giovanni Di Salvo

TESI DI LAUREA:

**Valutazione della meccanica cardiaca al raggiungimento  
dell'età prescolare in una coorte di bambini nati prematuri:  
ecocardiografia con tecnica speckle-tracking e 4D**

Relatore: Ch.mo Prof. Giovanni Di Salvo

Correlatore: Dott. Domenico Sirico

Laureando: Simone Bott

Anno accademico: 2022-2023



**Università degli Studi di Padova**  
Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in  
Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino – SDB

Direttore: Prof. Eugenio Baraldi

U.O.C. Cardiologia Pediatrica

Direttore: Prof. Giovanni Di Salvo

TESI DI LAUREA:

**Valutazione della meccanica cardiaca al raggiungimento  
dell'età prescolare in una coorte di bambini nati prematuri:  
ecocardiografia con tecnica speckle-tracking e 4D**

Relatore: Ch.mo Prof. Giovanni Di Salvo

Correlatore: Dott. Domenico Sirico

Laureando: Simone Bott

Anno accademico: 2022-2023

# Sommario

<b>Riassunto</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	2
<b>Capitolo 1: Introduzione</b> .....	5
1.1 Prematurità .....	5
1.1.1 Epidemiologia .....	5
1.1.2 Fattori di rischio.....	6
1.1.3 Mortalità.....	6
1.1.4 Complicanze respiratorie: displasia broncopolmonare .....	8
1.1.5 Complicanze cardiovascolari .....	10
1.2 Valutazioni ecocardiografiche: metodiche tradizionali e speckle-tracking.....	20
1.2.1 Ecografia bidimensionale (2-D) o Bright-mode (B-mode).....	21
1.2.2 Ecocardiografia Motion-mode (m-mode) .....	22
1.2.3 Continuous Wave (CW) Doppler .....	22
1.2.4 Pulsed Wave (PW) Doppler .....	23
1.2.5 Eco Color Doppler .....	24
1.2.6 Ecocardiografia Speckle-Tracking (STE) e strain.....	25
1.2.7 Ecocardiografia 3D/4D .....	29
<b>Capitolo 2: Scopo dello studio</b> .....	31
<b>Capitolo 3: Materiali e metodi</b> .....	33
3.1 Arruolamenti dei pazienti in studio .....	33
3.2 Dati anamnestici.....	34
3.3 Valutazione ecocardiografica .....	36
3.3.1 Ecocardiografia 2D .....	36
3.3.2 Analisi dello <i>strain</i> con ecocardiografia <i>speckle-tracking</i> .....	38

3.3.3 Valutazione ventricolare tramite ecocardiografia 4D .....	39
3.4 Analisi statistica .....	41
<b>Capitolo 4: Risultati dello studio</b> .....	<b>43</b>
4.1 Caratteristiche generali della popolazione in studio .....	43
4.2 Valutazione ecocardiografica .....	47
4.2.1 Confronto dei parametri ecocardiografici casi/controlli .....	47
4.2.2 Associazione dei parametri ecocardiografici in relazione alla restrizione di crescita intrauterina e al basso peso alla nascita .....	50
4.2.3 Valutazione dell'associazione dei parametri ecocardiografici con la necessità di inotropi e persistente esposizione a dotto di Botallo emodinamicamente significativo .....	52
4.2.4 Valutazione dell'associazione dei parametri ecocardiografici con la diagnosi di BPD .....	53
4.3 Confronto fra parametri calcolati automaticamente con analisi 4D rispetto a quelli valutati in maniera manuale e semi-automatica .....	54
<b>Capitolo 5: Discussione</b> .....	<b>55</b>
5.1 Confronto dati ecocardiografici ottenuti con dati di letteratura nelle diverse casistiche .....	55
5.2 Punti di forza e limiti dello studio .....	60
<b>Capitolo 6: Conclusioni</b> .....	<b>63</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>65</b>



## Riassunto

**Background.** La nascita prematura (<37 settimane) è un evento che si presenta sempre più di frequente. Al contrario, la morte associata a questa evenienza risulta in sempre maggiore diminuzione. Nonostante ciò, la prematurità severa (<28 settimane di gestazione) risulta legata all'insorgenza di complicanze nel lungo periodo di particolare rilievo. Le alterazioni emodinamiche di questi pazienti, derivanti da un incompleto sviluppo cardiaco e dall'associazione con le frequenti alterazioni polmonari, può determinare uno sviluppo di problematiche cardiache che persistono fino all'età adulta.

**Scopo dello studio.** Valutazione della presenza di eventuali alterazioni nella meccanica cardiaca tramite l'utilizzo dell'ecocardiografia in una coorte di bambini in età prescolare con storia di prematurità.

**Materiali e metodi.** Nell'ambito del follow up pretermine della "U.O.C. Terapia Intensiva e Patologia Neonatale" sono stati valutati 38 bambini con storia di prematurità, nati prima della 30<sup>a</sup> settimana di gestazione, al raggiungimento dell'età prescolare (2-5 anni). L'ecocardiografia transtoracica è stata effettuata con tecnica 2-D, speckle-tracking e 4-D, per la completa valutazione della meccanica e morfologia cardiaca. I risultati ottenuti sono stati confrontati con i parametri ecocardiografici, ottenuti tramite medesimo protocollo, di un campione di controllo di 19 bambini nati sani e a termine.

**Risultati.** I bambini nati prematuri hanno dimostrato dei parametri cardiaci morfo-funzionali nei limiti di norma. Nonostante ciò, se confrontati con i risultati ottenuti nel gruppo di controllo, si sono potute riscontrare delle alterazioni statisticamente significative. Le due camere ventricolari sono risultate essere di dimensioni più ridotte (volume telediastolico del VS indicizzato per BSA  $58,7 \text{ ml/m}^2 \pm 11,2$  vs.  $67,2 \text{ ml/m}^2 \pm 8,5$ ;  $p=0,021$ ; volume telediastolico VD indicizzato per BSA  $50,3 \text{ ml/m}^2 \pm 10,4$  vs.  $57,7 \text{ ml/m}^2 \pm 11$ ;  $p=0,022$ ) così come l'asse minore del VS ( $29,7 \text{ mm} \pm 2,9$  vs.  $31,4 \text{ mm} \pm 2,2$ ;  $p=0,025$ ). L'area telediastolica del VD è risultata inferiore ( $8,1 \text{ cm}^2 \pm 1,5$  vs.  $9,1 \text{ cm}^2 \pm 1,1$ ;  $p=0,007$ ), allo stesso modo anche il diametro dell'anulus aortico ( $11 \text{ mm} \pm 1$  vs.  $12,1 \text{ mm} \pm 0,9$ ;  $p<0,001$ ) e di quello polmonare ( $13,2 \text{ mm} \pm 1,7$  vs.  $14,9 \text{ mm} \pm 1,7$ ;  $p<0,001$ ). La funzione sistolica

globale, per quanto conservata, ha restituito risultati peggiori in termini di frazione di accorciamento ( $32,9 \% \pm 6,8$  vs.  $36,5 \% \pm 5,4$ ;  $p= 0,05$ ) e la frazione di eiezione calcolata con metodo Simpson ( $59,2 \% \pm 4,3$  vs.  $62,5 \% \pm 3,7$ ;  $p= 0,003$ ). La valutazione della funzionalità longitudinale ha dimostrato un rendimento inferiore in relazione a MAPSE ( $11,3 \text{ mm} \pm 2,1$  vs.  $12,6 \text{ mm} \pm 1,4$ ) e GLS medio ( $-23,6 \% \pm 2,4$  vs.  $-25,5 \% \pm 1,7$ ;  $p= 0,003$ ). Per concludere nella funzionalità sistolica del VS si è riscontrato un ridotto strain atriale ( $47,4 \% \pm 9,7$  vs.  $54,9 \% \pm 6,8$ ;  $p= 0,004$ ).

**Conclusioni.** La valutazione dei parametri ecocardiografici valutati nella coorte di bambini nati prematuri ha complessivamente evidenziato una buona funzione cardiaca e una regolare anatomia. Rispetto però alla controparte di bambini nati a termine sono emerse alterazioni subcliniche della funzionalità sisto-diastolica ventricolare sinistra e alcune peculiarità morfologiche. Per queste ragioni si ritiene necessario un follow-up a lungo termine per valutarne le implicazioni e l'evoluzione a lungo termine.

## Abstract

### **Evaluation of cardiac mechanics upon reaching preschool age in a cohort of children born prematurely: speckle-tracking and 4D echocardiography**

**Background.** Premature birth (<37 weeks) is an increasingly common occurrence. In contrast, death associated with this occurrence appears to be increasingly decreasing. Nevertheless, severe prematurity (<28 weeks' gestation) appears to be linked to the onset of complications in the long term of particular significance. The hemodynamic changes in these patients, resulting from incomplete cardiac development and the association with frequent pulmonary changes, may result in the development of cardiac problems that persist into adulthood.

**Purpose of the study.** To evaluate the presence of any alterations in cardiac mechanics using echocardiography in a cohort of preschool children with a history of prematurity.

**Materials and methods.** As part of the preterm follow-up of the " Intensive Care and Neonatal Pathology Unit," 38 children with a history of prematurity, born before 30 weeks' gestation, were evaluated upon reaching preschool age (2-5 years). Transthoracic echocardiography was performed using 2-D, speckle-tracking and 4-D techniques for complete evaluation of cardiac mechanics and morphology. The results obtained were compared with the echocardiographic parameters, obtained by the same protocol, of a control sample of 19 healthy, full-term born children.

**Results.** Children born prematurely demonstrated morpho-functional cardiac parameters within normal limits. Nevertheless, when compared with the results obtained in the control group, statistically significant alterations could be found. The two ventricular chambers were found to be smaller in size (VS telediastolic volume indexed for BSA  $58.7 \text{ ml/m}^2 \pm 11.2$  vs.  $67.2 \text{ ml/m}^2 \pm 8.5$ ;  $p=0.021$ ; VD telediastolic volume indexed for BSA  $50.3 \text{ ml/m}^2 \pm 10.4$  vs.  $57.7 \text{ ml/m}^2 \pm 11$ ;  $p=0.022$ ) as well as the minor axis of the VS ( $29.7 \text{ mm} \pm 2.9$  vs.  $31.4 \text{ mm} \pm 2.2$ ;  $p=0.025$ ). The telediastolic area of the VD was lower ( $8.1 \text{ cm}^2 \pm 1.5$  vs.  $9.1 \text{ cm}^2 \pm 1.1$ ;  $p=0.007$ ), likewise also the diameter of the aortic annulus ( $11 \text{ mm} \pm 1$  vs.  $12.1 \text{ mm} \pm 0.9$ ;  $p<0.001$ ) and pulmonary annulus ( $13.2 \text{ mm} \pm 1.7$  vs.  $14.9 \text{ mm} \pm 1.7$ ;  $p<0.001$ ). Global systolic function, although preserved, returned worse results in terms of shortening fraction ( $32.9 \% \pm 6.8$  vs.  $36.5 \% \pm 5.4$ ;  $p=0.05$ ) and ejection fraction calculated by Simpson method ( $59.2 \% \pm 4.3$  vs.  $62.5 \% \pm 3.7$ ;  $p=0.003$ ). Longitudinal function assessment demonstrated lower performance in relation to MAPSE ( $11.3 \text{ mm} \pm 2.1$  vs.  $12.6 \text{ mm} \pm 1.4$ ) and mean GLS ( $-23.6 \% \pm 2.4$  vs.  $-25.5 \% \pm 1.7$ ;  $p=0.003$ ). To conclude in VS systolic function there was reduced atrial strain ( $47.4 \% \pm 9.7$  vs.  $54.9 \% \pm 6.8$ ;  $p=0.004$ ).

**Conclusions.** Evaluation of the echocardiographic parameters assessed in the cohort of children born prematurely showed good cardiac function and regular anatomy overall. However, compared with the counterpart of children born at term, subclinical alterations in left ventricular systolic-diastolic function and some morphological peculiarities emerged. For these reasons, a long-term follow-up is considered necessary to assess their implications and long-term evolution.





# Capitolo 1: Introduzione

## 1.1 Prematurità

### 1.1.1 Epidemiologia

La prematurità è una condizione che si osserva nel caso in cui la nascita avvenga prima della 37<sup>a</sup> settimana di gestazione. Si può inoltre suddividere la prematurità in base alla gravità sulla base delle settimane di gestazione durante le quali è avvenuto il parto. Il 60-70% dei prematuri rientrano nei cosiddetti *near term* quando la nascita avviene fra la 34<sup>a</sup> e la 36<sup>a</sup> settimana di gestazione, prima della 28<sup>a</sup> settimana si parla invece di prematurità estrema che interessa circa il 5% dei prematuri, per le settimane dalla 28<sup>a</sup> alla 33<sup>a</sup> si parla invece di prematurità severa (28<sup>a</sup>-31<sup>a</sup>) e grave (32<sup>a</sup>-33<sup>a</sup>) che interessano rispettivamente il 15% e 20% dei bambini nati prematuri<sup>1</sup>. Per quanto concerne l'incidenza di questa condizione essa si differenzia in base alla localizzazione geografica presa in considerazione: nelle zone a più alto reddito la percentuale si attesta intorno al 9% (USA circa 12-13%, Europa intorno 5-9%)<sup>2</sup>. Nel corso degli anni, nonostante un incremento dell'assistenza per la riduzione di tale condizione, la comprensione dei fattori di rischio e i meccanismi legati alla nascita prematura, si è assistito ad un incremento nella percentuale di donne che hanno dato alla luce bambini prematuri. Negli Stati Uniti si è passati da un percentuale del 9% all'inizio degli anni '80 fino al 12% nel 2005<sup>1</sup>. In linea generale comunque il peso della prematurità interessa maggiormente i Paesi in via di sviluppo con tassi che si attestano intorno al 60% di tutte le nascite premature nell' Africa subsahariana e nell' Asia centro-meridionale<sup>3</sup>. Di molta rilevanza risulta essere anche l'etnia delle donne: si è infatti osservato come la nascita di bambini prematuri sia molto più comune nelle donne di etnia bianca rispetto a quelle di etnia nera e afroamericana nel caso in cui incorrano in una rottura prematura delle membrane amniocoriali (PPROM). Nel mondo infine si stima che circa 15 milioni/anno di bambini nascano prematuri<sup>3</sup>.

### 1.1.2 Fattori di rischio

Tra i fattori che possono comportare un aumentato rischio di prematurità si annoverano condizioni che interessano sia la madre che il feto, si parla infatti di un'eziologia di tipo multifattoriale. Questi possono essere rappresentati da una predisposizione genetica, una anamnesi patologica remota positiva per parto prematuro, infezioni vaginali, ipertensione pregestazionale e diabete. Anche le abitudini materne quali tabagismo e abuso di sostanze stupefacenti ed alcolici possono contribuire ad aumentare il rischio di parto prematuro soprattutto per gli effetti negativi che hanno sul feto. Anche fattori ostetrici e ginecologici possono condurre alla necessità di compiere un parto prematuro quali ad esempio situazioni che mettano in pericolo la madre o il feto, parto prematuro spontaneo a membrane intatte e infine la rottura prematura delle membrane amniocoriali. Altro fattore particolarmente rilevante nell'ultimo periodo è l'utilizzo di tecnologie di riproduzione assistita sia per quanto concerne le gestazioni singole che per quelle multiple<sup>1,4</sup>.

### 1.1.3 Mortalità

Globalmente si attestano all'incirca 3,1 milioni di bambini l'anno che muoiono per causa diretta di un parto prematuro, portando dunque la prematurità al primo posto come causa più comune di morte neonatale<sup>5</sup>. I nati pretermine risultano essere particolarmente soggetti allo sviluppo di complicanze dovute ad una non corretta respirazione, difficoltà nel nutrirsi, scarsa capacità di termoregolazione ed infine alto rischio di incorrere in infezioni<sup>6</sup>.

Il fatto che si nota maggiormente è la disparità nel tasso di mortalità fra i Paesi ad alto reddito rispetto a quelli in via di sviluppo. Nei Paesi occidentali infatti circa il 50% dei bambini nati prematuri prima della 24<sup>a</sup> settimana sopravvive a seguito del parto arrivando a percentuali ben più alte oltre la 28<sup>a</sup> settimana. Al contrario invece nei Paesi dell'Africa subsahariana meno del 10% dei nati alla 28<sup>a</sup> settimana di gestazione riesce a sopravvivere al periodo neonatale<sup>3,5</sup>. Si comprende dunque come al fine di prevenire la condizione di prematurità e in seguito la sopravvivenza dei neonati prematuri sia di particolare importanza concentrarsi sul trattamento di condizioni croniche che affliggono la madre e nel

miglioramento delle condizioni socio-economiche dei Paesi dove la mortalità a seguito di tale condizione risulta estremamente grave. Tali interventi si concentrano in larga parte sulla gestione assistenziale della madre attraverso la raccolta di una buona anamnesi atta a valutare la presenza di precedenti parti prematuri oltre ovviamente al controllo dei fattori di rischio elencati nel paragrafo precedente come le infezioni genitourinarie e un appoggio assistenziale nel caso di abuso di sostanze. A sostegno di queste indicazioni, nei Paesi in via di sviluppo, si consiglia anche un attento controllo dell'alimentazione e dell'assunzione di macronutrienti con lo scopo di garantire un corretto aumento di peso accompagnato da efficaci programmi di vaccinazione e informazione legata ai vari metodi contraccettivi. Per quanto riguarda le prospettive future si sta cercando di migliorare la conoscenza legata a fattori genetici e genomici che possano predisporre ad un maggior rischio di nascite premature così come la comprensione del ruolo del microbioma genitale femminile nel insorgenza di tale condizione<sup>5</sup>.

Nell'ambito dei diversi trattamenti che vengono attuati per migliorare l'*outcome* dei neonati prematuri, vi è stata nel corso degli anni una continua revisione con innovazioni sempre maggiori. L'introduzione della pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), della ventilazione meccanica e del surfattante esogeno ha aumentato la sopravvivenza e ha stimolato lo sviluppo delle cure intensive neonatali dagli anni '70 ai primi anni '90. La somministrazione routinaria di steroidi ante-natali durante il travaglio prematuro ha migliorato la mortalità e la morbilità neonatale alla fine degli anni '90. Il riconoscimento che la somministrazione cronica post-natale di steroidi ai neonati dovrebbe essere evitata potrebbe aver migliorato gli esiti nei primi anni 2000. Le prove recenti provenienti da studi che cercano di definire l'obiettivo appropriato per la saturazione di ossigeno nei neonati pretermine suggeriscono una saturazione di ossigeno arterioso tra il 91% e il 95% (rispetto al 85%-89%) per evitare un eccesso di mortalità. Attualmente si sta cercando di avere degli obiettivi dinamici atti a ridurre al minimo i danni, preservare la crescita e identificare interventi incentrati su vie antiossidanti e anti-infiammatorie<sup>5,7</sup>.

Nel campo delle complicanze respiratorie ed in particolare nella prevenzione della sindrome da distress respiratorio (RDS), il caposaldo risulta

essere il trattamento tramite l'utilizzo di corticosteroidi confermato anche dalla recente revisione Cochrane<sup>8</sup>, la quale ha sottolineato come la somministrazione di una singola dose nelle donne a rischio di parto prematuro possa migliorare la maturazione polmonare del feto garantendo quindi una maggiore protezione nei confronti della RDS. Si rimarca ancora una volta come queste pratiche assistenziali però siano possibili solamente nei Paesi ad alto reddito, risultando di più difficile attuazione nei Paesi in via di sviluppo.

#### 1.1.4 Complicanze respiratorie: displasia broncopolmonare

La displasia broncopolmonare (DBP) è la complicanza più comune della prematurità<sup>9</sup>, che colpisce fino al 45% dei neonati nati con un'età gestazionale <29 settimane<sup>10</sup>. Nonostante i progressi nelle cure abbiano portato a un miglioramento della sopravvivenza, l'incidenza della DBP è rimasta stabile o addirittura aumentata. La DBP non è semplicemente una malattia polmonare, ma una condizione sistemica con implicazioni *lifelong* per la salute adulta e la qualità della vita. La definizione maggiormente utilizzata per questo tipo di condizione si basa principalmente sulla modalità di ventilazione cui il neonato è stato sottoposto e il conseguente quadro polmonare che ne deriva in base alla severità della manifestazione clinica<sup>11</sup>.

Il fenotipo della DBP si è evoluto nel tempo: partendo da un quadro enfisematoso e fibrotico descritto nella maggior parte delle casistiche negli anni '60, al giorno d'oggi il pattern più frequente nelle terapie intensive neonatali risulta essere caratterizzato da semplificazione alveolare e una disregolazione vascolare polmonare con compromissione funzionale<sup>12</sup>. Numerosi sono i fattori che possono concorrere all'insorgenza di DBP nel neonato siano questi materni oppure propri del nascituro (*fig.1*). L'esposizione all'infiammazione, alla malattia vascolare placentare, alle carenze ormonali, alla genetica, ed all'epigenetica influenzano la relativa vulnerabilità o resilienza del sistema respiratorio prima del parto prematuro. Eventi inoltre che si verificano nel periodo postnatale, come ad esempio un'infezione insorta da agenti batterici o virali, possono avere allo stesso modo un effetto negativo sugli esiti a breve e lungo termine<sup>11</sup>.

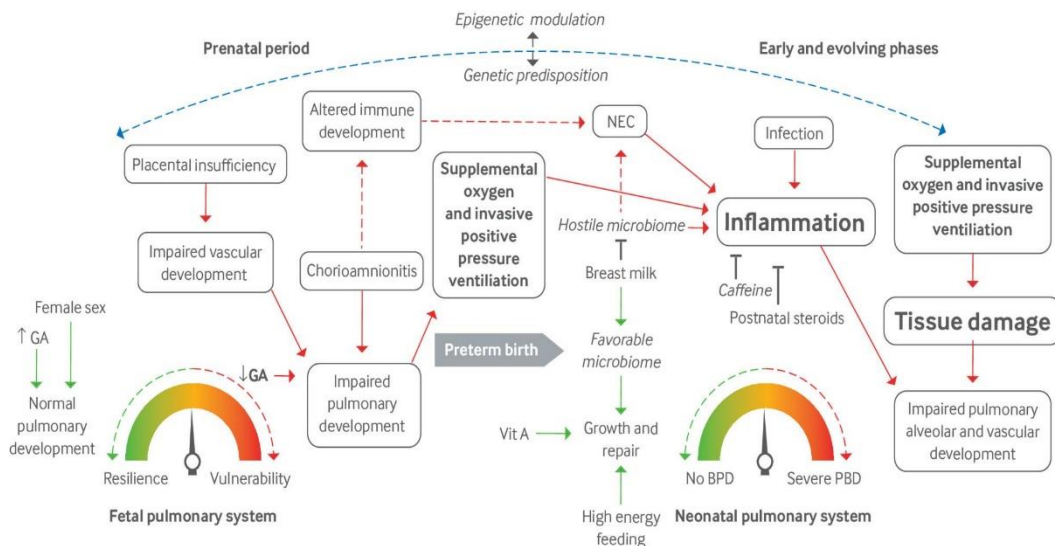


Figura 1. Un riassunto dei fattori scatenanti, protettivi e modulanti che influenzano lo sviluppo della DBP. I fattori prenatali che portano a uno sviluppo polmonare compromesso hanno un impatto sul corso postnatale, aumentando la probabilità di esposizione a ventilazione meccanica invasiva e ossigeno soprafisologico. L'esposizione all'infiammazione in utero altera anche lo sviluppo del sistema immunitario e può predisporre a una risposta prolungata disregolata a stimoli relativamente minori. Le risposte agli influssi nocivi e protettivi sono modulate da meccanismi genetici ed epigenetici.

Dal punto di vista eziologico si ritiene che la DBP sia dovuta all'uso aggressivo di ventilazione a pressione troppo elevata e volume eccessivo su un polmone non ancora maturo (<32<sup>a</sup> settimana). Questo porterebbe ad uno stato infiammatorio con gravi danni alveolari e rilascio di interleuchine tipiche dei processi infiammatori (fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e proteina infiammatoria macrofagica-2) associato inoltre ad un massiccio rilascio di specie reattive dell'ossigeno (ROS). L'aumento inoltre della concentrazione di O<sub>2</sub> nei primi giorni di vita si è visto essere correlato ad una compromissione dell'alveolarizzazione, ad un ispessimento della parete del ventricolo destro, ad un rimodellamento vascolare con sviluppo di malattie delle piccole vie aeree<sup>13</sup>.

Valutando gli *outcomes* a lungo termine si possono distinguere tre principali problematiche: quelle polmonari, quelle cardiache e quelle neurologiche legate allo sviluppo<sup>14</sup>. I risvolti sul piano respiratorio sono legati ad una riduzione della funzionalità polmonare non solo nell'infanzia ma anche nel lungo periodo portando inoltre ad una maggiore suscettibilità allo sviluppo di asma<sup>15</sup>. Per le problematiche legate al sistema cardiocircolatorio, invece, i bambini nati con DBP presentano un maggior rischio di sviluppare ipertensione polmonare (HP) e disfunzione cardiaca. Alcuni studi suggeriscono che quasi il 50% dei neonati con

DBP moderata/grave a 36 settimane di età gestazionale corretta ha una funzione del ventricolo destro inferiore all'ecocardiografia rispetto ai neonati con DBP assente/lieve<sup>16</sup>. Infine le conseguenze che si riscontrano sul piano neurologico comprendono: una minor circonferenza cranica, paralisi cerebrali, una minor capacità sia cognitiva che linguistica<sup>17</sup>.

Per quanto riguarda il trattamento ci si deve concentrare su strategie che si sono dimostrate utili prima fra tutte la somministrazione di steroidi antenatali alle madri a rischio di parti prematuri. Si consiglia inoltre di evitare l'intubazione endotracheale e di iniziare già in sala parto la ventilazione tramite CPAP e IPVV utilizzando le manovre meno invasive possibili per la somministrazione di O<sub>2</sub> a una concentrazione al 90-95%. Infine i pazienti con DBP grave devono essere avviati a controlli periodici al fine di prevenire l'insorgenza di ipertensione polmonare e disfunzione cardiaca<sup>14</sup>.

### 1.1.5 Complicanze cardiovascolari

#### 1.1.5.1 Fattori di rischio cardiovascolari nei nati prematuri

Le malattie cardiovascolari, assieme a quelle renali croniche, rappresentano delle malattie croniche non trasmissibili che sono riconosciute come la principale causa di morte prematura in tutto il mondo. Queste sono state riconosciute derivare anche da un alterato sviluppo intrauterino dovuto a condizioni sfavorevoli durante la gestazione. Evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono che il parto pretermine sia associato a uno sviluppo strutturale o funzionale compromesso o arrestato dello sviluppo di organi/sistemi chiave, rendendo i neonati nati pretermine vulnerabili a malattie cardiovascolari e renali croniche nell'età adulta<sup>18</sup>. Diversi studi hanno di fatto evidenziato come molto spesso gli *outcomes* a lungo termine dei bambini nati prematuri conducano nell'età adulta a presentare problematiche cardiovascolari e metaboliche come ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo 2 oltre che un aumentato rischio di infarto miocardico<sup>19,20</sup>.

Per quanto riguarda i diversi fattori di rischio e l'eziologia legata a questa aumentata incidenza di malattie cardiovascolari nei nati prematuri, i meccanismi non sono del tutto chiariti, ma esistono comunque diverse ipotesi su quali

elementi possano portare all'insorgenza di questo tipo di patologie. Come precedentemente osservato per le complicanze respiratorie, anche nello sviluppo di problematiche CV l'infiammazione e lo stress ossidativo giocano un ruolo chiave. Altri fattori da tenere in considerazione sono anche la disregolazione del sistema RAAS, una disbiosi presente a livello del microbioma intestinale ed infine una compromissione del sistema immunitario (fig.2).

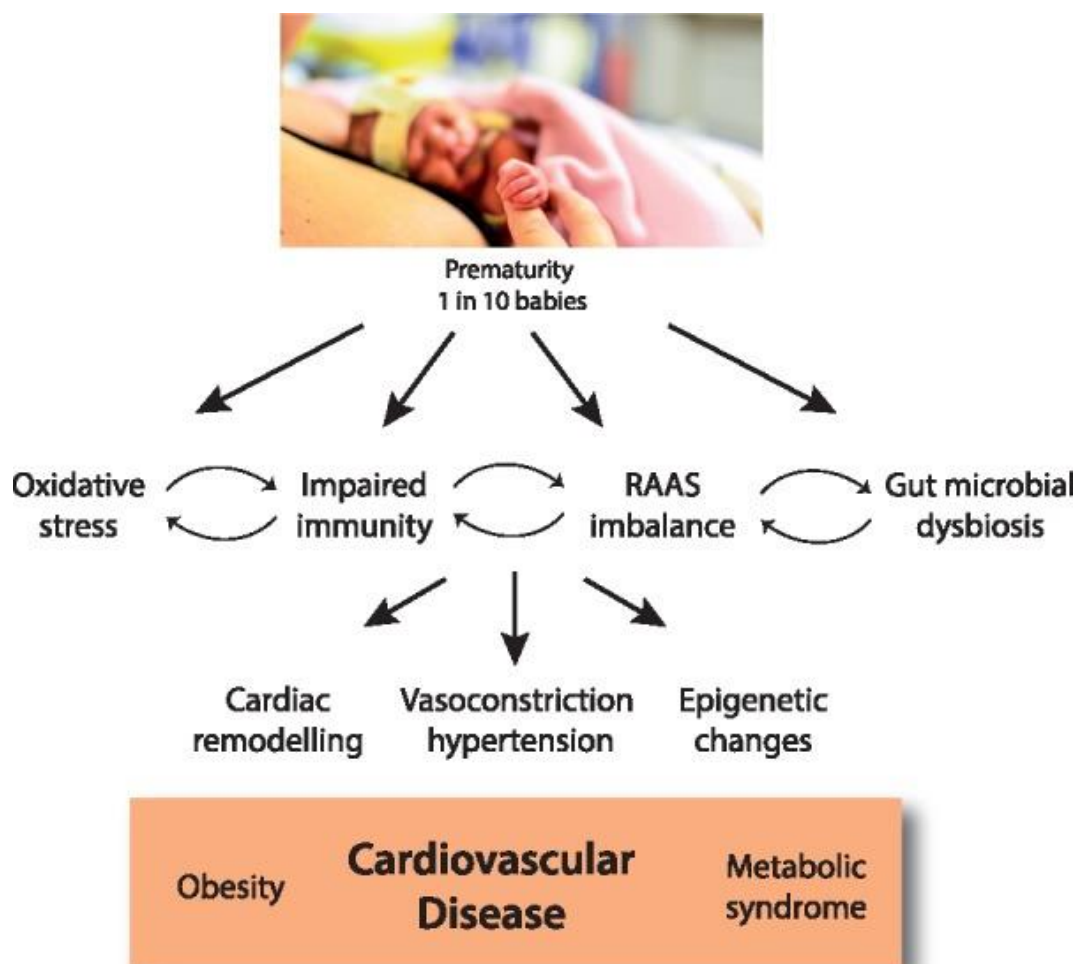


Figura 2. Schema riassuntivo dei vari elementi che possono comportare l'insorgenza di problematiche cardiovascolari e metaboliche nei nati prematuri.

Per quanto riguarda lo stress ossidativo e il danno endoteliale derivante si è osservato come un aumento di specie reattive dell'ossigeno porti all'ossidazione delle LDL e ad una maggiore espressione cellulare di molecole di adesione sugli endoteli che facilitano così la trasmigrazione di monociti e cellule infiammatorie all'intima. Tutto ciò porta ad una diminuzione dell'attività della NO-sintasi con conseguente aumento dello spessore dell'intima e della media anche mediato dalla conversione dei monociti, prima in macrofagi e poi in cellule schiumose a seguito



della fagocitosi delle ox-LDL<sup>21-23</sup>. A corroborazione di quanto detto si nomina lo studio "The Atherosclerosis Risk in Young Adults" che ha esaminato 524 giovani adulti tra i 26 e i 30 anni per la rigidità dell'aorta mediante la misurazione della velocità dell'onda di polso carotideo-femorale. In questo studio, la prematurità ha dimostrato indipendentemente un'associazione inversa tra l'età gestazionale e la velocità dell'onda di polso<sup>24</sup>.

Nell'ambito dell'infiammazione si è notato come spesso i neonati prematuri si presentino con un sistema immunitario compromesso che porta alla produzione deregolata di citochine pro-infiammatorie. L'infezione intrauterina nel liquido amniotico (una causa comune di parto prematuro) può suscitare una risposta infiammatoria fetale caratterizzata da livelli elevati di proteina C-reattiva e interleuchine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6 e IL-8), con conseguente esposizione di organi immaturi a un ambiente pro-infiammatorio<sup>25-27</sup>. L'elevato grado di infiammazione derivante può dunque essere correlato con un maggior stress ossidativo e danno epiteliale associato.

Lo stato pro-infiammatorio legato anche al maggior stress ossidativo portano ad un maggior rilascio di Angiotensina-II grazie all'attivazione del fattore NF- $\kappa$ B<sup>28</sup>. Si ritiene che il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) favorisca l'aterosclerosi (direttamente o indirettamente) inducendo infiammazione e rimodellamento vascolare, e contribuendo ulteriormente ai fattori di rischio per ipertensione, resistenza insulinica e obesità. L'AG-II inoltre andando ad attivare la NAPH ossidasi porterebbe ad un ulteriore aumento di ROS<sup>29</sup> andando ad alimentare il circolo precedentemente descritto.

Il microbioma intestinale, infine, potrebbe essere un ulteriore fattore che può andare ad influenzare le problematiche cardiovascolari nei nati prematuri. Il microbioma intestinale dei neonati è influenzato dalla modalità di parto; ad esempio, il taglio cesareo porta a un microbioma intestinale contenente più microorganismi di tipo cutaneo rispetto al parto vaginale. I neonati prematuri vengono spesso alimentati con latte in polvere, sono ospedalizzati ed esposti ad antibiotici, tutti questi fattori avrebbero dunque effetti profondi sul loro microbioma nei primi stadi della vita<sup>30</sup>.

### 1.1.5.2 Modificazioni cardiache nei prematuri

La nascita prematura causa un peculiare rimodellamento cardiaco tale da essere definita come “cardiomiopatia della prematurità”. Il rimodellamento tipico di questa condizione trova le sue basi in un veloce cambiamento dei cardiomiociti che da un pattern iperplastico tipico dell’età fetale passano ad una risposta ipertrofica neonatale a seguito di cambiamenti emodinamici tipici a seguito della nascita per il passaggio dalla circolazione fetale a bassa resistenza a quella extrauterina ad alta resistenza. Tutto ciò sfocia in una deposizione massiccia di fibre collagene che causa dunque il rimodellamento ventricolare<sup>31</sup>. A seguito delle tecnologie che hanno permesso una sopravvivenza sempre maggiore dei nati prematuri, con la crescita di questi bambini il problema della cardiomiopatia della prematurità sta diventando sempre più un problema di salute pubblica, proprio per questa ragione vi è un numero sempre maggiore di studi riguardo proprio al rimodellamento cardiaco nelle varie fasi della crescita: epoca neonatale, primo anno di vita ed età prescolare, età scolare e vita adulta.

È noto dunque che il cuore dei nati prematuri subisca un sostanziale rimodellamento sia dopo la nascita che nel periodo post-natale. Inizialmente il ventricolo destro nel cuore non patologico si presenta con un ispessimento parietale al quale segue un progressivo assottigliamento della parete muscolare per andare ad assumere la caratteristica forma a mezzaluna, questo dovuto alla fisiologica riduzione delle resistenze polmonari. Le alterazioni morfologiche come dimostrate da un recente lavoro sono riscontrabili già precocemente dopo la nascita. In tale articolo si andava a compiere una valutazione strutturale e funzionale tramite ecocardiografia a due set-point (a 3 giorni dalla nascita e a 36 settimane) nei bambini nati prematuri andando poi a confrontarli con gruppo di controllo composto da bambini nati a termine. I risultati di tale studio dimostrano che a 3 giorni dalla nascita il 27,7% dei neonati prematuri mostrava una geometria del ventricolo sinistro alterata dovuta con alta probabilità all’immaturità e alla restrizione di crescita fetale. A 36 settimane invece il 62,9% dei neonati prematuri presentava un’alterazione nella morfologia cardiaca a sottolineare come le modificazioni siano maggiormente presenti nel periodo post-natale piuttosto che subito dopo la nascita. Nel 50% dei casi il rimodellamento poteva essere

classificato come dilatativo ipertrofico, mentre la componente dilatativa ed ipertrofica rappresentano rispettivamente l'11,5% e il 7,7% dei casi (fig.3)<sup>32</sup>.

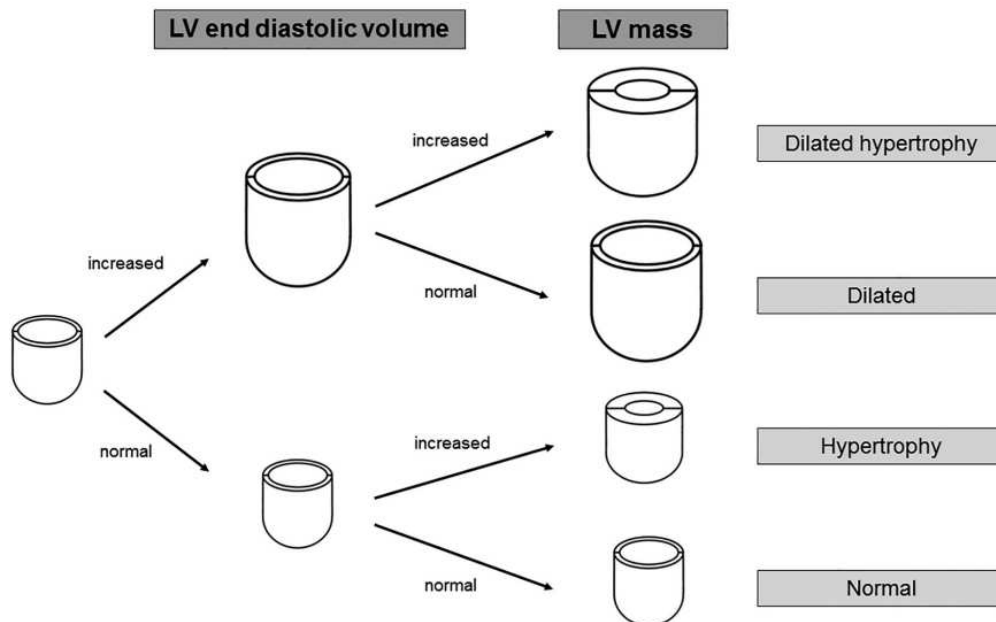


Figura 3. Classificazione del rimodellamento cardiaco

Un ulteriore studio condotto da *Cox et al* è andato a valutare i parametri biometrici dei neonati prematuri al raggiungimento dell'età corretta equivalente al termine (ovvero il periodo post-natale nel quale il neonato avrebbe raggiunto le 40 settimane di gestazione) confrontandoli poi con un gruppo di controllo composto da neonati nati a termine tramite l'utilizzo della risonanza magnetica cardiaca. Si è dunque notato come il cuore del prematuro tenda a presentare una massa ed un volume telediastolico del VS maggiore rispetto al controllo. I fattori che sono stati identificati come responsabili di tale alterazioni sono l'immatunità, la necessità di somministrazione di glucocorticoidi e la necessità di supporto respiratorio per più di 48h<sup>33</sup>. Nonostante questo studio vada a sottolineare ancora una volta come la morfologia cardiaca del prematuro si differenzi rispetto a quella del bambino nato a termine, confronta due situazioni molto differenti: da una parte infatti si hanno bambini con al minimo 3 settimane di vita, mentre dall'altra bambini appena nati. Si comprende dunque come i carichi emodinamici delle due popolazioni siano molto differenti con una completa transizione dalla circolazione fetale e quella post-natale nel gruppo dei prematuri e il mantenimento di strutture

proprie della vita intrauterina (come dotto di Botallo e forame ovale pervio) nel gruppo dei nati a termine.

Un successivo studio che pare essere più informativo è andato invece a valutare cardiologicamente gli ex-prematuri a 6 mesi e i nati a termine a 3 mesi di vita, permettendo in questo modo ad entrambi i gruppi di raggiungere un corretto adattamento cardiocircolatorio alla vita extrauterina. L'ecocardiografia in questo caso sono state condotte su bambini nati estremamente prematuri ( $26^{<}30^{>}$  settimana di gestazione) alla nascita, a 3 mesi e a 6 mesi (ovvero rispettivamente all'età corretta equivalente al termine e a tre mesi da quest'ultima). Durante gli ultimi due set-point, i dati ecocardiografici sono stati confrontati con quelli dei bambini nati a termine raccolti alla loro nascita e al raggiungimento del terzo mese. I dati analizzati in questo caso dimostrano come all'età equivalente al termine, ovvero a tre mesi per i prematuri e alla nascita nel gruppo di controllo, non si presentino differenze statisticamente rilevanti nei valori all'ecocardiografia speckle-tracking. Differentemente, a 3 mesi da questa valutazione, i nati prematuri presentavano valori inferiori per quanto riguarda lo strain longitudinale della parete libera del VS e della velocità miocardica proto- e telediastolica<sup>34</sup>. Gli studi descritti hanno permesso di comprendere dunque l'importanza della finestra post-natale nello sviluppo, la crescita e la funzionalità cardiaca permettendo così un intervento precoce per il reindirizzamento del rimodellamento cardiaco a lungo termine al fine di prevenire disfunzioni e patologie cardiovascolari.

Un secondo gruppo di studi è andato invece a valutare l'impatto di queste alterazioni su bambini in età scolare. In particolare lo studio di Mohlkert si è prefisso di confrontare i valori ecocardiografici di bambini di 6 anni: un gruppo di bambini con storia di prematurità estrema, l'altro di bambini nati a termine. Dall'analisi dei dati di questa ricerca non sono emerse alterazioni significative di frequenza cardiaca o pressione arteriosa. La lunghezza del VS e il diametro dell'anulus aortico, invece, sono risultati inferiori di circa il 3-5% nei prematuri. Al fianco di tali alterazioni anche l'accorciamento longitudinale del VS e la velocità tissutale sistolica si sono riscontrate inferiori del 7-11%, al contrario la velocità di svuotamento atriale è risultata essere maggiore del 6% nel gruppo di bambini nati

prematuri. A conclusione dunque si può affermare che anche nella popolazione di bambini in età scolare, la morfologia cardiaca degli ex-prematuri presenta delle peculiarità che la differenziano dal cuore dei bambini nati a termine: un ventricolo sinistro più piccolo associato ad alterazioni sia sistoliche che diastoliche<sup>35</sup>.

Valutando gli effetti della prematurità sulla morbilità cardiovascolare nell'età adolescenziale e adulta si può considerare uno studio epidemiologico svolto in Svezia. Questo studio ha coinvolto ben 2.670.000 individui andando a verificare come la prematurità porti ad un aumentato rischio di incidenza di scompenso cardiaco dall'adolescenza fino all'età adulta con un rischio relativo aumentato di 28 volte nel caso di prematurità grave e 17 volte nelle circostanze di una prematurità estrema<sup>36</sup>.

Per concludere si può considerare una metanalisi nella quale ci si è occupati di compendiare le principali caratteristiche di quella che ormai viene definita come anticipato precedentemente nel corso del paragrafo "cardiomiopatia della prematurità". Dai dati analizzati si estrapola come le funzionalità sia sistolica che diastolica risulti essere peggiore nei nati prematuri rispetto ai controlli nati a termine. In particolare quella diastolica si associa, sin dall'infanzia, ad un progressivo aumento della pressione di riempimento. Peggiori prestazioni si hanno anche considerando la velocità tissutale telediastolica di picco del VS soprattutto durante l'età di sviluppo dei probandi. Lo strain del VD appare essere inferiore nei nati prematuri di ogni età, proporzionalmente alla gravità della prematurità. Infine i nati prematuri presentano una dimensione inferiore della camera ventricolare sinistra, associato ad un ridotto volume telediastolico indicizzato sempre del VS e aumento della massa indicizzata ventricolare sinistra di  $0.71 \text{ g/m}^2/\text{anno}$ <sup>37</sup>. Per riassumere dunque il cuore dei nati prematuri presenta:

- dimensioni ventricolari persistentemente ridotte;
- ridotta funzione sistolica del VS;
- ridotta funzione diastolica che peggiora con l'avanzare dell'età;
- deterioramento della funzionalità ventricolare destra durante lo sviluppo;
- aumentato tasso di ipertrofia cardiaca del VS.

### 1.1.5.3 Pervietà del dotto arterioso (PDA) nel nato prematuro

Il dotto arterioso fetale (DA) devia fisiologicamente il flusso sanguigno cardiaco lontano dai polmoni verso la placenta per sostenere l'ossigenazione sistemica. Dopo il parto, l'adattamento circolatorio dipende dalla chiusura del DA nei primi giorni di vita. Nei neonati prematuri, la chiusura del DA spesso non avviene a causa di strutture immature e di risposte ai meccanismi di tipo costrittivi. Un dotto arterioso pervio (PDA) può avere conseguenze cliniche a seconda del grado di shunt da sinistra a destra e del furto duttale. L'aumento del flusso sanguigno polmonare in presenza di prematurità può portare ad edema polmonare, peggioramento respiratorio e diminuzione del flusso sanguigno gastrointestinale, renale e cerebrale<sup>38</sup>. Dal punto di vista epidemiologico si è notato come l'incidenza superi il 50% dei nati prematuri con una età gestazione inferiore alle 28 settimane, rappresentando dunque un problema da tenere in considerazione per questa categoria di neonati<sup>39</sup>.

Fisiologicamente la chiusura del dotto arterioso dopo la nascita è mediata sia da fattori di tipo molecolare come ad esempio un aumentato della tensione di O<sub>2</sub> o una diminuzione della presenza prostaglandine dilatatrici, ma anche da fattori sia strutturali che fisiologici. Per quanto concerne questi ultimi due punti, il momento che concorre maggiormente ad una corretta chiusura del dotto è rappresentato dal primo respiro che permette la caduta delle resistenze polmonari associata invece ad un aumento delle resistenze sistemiche e della circolazione di prostaglandina E (PGE)<sup>38</sup>. Nel prematuro questi fattori risultano essere alterati. In particolare si ritiene che la mancata chiusura del DA sia dovuta ad un'immaturità delle cellule vasali che presentano un'alterata risposta dei recettori per l'ossigeno associata ad una contrattilità delle cellule muscolari lisce alterata<sup>40</sup>. Tutto ciò esita molto spesso nella mancata chiusura del dotto (*fig.4*).

Le conseguenze cliniche a seguito della permanenza di pervietà del DA sono principalmente legate a problemi riguardanti l'apparato gastroenterico, respiratorio e neurologico. Sul sistema polmonare il PDA conduce ad una progressiva circolazione eccedente nel sistema circolatorio polmonare con aumentato rischio di edema polmonare emorragico associato a problemi delle camere cardiache, in particolare dilatazione dell'atrio e del ventricolo sinistro per

un aumento della pressione post-capillare polmonare<sup>41</sup>. Il PDA inoltre riduce la saturazione dell'ossigeno cerebrale regionale e aumenta l'estrazione frazionata di ossigeno nei tessuti nei neonati prematuri potendo così essere responsabile di sequele neurologiche tipiche della prematurità come ad esempio l'emorragia intraventricolare (IVH), la leucomalacia periventricolare e prestazioni scolastiche meno brillanti, anche se studi devono essere ancora validati per valutare la reale correlazione tra questi fattori<sup>42</sup>. Nel tratto gastrointestinale infine, la pervietà del dotto diminuisce il flusso sanguigno intestinale per la presenza di uno shunt che potrebbe così predisporre i neonati prematuri a NEC (Enterocolite Necrotizzante) o a una perforazione intestinale focale.

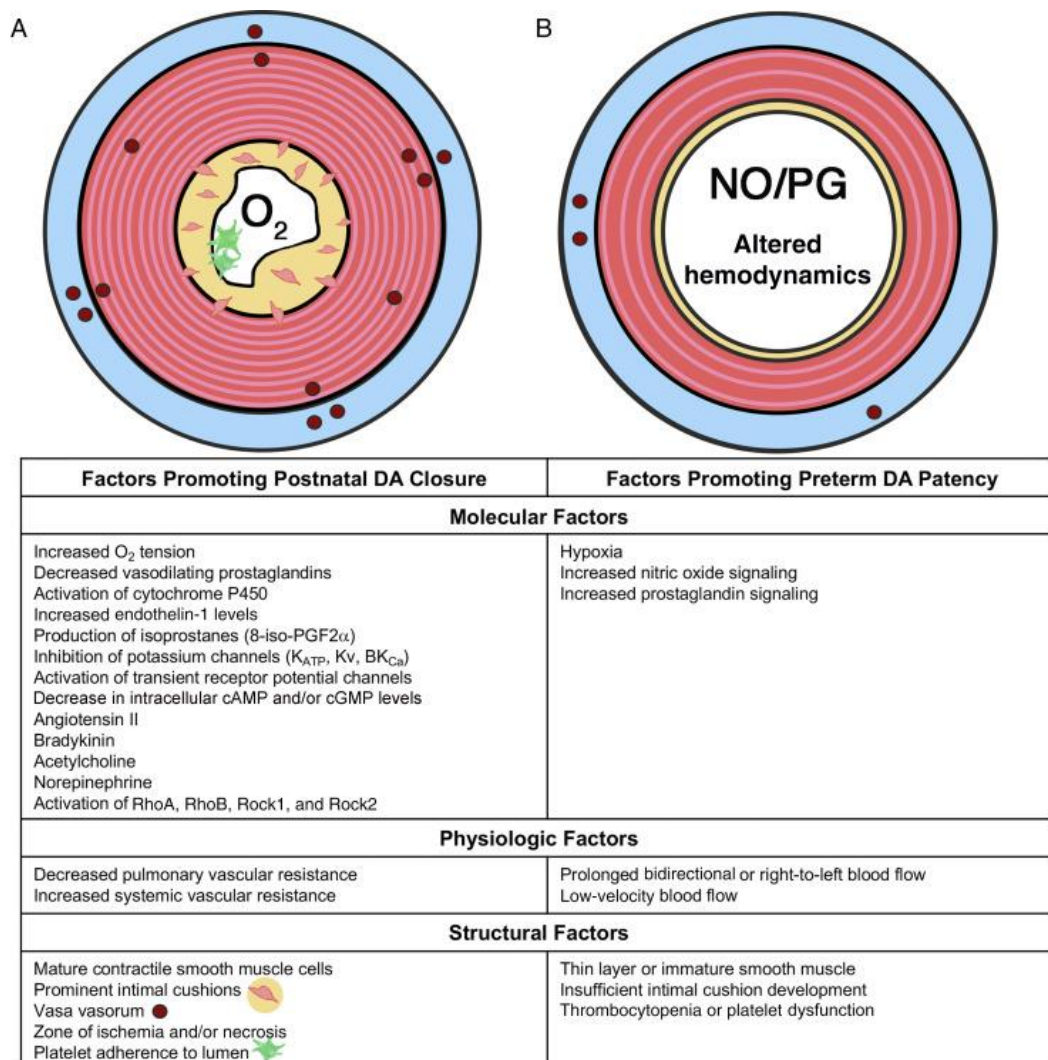


Figura 4. Fattori che influenzano la chiusura del DA fisiologicamente e che ne impediscono invece il corretto serramento nella prematurità.

A seguito di queste complicanze si comprende come la diagnosi ed il trattamento risultino essere di cruciale importanza nei bambini nati prematuri. Il gold standard per la diagnosi di un PDA e per la valutazione della sua rilevanza emodinamica è l'ecocardiografia transtoracica; essa non solo permette la visualizzazione del dotto e la determinazione delle sue dimensioni, ma identifica anche la direzione dello shunt, il pattern e la velocità sistolico-diastolica, nonché i volumi e la funzione ventricolare e atriale. Un diametro del dotto  $\geq 1,5$  mm nelle prime ore di vita è predittivo dello sviluppo di un DA sintomatico nei neonati con età gestazionale  $\leq 28$  settimane. Per quanto riguarda invece il trattamento esso può essere distinto in due macro-ambiti: ovvero farmacologico e chirurgico. Il primo si basa su farmaci che vadano ad inibire le prostaglandine come gli inibitori delle cicloossigenasi (indometacina e ibuprofene) e il paracetamolo. Per il trattamento interventistico invece si può optare per la legatura del dotto oppure per l'inserimento di device che permettano il blocco al passaggio di sangue nel dotto per via transcatetere. Segue un riassunto delle diverse scelte terapeutiche.

- Profilassi precoce del PDA tramite l'utilizzo di indometacina (entro le 24h). Dati i possibili effetti collaterali di tale farmaco si consiglia di somministrarlo solo nei casi in cui la possibilità di chiusura del dotto sia particolarmente bassa (neonato con meno di 26 settimane di gestazione e con peso  $< 750$ g).
- Trattamento precoce del PDA entro 6 giorni con approccio farmacologico nel caso di neonato prematuro con  $< 28$  settimane di gestazione, shunt moderato-grave rilevato all'ecocardiografia e supporto respiratorio (flusso di cannula nasale  $> 2$ L, frazione di ossigeno inspirato  $> 0,25$ ).
- Il trattamento dei neonati sintomatici con PDA emodinamicamente significativo dovrebbe essere considerato con la somministrazione di ibuprofene per i neonati con basso peso alla nascita, con età  $> 6$  giorni e con necessità di supporto respiratorio nel caso in cui all' ecografia si identifichi un dotto pervio con shunt moderato-grave.
- Nel trattamento tardivo e di salvataggio un ruolo importante viene ricoperto dai trattamenti chirurgici ed interventistici, principalmente a seguito del fallimento della terapia farmacologica e soprattutto in centri con esperienza in questa condizione<sup>38</sup>.



## 1.2 Valutazioni ecocardiografiche: metodiche tradizionali e speckle-tracking

L'ecografia rappresenta senza dubbio lo strumento più utile per la valutazione morfologica e funzionale cardiaca avendo anche il vantaggio di essere poco invasivo e non doloroso per il paziente. Questa metodica di indagine opera tramite l'utilizzo di ultrasuoni, ovvero onde sonore che viaggiano ad una frequenza superiore a quella udibile tra 1 e 45 MHz.

Per l'ottenimento dell'immagine bisogna comprendere come le onde sonore siano caratterizzate da cambiamenti ciclici di pressione con lunghezza d'onda differenti in base alla frequenza. Questi cambiamenti incidono sullo spostamento delle particelle che s'interpongono al loro cammino. Ricordando che la lunghezza d'onda è inversamente proporzionale alla frequenza si riscontra che, per l'ottenimento di immagini ad una risoluzione accettabile, la lunghezza d'onda debba essere inferiore a 1mm. Inoltre trattandosi di metodiche utilizzate per esplorare i tessuti del corpo umano, risulta anche utile considerare la velocità di propagazione all'interno dei tessuti molli che secondo la formula "velocità di propagazione (m/s) = lunghezza d'onda (m) x frequenza (Hz)" restituisce un risultato medio di circa 1540 m/s. L'ecografo è in grado di valutare tale velocità per calcolare la distanza fra la sorgente e la struttura indagata.

Esistono varie metodiche di utilizzo dell'ecografo che si applicano alla pratica clinica. Generalmente tutte queste, ad eccezione della Continuous Wave (CW) Doppler, impiegano impulsi ripetitivi e intermittenti di onde sonore. Fra queste si nominano l'ecografia bidimensionale (2-D echo), l'ecografia Motion-mode (M-mode), L'ecografia 3D, l'ecografia Doppler, il Pulse Wave (PW) Doppler, il Color Doppler ed infine la metodica innovativa dell'ecografia 4D<sup>43</sup>.

Il Doppler si basa come suggerisce il nome sul fenomeno fisico che consiste nel cambiamento apparente, rispetto al valore originario, della frequenza o della lunghezza d'onda percepita da un osservatore raggiunto da un'onda emessa da una sorgente che si trovi in movimento rispetto all'osservatore stesso. Risulta dunque essere impiegato come metodica per il rilevamento del flusso sanguigno: tramite l'eco-doppler vengono rilasciate onde sonore che vengono poi riflesse con una nuova frequenza a seconda della velocità vettoriale delle particelle presenti

nel sangue restituendo, a seguito di un'opportuna rielaborazione del software, la velocità del flusso sanguigno considerato.

### 1.2.1 Ecografia bidimensionale (2-D) o Bright-mode (B-mode)

L'ecografia bidimensionale permette di osservare diverse strutture e risulta essere di norma la prima metodica utilizzata per la valutazione morfofunzionale cardiaca. Questa inoltre risulta essere utile come riferimento per l'elaborazione di altre modalità come la M-mode oppure il Doppler. Ciascuna immagine poi può essere bloccata (tramite la funzione freezed) per operare misurazioni sullo schermo utili alla valutazione finale.

Tramite questa modalità si possono studiare l'anatomia cardiaca, le relazioni tra le diverse strutture, le morfologie valvolari, anomalie patologiche a livello pericardico così come l'eventuale presenza di masse all'interno delle camere. Inoltre si possono valutare anche gli spessori parietali, i volumi delle camere cardiache, la frazione di eiezione, la gittata cardiaca e le dimensioni degli annules valvolari (*fig.5*)<sup>43</sup>.

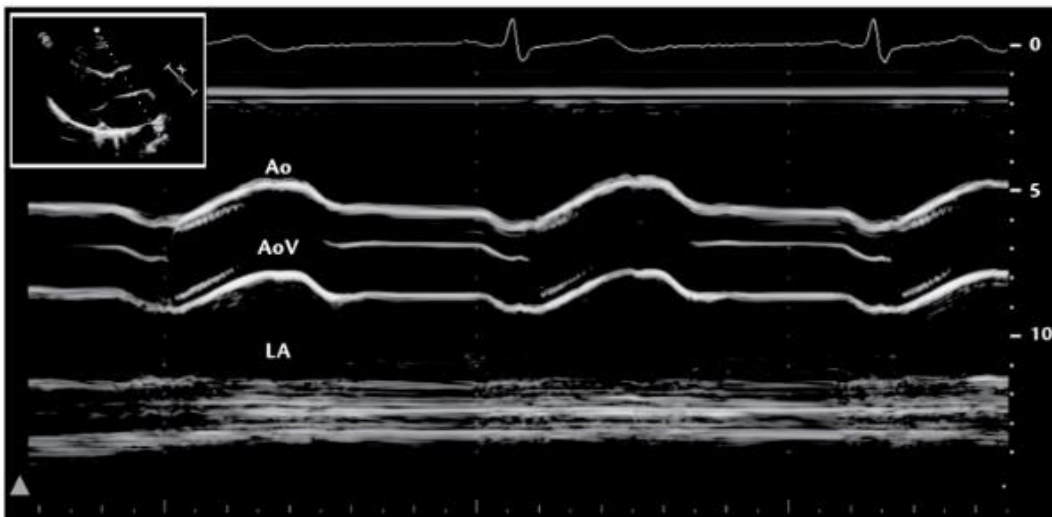


Figura 5. Immagine ottenibile tramite ecocardiografia 2-D/B-mode. In questa proiezione definita parasternale asse-lungo sono ben distinguibili le principali strutture anatomiche cardiache (AoV: valvola aortica; LA: atrio sinistro; LV: ventricolo sinistro; MV: valvola mitralica; RV: ventricolo destro).

### 1.2.2 Ecocardiografia Motion-mode (m-mode)

In questa modalità tutte le funzioni sono impegnate nel rilevare soltanto una semplice linea ecografica permettendo così una rilevazione di velocità maggiore rispetto alla ecografia 2-D, per questa ragione viene spesso adoperata per la valutazione dei movimenti valvolari permettendo la valutazione dell'escursione dei vari lembi oppure per valutare i vari movimenti di parete durante la sistole e la diastole. La limitazione maggiore di questa metodica è data dal fatto che riesca a rilevare soltanto i movimenti che vengo catturati in maniera perpendicolare alla sonda.

L'immagine ottenuta tramite l'M-mode appare sullo schermo come una traccia continua che si sviluppa su due assi: l'asse delle ascisse rappresenta il tempo, mentre quello delle ordinate la distanza fra la struttura mobile indagata e la sonda (*fig. 6*)<sup>43</sup>.



*Figura 6. valutazione del piano valvolare aortico. In alto a sinistra è possibile osservare i riferimenti nell'immagine acquisita tramite metodica 2-D.*

### 1.2.3 Continuous Wave (CW) Doppler

In questa modalità si necessita di due cristalli, uno che emetta in maniera continuativa le onde sonore e l'altro che invece si occupi della ricezione del segnale. La problematica principale legata a questa metodica risulta essere l'impossibilità di comprensione delle informazioni spaziali in quanto non è in grado di specificare da dove provenga esattamente il segnale di ritorno che quindi potrebbe derivare da ogni punto del fascio ultrasonoro.

Il CW Doppler viene utilizzato per la classificazione dei vari gradi di stenosi o insufficienza valvolare oppure per la valutazione della presenza di shunt intracardiaci correlati a difetti del setto interventricolare. Viene anche impiegato per la valutazione della velocità del flusso sanguigno a livello di restringimenti o coartazioni (*fig.7*) e per quantificare l'entità della pressione dell'arteria polmonare tramite l'eventuale presenza di un'insufficienza tricuspidaica<sup>43</sup>.

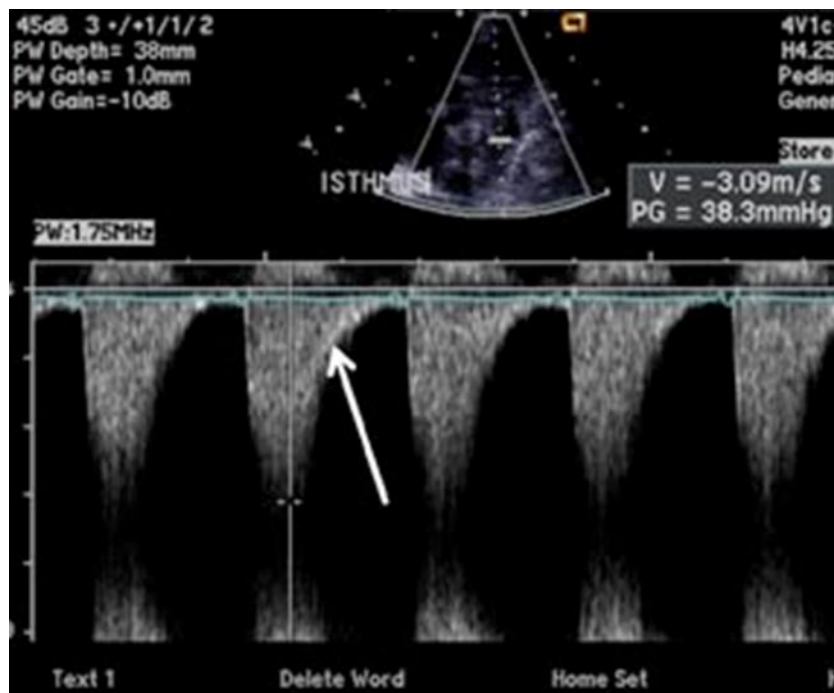


Figura 7. CW di una coartazione aortica

#### 1.2.4 Pulsed Wave (PW) Doppler

In questa modalità l'ultrasuono viene emesso una volta ricevuto il segnale lanciato in precedenza. Per questo motivo tramite il PW non si riescono a registrare velocità superiori ai 2 m/s. Il PW comunque rispetto al CW Doppler presenta il vantaggio di permettere la visualizzazione di un tracciato più nitido e preciso consentendo così anche l'attuazione di calcoli per la valutazione di diversi volumi cardiaci. Limite di questa metodica è il fenomeno dell'aliasing: tale effetto si verifica quando la frequenza campionata è più alta della metà della frequenza di emissione degli impulsi (limite di Nyquist). Per tal motivo l'immagine viene rappresentata come diretta in senso inverso rispetto alla direzione reale.

In questa modalità difatti posizionandosi a livello della valvola mitrale (*fig.8*) o della valvola aortica si è in grado di calcolare rispettivamente il volume

diastolico del ventricolo sinistro e il volume sistolico, ovvero la gittata cardiaca, del VS<sup>43</sup>.

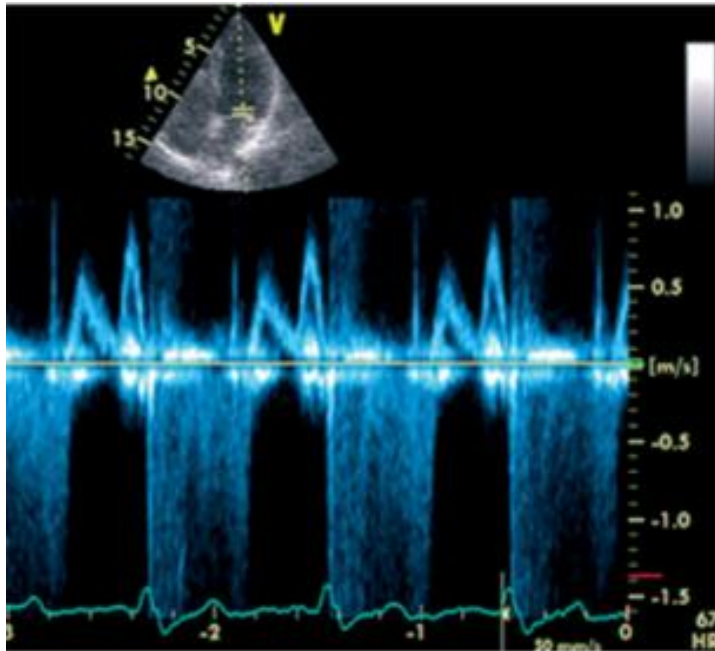


Figura 8. PW della porzione di afflusso del VS. Si nota nella porzione inferiore rispetto alla baseline un rigurgito mitralico con moto turbolento.

### 1.2.5 Eco Color Doppler

L'immagine a colori del flusso Doppler utilizza le informazioni Doppler provenienti da molte piccole regioni adiacenti di interesse per dimostrare la direzione e la velocità del flusso sanguigno all'interno di quella regione. Le informazioni sono codificate a colori e sovrapposte su un'immagine bidimensionale (ecografia 2-D) per fornire all'operatore un modo facile e rapido per visualizzare contemporaneamente la struttura cardiaca e il flusso sanguigno. Per ottenere l'immagine a colori del flusso Doppler, il computer suddivide le aree di interesse definite dall'utente in diversi pixel, ottenendo la velocità media ( $\pm$  varianza) derivata dal Doppler a impulso (PW) in quelle aree e le rappresenta con un codice di colore. Per convenzione, la velocità nella direzione positiva (verso la sonda) è generalmente rappresentata in rosso e nella direzione negativa (in allontanamento dalla sonda) in blu. Un colore più brillante (rosso o blu) indica una velocità più alta in modo che il flusso sanguigno veloce appaia più luminoso rispetto al flusso sanguigno lento che apparirà invece più scuro e opaco.

La mappa del flusso a colori può anche essere regolata per includere la varianza, che trasmette informazioni su quanto è turbolento il flusso, di solito

come tonalità verde sulla mappa dei colori rosso/blu. Poiché la mappatura del flusso a colori utilizza i principi del Doppler a impulso per ottenere diverse velocità da una regione di interesse specifica e definita, è soggetta alle stesse limitazioni del PW Doppler. Questo include il limite delle velocità positive e negative più alte ottenibili con ciascuna frequenza dell'ultrasuono a determinate profondità (limite di Nyquist). Come discusso in precedenza, si verifica l'aliasing quando la velocità del flusso supera il limite di Nyquist, e ciò è rappresentato dal colore che passa da rosso a blu o da blu a rosso, e di conseguenza apparirà come un mosaico con colori che possono arrivare anche al verde e al giallo (fig.9)<sup>44</sup>.

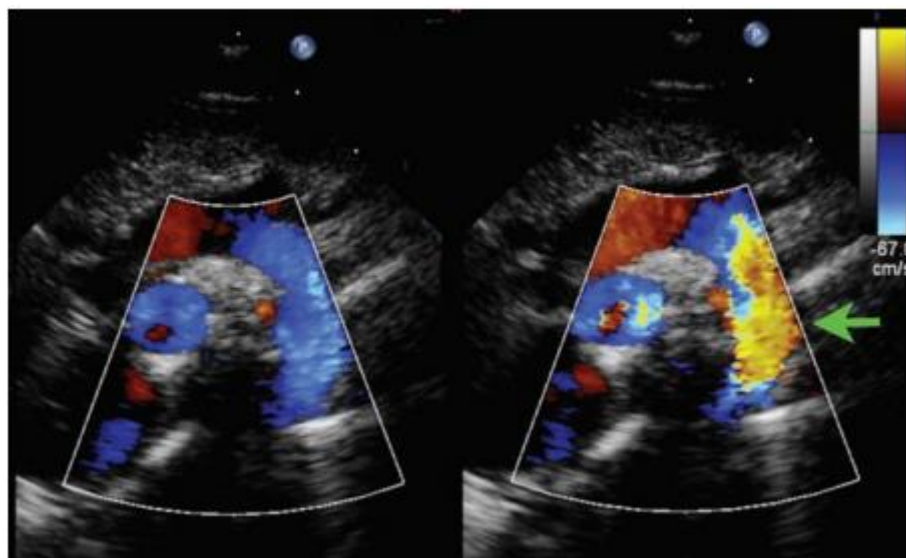


Figura 9. Aliasing del flusso a colori nell'aorta discendente in un paziente con cuore normale. Sinistra: La mappatura del flusso a colori nell'aorta discendente è di colore blu in tardi sistole e non si osserva alcun aliasing. Destra: Durante l'inizio della sistole, il flusso ha una velocità più elevata e supera il limite di Nyquist, il che provoca l'aliasing, visualizzato come un colore rosso acceso mescolato al blu fornendo quindi il giallo.

### 1.2.6 Ecocardiografia Speckle-Tracking (STE) e strain

Per ovviare al problema legato alle modalità precedentemente elencate, le quali sono in grado di rilevare i movimenti cardiaci solo lungo il piano della sezione ecografica, è stata introdotta la modalità *speckle-tracking*. Si tratta di una tecnica angolo-dipendente utilizzata per la valutazione della funzionalità cardiaca che può essere applicata a qualsiasi punto del miocardio.

La modalità di funzionamento di tale tecnica si basa su un particolare tracciamento delle immagini in scala di grigi che permette di identificare uno specifico segmento del tessuto miocardico, identificabile grazie ad una specifica e peculiare distribuzione spaziale dei grigi (*speckle pattern*). Questo pattern definisce le specifiche acustiche di un tratto di miocardio che lo rende unico rispetto a quelli adiacenti. Grazie al cambiare della sua posizione durante il ciclo cardiaco, cambia anche la sua impronta acustica rilevata in maniera concorde con lo spostamento (*fig.10*)<sup>43</sup>.

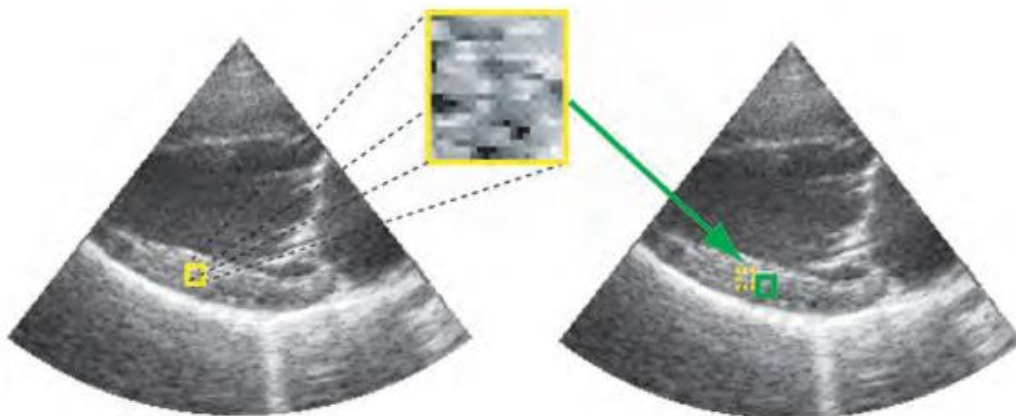


Figura 10. Un particolare segmento viene identificato grazie ad una specifica sequenza di grigi sull'immagine ultrasonora definita *speckle pattern*. Grazie a questa è possibile identificare quello stesso segmento nel momento in cui va a muoversi divenendo così il marker acustico del tessuto.

Per la valutazione della deformità cardiaca durante il ciclo contrattile viene calcolata la distanza dei pixel che compongono il segmento in considerazione nell'immagine 2-D oppure 3-D. La qualità dell'immagine deve dunque essere molto elevata al fine di avere una buona capacità di sequenziare temporalmente *frame* consecutivi dell'immagine.

Questa metodica viene utilizzata per la valutazione della deformità miocardica o *strain*, grazie alla conversione dei dati per la valutazione dello *strain segmentale* e *strain rate*. Il concetto di *strain* risulta comunque essere complesso. Per un oggetto ad una dimensionale i gradi di deformazione possono essere l'allungamento oppure l'accorciamento e lo *strain segmentale* (grado di deformazione) in questo caso può quindi essere definito dalla formula  $\epsilon = (L - L_0) / L_0$  dove  $\epsilon$  rappresenta lo *strain*,  $L_0$  la lunghezza basale e  $L$  la lunghezza al momento della misurazione (*fig.11*). Si comprende dunque come il grado di deformità e quindi lo *strain* siano definiti come un numero in percentuale sia esso negativo, nel caso di accorciamento rispetto alla lunghezza basale, oppure in positivo nel

caso di allungamento. Per quanto riguarda invece lo strain rate esso rappresenta la derivata prima dello strain segmentale e di conseguenza la velocità alla quale tale deformazione avviene. La sua unità di misura è rappresentata da  $s^{-1}$  (/s).

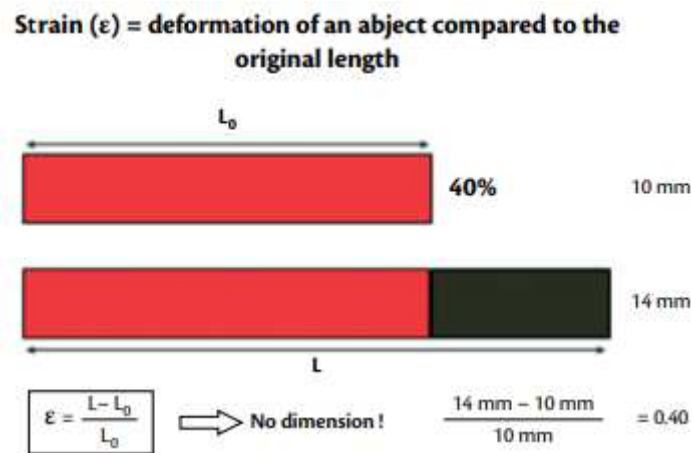


Figura 11. Rappresentazione schematica della definizione di strain segmentale con annessa formula per il suo calcolo.

Generalmente vengono misurati lo strain telediastolico e quello di picco sistolico. La prima misura viene effettuata nel momento in cui la valvola aortica si chiude, mentre la seconda in seguito alla chiusura della valvola stessa.

Le meccaniche regionali miocardiche valutate tramite ecocardiografia sono state descritte attraverso quattro principali tipi di strain: longitudinale, radiale, circonferenziale e circonferenziale-longitudinale che avviene lungo l'asse longitudinale del ventricolo sinistro e che porta a una deformazione rotazionale<sup>43</sup>.

La valutazione della deformazione longitudinale del ventricolo sinistro, da un punto di vista pragmatico, viene effettuata tramite le proiezioni apicale 4-camere, 3-camere e 2-camere, sottolineando l'accorciamento in sistole, e quindi uno strain negativo, e il ritorno in diastole con uno strain positivo. Al contrario gli strain circonferenziali e radiali vengono valutati tramite oscillazioni (*sweeps*) a livello della proiezione parasternale asse-corto sotto la mitrale, a livello dei muscoli papillari e a livello apicale. Lo strain circonferenziale risulta anch'esso negativo, mentre quello radiale è espresso da una percentuale positiva, rappresentando la deformazione del muscolo cardiaco dall'epicardio verso l'endocardio con un ispessimento di membrana (*fig.12*)<sup>43</sup>.

Per quanto riguarda le misure di deformità del ventricolo destro, data la sua scarsa finestra di visualizzazione durante l'esame ecografico, non è possibile



valutarne e calcolarne tutti i segmenti. Solitamente ci si limita alla valutazione della parete libera e del setto interventricolare. La finestra di valutazione consigliata risulta essere quella apicale 4-camere focalizzata sul ventricolo destro (fig.13)<sup>45</sup>.

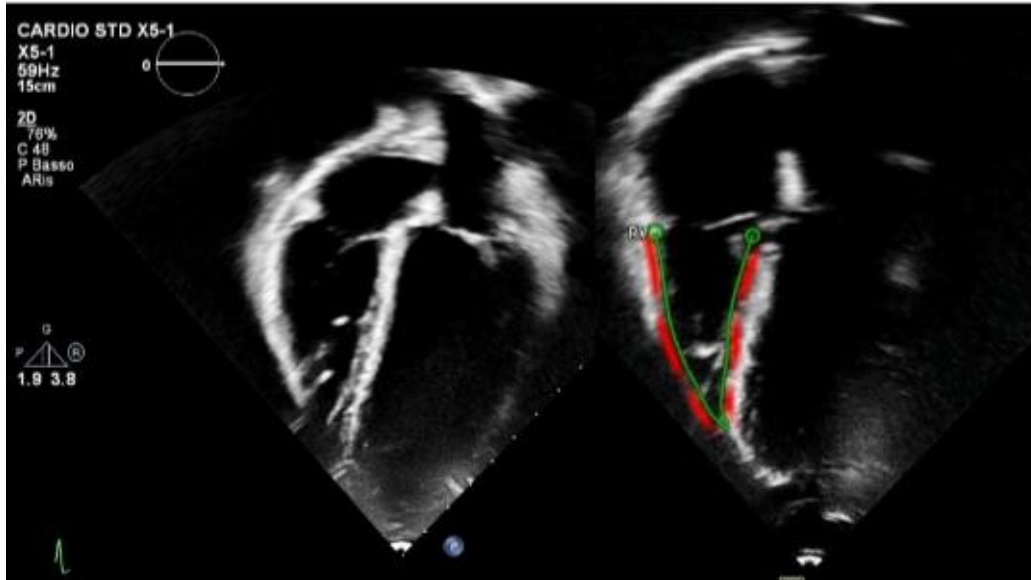


Figura 12. Proiezione 4-camera focalizzata sul ventricolo destro con valutazione strain del VD.

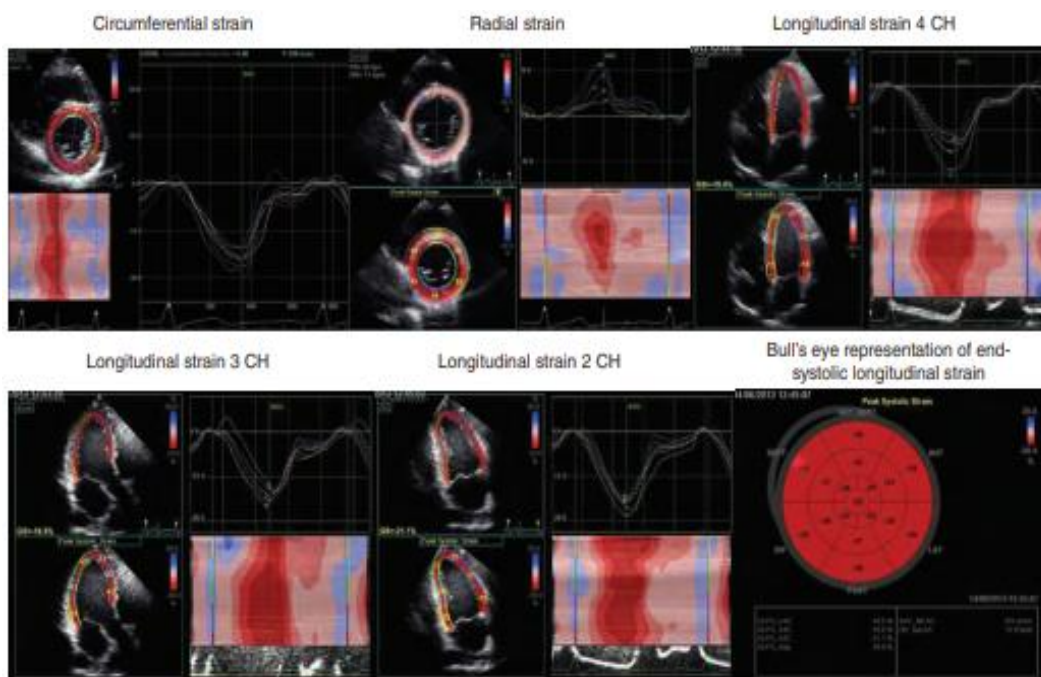


Figura 13. Calcolo del Myocardial strain nei diversi segmenti cardiaci con la tecnologia STE. Da in alto a sinistra: strain circonferenziale, radiale, longitudinale 4-camere, 3-camere e 2-camere. in basso a destra: Bull's eye dello strain longitudinale globale, rappresentante la media degli strain longitudinali misurati.

Per quanto riguarda lo *strain* del atrio sinistro viene effettuata con analisi STE che permette la visualizzazione del grado di deformità in senso longitudinale. Le due metodiche di *strain* valutate (segmentale e *rate*) ben descrivono la deformità dell'atrio che discorda rispetto al movimento longitudinale del

ventricolo. È possibile caratterizzare lo *strain* dell'atrio sinistro in due modalità differenti, in base al fatto che venga considerato il ciclo atriale (all'inizio dell'onda P dell'ECG) o il ciclo ventricolare (durante il complesso QRS dell'ECG) come punto di riferimento da cui il software esegue il processamento. Indipendentemente da ciò la curva dello *strain rate* dimostra un andamento trifasico della camera atriale, corrispondente alla sistole ventricolare, alla diastole precoce e alla diastole tardiva momenti dove vengono espletate le diverse funzioni atriali: funzione di serbatoio, di condotto ed infine la fase contrattile dell'atrio stesso. Lo *strain* globale longitudinale dell'atrio sinistro e lo *strain rate*, sono valutati in proiezione apicale 4-camere e rappresentano la deformazione media di tutti i segmenti della parete<sup>43</sup>.

### 1.2.7 Ecocardiografia 3D/4D

La valutazione e l'utilizzo dell'ecografia 3D trova impiego soprattutto per quanto concerne il ventricolo destro. Per la sua morfologia e posizione però il VD risulta complesso nella visualizzazione ecocardiografica. Presenta una forma tridimensionale peculiare definita a mezzaluna (*crescent shaped*) sul piano coronale e una forma triangolare sul piano sagittale. Data questa morfologia i tratti di efflusso ed afflusso risultano posizionati su piani differenti che complicano la visualizzazione e la valutazione con le metodiche 2D. Nonostante questo nel corso degli anni si è infatti compresa la sua importanza nell'*outcome* a lungo termine in patologie quali l'ipertensione polmonare, le cardiopatie congenite e le cardiomiopatie. Risulta inoltre essere essenziale nella gestione e valutazione clinica dei pazienti pediatrici<sup>46</sup>.

La metodica dell'ecocardiografia 3D sarebbe meglio definita come 4D oppure come *real time 3D* proprio perché oltre alle tre dimensioni spaziali utilizza anche la dimensione temporale per mettere una più completa valutazione funzionale delle camere cardiache. Nel riportare l'immagine difatti, il software non riporta un'immagine statica derivante dai volumi telesistolico e telediastolico ma grazie alla variabile tempo permette il movimento aumentando e diminuendo le dimensioni in base al ciclo cardiaco.

Ricordando che la metodica *gold standard* per la valutazione del ventricolo destro rimane sempre la risonanza magnetica cardiaca, le linee guida attuali consigliano una valutazione ecocardiografica tramite parametri surrogati che permettano di stimare la funzionalità longitudinale della camera ventricolare destra quali: l'M-mode dell'escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidalico (TAPSE) e il *Doppler Tissue Imaging* (TDI) per la misura della velocità di picco sistolico (RVs'). Viene inoltre studiata la funzione sistolica globale del ventricolo destro attraverso la variazione frazionaria dell'area (FAC). Essendo eseguite tramite metodiche 2D c risultano comunque come anticipato inferiori rispetto alla CMR. Trova dunque ragione di ciò l'inserimento nelle linee guida anche della valutazione del ventricolo destro anche tramite metodica 3D/4D proprio per la sua intrinseca indipendenza da assunti geometrici che permette la misurazione dei volumi della camera cardiaca in maniera diretta. Una limitazione è sicuramente rappresentata dall'ottenimento di immagini subottimali a causa della ristretta finestra ecografica del paziente per la visualizzazione del ventricolo destro.

Infine l'ecocardiografia 3D/4D è stata validata nella misurazione dei volumi del ventricolo destro andando a comparare i risultati ottenuti tramite questa metodica con quelli acquisiti tramite CMR<sup>47</sup>. Le misurazioni sono state ritenute equiparabili e per questo motivo l'ecocardiografia 3D/4D è stata inserita nelle linee guida e preferita nel follow up di pazienti che debbano essere tenuti sotto stretta osservazione o che non possano sottoporsi alla risonanza magnetica.

## Capitolo 2: Scopo dello studio

Lo studio condotto si è prefissato come obiettivo primario quello di indagare tramite parametri ecocardiografici l'eventuale presenza di alterazioni morfologiche e funzionali rilevate in una coorte di pazienti in età prescolare (2-5 anni) con anamnesi di prematurità severa (nascita con età gestazionale <30<sup>^</sup> settimana di gravidanza) rispetto ai valori considerati invece in bambini di analoga età corretta nati a termine.

Come obiettivi secondari sono stati posti sotto analisi possibili fattori di rischio che potessero influenzare l'insorgenza di alterazioni a livello cardiaco quali la restrizione di crescita durante la vita intrauterina, la permanenza della pervietà del dotto arterioso con necessità di più cicli di terapia farmacologica ( $\geq 3$ ), la necessità di somministrazione di farmaci inotropi durante il periodo di degenza ed infine la presenza di una diagnosi di DPB.

Infine, un ulteriore obiettivo secondario dello studio è rappresentato dal confronto dei parametri ecocardiografici di funzionalità sistolica longitudinale e globale del ventricolo destro (TAPSE, FAC e strain) misurati in maniera automatica attraverso l'analisi 3D rispetto a quelli ottenuti con una metodica manuale con l'ecocardiografia tradizionale oppure in maniera semi-automatica tramite la modalità *speckle-tracking*.



## Capitolo 3: Materiali e metodi

### 3.1 Arruolamenti dei pazienti in studio

Lo studio oggetto di questa tesi di Laurea si presenta come uno studio osservazionale prospettico monocentrico. I pazienti valutati rientrano nell'ambito del follow-up ambulatoriale per i bambini nati prematuri programmato dall' Unità Operativa Complessa di "Terapia Intensiva e Patologia Neonatale, Assistenza Neonatale" dell'Ospedale di Padova. Per quanto riguarda queste valutazioni solitamente vengono effettuate a 3, 6 e 12 mesi sulla base della gravità del quadro clinico e in relazione alle comorbidità presenti fino al raggiungimento dei 4-5 anni di vita.

I dati anamnestici sono stati rintracciati grazie all'utilizzo delle cartelle cliniche informatizzate dell'Azienda Ospedaliera di Padova le quali hanno permesso il reclutamento dei pazienti e la produzione di un *database* grazie alla consultazione delle lettere di dimissione della Patologia Neonatale e i vari referti redatti durante le visite di follow-up. L'arruolamento dei pazienti nello studio è stato di tipo consecutivo applicando i seguenti criteri di inclusione ai pazienti ambulatoriali in follow-up:

- età compresa fra i 2 e i 5 anni;
- prematurità severa (<30 settimane di gestazione);
- pregressa degenza presso la Terapia Intensiva Neonatale e Patologia Neonatale dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

I criteri di esclusione sono invece stati rappresentati da: mancato consenso dei genitori all'esecuzione dell'esame e quindi all'arruolamento nello studio, indisponibilità del personale, diagnosi di cardiomiopatia congenita associata. La *flow-chart* per l'arruolamento dei pazienti e rappresentata nella *fig.14*.

In maniera analoga e parallela è stato anche arruolato un braccio di controllo costituiti da bambini di confrontabile età corretta, nati a termine e senza significative comorbidità, in uguale rapporto maschi/femmine rispetto al gruppo dei prematuri e con un rapporto casi/controlli di 2:1.

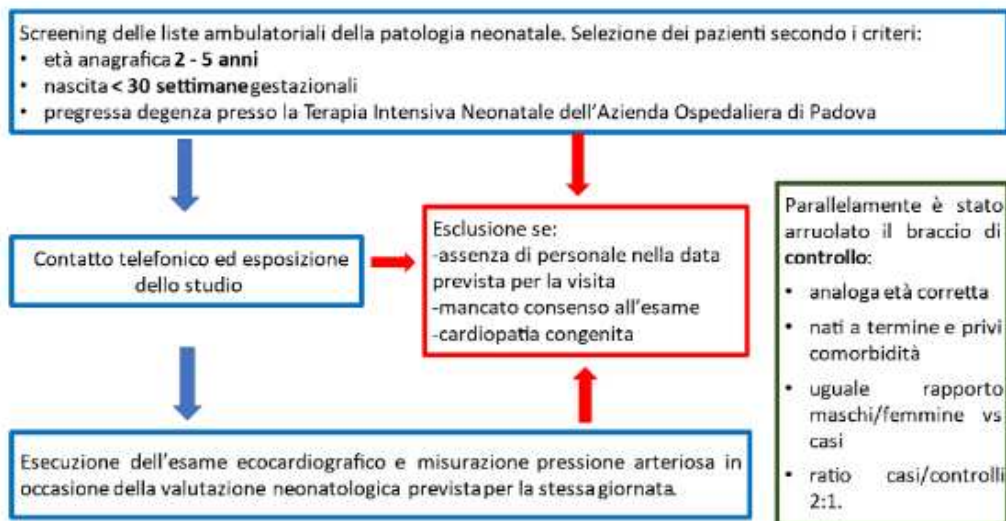


Figura 14. Flow-chart per l'inserimento dei pazienti nello studio.

### 3.2 Dati anamnestici

I dati anagrafi e anamnestici raccolti comprendono:

- data di nascita;
- età gestazionale alla nascita (indicato in settimane);
- peso del neonato alla nascita (espresso in grammi), percentile del peso alla nascita (%ile) con definizione del neonato come SGA (*Small for Gestational Age*) se <10%ile;
- valutazione di IUGR (*IntraUterine Growth Restriction*);
- analisi di comorbidità e storia di patologie respiratorie;
  - durata in giorni di necessità di ventilazione meccanica invasiva e non invasiva;
  - utilizzo di surfactante, numero di dosi e tecnica di somministrazione:
    - ✓ LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*) che si avvale della somministrazione tramite catetere sottile senza fermare la ventilazione non invasiva<sup>48</sup>
    - ✓ InSurE (*Intubation - SURfactant administration - Extubation*) la quale prevede l'intubazione netotracheale con una rapida estubazione al seguito della somministrazione del surfactante<sup>48</sup>

- ✓ Tramite tubo endotracheale
  - ✓ Mista
- diagnosi di BPD;
- O<sub>2</sub>-dipendenza al momento della dimissione;
- terapia con diuretici alla dimissione;
- insorgenza di broncoreattività durante il *follow-up*;
- ricovero per patologia respiratoria nel corso del *follow-up*;
- terapia inalatoria con steroidi;
- presenza di comorbidità e storia di patologie cardiovascolari;
  - persistenza di ipertensione polmonare nel neonato;
  - utilizzo di terapia inalatoria con ossido nitrico (NO);
  - utilizzo di farmaci inotropi e durata della terapia in giorni nel periodo neonatale;
  - diagnosi di dotto arterioso pervio (PDA), trattamento farmacologico e numero di cicli, eventuale necessità di intervento di legatura chirurgica;
  - ipertensione polmonare e/o sistemica alla dimissione dalla TIN;
  - terapia cardiologica in atto al momento della valutazione;
- presenza di ulteriori comorbidità legate alla prematurità
  - emorragia intraventricolare di grado >I;
  - enterocolite necrotizzante (NEC).

Al momento della valutazione ecocardiografica invece si sono considerati:

- età anagrafica ed età corretta (in mesi);
- peso ed altezza (in kg e cm), calcolando la superficie corporea (BSA) mediante la formula di Mosteller (Superficie Corporea (m<sup>2</sup>) = √ (Peso [kg] × Altezza [cm] / 3600) e l'indice di massa corporea (BMI);
- pressione arteriosa e frequenza cardiaca.



### 3.3 Valutazione ecocardiografica

#### 3.3.1 Ecocardiografia 2D

Le immagini ecocardiografiche sono state rilevate tramite l'ecografo EPIQ 7C (Philips, Netherlands) e archiviate nel software COMPACS per la valutazione e le analisi eseguite successivamente in modalità *offline*. Alcune misurazioni sono state eseguite in *post-processing* tramite un software in dotazione al macchinario che ha permesso la valutazione dello strain dell'atrio sinistro, del ventricolo sinistro e del destro, per i quali è stata utilizzata anche la modalità 4D.

I parametri rilevati tramite l'ecocardiografia e la sonda S8-3 sono stati i seguenti:

- area e volumi telesistolici dell'atrio sinistro, valutati in proiezione Apicale 4-camere (A4C) ed indicizzati per BSA;
- diametro della cavità ventricolare, spessore di parete settale e posteriore del VS in fase diastolica e sistolica misurati in proiezione parasternale asse-lungo (PLAX);
- *fractional shortening* (FS %) ovvero la modificazione percentuale del diametro della camera ventricolare sinistra durante la sistole. Viene misurata in PLAX e tramite l'M-mode con la seguente formula:  $(\text{diametro telediastolico LV} - \text{diametro telesistolico LV}) / \text{diametro telediastolico LV} * 100^{43}$ ;
- stima della massa ventricolare sinistra (LV mass) assoluta ed indicizzata per BSA;
- diametro del tratto di efflusso del LV, valutato in PLAX;
- diametri del LV in fase sistolica trasversale e parallelo al setto interventricolare in proiezione parasternale asse-corto (PSAX);
- *eccentricity index* definito come il rapporto tra le dimensioni della cavità anteriore-inferiore e settale-posterolaterale a livello medio-ventricolare<sup>49</sup>.
- Volume sistolico e diastolico del LV (ml) catturati in proiezione A4C. Per la valutazione dei volumi esistono due metodiche differenti ovvero il metodo Simpson e il metodo  $5/6 * \text{area} * \text{lunghezza}$  (5/6AL). Nel caso in esame è stata utilizzata la prima modalità che permette di calcolare il volume totale del LV eseguendo la somma del volume di una serie di dischi ellittici di uguale altezza, equamente distanziati lungo l'asse maggiore del LV;

- *left ventricular ejection fraction* (LV-EF) Simpson %, ovvero la frazione di eiezione del ventricolo sinistro calcolata come segue:  $((\text{volume telediastolico LV} - \text{volume telesistolico LV}) / \text{volume telediastolico LV}) * 100^{43}$ ;
- valutazione del pattern mitralico tramite Doppler pulsato (PW) posizionando il campionamento al di sotto dell'apertura dei lembi mitralici
- velocità onda E (cm/s) ovvero la misura della velocità del sangue passante per la valvola mitrale nella diastole precoce;
- velocità onda A (cm/s) ovvero la velocità del flusso sanguigno attraverso la valvola mitrale derivante dalla contrazione atriale in fase telediastolica;
- rapporto E/A che riflette il gradiente di pressione transmitralico<sup>43</sup>;
- studio in proiezione A4C delle pareti settale e laterale del LV a livello dell'anello valvolare con metodica di Doppler tissutale (TDI):
  - velocità e' lat (cm/s) ed e' sept (cm/s) che rappresentano la velocità mitralica anulare di picco rilevata a livello della parete laterale e settale. Sono valori indispensabili per la comprensione e la valutazione della funzionalità ventricolare sinistra rappresentando l'allungamento, l'accorciamento e di conseguenza la capacità di recupero del ventricolo sinistro legata alla pressione diastolica<sup>43</sup>;
  - rapporto fra i due parametri precedenti e l'onda E transmitralico (E/e'lat ed E/e'sept) che esprimono la funzionalità diastolica del LV;
- MAPSE (*Mitral Anular Plane Systolic Excursion*) (mm), che esprime l'escursione sistolica del piano valvolare mitralico indice della funzionalità longitudinale del LV. Viene misurato in M-mode in proiezione A4C;
- TAPSE (*Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion*) (mm), ovvero il corrispettivo del ventricolo destro per quanto riguarda il MAPSE. Data la posizione abbastanza fissa della valvola tricuspide al livello del setto, la gran parte del movimento si effettua a livello laterale della parete del RV. Per tale ragione il cursore deve essere posizionato parallelamente al movimento laterale della parete del RV e allo stesso tempo orientato in modo da attraversare la parete laterale dell'anulus tricuspidalico<sup>43</sup>.
- FAC (*Fractional Area Change*) (%) ovvero la variazione frazionaria percentuale dell'area del RV fra il momento del ciclo di telediastole e telesistole misurato

in A4C. Di conseguenza si calcola come segue:  $((\text{area telediastolica RV} - \text{area telesistolica RV}) / \text{area telediastolica RV}) * 100^{43}$ ;

- PAPs (*Polmonary Arterial systolic Pressure*) vale a dire la pressione arteriosa polmonare sistolica misurata in A4C andando a posizionare il *sample volume* del Doppler continuo (CW) a livello della valvola tricuspide per valutare la presenza di rigurgito valvolare e sommando così la pressione rilevata in atrio destro. Quest'ultima viene stimata sulla scorta del diametro della vena cava inferiore (VCI) e grazie alle variazioni di quest'ultima (collassabilità) durante gli atti respiratori. La riduzione del diametro della VCI di almeno il 50% durante l'inspirazione suggerisce una normale pressione in atrio destro (3 mmHg o 0-5 mmHg), la riduzione di meno del 50% del diametro indica un'aumentata pressione in atrio destro (15 mmHg o 10-20 mmHg)<sup>43</sup>.

### 3.3.2 Analisi dello *strain* con ecocardiografia *speckle-tracking*

Alla valutazione ecocardiografica tradizionale è stata associata anche l'analisi dello *strain* attraverso l'ecocardiografia *speckle-tracking* (STE) sempre utilizzando la stessa sonda Philips S8. Questa come spiegato nel paragrafo 1.2.6 permette una più corretta e approfondita valutazione della funzionalità contrattile cardiaca.

Per la valutazione della contrattilità del ventricolo sinistro sono state acquisite le immagini in proiezione apicale 4-camere, 3-camere e 2 camere per l'analisi dello *strain* longitudinale; mentre per lo *strain* radiale in proiezione PSAX a livello della valvola mitrale, dei muscoli papillari e a livello apicale. Per la valutazione del ventricolo destro e dell'atrio sinistro, invece, le immagini sono state catturate in proiezione apicale 4-camera con focalizzazione sul ventricolo destro oppure sull'atrio sinistro per l'analisi dello *strain* longitudinale.

Le immagini così ottenute sono state sottoposte a *post-processing* in maniera semi-automatica da parte del software riconoscendo in maniera autonoma il margine endocardico e permettendo comunque lievi aggiustamenti da parte dell'operatore. I valori rilevati tramite questa metodica comprendono:

- per lo *strain* della camera ventricolare sinistra il software ha calcolato lo *strain* longitudinale globale in proiezione apicale 4 camere (A4C GLS), 3 camere (A3C

GLS) e 2 camere (A2C GLS) restituendo il valore medio, ovvero lo *strain* longitudinale globale.

- per lo *strain* atriale sinistro (LASr-AC) invece tramite la proiezione A4C con focalizzazione sull'atrio, lo *strain* ha restituito un valore percentuale calcolato sulle immagini acquisite in modalità 2D che riflette in questo modo la funzione condotto dell'atrio sinistro.
- per lo *strain* ventricolare destro, infine, la valutazione dello *strain* è stata acquisita con due metodiche differenti che comprendono sia la metodica 2D che quella 3D. Nel primo caso le immagini sono state rilevate tramite la sonda S8-3 (Philips) che ha restituito in maniera semi-automatica lo *strain* longitudinale della parete libera (RVFWLS) e lo *strain* longitudinale medio in proiezioni A4C (RV4CLS). Nel secondo caso invece le immagini sono state acquisite tramite la sonda X5-1 (Philips) e il software in questo caso ha restituito in maniera automatica la valutazione dello *strain* longitudinale a della parete libera (RVLS free wall Auto) e lo *strain* longitudinale globale a livello del setto interventricolare (RVLS septum Auto).

### 3.3.3 Valutazione ventricolare tramite ecocardiografia 4D

La valutazione 3D/4D è stata eseguita tramite l'acquisizione delle immagini per mezzo della sonda X5-1 (Philips), sottoposte poi a *post processing* da parte del software dell'ecografo Philips EPIQ 7C.

Il macchinario, per una corretta valutazione delle camere ventricolari, richiede che l'operatore orienti l'asse longitudinale ventricolare andando ad identificare l'apice e il piano delle valvole atrioventricolari di entrambi i ventricoli nel piano ortogonale della proiezione apicale 4-camere ed in quello della proiezione apicale 2-camere (*fig.15*). Il sistema, alla fine di questo processo, restituisce una prima valutazione che può essere rimaneggiata dall'operatore. In particolare è richiesto a quest'ultimo di definire il margine della parte settale e della parete libera ventricolare sia per quanto riguarda l'asse lungo che l'asse corto e sia in fase telesistolica che telediastolica (*fig.16*).

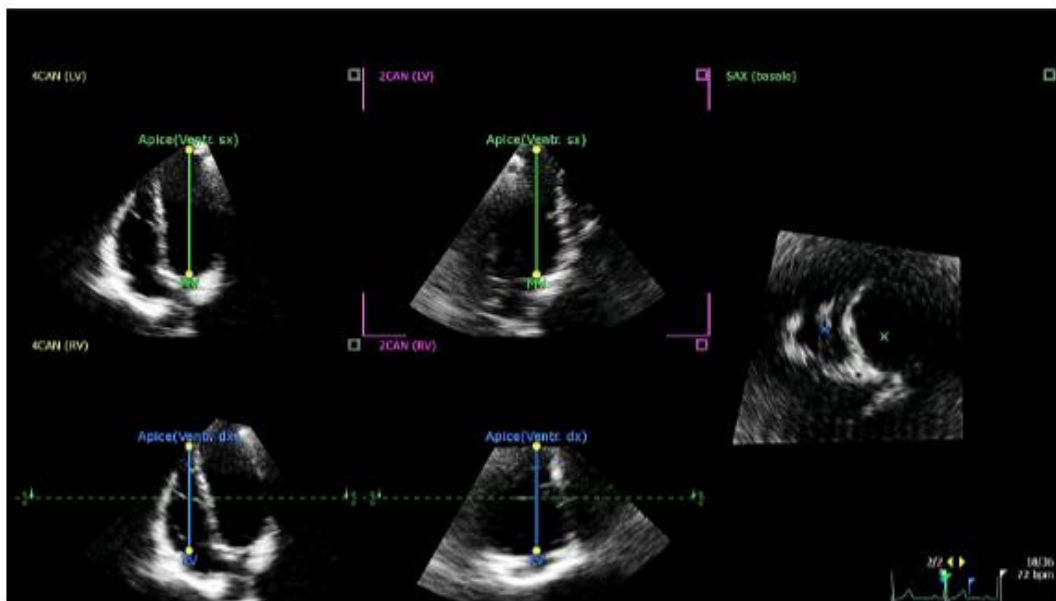


Figura 15. Identificazione in due assi longitudinali di apice e piano valvolare nei due ventricoli.

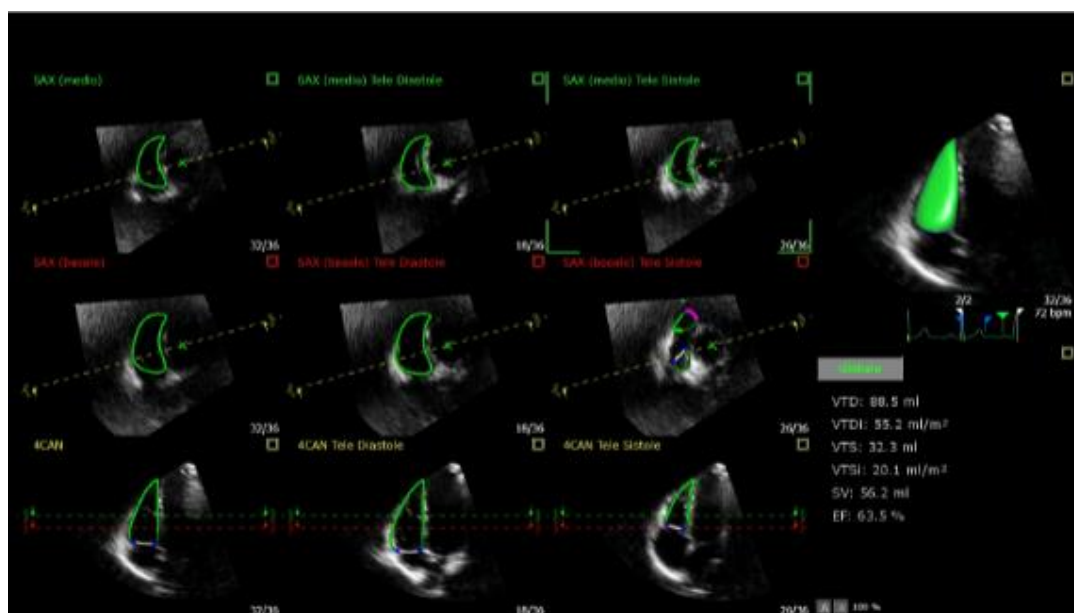


Figura 16. Analisi dei margini del ventricolo destro in sistole (immagini sulla destra) ed in diastole (immagini nella colonna centrale). In alto a destra rappresentazione 4D del ventricolo così ottenuto.

L'elaborazione del risultato finale restituisce i volumi telediastolico e telesistolico con la relativa indicizzazione per BSA, lo *stroke volume* e la frazione di eiezione del ventricolo destro. Chiaramente accanto a questi parametri il software restituisce anche un modello 3D dinamico (e che quindi può essere definito 4D) che è possibile visualizzare sui tre piani dello spazio da parte dell'operatore.

L'acquisizione delle immagini 3D inoltre permette una velocizzazione nella valutazione di diversi parametri che con la metodica 2D bisognerebbe calcolare manualmente o in maniera semi-automatica dopo aver raccolto tutte le immagini necessarie. Fra questi si menzionano valori morfo-funzionali del ventricolo destro legati alle sue dimensioni (*Right midVentricular diastolic diameter (RVDD)* e *Right Ventricular Longitudinal Dimension (RVLD)*), la sua funzione longitudinale (TAPSE, *strain* della parete libera e settale) e globale (FAC).

Per quanto concerne invece la valutazione della volumetria ventricolare sinistra, il software riconosceva in maniera grossolanamente errata le varie strutture di interesse che dovevano fungere da punti di riferimento. Tutto questo in maniera altamente probabile a causa della ridotta dimensione cardiaca dei probandi presi in considerazione nello studio. Per questa ragione per aggirare il problema si è provato a utilizzare in maniera *off-label* il software per la valutazione 3D dei volumi cardiaci destri, considerando come porzione sinistra del cuore quella destra e permettendo così il perfezionamento manuale dei margini utili alla valutazione.

### **3.4 Analisi statistica**

Per le variabili categoriche sono stati calcolati il numero assoluto e la percentuale ed è stato utilizzato il test esatto di Fisher (FET) per eseguire delle valutazioni su di esse, considerando come rilevante ai fini statistici un livello di significatività (*p value*) inferiore o uguale a 0,05.

Per le variabili continue sono stati calcolati media e deviazione standard. L'analisi statistica delle variabili con distribuzione normale è stata eseguita attraverso il test T di Student, per il confronto tra i valori rilevati in due campioni indipendenti. L'analisi delle variabili con distribuzione non normale è stata eseguita con test non parametrici (test U di Mann-Whitney). Anche in questi casi è stato considerato rilevante ai fini statistici un livello di significatività inferiore o uguale al 5% ( $p \text{ value} \leq 0,05$ ).

I dati sono stati analizzati mediante i programmi MedCalc (MedCalc Software Ltd, Belgium), Excel (Microsoft, Redmond-USA) e SPSS (IBM, USA).



## Capitolo 4: Risultati dello studio

### 4.1 Caratteristiche generali della popolazione in studio

La prima parte dell'analisi si è concentrata sulle caratteristiche generali dei bambini arruolati per lo studio. In particolare si è valutato: le caratteristiche anagrafiche, i parametri vitali e antropometrici sia dei casi e dei controlli. Si sono inoltre considerate le comorbidità sia polmonari che cardiovascolari oltre anche ad altre patologie che si potessero ricollegare al quadro di prematurità. Sono state quindi redatte delle tabelle nelle quali i dati sono stati divisi per variabili categoriche, dove è stato riportato il valore assoluto e la percentuale, e in variabili continue dove invece si sono prese in considerazione la media e la deviazione standard (DS).

A partire dal 1° febbraio al 22 ottobre 2022 sono stati arruolati, soddisfacendo i criteri di inclusione, 49 pazienti. Nello studio non sono stati eleggibili 8 pazienti per i seguenti motivi: 4 per indisponibilità del personale nel eseguire l'ecocardiografia nel giorno previsto, 1 per il quale l'esame era già stato programmato in regime di sedazione e 3 per mancata presentazione del paziente. Inoltre per un'estrema opposizione alla valutazione sono stati esclusi dallo studio ulteriori 3 pazienti. In *figura 17* è rappresentata la *flow-chart* per l'eleggibilità e l'arruolamento nello studio.

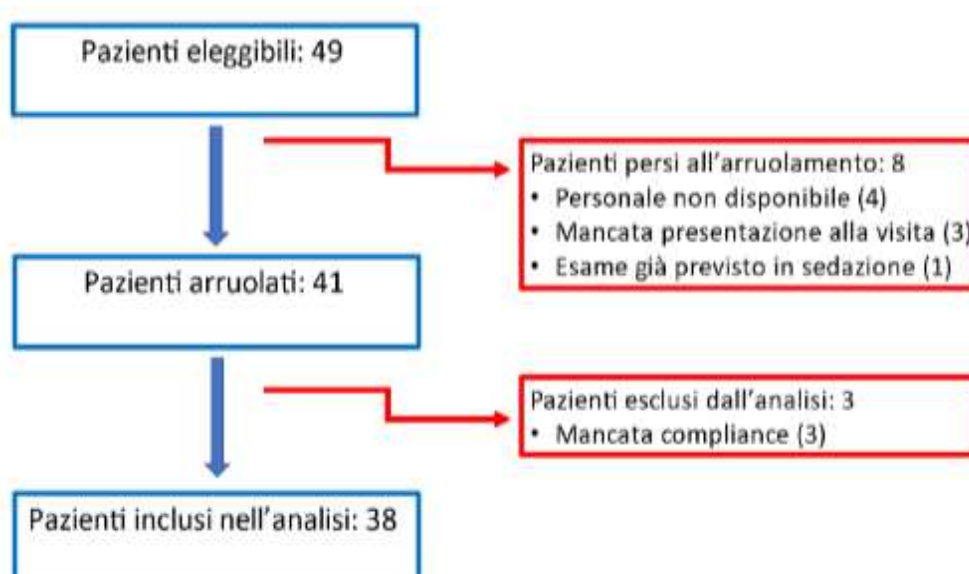


Figura 17. Flow-chart per inclusione e arruolamento nello studio.



Da segnalare inoltre che non per tutti i pazienti compresi nello studio è stato possibile raccogliere i parametri ecocardiografici riportati nel *database* a causa di una mancata *compliance* da parte del probando oppure per una ridotta finestra ecografica non adeguata soprattutto alla valutazione 4D. In maniera analoga anche per la pressione arteriosa non è stata possibile una misurazione efficace per tutti i soggetti considerati.

Tabella I. Caratteristiche generali della popolazione in studio: dati anagrafici, parametri vitali e antropometrici divisi per casi e controlli. I valori del *p value* significativi sono segnati in grassetto.

<i>Tabella I</i>			
	Casi	Controlli	P value
Numero di pazienti	38	19	
Femmine (n e %)	12 (32%)	6 (32%)	1
Età gestazionale alla nascita in SG (media ± SD)	26,7 ± 1,87	39,9 ± 1,3	
Peso alla nascita in g (media ± SD)	815 ± 232	3359 ± 413	
SGA (n e %)	11 (29%)	3 (18%)	0,28
IUGR (n e %)	12 (32%)	1 (6%)	<b>0,026</b>
Età anagrafica alla visita in mesi (media ± SD)	34,9 ± 9,4	32,2 ± 7,1	0,26
Età corretta alla visita in mesi (media ± SD)	31,9 ± 9,1	32,2 ± 7,1	0,9
Peso alla visita in kg (media ± SD)	12,2 ± 2,2	13,6 ± 1,8	<b>0,029</b>
Altezza in cm (media ± SD)	90,1 ± 6,5	93,6 ± 6,5	0,074
BSA in cm <sup>2</sup> (media ± SD)	0,56 ± 0,1	0,59 ± 0,1	0,085
FC in bpm (media ± SD)	107 ± 20	107 ± 11	0,96
PAS in mmHg (media ± SD)	103 ± 11	99 ± 5	0,24
PAD in mmHg (media ± SD)	65 ± 10	66 ± 9	0,71

Come evidenziato dai dati anagrafici e antropometrici dei 38 casi e dei 19 controlli riportati in *Tabella I*, si nota come si abbia una spiccata prevalenza maschile con un'età media gestazionale alla nascita inferiore alle 27 settimane, definibile dunque come prematurità severa, ed un peso medio alla nascita di 815 grammi. Si evidenzia inoltre come circa un terzo dei casi abbia riportati valori compatibili con un restringimento di crescita intrauterina e il 29% dei bambini prematuri valutati è venuto alla luce con un basso peso per l'età gestazionale (SGA). Confrontando questi ultimi due dati con i controlli si evidenzia chiaramente

una netta differenza, nonostante la significatività statistica si riscontri positiva soltanto nel caso nella IUGR. I dati raccolti al momento della valutazione hanno evidenziato il raggiungimento di un'età corretta media di 32 mesi (2 anni e 8 mesi) del tutto confrontabile con l'età valutata nei controlli. Per quanto concerne peso, altezza e BSA, nei prematuri si sono riscontrati tendenzialmente valori più bassi rispetto ai bambini nati a termine, nonostante ciò soltanto la differenza di peso al momento della visita è risultato essere statisticamente rilevante. Infine per i valori pressori e di frequenza cardiaca non si è dimostrata nessuna differenza fra i due gruppi che presentano dunque valori totalmente sovrapponibili.

Si passa ora alla valutazione dei dati anamnestici comprendenti il riscontro delle principali problematiche legate alla prematurità: patologie respiratorie e cardiovascolari.

Tabella II. Caratteristiche respiratorie nella popolazione in studio. LISA: less invasive surfactant administration; InSurE: intubation - surfactant - extubation; TET: applicazione tramite tubo endotracheale; BPD: displasia broncopulmonare; SG: settimane di gestazione.

<i>Tabella II</i>			
<b>Patologia respiratoria</b>		<b>n° assoluto</b>	<b>%</b>
	Necessità di ventilazione meccanica invasiva	28	74
Variabili categoriche	Necessità di surfactante	32	84
	Tecnica utilizzata:		
	• LISA	9	28
	• InSurE	1	3
	• TET in pz intubato	21	66
	• mista	1	3
	BPD alle 36 SG	23	61
	Ossigeno a domicilio	5	13
	Aldactazide a domicilio	10	26
	Episodi di broncoreattività	19	50
	Ricoveri per patologia respiratoria	13	33
		<b>media ± DS</b>	
Variabili continue	Ventilazione meccanica invasiva (giorni)	14,4 ± 6	
	Ventilazione meccanica non invasiva (giorni)	51,3 ± 19,8	
	Numero di dosi di surfactante	1,3 ± 0,9	

Dalla valutazione dei dati derivanti dall'ricerca anamnestica per quanto riguarda le patologie respiratorie si nota come circa il 75% dei pazienti abbia

necessitato di una ventilazione meccanica invasiva per un periodo che dimostra una certa variabilità, in media in ogni caso per circa 2 settimane durante la degenza in TIN. Tutti i pazienti valutati nel corso dello studio sono comunque stati sottoposti ad una ventilazione non invasiva per un periodo medio di circa 50 giorni. Dai dati derivanti dall'utilizzo della ventilazione in terapia intensiva non è dunque sorprendente che il 64% dei pazienti abbia sviluppato una BPD alla 36 SG. Per quanto riguarda la terapia di questi neonati 5 dei 23 sono stati dimessi con terapia di O<sub>2</sub> a domicilio, mentre 10 con terapia diuretica tramite somministrazione di Aldactazide.

Trattandosi di bambini nati prematuri e con basso peso alla nascita non meraviglia nemmeno il fatto che l'84% dei bambini abbia avuto necessità di somministrazione di surfactante. La maggior tecnica utilizzata è stata la TET in paziente intubato, mentre fra le altre rimanenti spicca la tecnica LISA con un 28%.

Valutando infine le maggiori problematiche a seguito della dimissione si è evidenziato come la metà dei pazienti considerati abbia sviluppato episodi di broncoreattività, mentre circa il 30% abbia necessitato di ricovero per patologia respiratoria.

Tabella III. Valutazione delle comorbidità cardiovascolari e altre derivanti dalla condizione di prematurità. PPHN: persistent pulmonary hypertension in newborn; HSPDA: hemodynamically significant patent ductus arteriosus; PDA: patent ductus arteriosus; IVH: intraventricular hemorrhage; NEC: necrotizing enterocolitis.

<i>Tabella III</i>			
<b>Patologia cardiovascolare</b>		<b>n° assoluto</b>	<b>%</b>
Variabili dicotomiche	PPHN	2	5
	Necessità di inotropi	15	39
	HSPA	25	66
	con necessità di legatura chirurgica	3	8
		<b>media ± DS</b>	
Variabili continue	Terapia inotropica (giorni)	2,1 ± 3,5	
	Cicli di farmaco per chiusura PDA (n°)	1,7 ± 1,4	

<b>Altre comorbidità</b>	<b>n° assoluto</b>	<b>%</b>
Patologia renale cronica	2	5
IVH > I grado	7	18
NEC (NEC chirurgica)	9 (5)	24 (13)

Giungendo alla valutazione delle comorbidità cardiovascolari si evidenzia come soltanto il 5% dei pazienti abbia sviluppato una persistente ipertensione polmonare. Il 39% dei pazienti ha invece necessitato durante il ricovero di una terapia con inotropi di una durata molto variabile fra le varie casistiche ma con una media di circa due giorni. Nei due terzi dei casi si è riscontrata una pervietà del dotto di Botallo emodinamicamente significativa che però ha richiesto l'intervento di legatura chirurgica soltanto in 3 pazienti (8%). Nei rimanenti casi la terapia farmacologica con ibuprofene o paracetamolo è risultata sufficiente alla chiusura con la somministrazione però di una media di due cicli. Al momento della dimissione e al momento della valutazione ecocardiografica in nessun paziente si è riscontrata l'evidenza di ipertensione arteriosa o la necessità di terapia farmacologica per il controllo di problematiche cardiologiche.

Nella valutazione delle ulteriori complicanze a rischio nella prematurità si segnala la presenza di 2 pazienti (5%) che presentavano una patologia renale cronica, mentre 7 bambini hanno sviluppato una emorragia intraventricolare (IVH) con grado superiore al primo. L'enterocolite necrotizzante (NEC), infine, ha riguardato 9 dei pazienti (24%), dei quali 4 sono stati trattati con digiuno e antibiotico terapia che hanno portato alla risoluzione del quadro patologico, mentre i restanti 5 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico (NEC chirurgica).

## **4.2 Valutazione ecocardiografica**

### **4.2.1 Confronto dei parametri ecocardiografici casi/controlli**

La seconda parte dell'analisi dei dati si è concentrata sulla valutazione dei parametri ecocardiografici ottenuti dal gruppo di bambini nati prematuri posti a confronto con quelli del gruppo dei bambini nati a termine.

L'analisi del primo gruppo ha evidenziato una buona funzionalità cardiaca ed anche una morfologia anatomica complessivamente nei limiti di norma. Inoltre al momento della visita nessuno dei pazienti presentava quadri compatibili con ipertensione polmonare. Nonostante ciò, ponendo i dati ottenuti a confronto con quelli del gruppo di controllo, si è comunque riscontrate delle differenze statisticamente significative messe in luce nella *Tabella IV* (essendo i dati tutti variabili continue si sono riportati come media  $\pm$  deviazione standard).

In particolare, in proiezione parasternale lato lungo (PLAX) appaiono come significativamente ridotti nei bambini nati prematuri lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro ( $6,7 \text{ mm} \pm 1$  vs.  $8,2 \text{ mm} \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ), il diametro ventricolare alla fine della diastole ( $29,9 \text{ mm} \pm 2,2$  vs.  $31,4 \text{ mm} \pm 2,6$ ;  $p = 0,024$ ), l'annulus della valvola aortica ( $11 \text{ mm} \pm 1$  vs.  $12,1 \text{ mm} \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ) e polmonare ( $13,2 \text{ mm} \pm 1,7$  vs.  $14,9 \text{ mm} \pm 1,7$ ;  $p < 0,001$ ).

In proiezione anteriore 4-camere (A4C) sono risultati di misura inferiore l'area ventricolare destra telediastolica ( $8,1 \text{ cm}^2 \pm 1,5$  vs.  $9,1 \text{ cm}^2 \pm 1,1$ ;  $p = 0,007$ ) così come il volume ventricolare destro telediastolico valutato tramite software 4D (indicizzato per BSA:  $50,3 \text{ ml/m}^2 \pm 10,4$  vs.  $57,7 \text{ ml/m}^2 \pm 11$ ;  $p = 0,022$ ). Allo stesso modo anche a livello della camera ventricolare sinistra tramite calcolo con software 4D sono stati rilevati volumi sisto-diastolici significativamente inferiori rispetto al gruppo dei controlli (indicizzato per BSA:  $58,7 \text{ ml/m}^2 \pm 11,2$  vs.  $67,2 \text{ ml/m}^2 \pm 8,5$ ;  $p = 0,021$ ). Non si è invece riscontrato nessuna differenza nella misurazione 2D tramite metodo Simpson, benché vi sia comunque una tendenza ad avere volumi telediastolici minori nei bambini prematuri ( $p = 0,076$ ). Non significativa dal punto di vista statistico anche la tendenza alla riduzione della lunghezza ventricolare sinistra rilevata in 4 camere, mentre invece, in maniera coerente con la riduzione del diametro ventricolare sinistro a fine diastole (LVEDD), il valore dell'asse minore ventricolare (*mid cavity*) risulta essere di dimensioni inferiori ( $29,7 \text{ mm} \pm 2,9$  vs.  $31,4 \text{ mm} \pm 2,2$ ;  $p = 0,025$ ). Valutando infine lo *stroke volume*, calcolato attraverso LVOT (*Left Ventricular Outflow Tract*) e VTI (*Velocity Time Integral*) sull'efflusso sinistro, questo è risultato essere ridotto in maniera significativa ( $17,2 \pm 3,8$  vs.  $20,1 \pm 4$ ;  $p = 0,015$ ). Al contrario delle altre camere cardiache analizzate, l'area e il volume atriale sinistro, sia in maniera assoluta che indicizzata per BSA, non si sono dimostrati ridotti nei bambini prematuri.

Venendo alla valutazione della funzionalità sistolica sinistra, la frazione di accorciamento ( $32,9\% \pm 6,8$  vs.  $36,5\% \pm 5,4$ ;  $p = 0,05$ ) e la frazione di eiezione con metodo Simpson ( $59,2\% \pm 4,3$  vs.  $62,3\% \pm 3,7$ ;  $p = 0,003$ ), mantenendosi nei limiti di norma, sono risultate inferiori nei bambini con storia di prematura, dati comunque non confermati dalla valutazione con metodica 4D.

Attraverso MAPSE ( $11,3\text{mm} \pm 2,1$  vs.  $12,6\text{mm} \pm 1,4$ ;  $p=0,021$ ) e *Global Longitudinal Strain* (GLS medio:  $-23,6\% \pm 2,4$  vs.  $-25,5\% \pm 1,7$ ;  $p=0,003$ ) si è dimostrata una riduzione della funzionalità ventricolare sinistra statisticamente significativa. In questo ambito si sottolinea comunque come il GLS in 2-camere non abbia raggiunto il valore di significatività statistica.

Per quanto concerne la valutazione della funzione diastolica come anche lo studio del pattern di flusso transmitralico (E/A) assieme al tissue doppler dell'annulus mitralico (E/e' laterale e settale), non si è evidenziata nessuna differenza significativa tra i due gruppi posti a confronto. Allo stesso modo non si è valutata nessuna differenza nemmeno per la funzione diastolica destra, per i parametri misurati tramite metodica 2D (FAC e TAPSE), per l'analisi *speckle-tracking* e per la valutazione 4D (frazione di eiezione, FAC, TAPSE, strain della parete libera e del setto calcolati in maniera automatica).

Significativa invece è risultata la riduzione nella deformazione della camera triale destra evidenziata tramite *strain* ( $47,7\% \pm 9,7$  vs.  $54,9\% \pm 6,8$ ;  $p=0,004$ ).

Per concludere si evidenzia come non ci siano state ulteriori differenze significative anche nei parametri di ipertensione polmonare, di stima della pressione ventricolare (valutata attraverso l'eventuale rigurgito tricuspidalico), nella valutazione della morfologia del setto interventricolare, di stima delle resistenze polmonari, le quali sono state fatte tramite il tempo di accelerazione dell'arteria polmonare (PAAT) e il rapporto di questo con il tempo di eiezione (PAAT/ET).

Tabella IV. Valutazione dei parametri ecocardiografici che hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa fra i casi e i controlli. Vengono riportati soltanto i valori statisticamente significativi dove  $p \leq 0,05$ . PWs: parete posteriore del ventricolo sinistro in sistole; LVEDD: diametro telediastolico del ventricolo sinistro; MAPSE: mitral annular plane systolic excursion; VS: ventricolo sinistro; VD: ventricolo destro.

<i>Tabella IV</i>			
<b>Parametri ecocardiografici</b>	<b>Casi media <math>\pm</math> SD</b>	<b>Controlli media <math>\pm</math> SD</b>	<b>p value</b>
<b>Dimensioni sezioni sinistre:</b>			
- LVEDD (mm)	29,9 $\pm$ 2,2	31,4 $\pm$ 2,6	0,024
- PWs (mm)	6,7 $\pm$ 1	8,2 $\pm$ 1,2	<0,001
- diametro annulus aortico (mm)	11 $\pm$ 1	12,1 $\pm$ 0,9	<0,001
- diametro <i>mid cavity</i> (mm)	29,7 $\pm$ 2,9	31,4 $\pm$ 2,2	0,025
- volume 3D VS telediastolico (ml)	33,5 $\pm$ 7,8	39,8 $\pm$ 5,2	0,011
- volume 3D VS telediastolico indicizzato (ml/m <sup>2</sup> )	58,7 $\pm$ 11,2	67,2 $\pm$ 8,5	0,021
- volume 3D VS telesistolico (ml)	12,9 $\pm$ 4,3	15,9 $\pm$ 3,1	0,024
- volume 3D VS telesistolico indicizzato (ml/m <sup>2</sup> )	22,5 $\pm$ 7,2	26,9 $\pm$ 4,8	0,049
<b>Dimensioni sezioni destre:</b>			
- area del VD telediastolica (cm <sup>2</sup> )	8,1 $\pm$ 1,5	9,1 $\pm$ 1,1	0,007
- volume 3D VD telediastolico (ml)	28,1 $\pm$ 8	34,3 $\pm$ 7,9	0,011
- volume 3D VD telesistolico indicizzato (ml/m <sup>2</sup> )	50,3 $\pm$ 10,4	57,7 $\pm$ 11	0,022
- diametro dell'annulus polmonare (mm)	13,2 $\pm$ 1,7	14,9 $\pm$ 1,7	<0,001
<b>Funzione sistolica:</b>			
- frazione di accorciamento (%)	32,9 $\pm$ 6,8	36,5 $\pm$ 5,4	0,05
- frazione di eiezione Simpson (%)	59,2 $\pm$ 4,3	62,3 $\pm$ 3,7	0,003
- <i>stroke volume</i> (ml)	17,2 $\pm$ 3,8	20,1 $\pm$ 4	0,015
- MAPSE (mm)	11,3 $\pm$ 2,1	12,6 $\pm$ 1,4	0,021
- GLS in 4-camere (%)	-23,7 $\pm$ 2,8	-26 $\pm$ 2,5	0,004
- GLS in 3-camere (%)	-23,3 $\pm$ 3,3	-25,4 $\pm$ 3,1	0,027
- GLS medio (%)	-23,6 $\pm$ 2,4	-25,5 $\pm$ 1,7	0,003
<b><u>Strain delle camere cardiache:</u></b>			
- <i>strain</i> atriale (%)	47,4 $\pm$ 9,7	54,9 $\pm$ 6,8	0,004

#### 4.2.2 Associazione dei parametri ecocardiografici in relazione alla restrizione di crescita intrauterina e al basso peso alla nascita

Nella coorte di pazienti presi in esame come già evidenziato nella *Tabella I* circa il 30% dei pazienti si presentava durante la vita intrauterina con una condizione di restrizione di crescita (IUGR). Al momento della valutazione

ecocardiografica questa porzione della popolazione in esame manifestava ai valori antropometrici una persistenza di peso più basso ( $11,2 \text{ kg} \pm 1,2$  vs.  $12,8 \text{ kg} \pm 2,4$ ;  $p=0,04$ ). Se si passa al confronto dei parametri ecocardiografici rilevati nei prematuri IUGR rispetto ai prematuri non IUGR si è sono viste variazioni di tipo morfologico cardiaco nella prima porzione dei soggetti in esame. Questi dimostravano infatti un incremento volumetrico dell'atrio sinistro ( $19,3 \text{ ml/m}^2 \pm 4,2$  vs.  $14,4 \text{ ml/m}^2 \pm 5,1$ ;  $p=0,01$ ) ed una camera ventricolare sinistra più corta e globosa con indice di sfericità vicino ad 1 ( $1,5 \pm 0,2$  vs.  $1,7 \pm 0,2$ ;  $p=0,01$ ). Quanto descritto è presentato nella *Tabella V*. Al contrario invece valutando la funzionalità ventricolare e la presenza di segni indicativi di ipertensione polmonare non si sono riscontrate differenze statisticamente significative fra i due gruppi in studio.

Tabella V. Confronto dei parametri significati dal punto di vista statistico fra i prematuri IUGR e non IUGR. Vengono riportati soltanto i valori statisticamente significativi dove  $p \leq 0,05$ .

<i>Tabella V</i>			
	Prematuri IUGR	Prematuri non IUGR	P value
Peso al momento della visita (kg)	$11,2 \pm 1,2$	$12,8 \pm 2,4$	0,04
volume atrio sx (ml)	$19,3 \pm 4,2$	$14,4 \pm 5,1$	0,01
sfericity index	$1,5 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	0,01

La maggior parte dei pazienti con restrizione di crescita intrauterina presentava anche un basso peso alla nascita (*SGA, Small for Gestational Age*). Nonostante ciò si deve comunque considerare che alcuni dei pazienti che si presentavano come SGA non erano IUGR, rientrando quindi nella definizione di SGA costituzionale, ma vale anche chiaramente il contrario, dove alcuni IUGR non si presentavano come SGA alla nascita. Considerando il profilo ecocardiografico dei pazienti SGA rispetto a quelli non SGA, si sono riconfermate alcune delle caratteristiche riscontrate nella valutazione dei pazienti IUGR, prima fra tutte l'incremento del volume atriale sinistro, differenziandosi però rispetto all'analisi precedente per la mancanza di globosità delle camere ventricolari.



#### 4.2.3 Valutazione dell'associazione dei parametri ecocardiografici con la necessità di inotropi e persistente esposizione a dotto di Botallo emodinamicamente significativo

I pazienti che hanno avuto necessità di somministrazione di farmaci inotropi durante la degenza in Terapia Intensiva Neonatale presentavano mediamente un'età gestazionale inferiore ( $25,6 \text{ SG} \pm 1,5$  vs.  $27,4 \pm 1,8$ ;  $p=0,003$ ). Durante il ricovero, che è risultato mediamente più complesso e difficoltoso, molto più frequentemente si è evidenziata la necessità di ventilazione meccanica invasiva per un tempo prolungato con maggior tasso di diagnosi di BPD, elevata incidenza di emorragia intraventricolare, pervietà del dotto arterioso di Botallo emodinamicamente significativa che ha necessitato in un maggior impiego della legatura chirurgica per la risoluzione.

Al momento della valutazione ecocardiografica condotta al fine dello studio, l'età anagrafica per questi pazienti è risultata di media superiore rispetto agli altri bambini proprio perché inseriti in un *follow up* generalmente più lungo proprio a causa delle condizioni che si sono presentate in epoca neonatale al fine di controllare le possibili comorbidità insorte.

Confrontando i parametri ecocardiografici dei bambini che hanno necessitato dell'utilizzo di farmaci inotropi rispetto a chi invece non è stato sottoposto a questo tipo di terapia (*Tabella VI*) si rileva una massa cardiaca indicizzata minore ( $47,3 \text{ g/m}^2 \pm 7$  vs.  $52,6 \text{ g/m}^2 \pm 7,6$ ;  $p=0,048$ ) ed un ventricolo sinistro indicizzato più piccolo analizzato con metodica 4D ( $46,8 \text{ ml/m}^2 \pm 3,4$  vs.  $62,3 \text{ ml/m}^2 \pm 10,1$ ;  $p=0,03$ ). La valutazione funzionale tramite analisi automatica 4D ha evidenziato infine una riduzione dello *strain* longitudinale della parete libera del ventricolo destro ( $-26,1\% \pm 5,8$  vs.  $-31\% \pm 4,5$ ;  $p=0,03$ ) e del TAPSE ( $14,2 \text{ mm} \pm 2$  vs.  $16,9 \text{ mm} \pm 2,8$ ;  $p=0,01$ ).

Infine andando a considerare la persistenza di PDA emodinamicamente significativo, definito in seguito alla necessità di almeno 3 cicli di terapia farmacologica e dell'intervento di legatura chirurgica per raggiungerne la chiusura, non sono riscontrate alterazioni statisticamente significative fra i pazienti che presentavano tale condizione rispetto a quelli che invece non la presentavano.

Tabella VI. Valutazione dei parametri ecocardiografici statisticamente significativi nei pazienti che hanno necessitato della terapia con inotropi durante la degenza in TIN rispetto a quelli che non ne hanno usufruito. Vengono riportati soltanto i valori statisticamente significativi dove  $p \leq 0,05$ .

<i>Tabella VI</i>			
	Pazienti con terapia di inotropi	Pazienti <u>senza</u> terapia con inotropi	P value
Massa cardiaca indicizzata ( $\text{g}/\text{m}^2$ )	$47,3 \pm 7$	$52,6 \pm 7,6$	0,048
Volume 4D VS indicizzato ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )	$46,8 \pm 3,4$	$62,3 \pm 10,1$	0,03
Strain longitudinale parete libera VD (%)	$-26,1 \pm 5,8$	$-31 \pm 4,5$	0,03
TAPSE (mm)	$14,2 \pm 2$	$16,9 \pm 2,8$	0,01

#### 4.2.4 Valutazione dell'associazione dei parametri ecocardiografici con la diagnosi di BPD

Come già descritto nel corso di questa tesi di laurea a circa il 60% dei pazienti valutati era stata posta diagnosi di BPD. Valutando i valori antropometrici di questi pazienti in media si presentavano con un'età gestazionale alla nascita e un peso alla nascita mediamente ridotti rispetto al gruppo di controllo, ma comunque non statisticamente significativi.

Stesso si può dire anche per quanto riguarda la morfologia cardiaca di questi bambini che si presentava certamente con volumi ridotti riscontrati alla valutazione 4D, ma in ogni caso ancora non in maniera così significativa.

Discorso diverso invece per quanto concerne la funzionalità: sia il TAPSE ( $17,2 \text{ mm} \pm 2,4$  vs.  $18 \text{ mm} \pm 5,4$ ;  $p=0,02$ ) che il rapporto TAPSE/PAPS ( $0,67 \text{ mm}/\text{mmHg} \pm 0,14$  vs.  $0,78 \text{ mm}/\text{mmHg} \pm 0,3$ ;  $p=0,01$ ) sono stati valutati come ridotti in maniera significativa nel gruppo di bambini con diagnosi di BPD rispetto al gruppo dove invece non era insorta questo tipo di problematica (*Tabella VII*).

Tabella VII. Valutazione dei parametri ecocardiografici nei bambini con diagnosi di BPD rispetto ai bambini senza diagnosi di questo tipo di problematica. Vengono riportati soltanto i valori statisticamente significativi dove  $p \leq 0,05$ .

<i>Tabella VII</i>			
	Diagnosi di BPD	No diagnosi di BPD	p value
TAPSE (mm)	$17,2 \pm 2,4$	$18 \pm 5,4$	0,02
TAPSE/PAPS ( $\text{mm}/\text{mmHg}$ )	$0,67 \pm 0,14$	$0,78 \pm 0,3$	0,01

### **4.3 Confronto fra parametri calcolati automaticamente con analisi 4D rispetto a quelli valutati in maniera manuale e semi-automatica**

I parametri che possono essere acquisiti in maniera automatica grazie al software 4D sono rappresentati da: TAPSE (*Tricuspid annular plane systolic excursion*), FAC (*Fractional Area Change*), RVFWLS (*Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain*). Andando confrontare i risultati ottenuti riportati in maniera automatica dall'ecografo con quelli calcolati in maniera manuale (FAC e TAPSE) e semi-automatica (RVFWLS), nella totalità dei bambini analizzati si riscontra che nella valutazione della FAC non vi è una differenza statistica significativa per le due metodiche (FAC al 2D  $47,7 \% \pm 6,6$  vs. FAC auto  $49,8 \% \pm 7,8$ ;  $p=0,140$ ).

Al contrario invece le misure automatiche di TAPSE e *strain* longitudinale della parete libera del ventricolo destro apparivano generalmente sottostimate con la metodica automatica rispetto a quella calcolata con le metodiche manuali e semi-automatiche: media TAPSE auto 16,2 mm vs. media TAPSE manuale 18,3; media RVFWLS auto -30,6% vs. media RVFWLS semiautomatico -33,3%.

## Capitolo 5: Discussione

### 5.1 Confronto dati ecocardiografici ottenuti con dati di letteratura nelle diverse casistiche

Dallo studio oggetto di questa tesi di Laurea, emerge come i bambini con storia di prematurità, confrontati con bambini nati a termine di pari età corretta, presentino in età prescolare delle alterazioni a livello cardiaco che vanno ad interessare sia l'aspetto morfologico che quello funzionale.

Diversi studi in letteratura hanno sottolineato come la storia di prematurità comporti l'insorgenza di alterazioni morfo-funzionali a livello cardiaco e in particolare a carico del ventricolo sinistro. A questo livello, difatti, si riscontra spesso una geometria alterata caratterizzata dalla cosiddetta "cardiopatia del prematuro": ovvero una massa indicizzata del ventricolo sinistro generalmente superiore<sup>31-34,37,50</sup> ed un volume telediastolico indicizzato inferiore<sup>37,50</sup>. Le alterazioni descritte risultano inoltre già presenti dall'età neonatale<sup>32</sup> e da alcuni studi risulta come queste particolarità permangano anche in età scolare e adulta<sup>35,37</sup>.

Considerando nello studio la fascia d'età prescolare, si è studiata una popolazione solitamente poco considerata e poco presente in letteratura rendendo di conseguenza problematici eventuali confronti. In *Tabella VIII* sono riportati i principali risultati confrontati con quello dello studio condotto. Confrontando lo studio effettuato con quelli in letteratura, le dimensioni delle camere ventricolari risultano coerentemente di ridotte: diametro ventricolare telediastolico sia destro che sinistro, asse ventricolare sinistro ridotto in asse maggiore e minore in proiezione 4AC, volume calcolato con metodo Simpson e *stroke volume*. Viene, inoltre, confermata la riduzione del calibro dell'efflusso della valvola aortica, mentre invece la riduzione di quello polmonare non ha confronto non essendo stato valutato negli altri studi. Il diametro e il volume dell'atrio sinistro invece si confermano sovrapponibili come risultati rispetto ai gruppi di controllo.

L'analisi effettuata ha apportato ulteriori dati a favore dei dati già presenti grazie all'analisi ventricolare tramite metodica 3D, la quale ha confermato la

tendenza del cuore dei bambini nati prematuri ad un ridotto accrescimento delle camere ventricolari. In disaccordo con questi dati si presenta solamente uno studio condotto su una coorte di bambini di 1 anno dal gruppo Erickson<sup>51</sup> che ha dimostrato invece un aumento delle dimensioni ventricolari destre.

Valutando la funzionalità ventricolare destra, lo studio non ha evidenziato differenze significative fra il gruppo dei casi e quello dei controlli. Nonostante ciò risulta comunque da segnalare una tendenza alla riduzione del TAPSE e della frazione di eiezione del ventricolo destro rilevata con metodica 3D. Per chiarire questa problematica un aumento della numerosità campionaria potrebbe certamente portare a risultati più chiari e soddisfacenti. Tale riduzione del TAPSE viene comunque anche evidenziata in altri lavori (gruppo Erickson<sup>51</sup> e Kang<sup>52</sup>) assieme anche alla riduzione dello *strain* longitudinale del ventricolo destro e del FAC. Inoltre entrambi gli studi citati hanno evidenziato un aumento delle resistenze polmonari (PAAT e PAAT/ET aumentati) suggerendo quindi un aumento della pressione sistolica del ventricolo destro. Questi valori nello studio condotto sono risultati invece nella norma come nel caso dello studio condotto dal gruppo Korhonen<sup>53</sup>: la normalità di questi parametri allora potrebbe trovare ragione nell'allontanamento dal periodo neonatale e l'assenza di casi di ipertensione polmonare nella coorte di bambini prematuri scelti.

Per quello che concerne la funzionalità ventricolare sinistra, quest'ultima viene indagata in alcuni studi dove la popolazione si trova in età scolare. I risultati ottenuti se confrontati con quelli dello studio oggetto di tesi, sostengono in parte quanto evidenziato. Secondo lo studio Mohlkert<sup>35</sup> si evidenzia difatti una peggior funzione sistolica, risultante da una riduzione della frazione di accorciamento e della funzione longitudinale sinistra (MAPSE e  $\text{lat } s'$ ), tuttavia non rilevando una riduzione concorde del *global longitudinal strain* medio (GLS medio). A livello diastolico si segnala un aumento del rapporto  $E/e'$  laterale, suggerendo una peggior prestazione in diastole.

Dai dati ottenuti dello studio condotto si è ottenuta una riduzione del  $e'$  laterale senza però raggiungere la significatività statistica. Infine un'ulteriore innovazione potrebbe essere rappresentata dalla valutazione dello *strain* atriale

che, risultato ridotto nello studio che si è condotto, potrebbe essere indicativo di una peggior funzione diastolica in questo gruppo di bambini.

Tabella VIII. Confronto dei parametri ecocardiografici dei bambini nati a termine rispetto a quelli nati a termine e comparazione dei principali risultati con i principali studi già presenti in letteratura. Sono inoltre riportati: numerosità campionaria dello studio, età dei pazienti valutati e criteri di inclusione (prematùrità/peso alla nascita). *ELBW: Extremely Low Birth Weight; Vdx: Ventricolo detsro; Vsx: Ventricolo sinsitro;*

<b>Tabella VIII</b>						
<b>Prematuri vs. termine</b>						
	<b>Erickson</b> 80 pz 1 aa <29SG	<b>Kang</b> 24 pz 2 aa <33SG	<b>Mohlkert</b> 176 pz 6 aa <26SG	<b>Korhonen</b> 34 pz 7,5 aa P<1500g	<b>Kwinta</b> 81 pz 7 aa ELBW	<b>Studio tesi</b> 38 pz 2-4 aa <30SG
<u>Vdx</u> - MMODE - Area - Volume 3D	Area e diametri ↑				RVEDD ↓	RVEDA RVEDV 3D Annulus polmonare ↓
<u>Funzione Vdx</u> -TAPSE, FAC -strain -EF 3D	TAPSE, FAC, FWLS ↓	FAC ≡ strain ↓				TAPSE, FAC, strain, EF 3D ≡
<u>Postcarico Vdx</u> -PAAT; PAAT/ET -RVSP	PAAT; PAAT/ET ↓	RSVP ↑ PAAT, mPAP ≡		PAAT; PAAT/ET ≡		PAAT; PAAT/ET, RVSP ≡
<u>Vsx</u> -MMODE -Simpson -3D			Diametro maggiore, mid cavity, annulus aortico, massa, stroke volume ↓		PWs, LVEDD, Annulus aortico, Simpson, stroke volume ↓	PWs, LVEDD, mid cavity, annulus Ao volumi 3D stroke volume ↓
<u>Funzione Vsx</u> -GLS, FS, EF -MAPSE, s' -diastole			MAPSE, SF, lats' ↓ GLS ≡ E/e' lat ↑		Diastole ≡	GLS, EF, FS ↓ Strain atrio sx ↓
<u>Atrio sx</u>			Dimensioni ≡		Diametro ↓	Dimensioni ≡

Passando ora all'analisi della popolazione di prematuri con storia di IUGR, si è notato analizzando i risultati come questi tendano a presentare un ventricolo sinistro più globoso (ridotta lunghezza della camera ventricolare con *sphericity index* vicino a 1) rispetto ai prematuri senza restrizione di crescita intrauterina. Anche in questo caso il reperto emerso risulta essere confermato anche da lavori presenti in letteratura. Lo studio condotto dal gruppo di Crispi<sup>54</sup> è andato a valutare

bambini con storia di IUGR ad un'età media di 4,5 anni confrontandoli con bambini in cui questa situazione era assente. I risultati hanno evidenziato come nello studio condotto per questa tesi che il ventricolo sinistro si presentava più corto nel gruppo dei casi con indice di sfericità inferiore. Inoltre risulta anche utile sottolineare come da questo lavoro emerga che i bambini con IUGR presentavano una riduzione del MAPSE, TAPSE ed  $e'$  (laterale, settale e tricuspidalico). La riduzione di questi valori potrebbe essere correlata alla minor dimensione delle camere ventricolari e alla riduzione di funzionalità longitudinale biventricolare portando quindi ad un minor margine di avvicinamento all'apice. Anche la funzione diastolica risulta essere compromessa nel gruppo dei casi, in particolare quelli presentati storia di IUGR grave, con un aumento del rapporto  $E/e'$  settale e laterale. Questa conclusione però potrebbe derivare da fattore confondente dello studio ovvero che i bambini considerati erano molto più prematuri rispetto ai controlli e anche rispetto ai bambini con anamnesi positiva per IUGR lieve. Nel caso dello studio presentato nel corso di questa stesura di tesi il rapporto  $E/e'$  è risultato tendenzialmente aumentato nei bambini con storia di IUGR ma nonostante ciò senza significatività statistica.

Analizzando invece l'esposizione alla pervietà del dotto arterioso di Botallo, come si evince dai risultati non si hanno avute grosse differenze fra i due gruppi confrontati. Questo potrebbe essere attribuito a diversi fattori che possono aver appianato le differenze statisticamente significative fra i due gruppi di bambini. Fra queste si annoverano la distanza temporale dell'evento e di conseguenze la possibile normalizzazione avvenuta nel corso della degenza; la relativamente breve durata dell'esposizione a questa condizione emodinamicamente significativa; da non sottovalutare anche il ridotto numero di soggetti che ne sono stati affetti nel campione a cui si rifà lo studio. Da sottolineare inoltre come valutando i dati ottenuti dal punto di vista morfologico e funzionale si possa escludere che la presenza di pervietà del dotto di Botallo possa incidere su modificazioni che portino allo sviluppo di alterazioni cardiache collegabili al quadro di "cardiopatía della prematurità".

I bambini sottoposti a terapia con farmaci inotropi presentano sicuramente un quadro ed un decorso clinico più complesso. L'utilizzo di terapia inotropica difatti

molto spesso segue condizioni quali necessità di legatura del PDA o situazioni post-operatorie spesso complicate. Si tratta inoltre di bambini che necessitano per queste problematiche di una prolungata ventilazione con conseguenti tassi più elevanti di diagnosi di BDP ed emorragia intraventricolare severa. Proprio per queste considerazioni il *follow-up* di questi pazienti è generalmente più duraturo nel tempo rendendo quindi ragione del perché nello studio abbiano presentato un'età corretta più elevata rispetto ai controlli.

Come ultimo punto interessante ai fini dello studio, si riporta il confronto dei parametri ecocardiografici dei bambini prematuri con diagnosi di BDP rispetto a quelli senza BPD. Il confronto dei risultati ottenuti rispetto ai casi ritrovati in letteratura è presentato in *Tabella IX*.

Tabella IX. Analisi dei parametri ecocardiografici dei pazienti nati prematuri con diagnosi di BDP rispetto ai pazienti prematuri senza BDP. Raffronto dei risultati ottenuti con quelli dei principali lavori al riguardo riscontrati in letteratura. Sono riportati: numerosità campionaria, età dei pazienti, criterio di inclusione (prematùrità/peso alla nascita).

<i>Tabella IX</i>							
<b>Prematuri con BDP vs. senza BDP</b>							
	<b>Erickson</b> 80 pz 1 aa <29SG	<b>Levy</b> 239 pz 1aa <29SG BDP e/o PH	<b>Kang</b> 24 pz 2aa <33SG	<b>Koroglu</b> 41 pz 2-4 aa	<b>Joshi</b> 60 pz 8-12 aa <32 SG	<b>Korhonen</b> 34 pz 7-8 aa PN<1500g	<b>Studio tesi</b> 38 pz 2-4 aa <30 SG
<u>Funzione Vsx</u> - GLS - FE; SF		GLS  =				SF  =	  =
<u>Funzione Vdx</u> - TAPSE - FAC - strain	TAPSE, FAC, FWLS ↓	Strain VD e settale ↓	Strain VD ↓				TAPSE  ↓
<u>Postcarico Vdx</u> -PAAT; PAAT/ET	PAAT; PAAT/ET ↓			PAAT; PAAT/ET ↓	PAAT; PAAT/ET =	PAAT; PAAT/ET =	PAAT; PAAT/ET =
<u>Dimensioni Vdx</u> - area - volume 3D	Area e diametri ↑						  =
<u>Dimensioni Vsx</u> -volumi -MMODE						IVSd e LVESD ↓	  =



Per quanto concerne la valutazione delle sezioni sinistre, lo studio condotto dal gruppo di Korhonen<sup>53</sup> è stato l'unico in grado di dimostrare variazioni morfologiche con una riduzione del setto interventricolare durante la diastole e una riduzione dell'ampiezza della camera ventricolare sinistra in sistole. La funzionalità cardiaca sistolica sinistra invece non ha evidenziato variazioni sia nel primo anno di vita<sup>55</sup> che nel età scolare<sup>53</sup>.

A livello delle sezioni destre invece i diversi studi presi in esame<sup>51,52,55</sup> riportano in maniera coerente una diminuzione della funzionalità ventricolare rappresentata da una riduzione dei valori di TAPSE, FAC e *strain*. Nello studio condotto sulla coorte analizzata soltanto il valore di TAPSE si è dimostrato diminuito in maniera significativa. Dal lavoro del gruppo Erickson inoltre si è evidenziato ad 1 anno di vita un aumento dei volumi e dei diametri ventricolari.

Nella valutazione delle resistenze polmonari i dati riportati dai vari studi sembrano dividersi in due sezioni differenti: da una parte alcuni lavori<sup>51,56</sup> sembrano suggerire un aumento delle resistenze polmonari testimoniato da un aumento del PAAT e del rapporto PAAT/ET, dall'altra parte invece gli altri studi<sup>53,57</sup>, compreso quello condotto per la stesura di questa tesi, non hanno riscontrato variazioni a livello di questi parametri. Per ovviare a questa problematica è stato introdotto un ulteriore parametro nel caso del nostro studio ovvero il rapporto TAPSE/PAPS, recentemente individuato come parametro indicatore prognostico nell'ambito dell'ipertensione polmonare<sup>58</sup>, che è risultato diminuito nella coorte di bambini con BDP.

## 5.2 Punti di forza e limiti dello studio

I punti di forza dello studio sono sicuramente rappresentati dalla valutazione di una classe di pazienti come anticipatamente detto ancora molto poco studiata e rappresentata nei dati di letteratura per cui non sono ancora presenti evidenze scientifiche ben definite. Inoltre occorre sottolineare come la scelta dei gruppi sia stata molto accurata con un rapporto ben preciso di 2:1 fra i casi e i controlli, cercando di mantenere anche la stessa proporzione all'interno delle due coorti fra maschi e femmine (68% e 32% rispettivamente). I pazienti inoltre sono stati sottoposti ad un'estensiva valutazione ecocardiografica che oltre

ai parametri tradizionalmente valutati, si è concentrata anche su parametri ancora poco considerati nell'ambito della ricerca quali la valutazione 4D delle camere ventricolari destra e sinistra, lo *strain* atriale e l'utilizzo del rapporto TAPSE/PAPS per la valutazione dell'ipertensione polmonare.

Occorre tuttavia riconoscere anche dei limiti. Primo fra tutti la numerosità campionaria che risulta estremamente ridotta, di conseguenza si ritiene che la casistica meriti di essere ampliata nei prossimi anni così da poter valutare al meglio la variazione di determinati parametri dei casi rispetto ai controlli apparendo in maniera ancora più significativa. In alcuni casi inoltre occorre riportare che la *compliance* dei pazienti non è stata ottimale trattandosi pur sempre di bambini in età prescolare. Un ulteriore limite, presente soprattutto nel braccio dei casi, è quello di dover rilevare i dati per la volumetria 4D, lo *strain* e l'analisi *speckle-tracking* in pazienti che a causa della broncodisplasia polmonare o di altre comorbilità presentano una finestra acustica di difficile indagine con l'ecografo.

Tra le prospettive future di questo studio si ritiene che sia meritevole di attenzione un'ulteriore elaborazione dei dati disponibili in *post-processing* al fine di valutare altri parametri come lo *strain* radiale, circonferenziale e il *myocardial work*, oltre chiaramente a cercare di ampliare come anticipato la coorte sia dei casi che dei controlli al fine di ottenere risultati maggiormente significativi dal punto di vista statistico.



## Capitolo 6: Conclusioni

La valutazione ecocardiografica dei soggetti prematuri campionati nel corso dello studio ha permesso di rilevare la presenza di alterazioni nella maggior parte dei parametri considerati con peculiarità morfologiche che posso rientrare, come già ampiamente evidenziato, nel quadro di cardiopatia della prematurità associate inoltre ad alterazioni subcliniche della funzione sisto-diastolica. In particolare i bambini prematuri presentano una camera ventricolare di massa aumentata e di dimensioni volumetriche ridotte, caratterizzata inoltre da una diminuzione della funzionalità sistolica globale ridotta rispetto al gruppo dei controlli e ai parametri di normalità riportati in letteratura. In maniera analoga anche la camera ventricolare destra risulta avere una funzionalità sistolica globale e longitudinale diminuita nonostante la valutazione tramite metodica 4D rimanga conservata. Per riassumere dunque i bambini prematuri in studio presentano solitamente una riduzione della volumetria biventricolare e degli anelli valvolari sia aortico che polmonare, accompagnate da misure della funzionalità sistolica e diastolica che, pur rimanendo nei limiti di norma, hanno dimostrato globalmente una riduzione della *performance*.

La prematurità di conseguenze è in grado di agire come fattore che condiziona la morfologia e la meccanica cardiaca anche a distanza di anni dalla nascita, per questa ragione sarebbe indicato un *follow up* a lungo termine nei bambini nati prematuri al fine di valutare l'eventuale miglioramento della condizione cardiologica ma anche l'evoluzione dei risultati riportati in questo studio.



## Bibliografia

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371(9606):75-84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4
2. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(11):1356-1365. doi:10.1111/1471-0528.12281
3. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):74-79. doi:10.1016/j.siny.2015.12.007
4. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(6):814-818. doi:10.1016/j.tjog.2018.10.008
5. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399-403. doi:10.1016/j.puhe.2014.03.010
6. Cao G, Liu J, Liu M. Global, Regional, and National Incidence and Mortality of Neonatal Preterm Birth, 1990-2019. *JAMA Pediatr*. 2022;176(8):787. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.1622
7. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337-1351. doi:10.1213/ANE.0000000000000705
8. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online March 21, 2017. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3
9. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):78. doi:10.1038/s41572-019-0127-7
10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039. doi:10.1001/jama.2015.10244
11. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ*. Published online October 20, 2021:n1974. doi:10.1136/bmj.n1974
12. Sahni M, Bhandari V. Recent advances in understanding and management of bronchopulmonary dysplasia. *F1000Research*. 2020;9:703. doi:10.12688/f1000research.25338.1

13. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med.* 2018;16(1):36. doi:10.1186/s12967-018-1417-7
14. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung.* 2018;196(2):129-138. doi:10.1007/s00408-018-0084-z
15. Davidson L, Berkelhamer S. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med.* 2017;6(1):4. doi:10.3390/jcm6010004
16. Levy PT, Dioneda B, Holland MR, et al. Right Ventricular Function in Preterm and Term Neonates: Reference Values for Right Ventricle Areas and Fractional Area of Change. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(5):559-569. doi:10.1016/j.echo.2015.01.024
17. Trittmann JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 2013;172(9):1173-1180. doi:10.1007/s00431-013-2016-5
18. Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):219-226. doi:10.2174/1573396314666180813121652
19. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62-67. doi:10.1007/BF00399095
20. Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Davey Smith G, Leon DA. Birth Weight Is Inversely Associated With Incident Coronary Heart Disease and Stroke Among Individuals Born in the 1950s: Findings From the Aberdeen Children of the 1950s Prospective Cohort Study. *Circulation.* 2005;112(10):1414-1418. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528356
21. Pashkow FJ. Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention? *Int J Inflamm.* 2011;2011:1-9. doi:10.4061/2011/514623
22. Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, Lu J, Mehta JL. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis Implications in Antioxidant Therapy. *Am J Med Sci.* 2011;342(2):135-142. doi:10.1097/MAJ.0b013e318224a147
23. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2045-2051. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179705
24. Oren A. Birth weight and carotid intima-media thickness: new perspectives from the atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol.* 2004;14(1):8-16. doi:10.1016/S1047-2797(03)00068-1

25. Dembinski J, Behrendt D, Martini R, Heep A, Bartmann P. Modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine production in very preterm infants. *Cytokine*. 2003;21(4):200-206. doi:10.1016/S1043-4666(02)00498-2
26. Belderbos ME, Van Bleek GM, Levy O, et al. Skewed pattern of Toll-like receptor 4-mediated cytokine production in human neonatal blood: Low LPS-induced IL-12p70 and high IL-10 persist throughout the first month of life. *Clin Immunol*. 2009;133(2):228-237. doi:10.1016/j.clim.2009.07.003
27. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, et al. The Fetal Inflammatory Response Syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(3):652-683. doi:10.1097/GRF.0b013e31811ebef6
28. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. *Int J Inflamm*. 2014;2014:1-13. doi:10.1155/2014/689360
29. Himeno H, Crawford DC, Hosoi M, Chobanian AV, Brecher P. Angiotensin II alters aortic fibronectin independently of hypertension. *Hypertension*. 1994;23(6\_pt\_2):823-826. doi:10.1161/01.HYP.23.6.823
30. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*. 2010;86(1):13-15. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
31. Lewandowski AJ. The preterm heart: a unique cardiomyopathy? *Pediatr Res*. 2019;85(6):738-739. doi:10.1038/s41390-019-0301-3
32. Le N, Phad N, De Waal K. Cardiac remodeling during the neonatal intensive care period; a window of opportunity for early prevention of heart failure? *Early Hum Dev*. 2020;151:105168. doi:10.1016/j.earlhumdev.2020.105168
33. Cox DJ, Bai W, Price AN, Edwards AD, Rueckert D, Groves AM. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr Res*. 2019;85(6):807-815. doi:10.1038/s41390-018-0171-0
34. Schubert U, Müller M, Abdul-Khaliq H, Norman M. Preterm Birth Is Associated with Altered Myocardial Function in Infancy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(7):670-678. doi:10.1016/j.echo.2016.03.011
35. Mohlkert L, Hallberg J, Broberg O, et al. The Preterm Heart in Childhood: Left Ventricular Structure, Geometry, and Function Assessed by Echocardiography in 6-Year-Old Survivors of Periviable Births. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2):e007742. doi:10.1161/JAHA.117.007742
36. Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy AK. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(21):2634-2642. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.572



37. Telles F, McNamara N, Nanayakkara S, et al. Changes in the Preterm Heart From Birth to Young Adulthood: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20200146. doi:10.1542/peds.2020-0146
38. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020-1030. doi:10.1542/peds.2009-3506
39. Sung SI, Chang YS, Kim J, Choi JH, Ahn SY, Park WS. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestation. Simeoni U, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(2):e0212256. doi:10.1371/journal.pone.0212256
40. Kajino H, Goldberg S, Roman C, et al. Vasa Vasorum Hypoperfusion Is Responsible for Medial Hypoxia and Anatomic Remodeling in the Newborn Lamb Ductus Arteriosus. *Pediatr Res*. 2002;51(2):228-235. doi:10.1203/00006450-200202000-00017
41. Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol*. 2018;42(4):235-242. doi:10.1053/j.semperi.2018.05.006
42. Lemmers PMA, Toet MC, Van Bel F. Impact of Patent Ductus Arteriosus and Subsequent Therapy With Indomethacin on Cerebral Oxygenation in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2008;121(1):142-147. doi:10.1542/peds.2007-0925
43. Lancellotti P, Zamorano JL, Habib G, Badano LP, European Association of Cardiovascular Imaging, eds. *The EACVI Textbook of Echocardiography*. 2. Edition. Oxford University Press; 2017.
44. Siassi B, Noori S, Wong PC, Acherman RJ, eds. *Practical Neonatal Echocardiography*. McGraw-Hill; 2019.
45. Badano LP, Muraru D, Parati G, Haugaa K, Voigt JU. How to do right ventricular strain. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2020;21(8):825-827. doi:10.1093/ehjci/jeaa126
46. Jone PN, Le L, Pan Z, et al. Three-Dimensional Echocardiography Right Ventricular Volumes and Ejection Fraction Reference Values in Children: A North American Multicentre Study. *Can J Cardiol*. 2022;38(9):1426-1433. doi:10.1016/j.cjca.2022.04.026
47. Medvedofsky D, Addetia K, Patel AR, et al. Novel Approach to Three-Dimensional Echocardiographic Quantification of Right Ventricular Volumes and Function from Focused Views. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1222-1231. doi:10.1016/j.echo.2015.06.013
48. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):709-714. doi:10.1016/j.echo.2009.03.003

49. Abraham S, Weismann CG. Left Ventricular End-Systolic Eccentricity Index for Assessment of Pulmonary Hypertension in Infants. *Echocardiography*. 2016;33(6):910-915. doi:10.1111/echo.13171
50. Aye CYL, Lewandowski AJ, Lamata P, et al. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm. *Pediatr Res*. 2017;82(1):36-46. doi:10.1038/pr.2017.96
51. Erickson CT, Patel MD, Choudhry S, et al. Persistence of right ventricular dysfunction and altered morphometry in asymptomatic preterm Infants through one year of age: Cardiac phenotype of prematurity. *Cardiol Young*. 2019;29(7):945-953. doi:10.1017/S1047951119001161
52. Kang SJ, Kim M, Hwang SJ, Kim HJ. Progression of Right Ventricular Systolic Dysfunction Detected by Myocardial Deformation Imaging in Asymptomatic Preterm Children. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2017;25(3):98. doi:10.4250/jcu.2017.25.3.98
53. Korhonen P, Hyödynmaa E, Lautamatti V, Iivainen T, Tammela O. Cardiovascular findings in very low birthweight schoolchildren with and without bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev*. 2005;81(6):497-505. doi:10.1016/j.earlhumdev.2004.10.020
54. Crispi F, Bijmans B, Figueras F, et al. Fetal Growth Restriction Results in Remodeled and Less Efficient Hearts in Children. *Circulation*. 2010;121(22):2427-2436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937995
55. Levy PT, EL-Khuffash A, Patel MD, et al. Maturational Patterns of Systolic Ventricular Deformation Mechanics by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Preterm Infants over the First Year of Age. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(7):685-698.e1. doi:10.1016/j.echo.2017.03.003
56. Koroglu OA, Yalaz M, Levent E, Akisu M, Kültürsay N. Cardiovascular Consequences of Bronchopulmonary Dysplasia in Prematurely Born Preschool Children. *Neonatology*. 2013;104(4):283-289. doi:10.1159/000354542
57. Joshi S, Wilson DG, Kotecha S, Pickerd N, Fraser AG, Kotecha S. Cardiovascular function in children who had chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(5):F373-F379. doi:10.1136/archdischild-2013-305185
58. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):e009047. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009047