

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DOTTORATO DI RICERCA IN
MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE
CURRICULUM IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI E
GERONTOLOGICHE

XXXI Ciclo
(Anni 2015-2018)

Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot

TESI DI DOTTORATO

STUDIO DEL VENTRICOLO DESTRO CON
ECOCARDIOGRAFIA SPECKLE-TRACKING IN
PAZIENTI CON IPERTENSIONE ARTERIOSA
POLMONARE ASSOCIATA A SCLERODERMIA

TUTOR/RELATORE

Chiar.mo

Prof. Domenico Bonaduce

CANDIDATA

Matr. DR992366

Dott.ssa Valentina Mercurio

Indice

	pagina
<i>Introduzione</i>	1
<i>Scopo dello Studio</i>	7
<i>Materiali e Metodi</i>	9
<i>Risultati</i>	19
<i>Discussione</i>	26
<i>Limiti dello Studio</i>	31
<i>Conclusioni</i>	32
<i>Tabelle e Figure</i>	34
<i>Bibliografia</i>	46

Introduzione

L'ipertensione polmonare è una condizione clinica caratterizzata dal punto di vista emodinamico da valori di pressione arteriosa polmonare media a riposo superiori o uguali a 25 mmHg, determinati tramite cateterismo cardiaco destro.¹ Secondo le ultime linee guida dell'European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS), l'ipertensione polmonare è classificata in base all'eziologia in cinque diversi gruppi.^{1, 2}

L'Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) rappresenta il gruppo 1 di tale classificazione e comprende le forme idiopatica, ereditaria, associata a farmaci, a malattie del connettivo, ad infezione da HIV e l'ipertensione portopolmonare.² L'IAP è una patologia rara che colpisce primitivamente i vasi polmonari, con un progressivo rimodellamento della componente arteriolare che porta ad un aumento delle resistenze vascolari polmonari e al conseguente incremento cronico del post-carico ventricolare destro.¹ Sebbene in una fase iniziale il ventricolo destro sia almeno in parte in grado di rispondere a tale sovraccarico pressorio attraverso lo sviluppo di ipertrofia, un considerevole numero di pazienti sviluppa insufficienza ventricolare destra con conseguente ridotta

sopravvivenza.² La mortalità dei pazienti affetti da IAP resta ancora elevata nonostante le recenti innovazioni terapeutiche³ ed è strettamente correlata allo stato funzionale del ventricolo destro.² Indipendentemente dalla specifica eziologia dell'IAP, infatti, l'adattamento del ventricolo destro all'aumento della pressione polmonare è il principale determinante prognostico nella storia naturale di questa patologia.⁴ È ben noto che quando sono presenti sintomi o segni d'insufficienza ventricolare destra la prognosi è ancora più severa.⁵ È stato infatti dimostrato che pazienti affetti da IAP con valori di TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*), una misura ecocardiografica di funzione ventricolare destra, inferiori a 1,8 cm hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con TAPSE maggiore o uguale a 1,8 cm.⁶ Per quanto riguarda le diverse forme di IAP presenti nel gruppo 1, deve essere considerato quale fattore prognostico negativo la presenza di IAP associata a malattie del tessuto connettivo, ed in particolare a sclerodermia (sclerosi sistemica, ScS)⁷ che presenta una sopravvivenza mediana di soli 4 anni⁸ e un tasso di mortalità due volte maggiore rispetto alla IAP idiopatica.⁹ La ScS è una patologia del tessuto connettivo caratterizzata da disturbi vasomotori, alterazioni del sistema immunitario e fibrosi tissutale, con interessamento di diversi organi e apparati, quali cute, cuore e vasi sanguigni, polmoni, reni e apparato

gastrointestinale.¹⁰ Lo sviluppo di IAP si verifica in circa il 12-15% dei pazienti con ScS,¹¹ e configura una delle complicanze più gravi e delle principali cause di morte della malattia.¹²

Alcuni studi recenti hanno svelato la presenza di disfunzione ventricolare destra in pazienti con IAP associata a ScS (IAP-ScS), ipotizzando che essa possa essere direttamente responsabile della prognosi peggiore che caratterizza questi pazienti rispetto a quelli con IAP idiopatica.^{13, 14} In particolare, è stato dimostrato attraverso valutazioni di tipo invasivo durante cateterismo cardiaco (studio della contrattilità ventricolare destra e dell'accoppiamento ventricolo destro/arteria polmonare mediante curve pressione-volume in diverse condizioni di precarico) che, a parità di postcarico polmonare (i.e. a parità di resistenze vascolari polmonari e di elastanza arteriosa polmonare), i pazienti affetti da IAP-ScS hanno una ridotta contrattilità intrinseca del ventricolo destro (valutata come elastanza ventricolare destra) e un peggiore accoppiamento ventricolo-arterioso (valutato come rapporto tra elastanza ventricolare ed elastanza arteriosa) in confronto a pazienti con IAP idiopatica.¹⁴ Tuttavia, lo studio emodinamico delle curve pressione/volume richiede un'elevata expertise e costi significativi, fattori che, in aggiunta al carattere invasivo, rendono poco attuabile questa tipologia di valutazioni nella pratica clinica quotidiana. È interessante notare che non vi sono dimostrazioni di

differenze di funzione sistolica del ventricolo destro con metodiche non invasive di imaging tra questi due gruppi di pazienti. Sebbene l'ecocardiografia transtoracica standard sia un utile strumento di screening per l'ipertensione polmonare, la disfunzione del ventricolo destro potrebbe spesso essere non identificata o sottostimata, a causa della complessa configurazione geometrica della camera ventricolare destra e al cattivo allineamento del fascio ultrasonoro Doppler per la determinazione della pressione arteriosa polmonare sistolica stimata dal rigurgito tricuspidalico.¹⁵ L'ecocardiografia con metodica speckle-tracking (STE, Speckle Tracking Echocardiography), una nuova tecnica di imaging utilizzata in associazione con l'ecocardiografia bidimensionale convenzionale, consente lo studio offline di parametri di deformazione miocardica per la valutazione della contrattilità miocardica regionale e globale. Tale metodica si avvale dell'utilizzo di un algoritmo matematico che non è limitato dall'angolazione del fascio Doppler e che, pertanto, consente di superare molti dei limiti tecnici associati all'ecocardiografia standard.^{16, 17} In particolare, il potenziale ruolo della STE nella caratterizzazione della funzione ventricolare destra è suggerito dai risultati ottenuti in pazienti con ScS senza ipertensione polmonare in cui tale metodica ha identificato uno specifico pattern di alterazione nella

contrattilità regionale e globale del ventricolo destro non evidenziabile all'ecocardiografia standard.¹⁸

A tal proposito, recenti sviluppi nel trattamento dell'IAP con vasodilatatori polmonari hanno apportato interessanti novità riguardo l'approccio terapeutico nei pazienti con nuova diagnosi di IAP. In particolare, nello studio AMBITION (**AMBr**Isentan and **Tad**alafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertens**ION**) è stato dimostrato che la terapia di combinazione in prima linea con un inibitore selettivo delle fosfodiesterasi di tipo 5 (tadalafil) e un antagonista del recettore A per l'endotelina (ambrisentan) determina una significativa riduzione nello sviluppo di un endpoint composito di morte, ospedalizzazione, progressione di malattia e insoddisfacente risposta clinica rispetto al trattamento in monoterapia con ciascuno dei due farmaci in studio.¹⁹

In questo contesto, va sottolineato che i pazienti con IAP-ScS hanno sempre mostrato una modesta risposta alla terapia farmacologica rispetto ai pazienti con IAP idiopatica.²⁰⁻²² Tuttavia, come emerge da una subanalisi post hoc sui pazienti affetti da IAP associata a malattie del connettivo, la terapia di combinazione iniziale potrebbe rappresentare una strategia efficace nel ridurre la progressione della malattia anche in questa tipologia di pazienti.²³ A favore di tale ipotesi, recentemente è stato pubblicato uno studio in cui sono stati dimostrati gli effetti benefici

della terapia iniziale di combinazione con ambrisentan e tadalafil sull'assetto emodinamico e sullo stato funzionale di pazienti con ScS e nuova diagnosi di IAP.²⁴ Considerando che la sopravvivenza è soprattutto dipendente dalla funzione ventricolare destra,²⁵ la valutazione delle variazioni dei parametri non invasivi di funzione ventricolare destra con la terapia specifica potrebbe aggiungere rilevanti informazioni sull'impatto prognostico del trattamento in pazienti affetti da IAP-ScS.

Scopo dello Studio

Considerando che la sopravvivenza di pazienti con IAP è principalmente dipendente dalla funzione ventricolare destra, che i pazienti con IAP-ScS, forma notoriamente associata ad una prognosi peggiore, presentano una disfunzione ventricolare destra intrinseca indipendente dall'entità del sovraccarico pressorio a cui il ventricolo destro è esposto, che la metodica STE potrebbe avere un ruolo nella caratterizzazione della funzione ventricolare destra, che specifiche strategie terapeutiche con vasodilatatori polmonari potrebbero avere effetti benefici sulla funzione ventricolare destra, lo scopo del seguente studio si articola in due punti:

- esplorare possibili differenze in parametri ecocardiografici standard e derivati dall'analisi con STE della funzione sistolica del ventricolo destro tra pazienti affetti da IAP associata a ScS e IAP idiopatica e valutarne il possibile impatto prognostico
- valutare i possibili effetti benefici della terapia iniziale di combinazione con due vasodilatatori polmonari su morfologia e funzione del ventricolo destro valutati attraverso parametri ecocardiografici standard e derivati dall'analisi STE in pazienti con SSc e nuova diagnosi di IAP.

Parte dei risultati ottenuti sono stati pubblicati su riviste scientifiche internazionali ad alto valore di impatto e presentate a congressi internazionali.^{26, 27}

Materiali e Metodi

Disegno dello studio e popolazioni arruolate

In relazione al primo obiettivo dello studio, sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti prevalenti e incidenti con diagnosi di IAP idiopatica o IAP-ScS che erano stati arruolati prospettivamente tra Settembre 2007 e Novembre 2015 nel Pulmonary Hypertension Program della Johns Hopkins University, e che avevano effettuato a scopo diagnostico o di follow-up l'ecocardiogramma transtoracico entro 5 ore dal cateterismo cardiaco destro. Il protocollo è stato approvato dall'Institutional Review Board della Johns Hopkins University e tutti i pazienti hanno espresso il proprio consenso informato scritto alla partecipazione allo studio.

La diagnosi di IAP era stata effettuata secondo le più recenti linee guida¹ e definita come la presenza di valori di pressione arteriosa polmonare media ≥ 25 mmHg e di resistenze vascolari polmonari > 3 Unità di Woods (UW), con valori di pressione d'incuneamento capillare polmonare ≤ 15 mmHg ottenuti durante cateterismo cardiaco destro. In particolare, per la diagnosi di IAP idiopatica dovevano essere escluse tutte le altre possibili cause differenti di IAP (forme secondarie a patologia del cuore sinistro, a patologia polmonare, ipertensione portale,

sindrome delle apnee ostruttive di grado severo, malattia polmonare cronica tromboembolica). Per il gruppo di pazienti con IAP correlata a ScS, la diagnosi di ScS era posta sulla base dei criteri diagnostici dell'ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism).²⁸ Tra i pazienti con ScS, inoltre, sono stati esclusi tutti quelli con significativa malattia polmonare ostruttiva o interstiziopatia [definite rispettivamente come la presenza di un rapporto tra volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS) e capacità vitale forzata (CVF) < 70% e un VEMS < 60% del predetto, oppure dalla presenza di marcate alterazioni alla tac torace ad alta risoluzione e valori di capacità polmonare totale (CPT) < 70%].

Allo scopo di verificare il secondo obiettivo dello studio, sono stati analizzati secondo le metodiche ecocardiografiche descritte di seguito gli ecocardiogrammi effettuati al momento dell'arruolamento e dopo 36 settimane di terapia iniziale di combinazione con ambrisentan e tadalafil dei pazienti affetti da IAP-ScS arruolati nello studio ATPAHSS (**Ambrisentan and Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension associated with Systemic Sclerosis**) (NCT01042158), uno studio multicentrico, open-label, condotto tra Agosto 2011 e Novembre 2014. Il protocollo è stato approvato dagli Institutional Review Boards di ciascuno dei quattro centri coinvolti (Johns Hopkins University, Stanford

University, University of Texas Southwestern Medical Center, e Cleveland Clinic). Tutti i pazienti arruolati hanno espresso il proprio consenso informato scritto alla partecipazione allo studio. Il monitoraggio dello studio è stato condotto dal National Institutes of Health/NHLBI Data and Safety Monitoring Board e seguito dall'Observational Study Monitoring Board della Johns Hopkins University. Tutti i pazienti arruolati nello studio ATPAHSS hanno effettuato le procedure dello studio (inclusi valutazione clinica, dosaggio dell'NTproBNP, test del cammino, cateterismo cardiaco destro, ecocardiogramma) al baseline e dopo 36 settimane di terapia con ambrisentan e tadalafil. Lo schema di titolazione dei due farmaci era simile a quello utilizzato nello studio AMBITION,¹⁹ pertanto i pazienti hanno ricevuto ambrisentan al dosaggio di 5 mg e tadalafil al dosaggio di 20 mg una volta al giorno per le prime 4 settimane, seguito da una fase di aumento del dosaggio (ambrisentan 10 mg e tadalafil 40 mg una volta al giorno). In caso di sviluppo di effetti collaterali in seguito all'aumento del dosaggio, le dosi venivano ridotte a 20 mg di tadalafil e/o 5 mg di ambrisentan, in base al giudizio clinico dello sperimentatore. Ulteriori dettagli relativi allo studio ATPAHSS sono descritti nella pubblicazione principale del 2015 e sui suoi supplementi online.²⁴

Valutazione clinica

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a completa valutazione clinica, con determinazione della classe funzionale World Health Organization (WHO) e raccolta dell'anamnesi patologica remota, prossima e farmacologica, prove di funzionalità respiratoria, e prelievo venoso per il dosaggio di NT-proBNP.

Test del cammino

Il test del cammino è stato eseguito in accordo con le raccomandazioni dell'American Thoracic Society.²⁹ Ciascun paziente ha effettuato un percorso prestabilito fino a quando non ha deciso di fermarsi o all'esaurimento del tempo previsto di 6 minuti. Per ciascun paziente è stata registrata la distanza percorsa in metri durante il test.

Cateterismo cardiaco destro

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco destro entro 5 ore dalla esecuzione dell'esame ecocardiografico. La procedura è stata condotta in accordo con le raccomandazioni delle ultime linee guida.¹ Previo accesso venoso giugulare destro, è stato

introdotto con tecnica di Seldinger un catetere a palloncino di Swan-Ganz a più lumi fino a raggiungere le sezioni cardiache destre per la misurazione delle pressioni in posizione d'incuneamento capillare polmonare, in arteria polmonare, in ventricolo destro e in atrio destro tramite un apposito trasduttore. Tutte le misurazioni sono state effettuate alla fine di una normale espirazione. Sono stati registrati i seguenti parametri emodinamici: pressione atriale destra, pressione arteriosa polmonare sistolica, diastolica e media, pressione di incuneamento capillare, gittata cardiaca, resistenze vascolari polmonari. Le pressioni nelle sezioni destre sono state misurate rispetto ad un livello considerato come zero rappresentato sulla linea mediotoracica dal punto medio della distanza tra la faccia anteriore dello sterno e la superficie del lettino dove è posizionato il paziente supino. La gittata cardiaca è stata misurata con la tecnica della termodiluizione (sono state effettuate tre misurazioni per ciascun paziente). Le resistenze vascolari polmonari sono state calcolate secondo la seguente formula: $[(\text{pressione arteriosa polmonare media} - \text{pressione di incuneamento capillare}) / \text{gittata cardiaca}]$ ed espresse in unità di Woods.

Ecocardiografia standard e analisi speckle-tracking

Gli esami ecocardiografici sono stati effettuati in accordo con le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging (ASE/EACVI),³⁰ utilizzando un ecocardiografo Phillips iE33 dotato di trasduttore settoriale a 1-5 MHz di frequenza opportunamente settato per eseguire un esame completo in M-mode e in bidimensionale, con Doppler continuo e pulsato, colorDoppler e Doppler tissutale (Tissue Doppler Imaging, TDI). Le immagini sono state raccolte sotto monitoraggio elettrocardiografico con il paziente supino in decubito laterale sinistro. Sono state utilizzate le finestre parasternale, apicale e subxifoidea per ottenere le immagini delle camere cardiache.

Per tutti i pazienti inclusi nell'analisi sono state ottenute immagini di qualità adeguata per permettere la misurazione dei parametri standard e per effettuare l'analisi STE della parete libera del ventricolo destro. Gli esami sono stati registrati in formato digitale e analizzati offline da un ecocardiografista esperto, in cieco rispetto alle informazioni demografiche, cliniche e terapeutiche. È stato utilizzato il programma FUJIFILM Medical Systems Synapse Cardiovascular Software (V4.0.8., USA) per la misurazione di parametri ecocardiografici standard. Oltre all'analisi convenzionale della morfologia del cuore sinistro e della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, sono stati misurati

parametri relativi alle dimensioni delle sezioni destre (diametro basale del ventricolo destro, area telediastolica del ventricolo destro, area dell'atrio destro) e alla funzione sistolica del ventricolo destro (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion "TAPSE", Fractional Area Change "FAC", tissue Doppler derived S' velocity).

In aggiunta a questi parametri tradizionali, è stata effettuata un'analisi ecocardiografica con applicazione della metodica STE allo studio della parete libera del ventricolo destro, con un software che applica algoritmi di analisi che permette di analizzare esami ecocardiografici indipendentemente dal tipo di ecocardiografo utilizzato per l'acquisizione delle sequenze ecografiche ("vendor-independent" Epsilon EchoInsight, Milwaukee, WI). In particolare, è stato ottenuto lo strain longitudinale sistolico regionale e globale della parete libera del ventricolo destro utilizzando sequenze cine-loop acquisite ad un frame rate tra 50 e 70 fps dalla finestra apicale 4-camere.

L'ecocardiografia speckle-tracking è una metodica non invasiva di recente introduzione utilizzata in combinazione con l'ecocardiografia convenzionale che permette la valutazione globale e regionale della funzione miocardica ventricolare e atriale.¹⁶ Tramite l'utilizzo di software dedicati basato su precisi algoritmi, la STE consente di valutare

accuratamente e in modo quantitativo la contrattilità miocardica regionale in maniera indipendente dai movimenti di traslazione, dall'angolo d'insonazione del fascio Doppler³¹ e con una minore dipendenza dall'operatore grazie alla tecnica semiautomatica.³² La STE è basata sull'osservazione che l'interazione degli ultrasuoni con il tessuto miocardico genera dei marker acustici, definiti "speckle", che sono un insieme di pixel che possono essere riconosciuti in un'intera regione ed essere seguiti nel loro spostamento durante tutto il ciclo cardiaco. In particolare, un software dedicato riesce a codificare e seguire la deformazione dei segmenti miocardici, quantificando di quanto ciascun segmento "si accorcia" durante la sistole e si "allunga" durante la diastole. I principali parametri derivati da questa analisi sono lo "strain" e lo "strain rate". Lo strain, espresso in percentuale, misura il grado di deformazione di ciascun segmento miocardico durante la fase di contrazione o di rilasciamento. Questa metodica, nata per l'analisi della deformazione miocardica del ventricolo sinistro, ne consente l'analisi della componente radiale, circonferenziale e longitudinale. Per quanto attiene invece l'applicazione della STE allo studio del ventricolo destro, nonostante i limiti relativi all'adattamento del software dedicato allo studio del ventricolo sinistro, il calcolo del relativo strain longitudinale (right ventricular longitudinal systolic strain, RVLSS) ha recentemente

mostrato buona fattibilità e riproducibilità.³³ Lo strain longitudinale è definito come la percentuale di accorciamento di una specifica regione di interesse (ROI) rispetto alla sua lunghezza originale ed è convenzionalmente espressa come percentuale negativa. Un valore numerico meno negativo (i.e. un valore assoluto inferiore) in una determinata ROI indica uno strain peggiore rispetto all'atteso (e.g. area di ipocinesia), al contrario, un valore più negativo (i.e. un maggiore valore assoluto) rispetto all'atteso in una determinata ROI indica uno strain migliore rispetto all'atteso (e.g. area di ipercinesia). Il RVLSS globale è stato calcolato come la media dello strain regionale dei segmenti basale medio, ed apicale della parete libera del ventricolo destro, come suggerito nelle più recenti raccomandazioni (Figura 1).³⁴

Analisi statistica

Le variabili sono espresse come media \pm deviazione standard, numeri assoluti o valori percentuali. I confronti tra pazienti con IAP-ScS e IAP idiopatica sono stati effettuati utilizzando il test t Student per dati non appaiati o il Wilcoxon-Mann Whitney e il test chi-quadro, rispettivamente per le variabili continue e categoriche. L'analisi di sopravvivenza è stata effettuata mediante curve di Kaplan-Meier.

I confronti tra i dati ottenuti al baseline a dopo 36 settimane di terapia sono stati effettuati applicando il test t di Student per dati appaiati o il test chi-quadro, rispettivamente per le variabili continue e categoriche. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Per valutare la riproducibilità dell'analisi dello strain longitudinale del ventricolo destro, sono stati selezionati casualmente 10 esami ecocardiografici per la rianalisi un mese dopo l'analisi iniziale da parte dell'ecocardiografista che ha effettuato l'analisi iniziale e di un secondo ecocardiografista esperto, entrambi in cieco riguardo le caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei pazienti, e successivamente sono stati calcolati gli indici di correlazione intraclasse (Intraclass correlation coefficient, ICC) per i segmenti basale, medio, apicale e globale della parete libera del ventricolo destro.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando SPSS (Versione 22.0 IBM Corp. Armonk, NY).

Risultati

Confronto dei parametri ecocardiografici standard e STE del ventricolo destro in pazienti affetti da IAP associata a ScS e IAP idiopatica:

Dei 55 pazienti con IAP che sono stati arruolati e sottoposti ad esame ecocardiografico entro 5 ore dal cateterismo cardiaco destro, 23 erano affetti da IAP idiopatica e 32 da IAP-ScS (di cui 31 avevano ricevuto diagnosi di sclerosi limitata e 1 di sclerosi diffusa). La durata media della ScS dalla diagnosi era di $11,6 \pm 9,6$ anni. Tra i pazienti con ScS sono stati raccolti dati relativi alla tipologia di autoanticorpi in 28 pazienti: 26 avevano positività per gli ANA (autoanticorpi antinucleo), 12 pazienti erano positivi per gli anticorpi anticentromero. I dati epidemiologici e quelli relativi alle comorbidità, alle caratteristiche cliniche ed emodinamiche dei due gruppi sono riassunti nella Tabella 1. I pazienti con IAP-ScS avevano una maggiore prevalenza del sesso femminile (93,8% dei casi) ed un'età maggiore ($60,5 \pm 10,5$ vs. $51,2 \pm 11,9$, $p=0,008$). I risultati dei test di funzionalità respiratoria semplice erano sovrapponibili nei due gruppi, mentre per i pazienti con ScS erano riportati valori inferiori di DLCO rispetto ai pazienti con IAP, seppur senza differenze statisticamente significative. Analogo trend è stato

riscontrato relativamente alla minore distanza in metri percorsa al test del cammino dai pazienti con IAP-ScS rispetto a quelli con IAP idiopatica. In entrambi i gruppi i pazienti si distribuivano prevalentemente nelle classi funzionali WHO II e III. Non vi erano differenze statisticamente significative in termini di terapia specifica per l'IAP tra i due gruppi.

Riguardo i dati emodinamici, non sono state riscontrate tra i due gruppi differenze statisticamente significative dei valori di pressione atriale destra, di pressione arteriosa media polmonare e di gittata cardiaca. Le resistenze vascolari polmonari calcolate al cateterismo cardiaco risultavano elevate sia nel gruppo con IAP idiopatica che nel gruppo con IAP-ScS ($8,1 \pm 5,4$ versus $8,6 \pm 6,7$ Unità di Woods, p non significativa). Nella Tabella 2 sono riportati i risultati dell'ecocardiografia standard e dell'analisi con metodica STE ottenuti nei due gruppi.

All'ecocardiografia standard, i parametri di funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra sono risultati nella norma. Per quanto riguarda lo studio delle sezioni destre, si evidenziavano un aumento dell'area dell'atrio destro e un lieve incremento delle dimensioni del ventricolo destro in entrambi i gruppi. I parametri convenzionali di funzione sistolica ventricolare destra (FAC e TAPSE) erano ridotti, senza differenze statisticamente significative (FAC: $17,4 \pm 16,4\%$ nei

pazienti con IAP idiopatica vs. $17,7 \pm 14,8\%$ nei pazienti con IAP-ScS; TAPSE: $15,3 \pm 6,1$ mm nei pazienti con IAP idiopatica vs. $16,1 \pm 5,2$ mm nei pazienti con IAP-ScS). L'incremento della pressione polmonare sistolica stimata attraverso il rigurgito tricuspidalico era lievemente superiore nei pazienti affetti da IAP idiopatica, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica rispetto ai pazienti con IAP-ScS ($54,9 \pm 23,6$ mmHg vs. $49,7 \pm 28,0$ mmHg rispettivamente).

L'analisi con metodica STE ha rivelato la presenza di una marcata alterazione nello strain longitudinale globale del ventricolo destro rispetto ai valori di normalità riportati in letteratura. Tale alterazione era significativamente più marcata nel gruppo di pazienti affetti da IAP-ScS rispetto ai pazienti con IAP idiopatica (rispettivamente $-12,6 \pm 5,1\%$ vs. $-15,6 \pm 4,3\%$, $p=0,03$). È stato inoltre dimostrato in entrambi i gruppi un pattern eterogeneo di alterazione della contrattilità regionale della parete libera del ventricolo destro per cui si riscontrava un valore relativamente maggiore (più negativo) di strain longitudinale del segmento basale della parete libera rispetto ai valori dei segmenti medio ed apicale. Tuttavia, i valori di strain longitudinale del segmento basale della parete libera del ventricolo destro erano significativamente più alterati nei pazienti con IAP-ScS rispetto ai pazienti con IAP idiopatica (rispettivamente $-16,4 \pm 9,6$ vs. $-23,0 \pm 8,5\%$, $p=0,02$).

Dopo un periodo di follow-up medio di $88 \pm 1,2$ mesi tra i pazienti arruolati si sono verificate 18 morti, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 67%. La popolazione arruolata è stata divisa in due gruppi in base al valore di strain longitudinale globale del ventricolo destro $< 0 \geq$ a $-13,7\%$ (che corrispondeva al valore medio dell'intera popolazione arruolata). I pazienti con valori di strain longitudinale globale del ventricolo destro $\geq -13,7\%$ avevano una ridotta sopravvivenza a lungo termine rispetto ai pazienti con valori $< -13,7\%$, come riportato dalle curve di Kaplan Meier in Figura 1 (log rank $p < 0,05$).

Valutazione dei possibili effetti benefici della terapia di combinazione iniziale in pazienti affetti da IAP-ScS:

Dei 24 pazienti che erano stati arruolati nello studio ATPAHSS, 23 pazienti avevano immagini ecocardiografiche adeguate al fine di effettuare la valutazione con metodica STE e pertanto sono stati inclusi nell'analisi. Le caratteristiche cliniche dei 23 pazienti sono riportate nella Tabella 3. I pazienti erano prevalentemente di sesso femminile, con diagnosi di forma limitata di ScS, con un'età media di 59 ± 10 anni. Al baseline, il 65% dei pazienti era in classe funzionale WHO III e il 35% in II. I dettagli riguardo il dosaggio e il profilo di sicurezza dei farmaci vasodilatatori polmonari, e i risultati emodinamici ottenuti con la terapia

sono stati ampiamente descritti nella pubblicazione principale relativa allo studio ATPAHSS.²⁴ I dati ecocardiografici derivati dall'analisi degli esami ecocardiografici effettuati al baseline e dopo 36 settimane di terapia sono descritti nella Tabella 4. Al baseline le dimensioni del ventricolo sinistro erano ai limiti inferiori della norma, con conservata funzione sistolica, le dimensioni dell'atrio sinistro erano ai limiti superiori della norma ed era presente disfunzione diastolica di grado lieve (come dimostrato dai valori medi di E/A e di tempo di decelerazione dell'onda E). D'altra parte, le camere cardiache destre erano significativamente dilatate rispetto ai valori di normalità riportati in letteratura.¹⁵ Era inoltre presente ipertrofia ventricolare destra, come dimostrato dai valori dello spessore della parete libera del ventricolo destro. La pressione polmonare sistolica stimata attraverso il campionamento con Doppler continuo del rigurgito tricuspidalico era severamente aumentata. Parametri tradizionali di funzione ventricolare destra (TAPSE e FAC) erano patologicamente alterati al baseline. Dopo 36 settimane di trattamento con terapia iniziale di combinazione, si è osservato una significativa riduzione delle dimensioni delle camere cardiache di destra, come dimostrato da una riduzione dell'area atriale destra e delle aree telediastolica e telesistolica del ventricolo destro. Lo spessore della parete libera del ventricolo destro si è significativamente

ridotto, Sia TAPSE che FAC erano significativamente migliorati (TAPSE da $16,1 \pm 3,5$ mm a $22,5 \pm 3,2$ mm, $p < 0,0001$, FAC da $26,6 \pm 9,9\%$ a $38,4 \pm 7,9\%$, $p < 0,0001$). La pressione polmonare sistolica stimata si è significativamente ridotta con la terapia (da $57,2 \pm 18,8$ mmHg a $37,4 \pm 9,8$ mmHg, $p < 0,001$).

I dati derivati dall'analisi STE hanno evidenziato una importante riduzione dello strain longitudinale globale della parete libera del ventricolo destro rispetto ai valori di normalità riportati in letteratura,³⁴ principalmente a causa di una marcata alterazione dei segmenti medio ed apicale, con una relativa ipercinesia del segmento basale della parete libera del ventricolo destro. Dopo 36 settimane di trattamento è stato osservato un significativo miglioramento dello strain longitudinale globale del ventricolo destro, da $-13,9 \pm 5,2\%$ a $-19,1 \pm 5,4\%$ ($p < 0,001$), principalmente dovuto ad un aumento dello strain dei segmenti basale e medio (da $-18,1 \pm 8,2\%$ to $-26,8 \pm 9,7\%$ $p < 0,05$ per il segmento basale, da $-13,5 \pm 6,6$ a $-18,8 \pm 6,8\%$ $p < 0,001$ per il segmento medio). Lo strain longitudinale apicale non è cambiato significativamente. Questi risultati sono descritti nella Tabella 4 e nella Figura 2. Quali risultati aggiuntivi, i volumi telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro sono aumentati significativamente, con un più rilevante incremento per il volume telediastolico.

Variabilità intra- ed inter-osservatore per lo strain longitudinale del ventricolo destro

La variabilità intra- ed inter-osservatore per lo strain longitudinale del ventricolo destro è stata eccellente, come dimostrato dai valori di ICC (riguardo la variabilità intra-osservatore 0,98-0,99-0,97 e 0,98, e riguardo la variabilità inter-osservatore 0,92-0,86-0,93 e 0,96 per lo strain longitudinale del segmento basale, medio, apicale e globale rispettivamente).

Discussione

Il presente studio dimostra che pazienti con IAP-ScS hanno una ridotta funzione contrattile del ventricolo destro rispetto a pazienti affetti da IAP idiopatica. Tale alterazione può essere evidenziata soltanto mediante studio ecografico dello strain longitudinale del ventricolo destro, mentre non è evidenziabile all'ecocardiografia transtoracica standard. È noto che, nell'ambito delle varie forme di IAP, quella secondaria a malattie del tessuto connettivo, e in particolare alla ScS, è caratterizzata da una prognosi peggiore e che la mortalità è principalmente correlata alla presenza di insufficienza ventricolare destra,⁷⁻⁹ tuttavia ad oggi non erano stati descritti in letteratura parametri non invasivi in grado di identificare differenze nella funzione ventricolare destra tra pazienti con IAP idiopatica e IAP-ScS. L'applicazione della metodica STE allo studio del ventricolo destro ha permesso di caratterizzare differenze della funzione ventricolare destra intrinseca regionale e globale indipendentemente dall'entità dell'impegno vascolare polmonare.

Tale risultato, d'altro canto, trova riscontro nei dati di recenti studi invasivi derivanti dall'analisi di parametri di contrattilità miocardica e di accoppiamento ventricolo/arterioso ottenuti mediante curve pressione-

volume del ventricolo destro a diverse condizioni di pre-carico durante cateterismo cardiaco destro.¹⁴ Inoltre, lo studio invasivo delle curve pressione-volume del ventricolo destro durante esercizio fisico o pacing atriale incrementale ha evidenziato una riduzione nella riserva contrattile (valutata come elastanza ventricolare destra) nei pazienti con IAP-ScS rispetto ai pazienti con IAP idiopatica.³⁵ Ad ulteriore supporto di queste osservazioni, l'analisi di biopsie endomiocardiche eseguite su pazienti affetti da IAP idiopatica e IAP-ScS durante cateterismo cardiaco destro ha evidenziato la presenza di una ridotta funzione dei sarcomeri nei pazienti con IAP-ScS, correlata con parametri di contrattilità ventricolare destra in vivo e indipendente dal sovraccarico pressorio del circolo polmonare.³⁶

Ad oggi, questo è il primo studio che ha validato l'utilizzo di una metodica non invasiva nell'identificare differenze nella funzione ventricolare destra tra IAP-ScS e IAP idiopatica.

In aggiunta, l'analisi di sopravvivenza effettuata sulla popolazione arruolata conferma il valore predittivo di outcome avverso dello strain longitudinale, già dimostrato in altri studi, anche nei pazienti con IAP, indipendentemente dalla specifica eziologia.³⁷

Anche in pazienti affetti da ScS senza evidenza di IAP sono state recentemente dimostrate alterazioni dello strain longitudinale del

ventricolo destro che consistono nella riduzione dello strain globale e dei segmenti medio ed apicale con associata una relativa ipercinesia del segmento basale.¹⁸ Tale pattern di alterazioni è simile a quello dimostrato in questo studio sia nei pazienti con IAP idiopatica che in quelli con IAP-ScS, sebbene in questi ultimi siano stati riscontrati valori di strain globale e regionale più patologici. È ragionevole ipotizzare che nei pazienti con ScS esista un'alterazione della contrattilità miocardica intrinseca, che comporta un'ipercinesia compensatoria del segmento basale della parete libera del ventricolo destro, mentre nei pazienti con IAP-ScS la capacità contrattile del segmento basale si esaurisce con il conseguente peggioramento della funzione contrattile globale. Si configura così un modello a “due colpi” per cui una preesistente disfunzione contrattile intrinseca può predisporre allo sviluppo di insufficienza ventricolare destra quando si sovrappone un ulteriore insulto, quale il sovraccarico pressorio che si verifica nell'IAP.

Quale risultato ulteriore, nei pazienti affetti da ScS con IAP di nuova diagnosi il trattamento con ambrisentan e tadalafil secondo approccio di terapia iniziale di combinazione ha determinato effetti benefici anche sulla funzione ventricolare destra valutata attraverso STE oltre ai già noti risultati in termini di miglioramento dell'emodinamica e dello stato clinico-funzionale. È stato dimostrato un significativo miglioramento

nelle dimensioni delle camere cardiache destre e nella funzione sistolica ventricolare destra, sia in termini di parametri ecocardiografici tradizionali (TAPSE e FAC) che di strain longitudinale globale, soprattutto per un miglioramento dei valori di strain dei segmenti basale e medio. Ad oggi, questo è il primo studio che ha dimostrato tali effetti benefici attraverso l'utilizzo della metodica STE specificamente in pazienti affetti da IAP-ScS. In precedenza erano stati mostrati risultati simili in una popolazione di pazienti con IAP a differente eziologia, prevalentemente idiopatica, sottoposti a trattamenti eterogenei, inclusi i calcio-antagonisti.³⁸ È stato pertanto identificato un marker ecocardiografico potenzialmente utile nella valutazione degli effetti di farmaci specifici per il trattamento dell'IAP nel contesto di studi clinici e nella pratica clinica quotidiana.

Questi risultati vanno ad aggiungersi alle informazioni ottenute dallo studio AMBITION, e all'analisi del sottogruppo di pazienti con IAP associata a malattie del connettivo, che ha dimostrato che la terapia di combinazione iniziale con ambrisentan e tadalafil riduce il rischio di peggioramento clinico (definito come prima occorrenza di un endpoint composito di morte, ospedalizzazione per peggioramento dell'IAP, progressione della malattia e insoddisfacente risposta clinica a lungo termine) di circa il 50% rispetto alla monoterapia.^{19, 23} Tuttavia nello

studio AMBITION non sono riportati dati ecocardiografici. Un recente studio retrospettivo ha dimostrato che l'approccio terapeutico in monoterapia o in terapia di combinazione sequenziale con farmaci vasodilatatori polmonari non determinava alcun miglioramento in parametri ecografici di funzione ventricolare destra nei pazienti con IAP-ScS, a differenza di quanto accadeva nei pazienti con IAP idiopatica.³⁹ I risultati ottenuti sottolineano pertanto l'importanza di seguire un approccio terapeutico aggressivo, con terapia iniziale di combinazione con due farmaci specifici per ottenere rilevanti benefici sulla funzione ventricolare destra nei pazienti con IAP-ScS.

Limiti dello Studio

Vi sono alcuni limiti in questo studio che vanno presi in considerazione. In primo luogo, esistono limiti legati alla metodica STE, tra questi vi sono la dipendenza dalla qualità dell'immagine bidimensionale, dal frame rate (frame rate troppo bassi determinano instabilità dei pattern speckle, frame rate troppo alti riducono la risoluzione temporale dell'immagine), e la variabilità inter-ecografi ed inter-software non trascurabile.

Inoltre, i risultati ottenuti con la terapia iniziale di combinazione vanno interpretati tenendo in considerazione che si tratta di uno studio in aperto, senza un braccio di controllo con placebo o con monoterapia. Infine, un ulteriore limite potrebbe essere rappresentato dall'esigua numerosità della popolazione in esame, anche se, trattandosi di una patologia rara, è in linea con altri studi condotti in tale campo.

Conclusioni

In conclusione, in questo studio è stata dimostrato che l'analisi dello strain longitudinale del ventricolo destro è in grado di rivelare differenze nelle alterazioni della funzione ventricolare destra regionale e globale tra pazienti con IAP idiopatica e IAP-ScS, che sono indipendenti dall'entità dell'impegno vascolare polmonare. Pertanto, ciò suggerisce che differenti pattern di disfunzione miocardica possano caratterizzare le diverse forme di IAP. Nei pazienti con IAP-ScS le alterazioni della contrattilità miocardica potrebbero essere attribuibili alla presenza di fibrosi miocardica o di alterazioni nel microcircolo coronarico.

Inoltre, è stato dimostrato che in pazienti con IAP associata a ScS la terapia iniziale di combinazione con ambrisentan e tadalafil ha effetti benefici sulla morfologia e la funzione del cuore destro. L'analisi con STE ha rivelato un incremento significativo nella contrattilità miocardica regionale e globale con la terapia iniziale di combinazione che non erano evidenziabili all'ecocardiografia standard. Questi risultati sono a supporto del ruolo della metodica STE come tecnica di imaging non invasiva utile nel monitoraggio seriale della funzione ventricolare destra in risposta a strategie terapeutiche sia nel contesto di studi clinici che

nella pratica clinica quotidiana. Ulteriori studi prospettici sono necessari a confermare il ruolo prognostico dello strain longitudinale e a stabilire se tale miglioramento della funzione ventricolare destra ottenuto con l'impiego di un approccio terapeutico aggressivo come la terapia di combinazione possa prevenire il progressivo declino clinico verso lo sviluppo di insufficienza ventricolare destra e se esso si associ ad un significativo miglioramento della mortalità per questa patologia.

Table e Figure

Tabella 1. Dati demografici, relativi alle comorbidità, alle caratteristiche cliniche ed emodinamiche dei pazienti con IAP idiopatica e IAP-ScS.

	IAP idiopatica (N=23)	IAP-ScS (N=32)	p-value IAP idiopatica vs IAP-ScS	Valori di normalità
Dati demografici				
Sesso femminile, n (%)	17 (73,9)	30 (93,8)	0,039	
Etnia caucasica/afroamericana/altro, n (%)	20 (87)/2 (8,7)/1 (4,3)	30 (93,7)/2 (6,3)/0 (0)	ns	
Età, anni	51,2 ± 11,9	60,5 ± 10,5	0,008	
Comorbilità:				
Fumatore, n (%)	10 (43,5)	15 (46,9)	ns	
Iperensione arteriosa, n (%)	7 (30,4)	12 (37,5)	ns	
Diabete mellito, n (%)	3 (13,4)	4 (12,5)	ns	
Malattia aterosclerotica coronarica, n (%)	1 (4,3)	2 (6,25)	ns	
Caratteristiche cliniche:				
Frequenza cardiaca, bpm	75,3 ± 13,3	76,2 ± 11,6	ns	
Pressione arteriosa sistolica, mmHg	120,0 ± 13,4	126,2 ± 19,9	ns	
Pressione arteriosa diastolica, mmHg	72,3 ± 10,0	70,2 ± 10,2	ns	
CVF, % del valore predetto	89,7 ± 19,3	91,2 ± 14,9	ns	
DLCO, % del valore predetto	58,4 ± 20,4	46,1 ± 17,2	ns	
Classe funzionale WHO II/III/IV, n (%)	12 (52,2)/ 9 (39,1)/ 2 (8,7)	15 (46,9)/ 15 (46,9)/ 2 (6,2)	ns	
NTproBNP, pg/mL	992 ± 2438	1794 ± 2431	ns	
Distanza percorsa al test del cammino, m	320,7 ± 223,0	275,6 ± 153,5	ns	
Terapia specifica per l'IAP*				
Prostanoidi, n (%)	10 (43,5)	8 (25,0)	ns	
Antagonisti del recettore dell'endotelina, n (%)	13 (56,5)	15 (46,9)	ns	
Inibitori delle fosfodiesterasi 5, n (%)	14 (60,9)	21 (65,6)	ns	
Mono/duplica/triplice terapia, n (%)	3 (13)/5 (2,2)/8 (34,7)	4 (12,5)/11 (34,4)/6 (18,7)	ns	
Cateterismo cardiaco destro				
Pressione atriale destra, mmHg	7,6 ± 4,2	7,7 ± 4,2	ns	4 [§]
Pressione arteriosa polmonare media, mmHg	47,3 ± 15,7	40,9 ± 13,4	ns	10-20 [§]
Pressione d'incuneamento capillare, mmHg	10,1 ± 3,2	9,1 ± 2,8	ns	<15 [§]
Gittata cardiaca, L/min	5,4 ± 1,6	4,6 ± 1,6	ns	4-8 [§]
Saturazione O ₂ in arteria polmonare, %	67,6 ± 6,8	65,6 ± 6,9	ns	65-80 [§]
Resistenze vascolari polmonari, Unità Woods	8,1 ± 5,4	8,6 ± 6,7	ns	0.25-1.5 [§]
Stroke volume, ml	70,3 ± 26,8	61,2 ± 23,1	ns	
Pulse pressure, mmHg	46,3 ± 18,0	43,5 ± 19,2	ns	
Stroke volume/Pulse pressure, ml/mmHg	1,89 ± 1,21	1,74 ± 1,41	ns	

*Per i pazienti prevalenti, di cui 16 affetti da IAP idiopatica e 21 affetti da IAP-ScS.

I dati sono presentati come media \pm deviazione standard, numeri assoluti o percentuale. Il test t di Student per dati non appaiati e il test di chi quadro sono stati utilizzati per confrontare le differenze tra i pazienti con IAP idiopatica e IAP-ScS nelle variabili continue e discrete, come appropriato, e valori di $p < 0,05$ sono stati considerati come statisticamente significativi.

Elenco delle abbreviazioni: IAP, Ipertensione arteriosa polmonare; ScS, sclerosi sistemica; ns, non significativo; CVF, capacità vitale forzata; DLCO, diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio; WHO, World Health Organization; NT-proBNP, N-terminal Brain Natriuretic Peptide.

§Bangalore S, et al. Circulation 2011⁴⁰

Tabella 2. Differenze nei parametri di ecocardiografia standard e derivata dall'analisi con metodica STE tra pazienti con IAP idiopatica e IAP associata a ScS.

	IAP idiopatica (N=23)	IAP-ScS (N=32)	p-value IAP idiopatica vs IAP-ScS	Valori di normalità
Ecocardiografia 2D standard				
Frazione di eiezione del ventricolo sinistro, %	61,5 ± 10,0	62,0 ± 6,7	ns	≥ 65 [#]
Area dell'atrio sinistro, cm ²	20,6 ± 12,0	16,0 ± 3,8	ns	≤ 21 [#]
E/A mitralico	0,95 ± 0,39	0,92 ± 0,27	ns	
E/e' settale	10,4 ± 3,4	13,1 ± 6,6	ns	
Area dell'atrio destro, cm ²	23,5 ± 7,1	22,2 ± 8,3	ns	≤ 18 [#]
Pressione sistolica polmonare stimata, mmHg	54,9 ± 23,6	49,7 ± 28,0	ns	≤ 37 [#]
Diametro basale del ventricolo destro, mm	45,1 ± 8,6	44,4 ± 8,4	ns	≤ 42 [#]
Area telediastolica del ventricolo destro, cm ²	25,7 ± 9,5	24,1 ± 7,6	ns	≤ 25 [#]
Area telesistolica del ventricolo destro, cm ²	18,6 ± 8,9	17,5 ± 7,7	ns	≤ 14 [#]
Fractional area change, %	17,4 ± 16,4	17,7 ± 14,8	ns	≥ 35 [#]
TAPSE, mm	15,3 ± 6,1	16,1 ± 5,2	ns	≥ 17 [#]
Versamento pericardico, lieve/moderato-severo, n	7 (30,4)/0 (0)	7 (21,9)/4 (12,5)	ns	
Parametri derivati dall'analisi con STE:				
RVLSS basale, %	-23,0 ± 8,5	-16,4 ± 9,6	0,02	-25 ± 6 [§]
RVLSS medio, %	-13,8 ± 6,5	-13,8 ± 7,2	ns	-27 ± 5 [§]
RVLSS apicale, %	-9,8 ± 5,9	-7,4 ± 4,5	ns	-24 ± 6 [§]
RVLSS globale, %	-15,6 ± 4,3	-12,6 ± 5,1	0,03	-26 ± 4 [§]

I dati sono presentati come media ± deviazione standard, numeri assoluti o percentuale. Il test t di Student per dati non appaiati e il test di chi quadro sono stati utilizzati per confrontare le differenze tra i pazienti con IAP idiopatica e IAP-ScS nelle variabili continue e discrete, come

appropriato, e valori di $p < 0,05$ sono stati considerati come statisticamente significativi.

Elenco delle abbreviazioni: IAP, Ipertensione arteriosa polmonare; ScS, sclerosi sistemica; ns, non significativo; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RVLSS, right ventricular longitudinal systolic strain.

#Lang RM, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015³⁰

§Fine NM, et al. Echocardiography 2015³⁴

Tabella 3. Dati demografici, emodinamici, funzionali e biochimici dei 23 pazienti con IAP-ScS al baseline e dopo 36 settimane di terapia iniziale di combinazione con ambrisentan e tadalafil (studio ATPAHSS).

Parametri	Baseline	36 settimane	p value
Età, anni	59,9 ± 10,2		
Sesso femminile, n (%)	21 (91,3)		
Etnia caucasica/afroamericana/altro, n	20/2/1		
Sclerosi sistemica forma limitata, n (%)*	18 (78,3)		
Classe funzionale WHO I/II/III/IV, n [#]	0/7/15/0	1/13/9/0	<0,05
Frequenza cardiaca, battiti/min	76 ± 14	75 ± 8	NS
Pressione atriale destra, mmHg	7 ± 5	5 ± 3	<0,05
Pressione arteriosa polmonare media, mmHg	42 ± 12	31 ± 7	<0,01
Pressione d'incuneamento capillare polmonare, mmHg	9 ± 4	11 ± 4	NS
Gittata cardiaca, L/min	4,7 ± 1,6	5,4 ± 2,4	<0,05
Indice cardiaco, L/min/m ²	2,6 ± 0,7	3,2 ± 1,6	<0,01
Resistenze vascolari polmonari, Unità Woods	8,6 ± 5,1	3,8 ± 3,3	<0,01
Saturazione O ₂ in arteria polmonare, %	65 ± 6	72 ± 4	<0,001
Distanza percorsa al test del cammino, m	341 ± 134	401 ± 101	<0,001
NTproBNP, pg/ml	1630 ± 2698	739 ± 1227	<0,05

I dati sono espressi come media ± deviazione standard, numeri assoluti o percentuale. Il test t di Student per dati appaiati e il test di chi quadro sono stati utilizzati per confrontare le differenze tra le misurazioni al baseline e dopo 36 settimane di terapia nelle variabili continue e discrete, come appropriato, e valori di $p < 0,05$ sono stati considerati come statisticamente significativi.

*Un paziente aveva ricevuto la diagnosi di Sclerosi diffusa e quattro pazienti la diagnosi di syndrome CREST.

#Per un paziente non era disponibile la classe funzionale WHO al baseline.

Elenco delle abbreviazioni: IAP, Ipertensione arteriosa polmonare; ScS, sclerosi sistemica; ns, non significativo; WHO, World Health Organization; CREST, Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly and Telangiectasia; ns, non significativo; NTproBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Tabella 4. Dati ecocardiografici dei 23 pazienti con IAP-ScS al baseline e dopo 36 settimane di terapia iniziale di combinazione con ambrisentan e tadalafil (studio ATPAHSS).

	Baseline	36 settimane	p value	Valori di normalità
Ecocardiografia 2D standard				
Volume telediastolico del ventricolo sinistro, ml	75,1 ± 28,1	86,4 ± 22,1	0,004	
Volume telesistolico del ventricolo sinistro, ml	28,3 ± 14,0	32,9 ± 10,3	0,013	
Frazione di eiezione del ventricolo sinistro, %	63,3 ± 6,8	62,2 ± 4,6	ns	
Area dell'atrio sinistro, mm ²	18,3 ± 3,3	18,8 ± 3,8	ns	
Volume atriale sinistro, ml	50,1 ± 15,1	54,2 ± 18,2	ns	
E, cm/sec	66,6 ± 16,0	74,3 ± 19,3	ns	
E Deceleration Time, msec	238,9 ± 52,0	243,3 ± 36,4	ns	
A, cm/sec	79,5 ± 19,7	81,1 ± 18,9	ns	
E/A	0,88 ± 0,3	0,94 ± 0,3	ns	
Area dell'atrio destro, cm ²	22,6 ± 5,3	19,3 ± 4,6	0,001	≤ 18 [¶]
Diametro basale del ventricolo destro, mm	45,9 ± 4,3	42,4 ± 4,4	<0,0001	≤ 42 [¶]
Diametro medio del ventricolo destro, mm	32,6 ± 4,3	30,3 ± 5,3	ns	≤ 35 [¶]
Diametro base-apice del ventricolo destro, mm	72,3 ± 4,9	74,0 ± 5,9	ns	≤ 86 [¶]
Area telediastolica del ventricolo destro, cm ²	25,1 ± 4,6	22,4 ± 5,1	0,007	≤ 25 [¶]
Area telesistolica del ventricolo destro, cm ²	18,6 ± 5,1	14,1 ± 5,2	<0,0001	≤ 14 [¶]
Fractional area change, %	26,6 ± 9,9	38,4 ± 7,9	<0,0001	≥ 35 [¶]
TAPSE, mm (N=19)	16,1 ± 3;5	22,5 ± 3,2	<0,0001	≥ 16 [¶]
Spessore parete libera del ventricolo destro, mm	7,3 ± 1,1	6,5 ± 0,9	0,007	≤ 5 [¶]
Diametro vena cava inferiore, cm	1,9 ± 0,5	1,6 ± 0,3	0,018	≤ 2,1 [¶]
Gradiente tricuspidalico di picco, m/sec	3,7 ± 0,7	3,0 ± 0,4	0,001	≤ 2,8 [¶]
Pressione polmonare sistolica stimata, mmHg	57,2 ± 18,8	37,4 ± 9,8	0,001	≤ 30 [¶]
Parametri derivati dall'analisi con metodica STE:				
RVLSS basale, %	-18,05 ± 8,2	-25,7 ± 9,0	0,015	-25 ± 6 [§]
RVLSS medio, %	-13,5 ± 6,6	-18,8 ± 6,8	0,001	-27 ± 5 [§]
RVLSS apicale, %	-10,1 ± 5,9	-11,6 ± 6,0	ns	-24 ± 6 [§]
RVLSS globale, %	-13,9 ± 5,2	-18,7 ± 4,9	0,001	-26 ± 4 [§]

I dati sono espressi come media ± deviazione standard, numeri assoluti o percentuale. Il test t di Student per dati appaiati e il test di chi quadro

sono stati utilizzati per, come appropriato, e valori di $p < 0,05$ sono stati considerati come statisticamente significativi.

Elenco delle abbreviazioni: IAP, Ipertensione arteriosa polmonare; ScS, sclerosi sistemica; ns, non significativo; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RVLLS, right ventricular longitudinal systolic strain.

[¶]Rudski LG, et al. J Am Soc Echocardiogr 2010¹⁵

[§]Fine NM, et al. Echocardiography 2015³⁴

Figura 1. Esempio di analisi con metodica STE per la misurazione dello strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro in un paziente affetto da ipertensione arteriosa polmonare associata a sclerosi sistemica.

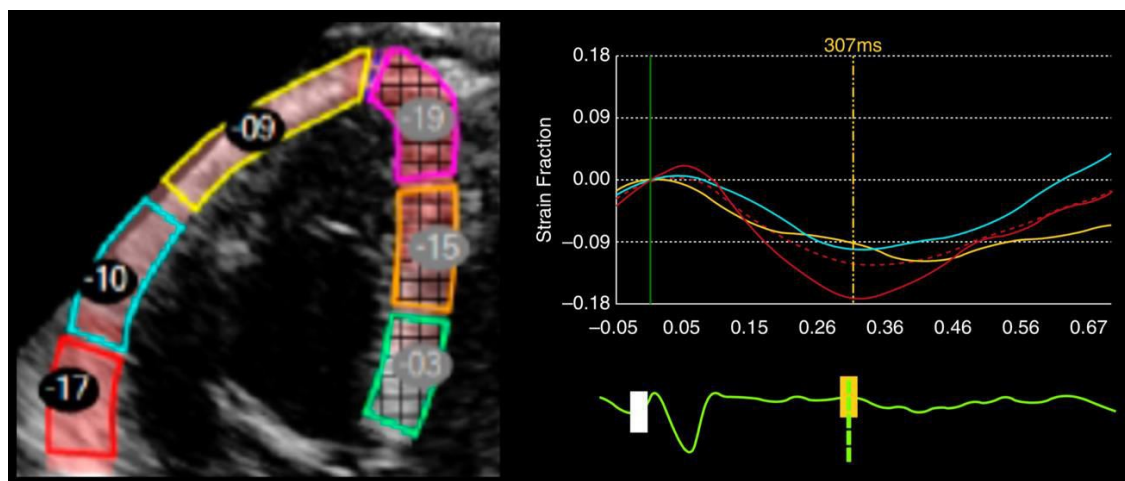
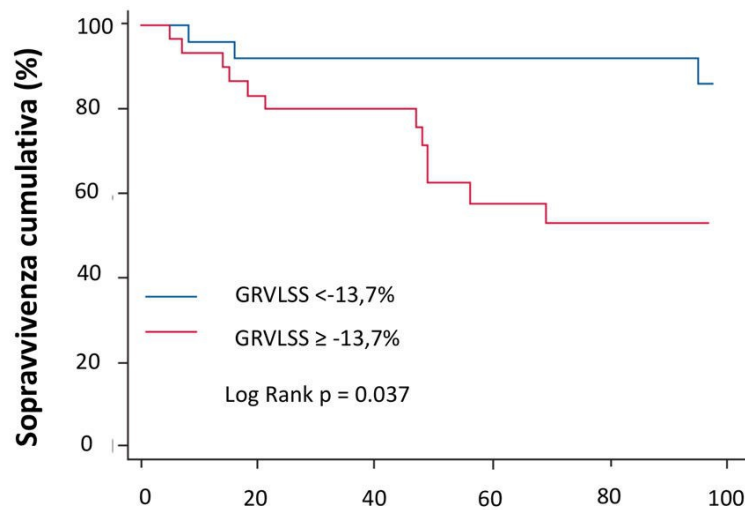


Figura adattata da Mercurio V, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2018²⁷

A sinistra si può osservare l'immagine ottenuta in finestra apicale 4-camere focalizzata sul ventricolo destro. La parete libera del ventricolo destro è divisa in tre segmenti contrassegnati da differenti colori a cui corrispondono le tre curve di deformazione longitudinale nella porzione destra della figura: basale in rosso, medio in turchese e apicale in giallo. I numeri inscritti nei cerchi neri rappresentano i valori di strain longitudinale per ciascun segmento. Il setto interventricolare è stato escluso dall'analisi. Nella porzione destra dell'immagine sono mostrate le curve di strain per ciascun segmento della parete libera del ventricolo destro. La curva tratteggiata in rosso corrisponde al valore medio dei tre

segmenti, e cioè allo strain longitudinale globale del ventricolo destro. La linea gialla tratteggiata indica il tempo in millisecondi del picco di strain longitudinale sistolico durante l'intero ciclo cardiaco. L'asse delle ascisse misura il tempo in millisecondi. In basso in verde è mostrata la traccia elettrocardiografica.

Figura 2. Curve Kaplan Meier di sopravvivenza (mortalità per tutte le cause) nei pazienti affetti da IAP in base ai valori di strain longitudinale globale del ventricolo destro (Global Right Ventricular Longitudinal Systolic Strain, GRVLSS) $< -13,7\%$ o $\geq -13,7\%$.



N pazienti a rischio	Tempo (mesi)					
	0	20	40	60	80	100
GRVLSS < -13,7%	25	23	18	17	15	13
GRVLSS ≥ -13,7%	30	25	23	12	11	9

Figura adattata da Mukherjee M, et al. *Eur Respir J* 2017²⁶

Bibliografia

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 esc/ers guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (esc) and the european respiratory society (ERS): Endorsed by: Association for european paediatric and congenital cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-975.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
3. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, Franco OH, Hofman A, Schermuly RT, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. The giessen pulmonary hypertension registry:

Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:957-967.

4. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236-243.

5. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788.

6. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hennes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-1041.

7. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, Krishnan JA, Wigley F, Hassoun PM. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3043-3050.

8. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, Houston T, Champion HC, Lechtzin N, Wigley FM, Girgis RE, Hassoun PM. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-

related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:252-260.

9. Ruiz-Cano MJ, Escribano P, Alonso R, Delgado J, Carreira P, Velazquez T, Sanchez MA, Saenz de la Calzada C. Comparison of baseline characteristics and survival between patients with idiopathic and connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:621-627.

10. Park JS, Park MC, Song JJ, Park YB, Lee SK, Lee SW. Application of the 2013 acr/eular classification criteria for systemic sclerosis to patients with raynaud's phenomenon. *Arthritis Res Ther* 2015;17:77.

11. Muangchan C, Canadian Scleroderma Research G, Baron M, Pope J. The 15% rule in scleroderma: The frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol* 2013;40:1545-1556.

12. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-944.

13. Hassoun PM. The right ventricle in scleroderma (2013 grover conference series). *Pulm Circ* 2015;5:3-14.

14. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, Mathai SC, Zaiman AL, Houston-Harris T, Boyce D, Kelemen BW, Bacher AC, Shah AA, Hummers LK, Wigley FM, Russell SD, Saggari R, Saggari R, Maughan WL, Hassoun

PM, Kass DA. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2013;6:953-963.

15. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the american society of echocardiography endorsed by the european association of echocardiography, a registered branch of the european society of cardiology, and the canadian society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.

16. Blessberger H, Binder T. Non-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: Basic principles. *Heart* 2010;96:716-722.

17. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical applications. *J Am SOc Echocardiogr* 2010;23:351-369.

18. Mukherjee M, Chung SE, Ton VK, Tedford RJ, Hummers LK, Wigley FM, Abraham TP, Shah AA. Unique abnormalities in right

ventricular longitudinal strain in systemic sclerosis patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9

19. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ, Investigators A. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2015;373:834-844.

20. Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, Seibold JR, Schioppa E, McLaughlin VV. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest* 2013;144:1282-1290.

21. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1111-1117.

22. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, Das C, Elliot CA, Johnson M, DeSoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J, Coghlan JG. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151-157.

23. Coghlan JG, Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, Kuwana M, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ, investigators A. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (ctd-pah): Subgroup analysis from the ambition trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1219-1227.
24. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, Lechtzin N, Khair R, Kolb TM, Tedford RJ, Hulme OL, Houston T, Pisanello C, Sato T, Pullins EH, Corona-Villalobos CP, Zimmerman SL, Gashouta MA, Minai OA, Torres F, Girgis RE, Chin K, Mathai SC. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1102-1110.
25. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: Physiology and pathobiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;62:D22-33.
26. Mukherjee M, Mercurio V, Tedford RJ, Shah AA, Hsu S, Mullin CJ, Sato T, Damico R, Kolb TM, Mathai SC, Hassoun PM. Right ventricular

longitudinal strain is diminished in systemic sclerosis compared with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50.

27. Mercurio V, Mukherjee M, Tedford RJ, Zamanian RT, Khair RM, Sato T, Minai OA, Torres F, Girgis RE, Chin K, Damico R, Kolb TM, Mathai SC, Hassoun PM. Improvement in right ventricular strain with ambrisentan and tadalafil upfront therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:388-391.

28. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Jr., Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Muller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-2747.

29. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.

30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-270.
31. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021-1029.
32. van Dalen BM, Soliman OI, Vletter WB, Kauer F, van der Zwaan HB, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Feasibility and reproducibility of left ventricular rotation parameters measured by speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:669-676.
33. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, Penco M, Pasotti E, Pedrazzini GB, Moccetti T, Auricchio A. Timing and magnitude of regional right ventricular function: A speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:823-831.

34. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Reference values for right ventricular strain in patients without cardiopulmonary disease: A prospective evaluation and meta-analysis. *Echocardiography*. 2015;32:787-796.
35. Hsu S, Houston BA, Tampakakis E, Bacher AC, Rhodes PS, Mathai SC, Damico RL, Kolb TM, Hummers LK, Shah AA, McMahan Z, Corona-Villalobos CP, Zimmerman SL, Wigley FM, Hassoun PM, Kass DA, Tedford RJ. Right ventricular functional reserve in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2016;133:2413-2422.
36. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, Kolb TM, Damico RL, Mathai SC, Mukherjee M, Shah AA, Wigley FM, Margulies KB, Hassoun PM, Halushka MK, Tedford RJ, Kass DA. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018;137:2360-2370.
37. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299-1309.

38. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS, Hsiao JF, McCully RB, Oh JK, Pellikka PA, Kane GC. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2013;111:143-148.
39. Argula RG, Karwa A, Lauer A, Gregg D, Silver RM, Feghali-Bostwick C, Schanpp LM, Egbert K, Usher BW, Ramakrishnan V, Hassoun PM, Strange C. Differences in right ventricular functional changes during treatment between systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:682-689.
40. Bangalore S, Bhatt DL. Images in cardiovascular medicine. Right heart catheterization, coronary angiography, and percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124:e428-433.