

**Disfunzione ventilatoria restrittiva in una ampia popolazione GUCH:  
prevalenza, relazione con severita' di difetto cardiaco congenito, complessita' di  
storia chirurgica e impatto su sopravvivenza.**

*Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche*

*Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale  
Indirizzo Cardiovascolare*

*XXIII Ciclo*

*Coordinatore: Prof. Gianni Marone*



**Dottorando di Ricerca:**

**Dott. Francesco Borgia**

Cattedra di Cardiologia

Universita` Federico II -Napoli

**Tutore:**

**Dott. Antonio Rapacciuolo**

Cattedra di Cardiologia

Universita` Federico II - Napoli

## Sinossi

**Introduzione:** La presenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva in pazienti con scompenso cardiaco cronico si associa ad un aumentato rischio di mortalità e morbilità a medio e lungo termine. In questo studio abbiamo valutato la sua prevalenza in un'ampia popolazione giovane-adulta con cardiopatia congenita (popolazione GUCH, *Grown-Up with Congenital Heart disease*), la relazione con la severità di difetto cardiaco, con la complessità di storia chirurgica e il suo impatto sulla sopravvivenza. **Metodi:** Un totale di 1188 pazienti GUCH (età media  $33.1 \pm 13.2$  anni) arruolati presso la GUCH Unit del Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom sono stati sottoposti a misurazione della funzione ventilatoria forzata mediante spirometria convenzionale in un periodo compreso tra il 2000 e il 2008. I valori predetti dei flussi polmonari forzati sono stati calcolati in accordo alle raccomandate equazioni di riferimento, e la funzione ventilatoria è stata classificata in base ai valori di capacità vitale forzata (FVC). Analisi logistica multivariata è stata utilizzata per identificare i determinanti di una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo ( $FVC < 60\%$ ), e analisi di rischio Cox è stata utilizzata per valutare il suo impatto sulla sopravvivenza. **Risultati:** La funzione ventilatoria è risultata normale nel 52.8% della nostra popolazione GUCH arruolata; una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado lieve era presente nel 17.5% della popolazione, mentre una disfunzione restrittiva di grado moderato-severo era presente nel 29.7% della nostra popolazione. Un difetto ventilatorio restrittivo di grado moderato-severo era più prevalente in pazienti GUCH con complessa anatomia cardiaca, variando dal 20% della popolazione GUCH con cardiopatie congenite semplici al 60% della popolazione GUCH con cardiopatia congenita complessa (in base alla definizione delle linee-guida AHA/ACC). Sia nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto una correzione chirurgica sia nel gruppo di pazienti inoperati o che hanno ricevuto un intervento chirurgico palliativo, la presenza di una pregressa toracotomia e un aumentato rapporto cardiotoracico sono risultati forti determinanti di una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo. Altri indipendenti determinanti erano multiple sternotomie ( $\geq 2$ ) nei pazienti che

hanno avuto una correzione chirurgica e la presenza di scoliosi di grado moderato-severo in pazienti inoperti/palliatati. La presenza di cianosi non è risultata un predittore di disfunzione ventilatoria restrittiva in entrambi i gruppi di pazienti. Il follow-up (mediano) è stato di 4.1 anni, durante il quale 69 pazienti GUCH hanno avuto un evento fatale. La presenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo è risultata essere un fattore di rischio indipendente di aumentata mortalità nel follow-up. Attraverso analisi Cox, i pazienti con disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo presentavano un rischio di mortalità aumentato di 2.5 volte rispetto ai pazienti GUCH con normale funzione ventilatoria (adjusted HR 2.50;95%CI1.32-4.61; p<0.001). Il rischio di mortalità era di 3.0 volte per i pazienti con un valore predetto di FVC <50% (adjusted HR 3.01;95%CI1.41-5.72; p<0.001). Nessuna differenza nel rischio di mortalità è stata osservata tra i pazienti con funzione ventilatoria normale e i pazienti con funzione ventilatoria restrittiva di grado lieve (p=0.64).

**Conclusioni:** Una disfunzione ventilatoria restrittiva è prevalente nella popolazione GUCH. Una disfunzione di grado moderato-severo è prevalente nel 30% della popolazione ed è in relazione con la severità di difetto cardiaco congenito e complessità di storia chirurgica, ma non con la presenza di cianosi. La presenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo nella popolazione GUCH è un fattore di rischio indipendente di aumentata mortalità durante il follow-up.

**Parole-chiave:** GUCH, funzione ventilatoria, sopravvivenza.

**Acronimi:**

GUCH: pazienti adulti con cardiopatia congenita

FVC: capacità vitale forzata, *forced vital capacity*

FEV1: volume espiratorio forzato in 1 secondo, *forced expiratory flow in 1 second*

PEF: picco di flusso espiratorio, *peak expiratory flow*

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

ATS: American Thoracic Society

## Introduzione

Un adeguata funzione ventilatoria richiede l'accoppiamento del sistema cardiovascolare e respiratorio per assicurare il normale scambio aria-circolazione e garantire una normale ossigenazione. Se uno dei due sistemi è alterato, lo scambio aria-circolazione può risultare inadeguato e i pazienti riferiscono dispnea[1]. La dispnea è il sintomo più frequente riferito comunemente sia da pazienti con scompenso cardiaco cronico[1,2] sia da pazienti adulti con cardiopatia congenita (*i cosiddetti GUCH*)[3]. In pazienti con scompenso cardiaco, un indebolimento dei muscoli respiratori, la presenza di ipertensione polmonare secondaria, un sovraccario di volume dei polmoni e cambiamenti neuro-ormonali risultano in una riduzione della capacità polmonare durante le manovre di respirazione forzata. Questi cambiamenti risultano in una disfunzione ventilatoria restrittiva che è prevalente fino al 60% dei pazienti adulti con scompenso cardiaco cronico[4,5] e che si associa ad un aumentato rischio di mortalità durante il follow-up rispetto ai pazienti con scompenso cardiaco cronico e normale funzione ventilatoria.[6] Anche in soggetti adulti sani, una riduzione dei volume polmonari è stata associata a un aumentato rischio di eventi cardiaci avversi nel follow-up.[7,8] Fino ad oggi, nessuno studio ha investigato sistematicamente la funzione ventilatoria in una ampia popolazione GUCH. Nei pazienti GUCH, la fisiologica interazione cuore-polmone è alterata e la progressione verso una disfunzione ventilatoria è multifattoriale: alterata perfusione polmonare, multipli interventi di chirurgia cardiotoracica, paralisi iatrogena del muscolo diaframmatico, deformità della gabbia toracica e un anormale "shape" cardiaco possono ridurre la capacità polmonare e risultare in una disfunzione ventilatoria restrittiva. Pochi studi limitati dal piccolo numero di pazienti arruolati e per lo più focalizzati su una popolazione pediatrica pochi anni dopo la diagnosi e correzione del difetto cardiaco congenito hanno mostrato una ridotta capacità polmonare forzata in bambini affetti da cardiopatie congenite rispetto alla popolazione pediatrica normale.[9,10] Con i successi terapeutici raggiunti negli ultimi due decenni negli interventi percutanei e chirurgici delle cardiopatie congenite, i pazienti con un difetto cardiaco congenito che raggiungono l'età adulta sono

destinati ad aumentare e questi pazienti hanno una aspettativa di vita piu' lunga rispetto a 10 anni fa`[3]. Sfortunatamente, la popolazione GUCH presenta una aumentata mortalita` e morbidity` rispetto alla popolazione generale. Percio, comprendere i fattori che possono influenzare la sopravvivenza in questi pazienti e` fondamentale per identificare quelli di loro ad alto rischio di eventi cardiaci avversi durante il follow-up e che devono beneficiare di maggiore cura. In questo studio noi abbiamo valutato la prevalenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva in un'ampia popolazione GUCH seguita in un centro di riferimento di terzo livello per pazienti adulti con cardiopatia congenita. Noi abbiamo ipotizzato che la presenza di disfunzione ventilatoria restrittiva e` prevalente in questa popolazione e influenza la sopravvivenza.

## **Metodi**

### **Popolazione dello studio.**

Tra Gennaio 2000 e Luglio 2008, un totale di 1188 pazienti GUCH sono stati sottoposti a misurazione della funzione ventilatoria forzata come routine follow-up clinico attraverso spirometria nel centro GUCH dell'Ospedale Royal Brompton, Londra, UK. Tutti i pazienti arruolati hanno dato consenso formale alla spirometria e una commissione locale ha approvato lo studio. Pazienti con difetti cardiaci congeniti di eta` inferiore a 14 anni sono stati esclusi poiche` lo scopo dello studio era quello di valutare la prevalenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva in una ampia popolazione giovane-adulta con cardiopatia congenita corretta. Inoltre la misurazione della funzione ventilatoria nella eta` pediatrica ancora presenta risultati controversi e richiede specifiche apparecchiature[11].

### **Misurazione della funzione polmonare**

Un team di "physicians" che ha ricevuto specifico training nella misurazione della fisiopatologia polmonare ha registrato in tutti i pazienti il miglior valore dei seguenti flussi polmonari forzati durante un'esame spirometrico di base eseguito nel Centro GUCH del Royal Brompton Hospital: Volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1), picco espiratorio

forzato (PEF) e capacita` vitale forzata (FVC) dopo almeno tre tentativi accettabili, in accordo alle linee guida della American Thoracic Society.[12] I valori predetti dei flussi polmonari forzati sono stati calcolati usando le equazioni di riferimento, le quali aggiustano i valori per l'eta`, sesso e altezza.[13] La funzione polmonare e` stata classificata in base ai valori predetti di FVC come normale, (FVC predetto >70%), disfunzione ventilatoria restrittiva di grado lieve (FVC predetto 70-60%), e disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo (FVC predetto <60%), in tutti un rapporto FEV1/FVC  $\geq 0.8$ , in base alle linee guida ATS.[12] I pazienti con una disfunzione ventilatoria mista ma prevalentemente restrittiva (rapporto FEV1/FVC tra 0.7-0.8, FVC predetto <70%) sono stati inclusi nella analisi e classificati in base ai valori predetti di FVC. I pazienti con una disfunzione ventilatoria mista ma prevalentemente ostruttiva (FEV1/FVC <0.7; n=59 pazienti) sono stati esclusi, poiche` lo scopo dello studio era valutare la prevalenza, determinanti e effetti di una disfunzione ventilatoria restrittiva in una ampia popolazione GUCH rispetto ai pazienti con funzione ventilatoria normale.

### **Collezione dei dati e definizioni**

Questo e` uno studio retrospettivo di dati collezionati in modo prospettico. Tutti i pazienti hanno ricevuto follow-up clinico ogni 12 mesi dopo l'esame spirometrico. In tutti i pazienti, i dati su eta`, peso, altezza, classe funzionale NYHA, condizione di fumatore, saturazione di ossigeno a riposo e terapia medica sono stati collezionati in modo prospettico dal team di physicians nello stesso giorno dell'esame spirometrico. Le informazioni su anatomia cardiaca, tipo di intervento chirurgico (correzione o palliazione), numero di precedenti toracotomie e sternotomie, eta` al momento dell'intervento sono state registrate durante il follow-up clinico in un *Electronic Patient Record System*, e i dati sono stati collezionati per lo studio. Il rapporto cardiotoracico entro 6 mesi dall'esame spirometrico e` stato misurato analizzando le radiografie del torace in proiezione antero-posteriore, e la presenza di scoliosi di grado moderato-severo e` stata valutata mediante calcolo dell'angolo COOB (>30°), come precedentemente riportato.[14] I pazienti sono stati classificati in gruppi diagnostici in base al

sottostante difetto cardiaco congenito, come precedentemente riportato.[15] Il gruppo di pazienti con malattie valvolari ha incluso pazienti con malattia mitralica congenita, malattia valvolare e subvalvolare aortica o polmonare e i pazienti con valvola aortica bicuspid. I pazienti con d-transposizione delle grosse arterie sono stati classificati in pazienti con switch atriale (Mustard-type) e in pazienti con switch arterioso (intervento di Jatene). Il gruppo altro ha incluso i pazienti con dotto arterioso pervio, doppia camera ventricolare sinistra (“double chamber RV”), anomalo drenaggio delle vene polmonari, doppio arco aortico e anomalie coronariche congenite. La funzione del ventricolo sistemico è stata valutata mediante esame ecocardiografico o risonanza magnetica nucleare cardiaca entro 6 mesi dall’esame di funzione polmonare ed è stata classificata come variabile categorica in normale, disfunzione lieve e disfunzione di grado moderato-severo. In accordo con le recenti linee guida ACC/AHA[3], difetti cardiaci congeniti complessi sono stati definiti quelli corretti con condotti valvolati o non valvolati, l’atresia polmonare, la sindrome di Eisenmenger, la circolazione di Fontan, la transposizione delle grandi arterie, il ventricolo sinistro a doppia uscita (DILV) e il ventricolo destro a doppia entrata (DORV), la sindrome eterotassica. Cianosi è stata definita da una saturazione di ossigeno <90% in aria ambiente a riposo. La presenza di ipertensione polmonare è stata definita da una stimata pressione sistolica del ventricolo destro  $\geq 35$  mmHg attraverso esame ecocardiografico, o una pressione polmonare media  $\geq 25$  mmHg durante cateterismo cardiaco. I pazienti con ipoperfusione polmonare alla nascita erano quelli con tetralogia di Fallot (TOF) e stenosi polmonare, con diagnosi di atresia polmonare e quelli con diagnosi di cuore univentricolare e ridotto flusso polmonare che ha richiesto uno shunt sistemico-polmonare.

#### **Follow-up.**

Il follow-up clinico è stato completato per tutti i pazienti ogni anno. Le informazioni sulla sopravvivenza e la data del decesso sono stati ottenuti dal National Health Service, collegato al database nazionale del Office of National Statistic in United Kingdom. Ogni tipo di mortalità è stata considerata per l’analisi, senza distinzione di causa.

## **Analisi statistica**

Tutti i valori sono presentati come media  $\pm$  deviazione standard. La comparazione tra gruppi e' stata eseguita mediante il Test *t* di Student, il Mann-Whitney *U* test, o il chi-square test dove appropriato. Analisi logistica univariata e' stata utilizzata per identificare i predittori di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo, e solo le variabili che hanno raggiunto una significativita' (*p* value <0.05) attraverso l'analisi univariata sono entrate nel modello di multiregressione. Tutti i dati sono stati analizzati come variabili categoriche, ad esclusione del rapporto cardiotoracico, eta, eta' al tempo della correzione chirurgica o palliazione e anni trascorsi dall'intervento chirurgico, i quali sono stati inseriti come variabili continue. La curva di Kaplan-Meier con log-rank test e' stata create per comparare l' outcome in pazienti con funzione polmonare normale-disfunzione ventilatoria restrittiva di grado lieve rispetto ai pazienti con disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo. L' analisi di rischio Cox (*stepwise model*) e' stata utilizzata per confermare l'associazione tra una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo e mortalita' ("any-cause mortality"). Tutti i risultati sono stati considerati significativi quando il valore *p* era < 0.05. L'analisi statistica e' stata condotta utilizzando i seguenti software: SPSS version 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) e R version 2.10.1 (<http://cran.r-project.org/>).

## **Risultati**

### **Caratteristiche della popolazione GUCH**

Le caratteristiche basali e cliniche della popolazione GUCH arruolata, le informazioni sulla storia chirurgica e i risultati sulla funzione ventilatoria sono mostrati nella Tabella 1. L'eta' era  $33.2 \pm 13.2$  anni, la popolazione maschile il 54%, e il 10.9% della popolazione era fumatore o ex-fumatore. Il valore BMI medio era  $23.8 \pm 4.6$  m<sup>2</sup>/h. La diagnosi anatomica era ASD in 44 pazienti (3.7%), VSD in 43 pazienti (3.6%), ACoA in 41 pazienti (3.5%), switch delle grandi arterie in 21 pazienti (1.8%), AVSD in 45 pazienti (3.8%), ccTGA in 41 pazienti

(3.5%), anomalia di Ebstein in 63 pazienti (5.3%), sindrome di Eisenmenger in 60 pazienti (5.1%), circolazione di Fontan in 88 pazienti (7.4%), intervento di Mustard in 84 pazienti (7.1%), TOF in 364 pazienti (30.6%), malattia valvolare in 174 pazienti (14.6%), non-corretto DIRV/DORV/Mapcas in 89 pazienti (7.5%), altra diagnosi in 31 pazienti (2.6%). In accordo alla classificazione delle linee-guida ACC/AHA[3], un difetto cardiaco congenito complesso era presente nel 45.7% di tutta la popolazione GUCH arruolata. Una correzione chirurgica o palliazione era stato eseguito nel 75.7% della nostra popolazione GUCH. L'età al tempo dell'intervento chirurgico correttivo era di 5.1 anni (IQR 2-12 anni).

### **Prevalenza di disfunzione ventilatoria restrittiva nella popolazione GUCH**

I valori medi assoluti di FVC, FEV1 and PEF erano rispettivamente  $3.0 \pm 1$ ,  $2.6 \pm 0.9$  e  $387 \pm 132$  litri, mentre i valori medi predetti in tutta la popolazione erano rispettivamente  $70 \pm 17\%$ ,  $72.1 \pm 18\%$  e  $44 \pm 13\%$ . La distribuzione dei valori predetti di flusso ventilatorio forzato in tutta la popolazione GUCH e' mostrata in figura 1. Su 1188 pazienti, il 52.8% ha presentato una funzione ventilatoria normale, il 17.6% presentava una disfunzione polmonare restrittiva di grado lieve e il 29.4% una disfunzione restrittiva di grado moderato-severo (figura 1 B). Le caratteristiche basali e cliniche della popolazione arruolata in base alla funzione ventilatoria sono riportate nella Tabella 1. Non vi erano differenze in termini di età, sesso maschile e fumo tra i tre gruppi di pazienti. Il gruppo di pazienti con una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo presentava un piu' basso valore di BMI ( $22.9$  vs  $24.2$  kg/m<sup>2</sup>) e un piu' basso valore di saturazione di ossigeno a riposo ( $95.6\%$  vs  $97.5\%$ ) rispetto al gruppo di pazienti con una funzione ventilatoria normale ( $p < 0.01$ ). Inoltre esso presentava una piu' alta prevalenza di pazienti cianotici (saturazione di ossigeno  $< 90\%$ ,  $16.3\%$  vs  $6.1\%$ ,  $p < 0.01$ ), di pazienti in classe funzionale III-IV ( $15.8\%$  vs  $5.5\%$ ,  $p < 0.01$ ) e con disfunzione ventricolare sistemica di grado moderato-severo ( $13.4\%$  vs  $5.4\%$ ,  $p < 0.01$ ). Queste differenze non sono state osservate tra il gruppo di pazienti con funzione ventilatoria normale e il gruppo con una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado lieve. Non c'era alcuna differenza tra i tre gruppi di pazienti in termini di terapia medica con  $\beta$ -bloccanti e ACE inibitori/sartanici. I pazienti

con una disfunzione ventilatoria di grado lieve o di grado moderato-severo presentavano un piu' alto rapporto cardiotoracico alla radiografia del torace rispetto al gruppo di pazienti con funzione ventilatoria normale ( $p < 0.01$ ). Inoltre scoliosi di grado moderato-severo (angolo COBB  $> 30^\circ$ ) era presente nel 16.4% di tutta la popolazione GUCH, ed era piu' prevalente nel gruppo di pazienti con disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo (22.4%,  $p < 0.01$  vs funzione ventilatoria normale). Su tutta la popolazione GUCH arruolata, il 73.1% aveva ricevuto un intervento chirurgico correttivo durante l'infanzia, mentre il 26.9% non aveva ricevuto alcun intervento chirurgico o erano stati palliati con BT shunt or "PA banding". La prevalenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo era 32.1% in pazienti che avevano ricevuto una correzione chirurgica versus 26.8% in pazienti inoperati o che avevano ricevuto un intervento chirurgico palliativo ( $p = 0.9$ ). Una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo era piu' frequente in pazienti GUCH che avevano ricevuto re-interventi chirurgici con multiple toracotomie e/o sternotomie durante l'eta' pediatrica. Non c'era alcuna differenza nel timing della correzione chirurgica tra i tre gruppi di pazienti.

La prevalenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo era in relazione alla complessita' della anatomia cardiaca sottostante (Figura 2). I pazienti con DILV/DORV/Mapcas, sindrome di Eisenmenger, circolazione di Fontan e TOF presentavano i piu' bassi valori predetti di FVC (% , rispettivamente  $58.9 \pm 17.6$ ,  $63.8 \pm 17.4$ ,  $66.9 \pm 17.3$ ,  $67.1 \pm 17.6$ ;  $p < 0.01$  vs restante popolazione GUCH,  $73.7 \pm 17.6$ ) e la piu' alta prevalenza di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo (% , rispettivamente 56.1%, 50.0%, 32.9% e 33.5%;  $p < 0.01$  vs restante popolazione GUCH 20.9%). I pazienti con ASD e quelli che avevano ricevuto un intervento correttivo percutaneo ( $n = 50$  pazienti) presentavano i piu' alti valori predetti di FVC rispetto alla restante popolazione GUCH (% ,  $76.2 \pm 17.5$  vs  $69.3 \pm 17.6$ ,  $p < 0.01$ ). I valori predetti di FVC erano piu' bassi in pazienti cianotici rispetto a pazienti non cianotici (% ,  $60.2 \pm 19.6$  vs  $70.9 \pm 15.6$ ,  $p < 0.01$ ). La prevalenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo era 50.4% nella popolazione GUCH con cianosi rispetto a 26.7% nella popolazione GUCH non cianotica ( $p < 0.01$ ). Una disfunzione

ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo era presente nel 46.1% dei pazienti in classe funzionale NYHA III-IV e nel 45.6% dei pazienti con disfunzione del ventricolo sistemico di grado moderato-severo ( $p < 0.01$  rispetto ai pazienti in classe NYHA I-II e rispetto ai pazienti con funzione ventricolare sistemica normale/disfunzione lieve).

### **Determinanti di disfunzione ventilatoria restrittiva nella popolazione GUCH**

I risultati della analisi logistica univariata e multivariata per l'identificazione dei determinanti di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo sono mostrati nella Tabella 2. Una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo era non dipendente da età o peso. Attraverso analisi logistica multivariata, determinanti di una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo nella nostra popolazione GUCH erano precedente toracotomia (OR1.74;95%CI1.23-2.47), aumentato rapporto cardiotoracico (OR4.21;95%CI2.31-7.52), scoliosi di grado moderato-severo (OR2.43;95%CI1.15-5.13) e la presenza di un difetto cardiaco congenito complesso (OR1.48,95%CI1.05-2.07). Cianosi, disfunzione del ventricolo sistemico di grado moderato-severo, storia di multiple sternotomie ( $\geq 2$ ) e ipoperfusione polmonare alla nascita non erano significativi in questo modello statistico.

I determinanti di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo sono stati analizzati separatamente in pazienti GUCH che avevano ricevuto una correzione chirurgica e in pazienti GUCH inoperati o palliati. Le variabili che hanno raggiunto la significatività statistica ( $p < 0.05$ ) all'analisi logistica univariata in ciascun gruppo sono stati analizzati nel modello di analisi multivariata. Precedente toracotomia, multiple sternotomie e aumentato rapporto cardiotoracico erano forti determinanti di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo nella popolazione GUCH che aveva ricevuto una precedente correzione chirurgica, mentre in pazienti inoperati/palliati erano la presenza di scoliosi di grado moderato-severo, aumentato rapporto cardiotoracico e precedente toracotomia (Figure 3). Cianosi non era un forte determinante di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo in entrambi i gruppi di pazienti.

### **Impatto della disfunzione ventilatoria restrittiva sulla sopravvivenza**

Follow-up mediano era di 4.1 anni, durante il quale 69 pazienti hanno avuto un evento cardiaco avverso (mortality rate 15/1000 pazienti per anno). La maggior parte degli eventi fatali sono stati osservati nel gruppo di Fontan, (14 pazienti, 20.2% di tutti gli eventi avversi fatali), il gruppo DIRV/DORV/Mapcas (13 pazienti, 18.8%), pazienti con TOF (12 pazienti, 17.4%), pazienti con ccTGA (6 pts, 8.7%) e sindrome di Eisenmenger (6 pazienti, 8.7%).

Una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo era un indipendente predittore di aumentata mortalità nella popolazione GUCH. Attraverso analisi Cox, i pazienti GUCH con disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo avevano un rischio di evento avverso fatale aumentato di 2.5 volte rispetto ai pazienti con funzione polmonare normale (Tabella 3. adjusted HR 2.50;95%CI1.32-4.61;  $p<0.001$ ; Figure 2, unadjusted Kaplan-Meier curve tra pazienti con disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo e pazienti con funzione normale HR 4.14;95%CI2.32-7.38; Log-rank  $p<0.001$ ) e un rischio di evento avverso fatale aumentato di 1.9 volte rispetto ai pazienti con funzione ventilatoria normale-disfunzione ventilatoria restrittiva lieve (Tabella 3, adjusted HR 1.90;95%CI1.14-3.22;  $p=0.01$ ; unadjusted HR 3.05;95%CI1.89-4.92; Log-rank  $p<0.001$ ). La relazione significativa tra disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo e aumentata mortalità è stata confermata da analisi di regressione Cox in cui forti determinanti di outcome come classe funzionale NYHA e disfunzione ventricolare sistemica erano inseriti nel modello (Tabella 3). Età e cianosi non erano determinanti di outcome in questo modello di sopravvivenza. Tra i pazienti con una disfunzione ventilatoria restrittiva, il rischio di evento fatale avverso era in relazione alla riduzione di valori predetti di FVC. I pazienti GUCH con una severa disfunzione polmonare restrittiva (valori predetti di  $FVC<50\%$ ) avevano un rischio di evento fatale avverso aumentato di 3 volte rispetto ai pazienti GUCH con funzione ventilatoria normale (Figura 2, curva tratteggiata; adjusted HR 3.01;95%CI1.41-5.72;  $p<0.001$ ; unadjusted HR 5.5;95%CI2.9-10.4;  $p<0.001$ ; 23/69 decessi in questo gruppo). Nessuna differenza in sopravvivenza a lungo termine è stata osservata tra i pazienti GUCH

con funzione ventilatoria normale e quelli con funzione ventilatoria restrittiva di grado lieve (p=0.64).

### **Discussione**

Questo studio ha mostrato che una disfunzione ventilatoria con pattern restrittivo è prevalente nella ampia popolazione GUCH e la sua severità influenza l'outcome in questi pazienti. Una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado lieve è presente nel 17.5% della popolazione GUCH, mentre una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo (valori predetti di FVC<60%) è presente nel 29.7% della popolazione GUCH. I pazienti GUCH con disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo hanno un rischio di evento fatale avverso aumentato di 2.5 volte rispetto ai pazienti GUCH con una funzione ventilatoria normale.

### **Meccanismi di disfunzione ventilatoria restrittiva nella popolazione GUCH.**

Nella popolazione adulta sana, la funzione ventilatoria diminuisce con l'età[16], sovrappeso[17] e fumo[18]. Questi fattori non erano determinanti di una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo nella nostra popolazione GUCH. La prevalenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva era in relazione alla complessità di anatomia cardiaca, variando dal 15-20% in pazienti con difetto cardiaco congenito semplice al 30-50% in pazienti con difetto cardiaco congenito complesso, come pazienti con TOF, circolazione di Fontan, sindrome di Eisenmenger, e DILV/DORV/Mapcas. Per di più una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo era significativamente più frequente in pazienti GUCH cianotici versus non cianotici. Cardiomegalia valutata attraverso un aumentato rapporto cardiotoracico era il più forte predittore di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo nella nostra popolazione GUCH. Inoltre in pazienti che hanno ricevuto un precedente intervento chirurgico correttivo, una complessa storia chirurgica con multiple toracotomie e/o sternotomie ( $\geq 2$ ) era un forte predittore di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo, mentre in pazienti inoperati/palliatati una precedente toracotomia per la creazione di uno shunt o per "pulmonary artery banding" e la presenza di scoliosi di grado moderato-severo erano importanti fattori. Cianosi non ha mostrato essere un determinante indipendente di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo in questo modello.

**Complessità di storia chirurgica.** Dopo sternotomia, i polmoni frequentemente subiscono una trauma, che è spesso lieve e di breve durata[19], ma una residua disfunzione ventilatoria è stata osservata anche 10 anni dopo intervento cardio-toracico[20]. La disfunzione ventilatoria osservata dopo intervento di chirurgia cardio-toracica è in parte spiegata dall'operazione di per se'. È stato suggerito che la creazione di un by-pass cardio-polmonare

con temporanea assenza o riduzione del flusso polmonare puo' innescare una risposta infiammatoria nella vascolatura e interstizio polmonare[21-23], con un danno alla membrana alveolare e anomalie dello scambio aria-circolazione. Alcune evidenze suggeriscono che in pazienti sottoposti a chirurgia toracica in giovane eta', la risposta infiammatoria post-chirurgica puo' essere esagerata, con un'ampia infiltrazione tessutale di citochine e neutrofili[24-26]. Re-interventi chirurgici per il riposizionamento di condotti tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare o interventi chirurgici correttivi a piu' stadi sono frequenti nella popolazione GUCH e possono essere fonte di ripetitivo "lung distress". Perdi piu', la attuale popolazione GUCH rappresenta quella parte di pazienti che hanno ricevuto un intervento chirurgico cardio-toracico circa 15-20 anni fa', quando la maggior parte di pazienti ancora riceveva una ampia toracotomia al posto delle odierne meno invasive tecniche mini-toracotomiche o procedure percutanee. I precedenti interventi chirurgici possono risultare in un esagerato danno polmonare e ridotta o incoordinata espansione della gabbia toracica nel follow-up. La paralisi del nervo diaframmatico e' anche frequente dopo intervento cardiocirurgico per la correzione di cardiopatie congenite complesse, con una incidenza di circa il 10% nella popolazione GUCH ed essa e' responsabile di elevazione dell'emidiaframma sinistro con alterata ventilazione.[27,28]

**Scoliosi.** La presenza di scoliosi significativa si e' dimostrata essere un forte predittore indipendente di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo nella nostra popolazione GUCH. I pazienti GUCH inoperati/pallati con significativa scoliosi -angolo COBB>30°- hanno presentato un rischio di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo aumentato di 5 volte rispetto ai pazienti GUCH inoperati/pallati e senza scoliosi. La presenza di scoliosi puo' esser dovuta a deformita' iatrogena della spina vertebrale o puo' essere idiopatica. Nella nostra popolazione GUCH, il 16.2% di pazienti presentavano una scoliosi di grado moderato-severo e la maggior parte di questi pazienti aveva una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo.

Possibili meccanismi degli effetti della scoliosi sulla capacita' polmonare includono un anomalo sviluppo della gabbia toracica, aumentate forze elastiche del sistema respiratorio, e gli effetti della deformita' sullo sviluppo dei muscoli inspiratori e espiratori[29-31]. La riduzione della capacita' polmonare sembra essere in relazione con il grado di curvatura spinale[32], e alcune evidenze autoptiche suggeriscono un ridotto numero di alveoli con aumentata dimensione compensatori degli alveoli circostanti nei lobi vicini la curvatura spinale.[33]

**Cardiomegalia e funzione ventricolare sistemica.** Cardiomegalia valutata attraverso il rapporto cardiotoracico era un indipendente predittore di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo nella nostra popolazione GUCH. I pazienti con scompenso cardiaco cronico cha spesso hanno cardiomegalia e disfunzione ventricolare sinistra presentano anche

disfunzione ventilatoria e un alterato scambio aria-circolazione, dovuto a intorpidimento dei muscoli respiratori, “lung-fluid disbalance”, ipertensione polmonare secondaria e edema interstiziale cronico con fibrosi polmonare interstiziale[34-36]. Allo stesso modo dei pazienti con scompenso cardiaco cronico, i pazienti GUCH spesso presentano un sovraccarico cronico delle camere cardiache destre e/o sinistre (sovraccarico di pressione e/o di volume), con aumentato rapporto cardiotoracico alla radiografia del torace. Nel nostro modello di mutiregressione, una disfunzione ventricolare sistemica di grado moderato-severo non era fortemente determinante di disfunzione ventilatoria restrittiva. Potremmo speculare che nella popolazione GUCH, i cambiamenti nel “contour” cardiaco sono piu’ probabilmente in relazione a un ingrandimento delle sezioni destre piuttosto che delle sezioni sinistre del cuore. L’anomalia di Ebstein, la sindrome di Eisenmenge, per esempio, sono caratterizzate da progressive dilatazione dell’atrio destro/ventricolo destro fin allo scompenso ventricolare deastro, e allo stesso modo i pazienti con Tetralogia di Fallot con condotti valvolati presentano spesso enormi ventricoli destri e dilatazione atriale. I pazienti con circolazione di Fontan, in cui la circolazione polmonare e’ separate dalla circolazione sistemica, presentano spesso dilatazione atriale destra. Inoltre, e’ stato dimostrato che in bambini con difetti cardiaci congeniti, anomalie dello shape cardiaco alla radiografia del torace riflettono piu’ spesso difetti cardiaci congeniti delle camere cardiache destre rispetto alle sinistre.[37] Potremmo postulare che nella popolazione GUCH, la cardiomegalia e’ piu’ spesso in relazione a un sovraccarico di pressione e/o volume delle sezioni destre, e anche un meccanismo di alterato flusso polmonare effettivo durante il ciclo cardiaco puo essere un meccanismo coinvolto nel mismatch aria-circolazione in questi pazienti.

**Cianosi.** I pazienti GUCH cianotici presentavano una piu’ alta prevalenza di disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo rispetto alla popolazione GUCH non cianotica, ma la presenza di cianosi non si e risultata un determinante indipendente di disfunzione ventilatoria restrittiva nel nostro modello. Anche nei pazienti GUCH cianotici inoperati/palliatati (includono pazienti con sindrome di Eisenmenger) abbiamo osservato solo un trend verso un aumentato rischio di disfunzione polmonare restrittiva rispetto ai pazienti GUCH inoperati/palliatati non cianotici( $p=0.06$ ). Il meccanismo della cianosi nella popolazione GUCH e’ spesso dovuto a un “mismatch” tra sangue ossigenato e non ossigenato dovuto alla presenza di difetti cardiaci residui, o flusso polmonare “invertito” come nei pazienti con sindrome di Eisenmenger. In questi ultimi pazienti, che hanno presentato un’alta prevalenza di pattern respiratorio restrittivo di grado moderato-severo, il primo stadio della malattia e’ caratterizzato da aumentato flusso polmonare, con un danno cronico delle membrane alveolari e un alterato scambio aria-circolazione. Nel secondo stadio della malattia, quando lo shunt cardiaco inverte con una riduzione del flusso effettivo polmonare e comparsa di cianosi, il danno alveolare polmonare e’ gia’ innescato e risulta in una alterata funzione ventilatoria.[38]

Studi istologici post-mortem in pazienti con difetti cardiaci congeniti che hanno ricevuto una correzione cardiaca tardiva hanno mostrato che anche una prolungata ipoperfusione polmonare prima della correzione chirurgica può essere responsabile di un ridotto sviluppo lobare, insufficiente crescita dei vasi polmonari e intra-acinari, ridotto numero e dimensione degli alveoli con anomalie strutturali preacinari e intra-acinari[39,40], che possono rappresentare un permanente danno polmonare anche dopo correzione chirurgica del difetto cardiaco.

### **Impatto della disfunzione ventilatoria restrittiva sulla sopravvivenza.**

Questo studio ha dimostrato che una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo (FVC<60%) è un fattore di rischio indipendente di aumentata mortalità nella popolazione GUCH. Anche dopo aggiustamento per forti fattori di rischio come la presenza di classe funzionale NYHA III-IV e una moderata-severa disfunzione ventricolare sistemica, una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo si confermava influenzare l'outcome in questa popolazione. Nonostante un'alta prevalenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva nella popolazione GUCH, i pazienti con una disfunzione restrittiva di grado lieve non avevano un aumentato rischio di morte rispetto alla popolazione GUCH con funzione ventilatoria normale.

I presenti risultati dimostrano che una alterata funzione polmonare durante le manovre di ventilazione forzata presenta un importante valore aggiunto insieme alla classe funzionale NYHA e alla funzione del ventricolo sinistro sistemico nella stratificazione prognostica dei pazienti GUCH. La severità di disfunzione polmonare in questa popolazione è in relazione alla complessità di anatomia cardiaca sottostante, e perciò può anche riflettere l'estensione della attivazione neuro-umorale, che è nota essere associata a una prognosi peggiore in pazienti con scompenso cardiaco cronico. In pazienti con scompenso cardiaco cronico, infatti, la severità di disfunzione polmonare è un marker di aumentato rischio di mortalità nel follow-up.[6] Perdipiù, in soggetti sani[7,8] come nella popolazione anziana[41,42], bassi valori di FVC sono stati associate ad un aumentato stato pro-infiammatorio con più alti valori di markers infiammatori/stress ossidativo e ad aumentato rischio di mortalità nel follow-up. La popolazione GUCH presenta molte caratteristiche simili alla popolazione con scompenso cardiaco cronico, presentano uno stato infiammatorio e neuro-umorale persistente[43], e lo scompenso cardiaco cronico in pazienti GUCH può essere silente o clinicamente rilevante con malattia multiorgano, che coinvolge anche i polmoni. Un mismatch ventilazione/perfusione, anomalie della gabbia toracica, danni polmonari iatrogeni, ridotto sviluppo polmonare e fibrosi della membrana polmonare alveolare influenzano la funzione polmonare nella popolazione GUCH e risultano in una alta prevalenza di

disfunzione ventilatoria restrittiva. In questo lavoro abbiamo mostrato per la prima volta che la severita' di disfunzione ventilatoria restrittiva influenza l'outcome in questi pazienti.

### **Limitazioni dello studio**

Questo e' uno studio retrospettivo in un'ampia popolazione GUCH. La popolazione di studio e' chiaramente eterogenea, include pazienti con diversi tipi di difetto cardiaco congenito, e la causa di evento fatale avverso non e' stata investigata. Lo scopo dello studio e' stato investigare la prevalenza, determinanti e impatto su sopravvivenza di una disfunzione ventilatoria restrittiva in un'ampia popolazione GUCH che attende un routine follow-up clinico in un centro di terzo livello per cardiopatie congenite dell'adulto. Inoltre i dati di funzione polmonare statica misurati attraverso plestismografia non erano disponibili per la maggior parte dei pazienti e percio' non inclusi. Comunque, i flussi ventilatori forzati nella popolazione arruolata sono stati misurati da "physicians" specificatamente educati alla misurazione della funzione polmonare secondo le linee-guida American Thoracic Society[12]. I pazienti con disfunzione ventilatoria ostruttiva pura (n=59 pts) sono stati esclusi dallo studio, poiche' lo scopo era comparare pazienti GUCH con bassi valori di FVC rispetto a pazienti GUCH con normale funzione polmonare. Anche dopo aver incluso i pochi pazienti con disfunzione ventilatoria ostruttiva nello studio, i pazienti con disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo presentavano un aggiustato rischio di mortalita' di 1.8 volte rispetto alla popolazione GUCH restante (HR 1.80:95%CI1.11-3.11; Log-rank p=0.02).

### **Conclusioni**

Una disfunzione ventilatoria restrittiva e' prevalente nella popolazione GUCH e la sua severita' e' in relazione alla complessita' della anatomia cardiaca sottostante e della storia chirurgica, ma non alla presenza di cianosi. Una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo e' un indipendente fattore di rischio di mortalita' nella popolazione GUCH. I pazienti GUCH con una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo hanno presentato un rischio di mortalita' aumentato di 2.5 volte rispetto alla popolazione GUCH con normale funzione polmonare. Il rischio di mortalita' aumenta di 3.0 volte per i pazienti GUCH con FVC<50%. Non c'e' differenza nella sopravvivenza tra i pazienti GUCH con funzione ventilatoria normale e disfunzione ventilatoria restrittiva di grado lieve.

### **Implicazioni cliniche**

Con i recenti progressi terapeutici degli ultimi anni, la popolazione GUCH nel mondo ha una aspettativa di vita piu' lunga rispetto a dieci anni fa' e la sua prevalenza nella popolazione generale e' destinata ad aumentare in futuro. Comprendere i fattori che possono influenzare

L'outcome nella popolazione GUCH e' fondamentale per identificare i pazienti ad alto rischio di eventi fatali avversi e che possono beneficiare di specifica cura. Il nostro studio dimostra il valore prognostico della funzione polmonare nella popolazione GUCH. Una disfunzione ventilatoria restrittiva e' prevalente nella popolazione GUCH e la sua severita' influenza l'outcome. Non c'e' differenza in sopravvivenza tra i pazienti GUCH con funzione ventilatoria normale e i pazienti GUCH con funzione ventilatoria restrittiva di grado lieve. Una disfunzione ventilatoria di grado moderato-severo (FVC <60%) e' un indipendente fattore di rischio di mortalita' nella popolazione GUCH. Poiche' la normale interazione cuore-polmone e' alterata nei pazienti con pregressa cardiopatia congenita e la maggior parte di loro presenta un anomalo scambio aria-circolazione, la spirometria convenzionale per misurare i flussi ventilatori forzati rappresenta un valido test che puo' rivelare significativa comorbidity e stratificare il rischio nella popolazione GUCH. Questo studio invita a un ravvicinato follow-up clinico e un'attiva collaborazione tra cardiologi e pneumologi per i pazienti GUCH con disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo.

#### **Ringraziamenti**

Ringrazio lo staff tecnico della Unita' di Fisiologia cardiopolmonare dell'Ospedale Royal Brompton di Londra per il prezioso contributo nell'eseguire i test di funzione polmonare e nell'aiutare la raccolta dei dati prospettici nel corso degli anni.

### **Legenda alle Figure**

**Figura 1.** Funzione ventilatoria forzata nella popolazione GUCH. A, Distribuzione dei valori predetti di FVC , FEV1 e PEF nella ampia popolazione arruolata. B, Il grafico circolare indica la percentuale di popolazione divisa in base alla funzione ventilatoria.

**Figura 2.** Distribuzione di una disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo in base al difetto cardiaco anatomico sottostante. I quadrati nelle barre indicano la percentuale di pazienti in ogni gruppo.

**Figure 3.** Determinanti di disfunzione restrittiva di grado moderato-severo in pazienti GUCH operati e in pazienti GUCH inoperati/palliatati, analisi multivariata. Solo le variabili che hanno raggiunto la significativita' statistica all'analisi univariata sono entrati nel modello.

**Figura 2.** Curva Kaplan-Meier (unadjusted) in base alla funzione ventilatoria nella popolazione GUCH. I pazienti con disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo hanno mostrato un rischio di mortalita' (aggiustato) di 2.5 volte rispetto ai pazienti con funzione ventilatoria normale-disfunzione restrittiva di grado lieve. Il rischio aumentava di 3.0 volte per i pazienti GUCH con valori predetti di FVC <50% (curva tratteggiata).

## Bibliografia

- 1) Poole-Wilson PA. The origin of symptoms in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1988 Jun;9 Suppl H:49-53.
- 2) Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992 Sep;86(3):909-18.
- 3) Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease *Circulation*. 2008 Dec 2;118(23):e714-833.
- 4) Wright RS, Levine MS, Bellamy PE, Simmons MS, Batra P, Stevenson LW, Walden JA, Laks H, Tashkin DP. Ventilatory and diffusion abnormalities in potential heart transplant recipients. *Chest*. 1990 Oct;98(4):816-20.
- 5) Niset G, Ninane V, Antoine M, Yernault JC. Respiratory dysfunction in congestive heart failure: correction after heart transplantation. *Eur Respir J*. 1993 Sep;6(8):1197-201.
- 6) Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, Vestbo J, Kjoller E; ECHOS Lung Function Study Group. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010 Apr 15.
- 7) Engström G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L, Lindgärde F. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation*. 2002 Nov 12;106(20):2555-60.
- 8) Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 1976; 294: 1071–1075.
- 9) Fredriksen PM, Therrien J, Veldtman G, Ali Warsi M, Liu P, Thaulow E, Webb G. Aerobic capacity in adults with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2002 Dec;12(6):554-9.
- 10) Fredriksen PM, Therrien J, Veldtman G, Warsi MA, Liu P, Siu S, Williams W, Granton J, Webb G. Lung function and aerobic capacity in adult patients following modified Fontan procedure. *Heart*. 2001 Mar;85(3):295-9.
- 11) Quanjer PhH, Helms P, Bjure J, Gualtier C. Standardization of lung function tests in paediatrics. *Eur Resp J*. 1989; 2(Suppl4:121S-264S).
- 12) American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995; 152:1107-1136.
- 13) American Thoracic Society. Lung Function Testing: selection of references values and interpretative strategies. *Am Rev Resp Dis* .1991; 144:1202-1218.
- 14) Negrini S, Grivas TB, Kotwicki T, Rigo M, Zaina F; international Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment (SOSORT). Guidelines on "Standards of

management of idiopathic scoliosis with corrective braces in everyday clinics and in clinical research": SOSORT Consensus 2008. *Scoliosis*. 2009 Jan 16;4:2.

15) Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, Babu-Narayan SV, Salukhe TV, Piepoli MF, Poole-Wilson PA, Best N, Francis DP, Gatzoulis MA. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2008 May 6;117(18):2320-8.

16) Griffith KA, Sherrill DL, Siegel EM, Manolio TA, Bonekat HW, Enright PL. Predictors of loss of lung function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):61-8.

17) Watson RA, Pride NB. Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. *J Appl Physiol*. 2005 Feb;98(2):512-7.

18) Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med*. 1996 Sep 26;335(13):931-7.

19) Taggart DP, el Fiky M, Carter R, Bowman A, Wheatley DJ. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:1123-1128.

20) Jonsson H, Ivert T, Jonasson R, Wahlgren H, Holmgren A, Björk VO. Pulmonary function thirteen to twenty-six years after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Dec;108(6):1002-9.

21) Ng C, Wan S, Yim A, Arifi A. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2002;121:1269-1277.

22) RE Kalfin, RM Engelman, JA Rousou et al., Induction of interleukin-8 expression during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 88(Suppl 2) (1993), pp. 401-406.

23) DE Chenoweth, SW Cooper, TE Hugli, RW Stewart, EH Blackstone and JW Kirklin, Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 304 (1981), pp. 497-503.

24) von Ungern-Sternberg BS, Petak F, Saudan S, Pellegrini M, Erb TO, Habre W; Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Effect of cardiopulmonary bypass and aortic clamping on functional residual capacity and ventilation distribution in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Nov;134(5):1193-8.

25) McGowan, FX, Jr, Ikegami, M, del Nido, PJ, et al Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:968-977

26) Gessler P, Pfenninger J, Pfammatter JP, Carrel T, Baenziger O, Dahinden C. Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Sep;126(3):718-25.

- 27) Joho-Arreola AL, Bauersfeld U, Stauffer UG, Baenziger O, Bernet V. Incidence and treatment of diaphragmatic paralysis after cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jan;27(1):53-7.
- 28) Mok Q, Ross-Russel R, Mulvey D, et al. Phrenic nerve injury in infants and children undergoing cardiac surgery. *Br Heart J* 1991; 65:287-292.
- 29) G.A. Day, S.S. Upadhyay, E.K.W. Ho and J.C.Y. Leong, Pulmonary functions in congenital scoliosis, *Spine* 19 (1994), pp. 1027-1031.
- 30) R.S. Jones, J.D. Kennedy, F. Hashham, R. Owen and J.F. Taylor, Mechanical inefficiency of the thoracic cage in scoliosis, *Thorax* 36 (1981), pp. 456-461.
- 31) Redding G, Song K, Inscore S, Effmann E, Campbell R. Lung function asymmetry in children with congenital and infantile scoliosis. *Spine J*. 2008 Jul-Aug;8(4):639-44.
- 32) Weber B, Smith JP, Briscoe WA, Friedman SA, King TK. Pulmonary function in asymptomatic adolescents with idiopathic scoliosis. *Am Rev Respir Dis*. 1975 Apr;111(4):389-97.
- 33) Berend N, Marlin GE. Arrest of alveolar multiplication in kyphoscoliosis. *Pathology*. 1979 Jul;11(3):485-91.
- 34) Hammond MD, Bauer KA, Sharp JT, Rocha RD. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest*. 1990;98:1091-1094.
- 35) Witt C, Borges AC, Haake H, Reindl I, Kleber FX, Baumann G. Respiratory muscle weakness and normal ventilatory drive in dilative cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1997 Aug;18(8):1322-8.
- 36) Daganou M, Dimopoulou I, Alivizatos PA, Tzelepis GE. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic heart failure: comparison between ischaemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 1999;81:618-620.
- 37) Schweigmann G, Gassner I, Maurer K. Imaging the neonatal heart--essentials for the radiologist. *Eur J Radiol*. 2006 Nov;60(2):159-70.
- 38) Berger RM. Possibilities and impossibilities in the evaluation of pulmonary vascular disease in congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2000 Jan;21(1):17-27.
- 39) Johnson RJ, Haworth SG. Pulmonary vascular and alveolar development in tetralogy of Fallot: a recommendation for early correction. *Thorax*. 1982 Dec;37(12):893-901.
- 40) Johnson RJ, Sauer U, Bühlmeier K, Haworth SG. Hypoplasia of the intrapulmonary arteries in children with right ventricular outflow tract obstruction, ventricular septal defect, and major aortopulmonary collateral arteries. *Pediatr Cardiol*. 1985;6(3):137-43.
- 41) Lange P, Nyboe J, Appleyard M, et al. Spirometric findings and mortality in never-smokers. *J Clin Epidemiol*. 1990; 43: 867-873.

- 41) Scarlata S, Pedone C, Fimognari FL, Bellia V, Forastiere F, Incalzi RA. Restrictive pulmonary dysfunction at spirometry and mortality in the elderly. *Respir Med.* 2008 Sep;102(9):1349-54.
- 42) Jiang R, Burke GL, Enright PL, Newman AB, Margolis HG, Cushman M, Tracy RP, Wang Y, Kronmal RA, Barr RG. Inflammatory markers and longitudinal lung function decline in the elderly. *Am J Epidemiol* 2008 Sep 15;168(6):602-10.
- 43) Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, Coats AJ, Anker SD, Gatzoulis MA. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002 Jul 2;106(1):92-9.

This document was created using  
Smart PDF Creator

To remove this message purchase the  
product at [www.SmartPDFCreator.com](http://www.SmartPDFCreator.com)

**Tabella 1. Caratteristiche basali, cliniche, storia chirurgica e flussi polmonari forzati nella popolazione GUCH in base alla funzione ventilatoria misurata.**

	Tutta la popolazione (n=1188)	Funzione ventilatoria			p value*
		Normale (n=626)	Disfunzione restritt lieve (n=208)	Disfunzione restritt mod-sev (n=354)	
<b>Caratt. Basali/cliniche</b>					
No.(%)	100	52.8	17.5	29.7	
Eta', anni	33.1±13.2	33.7±12.9	32.3±14.1	32.7±13.2	0.19 / 0.28
Sesso (M, %)	53.2	52.4	55.4	55.0	0.65 / 0.73
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.8±4.6	24.2±4.6	24.0±4.5	22.9±4.6	0.53 / <0.01
Fumo (attivo o precedente)	10.9	12.2	11.3	9.0	0.89 / 0.12
Sat.O2 (%)	96.8±4.8	97.5±3.8	97.1±3.9	95.6±5.9	0.20 / <0.01
Cianosi (%)	9.6	6.1	8.9	16.3	0.24 / <0.01
NYHA, classe II	37.2	33.6	41.3	40.9	0.001 / 0.001
III-IV	9.2	5.5	9.0	15.8	0.13 / <0.001
Disfunz ventr sistemico	22.3	18.6	22.4	29.1	0.29 / <0.01
Disfun ventr sist mod-severo	8.2	5.4	8.0	13.4	0.24 / <0.01
Diuretici	13.6	10.3	14.35	19.43	0.21 / <0.01
ACEi/ARB	18.6	17.4	17.5	21.3	0.91 / 0.19
Amiodarone	9	6.2	12.8	11.9	0.005 / 0.005
β-bloccanti	9.8	8.5	8.2	13.1	0.82 / 0.05
Rapporto cardiotoracico	0.54±0.07	0.52±0.06	0.55±0.06	0.58±0.07	<0.01 / <0.01
Scoliosi mod-severo	16.2	11.9	17.8	22.4	0.06 / <0.001
<b>Storia chirurgica</b>					
Correzione chirurgica	73.1	70.4	79.6	73.6	0.02 / 0.35
Palliat / inoperati	26.9	29.6	20.4	26.4	0.02 / 0.35
Precedente toracotomia	24.8	17.4	27.2	37.5	0.001 / <0.001
Precedente sternotomia	70.1	67.3	77.5	71.0	0.009 / 0.43
Toracotomie multiple (≥2)	5.7	2.0	7.31	11.3	<0.001/ <0.001
Sternotomie multiple (≥2)	19.9	15.8	25.4	25.6	0.006 / <0.001
Eta' al tempo chirurgia, anni	5.2 (2-11.8)	4.6 (1.7-11)	5.9 (2.1-13.7)	6 (2.2-11)	0.08 / 0.21
Eta' al tempo shunt, anni	1.3 (0.3-5)	2 (0.3-5.0)	1.4 (0.3-4.2)	1.0 (0.3-5.4)	0.94 / 0.86
Anni dal riparo/palliazione	22.5 (15.7-30.1)	23.9(15.6-30.6)	20.8(14.6-27.4)	21.4(14.8-30.1)	0.006 / 0.07
<b>Funzione polmonare</b>					
FEV <sub>1</sub> , litri	2.7±0.9	3.1±0.7	2.5±0.6	1.8±0.6	<0.01 - <0.01
FEV <sub>1</sub> , %	72.7±18	85.6±11.2	68.6±6.92	52.1±10.3	<0.01 - <0.01
FVC, litri	3.0±1.1	3.5±0.8	2.8±0.6	2.0±0.6	<0.01 - <0.01
FVC, %	69.7±17.5	83.1±10.4	64.8±2.81	48.8±8.8	<0.01 - <0.01
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.89±0.08	0.88±0.07	0.90±0.08	0.91±0.08	0.001 - <0.01
PEF, litri	387±132	436±124	372±120	308±112	<0.01 - <0.01
PEF, %	43.5±12.8	48.5±11.6	41.8±11.7	35.6±0.11	<0.01 - <0.01

I dati sono espressi come media ±DS o n(%). Eta' al tempo dell'intervento chirurgico, dello shunt e il tempo dall'intervento chirurgico sono espressi come mediana(IQR). BMI: body mass index; ACEi; NYHA: classe funzionale NYHA; ACEi: inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina. ARB: bloccanti del recettore della angiotensina. \* a sinistra i valori p tra funzione ventilatoria normale e disfunzione restrittiva lieve; a destra tra funzione ventilatori anormale e disfunzione restrittiva di grado moderato-severo.

**Tabella 2. Determinanti della disfunzione ventilatoria restrittiva di grado moderato-severo nella popolazione GUCH : analisi univariata e multivariata.**

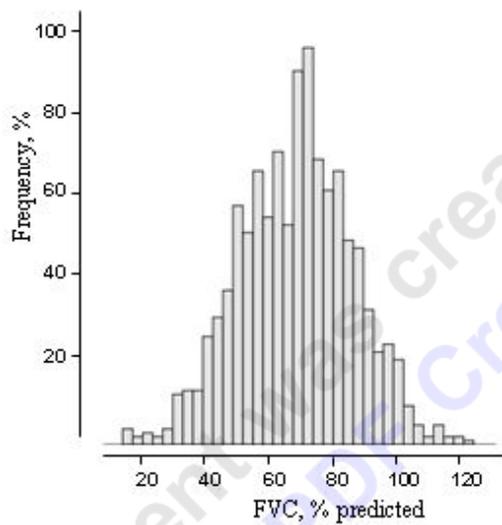
	<i>Univariata</i>		<i>Multivariata</i>	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
<i>Eta'</i>	0.99 (0.98-1.00)	0.28	-	-
<i>BMI (&gt;25 kg/m<sup>2</sup>)</i>	0.84 (0.64-1.10)	0.22	-	-
<i>Fumo</i>	0.77 (0.56-1.07)	0.11	-	-
<i>Cianosi</i>	2.78 (1.87-4.12)	<0.001	0.67 (0.44-1.01)	0.06
<i>Repair/Palliation</i>	1.29 (0.94-1.79)	0.10	-	-
<i>Toracotomia</i>	2.51 (1.89-3.31)	<0.001	1.74 (1.23-2.47)	0.002
<i>Sternotomia</i>	0.99 (0.74-1.31)	0.94	-	-
<i>Sternotomie ≥2</i>	1.61 (1.20-2.16)	0.002	1.13 (0.79-1.62)	0.48
<i>Anni dalla correzione/palliazione</i>	0.99 (0.98-1.01)	0.55	-	-
<i>Rapporto Cardioracico</i>	2.41(1.79-3.32)	<0.001	4.21(2.31-7.52)	<0.001
<i>Scoliosi mod-severo</i>	3.51 (1.80-6.82)	<0.001	2.43 (1.15-5.13)	0.02
<i>Disf ventr sist mod-ev</i>	2.55 (1.66-3.87)	<0.001	0.81 (0.48-1.37)	0.45
<i>Ipertensione polmonare</i>	1.62 (0.98-2.67)	0.06	1.31 (0.67-2.85)	0.37
<i>Ipoerf polm alla nascita</i>	1.47 (1.14-1.89)	0.003	1.14 (0.83-1.58)	0.40
<i>Cardiopatia Complessa</i>	2.12 (1.65-2.74)	<0.001	1.48 (1.05-2.07)	0.02

**Tabella 3. Analisi di rischio Cox per sopravvivenza (Stepwise model, 1063 pz)**

	HR	(95% CI)	p value
<b>Disfunzione restrittiva mod-severa vs normale-disfunzione lieve</b>			
<i>Disfunzione ventr restrittiva mod-severa</i>	1.90	(1.14-3.22)	0.01
<i>NYHA, classe III-IV</i>	3.90	(2.15-7.10)	<0.001
<i>Disfunz ventr sistem moderato-severo</i>	2.30	(1.24-4.25)	<0.01
<i>Correzione chirurgica</i>	-	-	0.84
<i>Cianosi</i>	-	-	0.07
<i>Eta'</i>	-	-	0.71
<b>Disfunzione restrittiva mod-severa vs normale</b>			
<i>Disfunzione ventr restrittiva mod-severa</i>	2.50	(1.32-4.61)	0.004
<i>NYHA, classe III-IV</i>	3.75	(2.11-6.74)	<0.001
<i>Disfunz ventr sistem moderato-severo</i>	2.23	(1.11-4.46)	0.02
<i>Correzione chirurgica</i>	-	-	0.82
<i>Cianosi</i>	-	-	0.14
<i>Eta'</i>	-	-	0.09

Figura 1

A



B

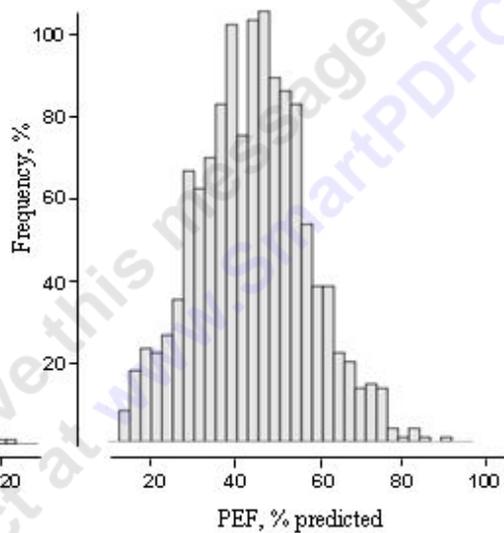
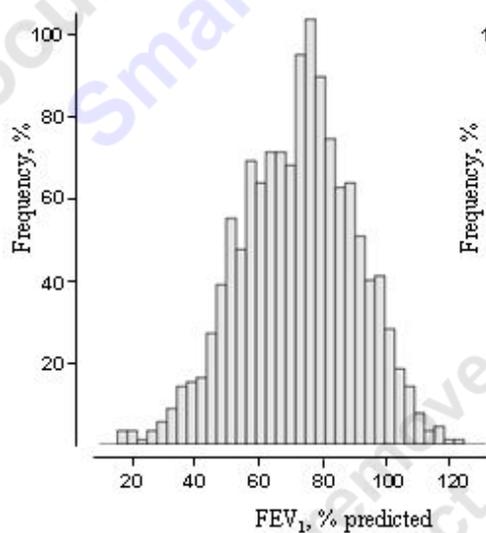
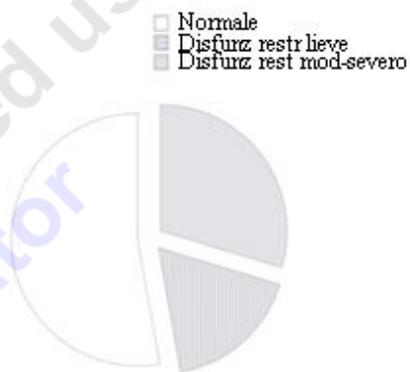


Figura 2

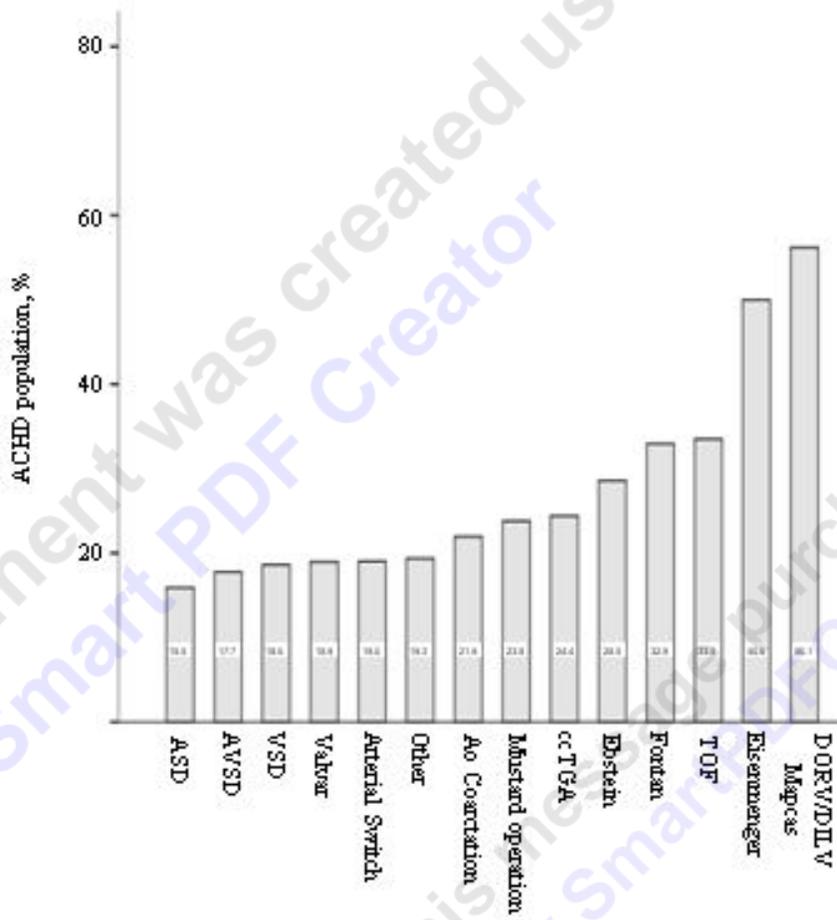


Figura 3

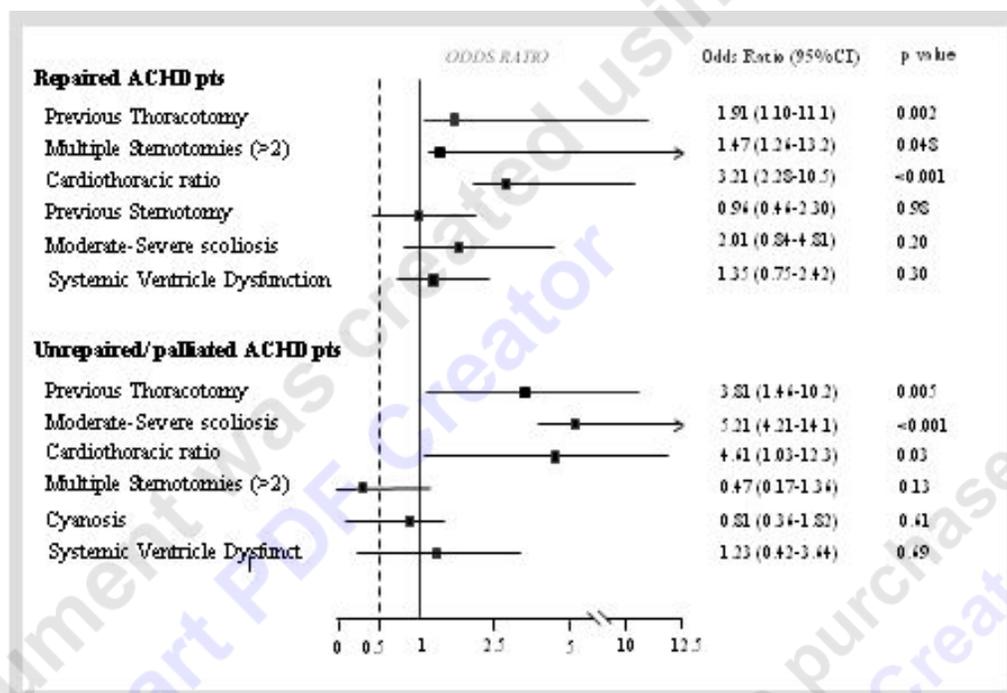


Figura 4

