



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

PROGRESSIONE DEL DANNO CARDIACO SUBCLINICO IN PAZIENTI
AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

Relatore: Chiar.mo

Prof. Federico Guerra

Tesi di Laurea di:

Lorenzo Giuliani

Correlatrice: Chiar.ma

Dott.ssa Giulia Stronati

Anno Accademico 2019 – 2020

SOMMARIO

INTRODUZIONE.....	5
1. LO STRAIN LONGITUDINALE GLOBALE COME MARCATORE PRECOCE DI DANNO CARDIACO DA SSC.....	10
1.1 Definizione di strain.....	10
1.2 Ecocardiografia speckle-tracking e strain longitudinale globale.....	11
1.3 Utilizzo del GLS come marcatore di danno cardiaco da SSc.....	12
2. SCOPO DELLA TESI	15
3. MATERIALI E METODI.....	16
3.1 Coorte di studio	16
3.2 Raccolta dei dati	16
3.3 Ecocardiografia e misurazioni derivanti dallo speckle-tracking	17
3.4 Risonanza magnetica cardiaca	18
3.5 Analisi statistica	18
4. RISULTATI	20
4.1 Caratteristiche generali.....	20
4.2 Parametri ecocardiografici di funzionalità sistolica e diastolica	21
4.3 GLS	22
4.4 Cardio-RM	23
4.5 Eventi clinici di rilievo.....	24
5. DISCUSSIONE.....	25
5.1 Limiti dello studio	29
6. CONCLUSIONI.....	31
7. BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO.....	33
8. FIGURE E TABELLE	37
RINGRAZIAMENTI	39

INTRODUZIONE

La sclerosi sistemica (SSc) è una patologia autoimmune reumatica caratterizzata da alterazioni della risposta immunitaria sia cellulare che umorale e da una caratteristica vasculopatia che riguarda il microcircolo e le arterie di piccolo calibro con conseguente fibrosi a livello della cute (di qui la denominazione alternativa di sclerodermia), dell'apparato muscolo-scheletrico e di vari organi interni, tra i quali polmoni, cuore e reni. Dal punto di vista epidemiologico, sono affetti dalla patologia individui di entrambi i sessi e di qualsiasi età, sebbene sia più comune l'esordio in età compresa tra i 20 ed i 40 anni (70-80% dei casi) e colpisca più frequentemente le donne (il rapporto femmina:maschio oscilla, a seconda delle casistiche, da un minimo di 3:1 ad un massimo di 15:1). La quasi totalità dei casi non presenta un'evidente predisposizione familiare, confermata dal fatto che la concordanza tra gemelli monozigoti è solo del 4%, ed insorge in assenza di un qualsivoglia agente esterno noto.

La classificazione attualmente utilizzata distingue due forme, differenti tra loro sul piano clinico-evolutivo e sierologico, denominate a sclerosi cutanea diffusa (dcSSc) e a sclerosi cutanea limitata (lcSSc); sono peraltro presenti anche sindromi da overlap con altre connettiviti. La forma con sclerosi cutanea diffusa è tra le due la più grave e quella più rapidamente evolutiva: vi è infatti contemporaneità o comunque breve distanza temporale tra l'insorgenza del fenomeno di Raynaud (solitamente il segno di esordio della sclerosi sistemica, rappresentandone la prima manifestazione nell'80% dei casi, raggiungendo il 100% nella forma a sclerosi limitata) e la sclerosi cutanea, che in questo caso riguarda la cute nella sua interezza, compresa quella di tronco ed arti; sono presenti anche sfregamenti tendinei ed interessamento precoce degli organi interni. Alla capillaroscopia, è possibile riconoscere, oltre a megacapillari presenti anche nella forma a sclerosi limitata, la presenza di aree avascolari, che invece sono specifiche della forma a sclerosi diffusa. Nella forma a sclerosi limitata, invece, il tempo che intercorre tra l'insorgenza del Raynaud e l'esordio della sclerosi cutanea (che è limitata a dita, volto, mani ed avambracci e che può in alcuni casi essere del tutto assente) è maggiore e comunque sempre superiore all'anno; il coinvolgimento degli organi interni è più tardivo.

La diagnosi di sclerosi sistemica viene posta in base a dei criteri definiti nel 2013 dall'American College of Rheumatology (ACR) e dall'European League Against Rheumatism (EULAR): vengono valutati l'ispessimento della cute delle dita, la presenza di lesioni ai polpastrelli, di teleangectasie, di un pattern capillaroscopico compatibile con la sclerosi sistemica, di ipertensione polmonare o interstiziopatia polmonare, del fenomeno di Raynaud ed infine la

presenza di autoanticorpi marcatori di malattia, quali gli anti-centromero, gli anti-Slc-70 o gli anti-RNA-polimerasi.¹

Il coinvolgimento cardiaco in corso di sclerosi sistemica può essere primario (interessando in ordine di frequenza il miocardio, il sistema di conduzione, il pericardio e le valvole cardiache) o secondario all'ipertensione arteriosa polmonare ed alla patologia renale. Stimare l'effettiva prevalenza dell'interessamento cardiaco in corso di sclerosi sistemica non è semplice, a causa delle numerose manifestazioni possibili, delle differenti tecniche diagnostiche utilizzate e della loro relativa sensibilità, nonché delle diverse caratteristiche delle popolazioni prese in esame. Ciò nonostante, alcuni studi suggeriscono come nel 7-39% dei pazienti affetti da sclerosi sistemica il cuore sia coinvolto dalla malattia.^{2,3} L'impatto prognostico dell'interessamento cardiaco è molto importante: uno studio su un'ampia coorte di pazienti affetti da sclerosi sistemica ha dimostrato infatti come il 25% delle morti nella popolazione in esame potesse essere ricondotto a patologie cardiovascolari, mentre il 26% dei decessi era attribuibile direttamente alla patologia sottostante, principalmente legato alle complicanze dell'ipertensione arteriosa polmonare e delle crisi renali.⁴ Un altro studio più recente ha confermato questi risultati: all'interno della coorte esaminata, il 55% delle morti era direttamente connesso alla sclerosi sistemica, e tra queste il 26% era legato a cause cardiopolmonari; peraltro, nel rimanente 45% dei casi, il 29% dei decessi era attribuibile a problematiche cardiovascolari.⁵ Tutti questi dati, quindi, attestano come il danno cardiaco, insieme a quello polmonare, risulti la principale causa di decesso in corso di sclerosi sistemica, con una mortalità del 20% a dieci anni, con un maggiore impatto nei primi cinque anni, dove addirittura raggiunge il 44%.^{6,7}

¹ Valentini et al., a cura di. *Reumatologia per studenti e medici di cultura generale*, II edizione. Idelson-Gnocchi, 2014.

² Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139–153.

³ Ashida R, Ihn H, Mimura Y, et al. Clinical and laboratory features of Japanese patients with scleroderma and telangiectasia. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 781–783.

⁴ Jacobsen S et al. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol* 1998, 37:750–755.

⁵ Tyndall AJ et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010, 69:1809–1815.

⁶ Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45 Suppl 4:iv14–iv17.

⁷ Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000, 43:2437–2444.

La principale sede di interessamento cardiaco in corso di sclerosi sistemica è, come accennato precedentemente, il miocardio. I meccanismi patogenetici di tale coinvolgimento sono i medesimi della patologia di base: alterazioni microvascolari, accumulo di collagene e disturbi autoimmunitari, responsabili in questa particolare localizzazione di lesioni di carattere ischemico, infiammatorio e fibrotico. Le possibili conseguenze sono ischemie focali, danno da ischemia-riperfusion, miocarditi e fibrosi del miocardio. Tra tutti i vari meccanismi eziopatogenetici descritti, quello maggiormente coinvolto in questo caso sembra essere l'alterazione microvascolare, in particolare il fenomeno di Raynaud, che può ovviamente andare a colpire il circolo coronarico e che in particolare viene suggerito come responsabile del danno miocardico precoce da sclerosi sistemica. Sono peraltro state notate differenze tra la fibrosi miocardica causata dalla sclerosi sistemica e quella causata da altre patologie, in particolare dalle coronaropatie: infatti, nel primo caso non è possibile individuare una regolarità nelle lesioni fibrotiche (che invece seguono il territorio di irrorazione del vaso coinvolto nel secondo caso), e viene coinvolto anche il sub-endocardio, normalmente risparmiato dalla patologia coronarica; sempre a differenza delle coronaropatie, infine, nella fibrosi da sclerosi sistemica non è possibile riscontrare la presenza di depositi di emosiderina.^{8,9,10} Altro aspetto importante è quello rappresentato dall'infiammazione del miocardio: la miocardite infatti, nonostante solo raramente si manifesti clinicamente, molto frequentemente si può riscontrare all'esame istologico; non a caso, la somministrazione di farmaci immunosoppressori determina un miglioramento clinico, laboratoristico e strumentale cardiaco. Molto frequente, infine, è l'ispessimento di alcune regioni del miocardio, in particolare del setto (alterazione presente anche in caso di danno cardiaco secondario ad ipertensione polmonare) e della parete cardiaca posteriore.¹¹

La principale conseguenza delle lesioni miocardiche è la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, mentre molto meno frequentemente troviamo disfunzione sistolica sempre del ventricolo di sinistra, varie aritmie sia ventricolari sia sopraventricolari (in particolare queste

⁸ Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus*. 2005, 14(9):702-707.

⁹ Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation*. 1976, 53(3):483-90.

¹⁰ Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, Mitseas P, Economopoulos N, Kampolis C, Gialafos EJ, Moyssakis I, Moutsopoulos HM. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov; 56(11):3827-36.

¹¹ Varga J, Denton CP, Wigley FM. *Scleroderma*. New York: Springer 2012, 361–371; 373-395.

ultime, presenti nei due terzi dei casi)¹² e scompenso cardiaco. Peraltro, c'è la concreta possibilità che tali manifestazioni decorrano del tutto asintomatiche, complicando ancora di più l'individuazione delle stesse.^{8,11}

Nella valutazione del danno cardiaco possono essere utili sia il laboratorio sia i vari esami strumentali. Per quanto riguarda i parametri laboratoristici, quello più accurato è l'NT-proBNP, che è utile misurare con cadenza annuale: la sua concentrazione plasmatica (viene considerato normale un valore inferiore a 125 pg/ml) correla col rischio di morte per cause cardiache e più in generale con la possibilità che insorgano eventi cardiovascolari.^{11,13,14,15} Altri parametri di laboratorio che possono essere presi in considerazione sono l'albumina, la VES e la PCR;¹⁵ la troponina, invece, non può essere considerata un marker attendibile di danno cardiaco in quanto i suoi livelli non sono di norma aumentati nonostante la fibrosi miocardica e la perdita dei cardiomiociti.^{11,15}

Per quanto riguarda le procedure diagnostiche strumentali, la tecnica di gran lunga più utilizzata è l'ecocardiografia transtoracica, che dovrebbe far parte della valutazione routinaria di un paziente con sclerosi sistemica: è necessario valutare le dimensioni delle quattro camere cardiache ed i loro volumi, inclusa la frazione di eiezione, così da poter diagnosticare l'eventuale disfunzione sistolica o diastolica, la presenza di concomitante ipertensione arteriosa ed i rari interessamenti del pericardio e delle valvole.¹¹ Considerando che una delle possibili manifestazioni del coinvolgimento del cuore è rappresentata dall'insorgere di aritmie, e che queste compaiono tipicamente sotto sforzo, senza alcun corrispettivo elettrocardiografico a riposo,¹⁶ viene posta indicazione al monitoraggio con Holter per ventiquattro ore.¹⁷ Infine, anche

⁸ Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus*. 2005, 14(9):702-707.

¹¹ Varga J, Denton CP, Wigley FM. *Scleroderma*. New York: Springer 2012, 361–371; 373-395.

¹² Clements PJ, Furst DE, Cabeen W, Tashkin D, Paulus HE, Roberts. The relationship arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). *N Am J Med*. 1981 Jul, 71(1):38-46.

¹³ Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun; 48 Suppl 3():iii45-8.

¹⁴ Kragelund C, Grønning B, Køber L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2005 Feb 17; 352(7):666-75.

¹⁵ Montagnana M, Lippi G, Volpe A, Salvagno GL, Biasi D, Caramaschi P, Cesare Guidi G. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis. *Clin Biochem*. 2006 Sep; 39(9):913-7.

metodiche di imaging nucleare, come PET e SPECT, sono sensibili nell'individuare anomalie microvascolari legate alla sclerosi sistemica, pur risultando inferiori alla risonanza magnetica:¹¹ quest'ultima, infatti, oltre alle alterazioni del microcircolo, permette anche la valutazione quantitativa della risposta del cuore alla terapia con vasodilatatori.¹⁷

Attualmente, per quanto riguarda il trattamento dell'interessamento miocardico in corso di sclerosi sistemica e delle sue varie manifestazioni, vi sono evidenze che la somministrazione di vasodilatatori come calcio-antagonisti o ACE inibitori è in grado di migliorare la perfusione miocardica e di conseguenza ridurre la progressione della malattia, in particolare le principali complicanze pericolose per la vita.¹⁸ I calcio-antagonisti sono i farmaci maggiormente studiati, ma è necessario prestare estrema attenzione nel loro utilizzo in pazienti affetti da sclerosi sistemica in presenza di concomitante danno secondario da ipertensione arteriosa polmonare, per il rischio che quest'ultima peggiori.¹¹

Sfortunatamente, tutti i vari parametri laboratoristici e di imaging utilizzati per valutare il coinvolgimento cardiaco in corso di sclerosi sistemica sono in grado di individuarlo solo nella fase avanzata della patologia, quando la terapia non è più in grado di dare risultati altamente soddisfacenti; è questo il motivo per cui, attualmente, si è alla ricerca di parametri che possano essere individuati precocemente, così da poter andare quanto prima a riconoscere il danno cardiaco durante la malattia e da poterne seguire la progressione nel corso del tempo, assicurandone un trattamento adeguato ed efficace nel ridurre l'evoluzione del danno stesso e tutti quegli eventi cardiovascolari che ne derivano e che vanno a condizionare in maniera fortemente negativa la prognosi dei soggetti affetti da sclerosi sistemica.

¹¹ Varga J, Denton CP, Wigley FM. Scleroderma. New York: Springer 2012, 361–371; 373-395.

¹⁶ Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, Medsger TA Jr, Lavine SJ, Owens GR, Steen VD. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med.* 1985 Aug; 79(2):183-92.

¹⁷ Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P, Contini C, Pasero G, Bombardieri S. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 1985 Nov; 28(11):1259-66.

¹⁸ Allanore Y, Avouac J, Kahan A. Systemic sclerosis: an update in 2008. *Joint Bone Spine.* 2008 Dec 75(6): 650-655.

1. LO STRAIN LONGITUDINALE GLOBALE COME MARCATORE PRECOCE DI DANNO CARDIACO DA SSC

Come già anticipato precedentemente, si è attualmente alla ricerca di un parametro che possa permettere di riconoscere un coinvolgimento del cuore in corso di sclerosi sistemica. Uno dei filoni di ricerca che attualmente sta riscuotendo successo è quello che vede, come possibile marcatore di disfunzione cardiaca a causa della patologia sclerodermica, il global longitudinal strain (GLS).

1.1 Definizione di strain^{19, 20}

Si definisce strain il cambiamento in lunghezza di un segmento di miocardio rispetto alla sua lunghezza basale, espresso in percentuale. La lunghezza di riferimento, in particolare, è quella che la porzione di miocardio considerata presenta al termine della diastole. Lo strain è un vettore, e la formula utilizzata per calcolarlo è $\varepsilon = \Delta L / L_0$, dove ε rappresenta lo strain e ΔL la differenza tra la lunghezza al termine della deformazione miocardica e la lunghezza di partenza L_0 . In particolare, grazie a questa formula è possibile calcolare le componenti normali del vettore strain, che si muovono lungo gli assi cardiaci: lo strain longitudinale, lo strain circonferenziale e lo strain radiale. Tramite questi tre valori, siamo in grado di descrivere ispessimenti o assottigliamenti della parete cardiaca così come accorciamenti o allungamenti lungo l'asse longitudinale o lungo la circonferenza della camera in esame. Peraltro, essendo lo strain una percentuale, presenta anche un segno: allungamento, ispessimento e rotazione in senso antiorario sono rappresentati da valori di strain positivi, mentre accorciamento, assottigliamento e rotazione in senso orario presentano valori negativi.²¹ Un ultimo parametro importante, infine, è rappresentato dallo strain rate, la derivata in funzione del tempo dello

¹⁹ Mirea O, Duchenne J, Voigt JU. Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging. F1000Res. 2016;5:F1000 Faculty Rev-787.

²⁰ Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Eur J Echocardiogr 2011;12:167-205.

²¹ Lang, RM, Badano LP, Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr, 28 (2015), 1-39

strain, che fornisce informazioni sulla velocità con cui la deformazione miocardica espressa dallo strain si verifica.²²

Essendo lo strain l'espressione della deformazione del miocardio, può essere utilizzato come misura della funzionalità di specifiche regioni cardiache; tra le diverse componenti strain, in particolare, la più utilizzata è lo strain longitudinale, i cui valori normali, per le diverse regioni del ventricolo di sinistra, dovrebbero essere intorno al 20%.²³

1.2 Ecocardiografia speckle-tracking e strain longitudinale globale

Una delle metodiche di imaging con cui è possibile calcolare lo strain è l'ecocardiografia speckle-tracking.^{24,25} L'algoritmo alla base di questa particolare metodica ecocardiografica è in grado di identificare, su immagini ecocardiografiche ottenute in B-mode su scala di grigio, alcuni specifici pixel, denominati speckles, caratterizzati da particolari pattern acustici; una volta identificate, le speckles vengono poi seguite, frame per frame, lungo l'intero ciclo cardiaco. La possibilità di seguire lo spostamento delle speckles in ogni direzione permette di calcolare lo spostamento della regione miocardica considerata e la velocità con cui ciò avviene, ossia rispettivamente lo strain e lo strain rate.¹⁹ Il fatto che tali calcoli possano essere fatti per ogni direzione desiderata, insieme al fatto che l'ecocardiografia speckle-tracking è indipendente dall'angolo con cui la sonda ecografica è posizionata rispetto al cuore del paziente,²⁶ conferisce un vantaggio a tale tecnica rispetto all'imaging cardiaco basato sul Doppler tissutale.

¹⁹ Mirea O, Duchenne J, Voigt JU. Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging. F1000Res. 2016;5:F1000 Faculty Rev-787.

²² D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. Eur J Echocardiogr. 2000;1(3):154–170

²³ Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2013 Feb; 26(2):185-91.

²⁴ Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, Sukmawan R, Koyama Y, Watanabe N, Tamano S, Shinomura R, Komuro I, Yoshida K. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. J Am Soc Echocardiogr. 2004 Dec; 17(12):1234-8.

²⁵ 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 Oct; 17(10):1021-9.

²⁶ Forsha D, Risum N, Rajagopal S, Dolgner S, Hornik C, Barnhart H, Kisslo J, Barker P. The influence of angle of insonation and target depth on speckle-tracking strain. J Am Soc Echocardiogr. 2015 May; 28(5):580-6.

Affinché si possa andare a calcolare lo strain tramite ecocardiografia speckle-tracking, è fondamentale avere immagini di buona qualità, evitando qualsiasi possibilità di artefatti, riverberi e scarsa visualizzazione del miocardio: ogni cosa il cui pattern acustico somigli a quello delle speckles viene infatti considerata dal software nei suoi calcoli, andando così ad inficiare la validità dei dati ottenuti. Altra limitazione è data dal fatto che il frame rate delle immagini ottenute in scala di grigio è più basso rispetto alle immagini Doppler prima utilizzate: si parla infatti di immagini con 40-80 frame per secondo,^{27,28} che rendono difficoltoso lo studio di cuori tachicardici,²⁹ dato che un frame rate più alto andrebbe a ridurre la risoluzione spaziale delle immagini, risultando in una sottostima delle varie misurazioni.

Come detto precedentemente, lo strain longitudinale può essere utilizzato come marker di funzionalità regionale della parete miocardica. Tramite ecocardiografia speckle-tracking, è possibile misurare anche lo strain longitudinale globale (GLS), ossia uno strain longitudinale che anziché considerare il movimento di una singola regione di miocardio valuta quello di un'intera camera cardiaca: per calcolarlo, si vanno a combinare tra loro le misure ottenute per l'intera parete della camera considerata in tre immagini con visualizzazione apicale. Come tale, dato che il GLS va a considerare l'intera parete cardiaca, può essere utilizzato come marker di funzionalità della parete stessa in maniera più ampia ed accurata rispetto allo strain longitudinale; peraltro, dato che viene calcolato a partire dallo strain longitudinale, anche il valore medio, nel ventricolo sinistro in condizioni normali, è analogo ed è pari al $20\% \pm 2\%$.²¹

1.3 Utilizzo del GLS come marcatore di danno cardiaco da SSc

Come già detto in precedenza, si sta tentando di individuare un possibile marker di interessamento cardiaco in corso di SSc che ne possa permettere un'individuazione precoce, che attualmente è difficile viste le numerose possibili manifestazioni del danno stesso, che peraltro

²¹ Lang, RM, Badano LP, Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr, 28 (2015), 1-39

²⁷ Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. JACC Cardiovasc Imaging 2009, vol. 2:80-4.

²⁸ Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software, Eur J Echocardiogr, 2010, vol. 11:417-21.

²⁹ Amundsen BH, Helle-Valle T, Evardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging, J Am Coll Cardiol, 2006, vol. 47:789-93.

compaiono, nella maggioranza dei casi, solo quando il coinvolgimento cardiaco è già in fase avanzata. Sta tuttavia dando risultati promettenti l'utilizzo del GLS, con numerosi studi che ne suggeriscono l'utilità, uno dei quali condotto proprio dalla Clinica di Cardiologia dell'Università Politecnica delle Marche.³⁰

In tale studio, sono stati arruolati cinquantadue pazienti affetti da SSc e altrettanti controlli. Sono stati esclusi dal gruppo dei pazienti quelli con patologie cardiache, in maniera tale da non alterare la sensibilità dello studio nell'individuare la sola cardiomiopatia secondaria a SSc; il tempo medio intercorso tra la diagnosi di sclerosi sistemica e l'arruolamento nello studio era di sei anni, da un minimo di tre ad un massimo di dieci. A questo punto, sia i casi sia i controlli sono stati sottoposti a valutazione ecocardiografica per valutare eventuali differenze nella funzionalità cardiaca tra i due gruppi. Si è visto che i normali parametri utilizzati per la valutazione della funzione sistolica e diastolica tanto del ventricolo di sinistra quanto di quello di destra non presentavano differenze statisticamente significative tra i due gruppi, e pertanto non potevano essere considerate come marcatori di danno cardiaco in corso di sclerosi sistemica. Lo stesso non poteva dirsi, invece, per quanto riguarda il global longitudinal strain: sia per quanto riguarda il ventricolo sinistro, sia per quanto riguarda il ventricolo destro, sono emerse differenze statisticamente significative confrontando il GLS dei pazienti con quello del gruppo dei controlli, differenze che risultavano essere indipendenti da genere, età e comorbidità quali ad esempio ipertensione, dislipidemia e diabete. I segmenti maggiormente coinvolti risultavano essere, in entrambi i ventricoli, quelli basali, in particolare i segmenti laterale, anteriore, antero-settale e settale, che, insieme al segmento antero-settale medio-ventricolare, presentavano un GLS significativamente più basso nei casi piuttosto che nei controlli. Analizzando poi i valori di GLS, considerando come cut-off di normalità il valore di -20%, emergeva come il rischio di disfunzione subclinica sistolica del ventricolo sinistro e di quello destro fosse rispettivamente 2,5 volte e 3,3 volte maggiore nei pazienti affetti da SSc rispetto agli individui non affetti.

Tali dati sono sicuramente coerenti con la possibilità di utilizzare il GLS come marcatore di danno cardiaco subclinico in corso di SSc, permettendo così di intercettarlo precocemente e poter intervenire con terapie atte a rallentarne l'evoluzione. Peraltro, la conferma della validità

³⁰ Guerra F, Stronati G, Fischietti C, et al. Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(15):1598–1606.

di tali dati viene da studi simili^{31,32}, nei quali i risultati sono assolutamente paragonabili; l'unica difformità consiste nel fatto che Karadag et al. non hanno riscontrato alcuna differenza statisticamente significativa tra casi e controlli per quanto riguarda il coinvolgimento del ventricolo di destra, differenza che invece è stata individuata sia dallo studio della Clinica di Cardiologia di Ancona sia da Zairi et al. Non è tuttavia inverosimile che tale differenza sia da attribuirsi ad alcune imprecisioni nella selezione delle due popolazioni studiate: mancava infatti il rapporto 1:1 nel numero tra casi e controlli e come criteri di esclusione erano stati inseriti anche vari fattori di rischio cardiovascolare quali diabete mellito, ipertensione, disordini respiratori e renali, i quali sicuramente avrebbero potuto agire da fattori confondenti per la valutazione del coinvolgimento cardiaco legato alla sclerosi sistemica, ma che, tuttavia, rendono i risultati dello studio non contestualizzabili in una situazione di pratica clinica quotidiana, dove invece tali fattori di rischio possono essere compresenti alla sclerosi.

In conclusione, le evidenze attuali suggeriscono come il GLS possa essere un valido marcatore di coinvolgimento cardiaco subclinico in corso di sclerosi sistemica, riuscendo a distinguere un danno miocardico nei pazienti affetti da tale connettivopatia quando ancora i parametri ecocardiografici di routine sono ancora normali. Si aprono quindi interessanti scenari per quanto riguarda la possibilità di poter seguire come il danno cardiaco progredisce in corso di SSc, utilizzando proprio il GLS come marcatore dello stesso e verificare come questo possa eventualmente modificarsi con l'evolvere della malattia e con la terapia.

³¹ Karadag, D. T., Sahin, T., Tekeoglu, S., Işik, O. O., Yazici, A., Eraldemir, F. C., & Cefle, A. (2020). Evaluation of left and right ventricle by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients without overt cardiac disease. *Clinical rheumatology*, 39(1), 37–48.

³² Zairi, I., Mzoughi, K., Jnifene, Z., Kamoun, S., Jabeur, M., Ben Moussa, F., & Kraiem, S. (2019). Speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis: A useful method for detection of myocardial involvement. *Annales de cardiologie et d'angiologie*, 68(4), 226–231.

2. SCOPO DELLA TESI

Come precedentemente detto, il GLS ha dimostrato di poter essere un parametro particolarmente accurato per individuare il danno miocardico in corso di SSc anche in fasi precoci, quando le altre tecniche ecocardiografiche di routine non riescono ancora a dimostrarlo, riuscendo peraltro a superare le limitazioni tecniche ed operatore-dipendenti.

Anche grazie ai risultati promettenti ottenuti tramite l'utilizzo di questo parametro, in letteratura sta sempre più prendendo piede l'idea che possa esistere una specifica forma di cardiomiopatia secondaria alla sclerosi sistemica, in cui il cuore viene colpito in maniera primaria e nella sua interezza.^{30,33,34} Tuttavia, non è ancora noto se tale forma di cardiomiopatia subclinica rimanga stabile nel corso del tempo o se col progredire della malattia di base vada incontro anch'essa ad un peggioramento.

Scopo di questo lavoro è pertanto quello di andare ad individuare l'eventuale progressione del coinvolgimento cardiaco subclinico biventricolare in pazienti affetti da sclerosi sistemica utilizzando come parametro il GLS, così da ottenere evidenze di un possibile peggioramento della cardiomiopatia SSc-correlata.

³⁰ Guerra F, Stronati G, Fischietti C, et al. Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(15):1598–1606.

³³ Venalis P, Kumánovics G, Schulze-Koops H, et al. Cardiomyopathy in murine models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 508–516.

³⁴ Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N, et al. Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1105–1111.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Coorte di studio

È stato condotto uno studio di carattere osservazionale che ha coinvolto pazienti con diagnosi di sclerosi sistemica provenienti dalla Clinica Medica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona nel periodo compreso tra febbraio 2016 e dicembre 2018. La malattia è stata diagnosticata secondo i criteri ACR/EULAR³⁵; i pazienti sono stati selezionati con i seguenti criteri di esclusione: presenza di cardiopatia strutturale, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta o conservata, valvulopatia moderata o severa, sostituzione o riparazione valvolare, cardiopatia ischemica, precedenti episodi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare, patologie maligne ed ipertensione polmonare, in accordo con le linee guida della Società Europea di Cardiologia.³⁶ Una volta individuati i pazienti che sarebbero stati oggetto di studio, è stata operata un'ulteriore suddivisione in base all'estensione cutanea della SSc, distinguendo quelli con sclerodermia diffusa e limitata.

Lo studio è stato condotto secondo i dovuti standard istituzionali, i requisiti legali nazionali e la Dichiarazione di Helsinki; è stato ottenuto il consenso informato a partecipare allo studio di tutti i pazienti coinvolti. Essendo uno studio osservazionale, infine, non è stato necessario ottenere l'autorizzazione del comitato etico.

3.2 Raccolta dei dati

In base alla normativa nazionale sul trattamento dei dati personali, per la raccolta dei dati è stato utilizzato un sito internet dedicato.

Per ogni paziente arruolato nello studio, sono stati raccolti dati riguardo la storia clinica e l'esame obiettivo. Il rischio cardiovascolare a dieci anni è stato calcolato secondo la tabella

³⁵ van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1747–1755.

³⁶ Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 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): Endor. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.

SCORE per Paesi a basso rischio.³⁷ Sono stati considerati anche il profilo auto-anticorpale, la durata della patologia, il livello di fibrosi cutanea ed i farmaci assunti dai pazienti; la fibrosi cutanea, in particolare, è stata valutata da un esaminatore esperto utilizzando lo score di Rodnan modificato.^{38,39} Il coinvolgimento dell'esofago è stato valutato tramite videofluorografia e TC; lo stato dei polmoni è stato indagato anch'esso tramite TC, oltre che col test di diffusione del monossido di carbonio. I pazienti con elevata probabilità di ipertensione polmonare, in base ai riscontri ecocardiografici, sono stati gestiti in accordo con le attuali linee guida;³⁶ peraltro, tali diagnosi sono sempre state confermate tramite cateterizzazione del cuore destro e test di reattività vasale, per essere poi classificate in cinque possibili tipi in base alla classificazione riportata nelle suddette linee guida.

3.3 Ecocardiografia e misurazioni derivanti dallo speckle-tracking

All'esame ecocardiografico, sono stati considerati parametri legati alle immagini bidimensionali, al Doppler ed allo speckle-tracking, secondo le linee guida attuali.²¹ La fattibilità del tracking frame per frame è stata ottenuta impostando il frame rate delle immagini tra i 60 e gli 80 fps; il GLS è stato calcolato utilizzando uno specifico software di analisi, escludendo dai calcoli per il ventricolo destro il setto interventricolare. Le riproducibilità intra- ed inter-osservatore erano rispettivamente del 2,4% e del 3,2%, mentre la fattibilità dello strain

²¹ Lang, RM, Badano LP, Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28 (2015), 1-39.

³⁶ Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 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): Endor. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.

³⁷ Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: NP1–NP96.

³⁸ Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281–1285.

³⁹ Czirják L, Nagy Z, Aringer M, et al. The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 966–969

è stata del 95,3%, col 5,3% dei segmenti esclusi alla base, il 4,2% esclusi a livello papillare e il 4,6% esclusi all'apice; tali valori sono tutti in linea con altri studi precedentemente pubblicati.⁴⁰

3.4 Risonanza magnetica cardiaca

Per valutare ulteriormente la patofisiologia dell'interessamento cardiaco in corso di SSc, i cinque pazienti con il miglior valore di GLS del ventricolo sinistro e i cinque con il valore peggiore sono stati studiati con risonanza magnetica cardiaca. In particolare, sono stati valutati masse e volumi sia per il ventricolo di sinistra sia per quello di destra, ed i valori ottenuti sono stati indicizzati in base alla superficie corporea. La localizzazione ed il pattern dell'enhancement dovuto alla somministrazione di mezzo di contrasto sono stati valutati da due osservatori, che non conoscevano le caratteristiche cliniche ed il GLS dei pazienti esaminati. Per stimare il volume di un segmento iperintenso (indice di volume percentuale, o VPI), lo spessore dell'enhancement è stato moltiplicato per la sua lunghezza lungo l'asse corto; tale prodotto è stato poi ulteriormente moltiplicato per la percentuale della sua estensione longitudinale nello stesso segmento, ma in un piano differente. Sommando infine i diversi VPI ottenuti, è stato calcolato il VPI totale.

3.5 Analisi statistica

Per valutare la normalità delle variabili quantitative, è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov; le variabili distribuite normalmente sono state indicate come media±deviazione standard, mentre quelle non distribuite normalmente sono state indicate come mediana e primo e terzo quartile.

Per confrontare le variabili quantitative normalmente distribuite, è stata usata l'analisi di varianza (ANOVA), mentre l'ANOVA di Kruskal-Wallis è stata sfruttata per il confronto tra variabili distribuite in maniera non normale. In particolare, l'ANOVA è stata utilizzata per misure ripetute nel tempo così da individuare cambiamenti dipendenti dal tempo in alcune specifiche variabili tra il tempo zero e i vari momenti del follow-up: i vari profili anticorpali, la variante cutanea diffusa o quella limitata ed il coinvolgimento polmonare ed esofageo sono stati utilizzati per ricercare eventuali interazioni con la progressione del GLS. Le variabili di categoria sono state descritte come prevalenza assoluta o relativa e valutate tramite analisi chi-quadro o valore esatto di Fisher. In base ai calcoli sulla dimensione del campione, è stato

⁴⁰ Barbier P, Mirea O, Cefalù C, et al. Reliability and feasibility of longitudinal AFI global and segmental strain compared with 2D left ventricular volumes and ejection fraction: Intra- and inter-operator, test-retest, and intercycle reproducibility. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 642–652.

individuato in 72 soggetti il numero di pazienti di cui si avrebbe avuto bisogno per riscontrare una differenza del GLS dell'1% tra il tempo zero ed i vari momenti del follow-up, considerando una deviazione standard di 2,5 e un test a due code per le misurazioni ripetute; nel suddetto test, sono stati considerati come statisticamente significativi valori di $p < 0,05$.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche generali

Come detto precedentemente, sono stati arruolati nello studio 72 pazienti, con un follow-up mediano di 20 mesi (con 12 e 24 mesi rispettivamente rappresentanti il primo ed il terzo quartile). 61 pazienti erano di sesso femminile, mentre l'età media dei partecipanti allo studio era di 56,6±15,4 anni. Le caratteristiche di base dei pazienti sono descritte nella seguente tabella.

	Popolazione totale (72 pazienti)	Variante limitata (50 pazienti)	Variante diffusa (22 pazienti)	p-value tra la variante limitata e quella diffusa
Età media, media ± DS	56,6±15,4	57,1±15,0	54,9±16,9	0,598
Genere femminile, n (%)	61 (87,1)	44 (88,9)	17 (81)	0,311
Ipertensione, n (%)	18 (25,7)	13 (26,5)	5 (23,8)	0,811
Diabete mellito, n (%)	4 (5,7)	4 (8,2)	0 (0)	0,178
Dislipidemia, n (%)	8 (11,4)	6 (12,2)	2 (9,5)	0,743
Tabagismo, n (%)	8 (11,4)	6 (12,2)	2 (9,5)	0,743
Frequenza cardiaca (bpm), media ± DS	76,7±23,9	76,9±11,7	77,1±10,8	0,245
BMI (kg/m ²), media ± DS	23,9±4,6	24,4±4,9	22,7±3,8	0,162
BNP (pg/ml), media (I-III quartile)	44 (19-95)	38 (21-96)	76 (19-95)	0,452
Creatinina (mg/dl), media ± DS	0,8±0,2	0,8±0,3	0,7±0,2	0,030
Terapia con ACE-inibitori, n (%)	9 (12,9)	6 (12,2)	3 (14,3)	0,815
Terapia con sartani, n (%)	6 (8,6)	6 (12,2)	0 (0)	0,094
Terapia con β-bloccanti, n (%)	4 (5,7)	4 (8,2)	0 (0)	0,178
Terapia con calcio-antagonisti, n (%)	27 (38,6)	22 (44,5)	5 (23,8)	0,097
Terapia con statine, n (%)	7 (10,0)	6 (12,2)	1 (4,8)	0,339

Anni tra diagnosi e arruolamento nello studio, media (I-III quartile)	7,0 (2,8-12,1)	7,2 (2,7-15,0)	5,0 (2,1-11,0)	0,586
ANA +, n (%)	66 (94,3)	47 (95,9)	19 (90,5)	0,369
Scl70 +, n (%)	31 (44,3)	19 (38,8)	12 (57,1)	0,156
ACA +, n (%)	19 (27,1)	17 (34,3)	2 (9,5)	0,030
DLCO				0,085
- lievemente compromesso, n (%)	- 27 (38,6)	- 19 (38,8)	- 8 (38,1)	
- moderatamente compromesso, n (%)	- 19 (27,1)	- 12 (24,5)	- 7 (33,3)	
- gravemente compromesso, n (%)	- 8 (11,4)	- 5 (10,2)	- 3 (14,3)	
Coinvolgimento esofageo, n (%)	42 (60,0)	25 (51,0)	17 (81,0)	0,019
Terapia con micofenolato, n (%)	11 (15,7)	5 (23,8)	6 (12,2)	0,223
Terapia con prostanoidi ev, n (%)	36 (51,4)	23 (46,9)	13 (61,9)	0,251
Terapia con glucocorticoidi, n (%)	15 (21,4)	8 (16,3)	7 (33,3)	0,112

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione dello studio al tempo zero.

4.2 Parametri ecocardiografici di funzionalità sistolica e diastolica

I parametri ecocardiografici, riportati nella tabella 2, non differivano in maniera statisticamente significativa tra il tempo zero ed il follow-up, ed erano peraltro tutti all'interno dell'intervallo di normalità. L'unica differenza statisticamente significativa che è stato possibile individuare è quella registrata riguardo ai valori di pressione di riempimento del ventricolo sinistro (E/E'), che incrementava in maniera significativa ($6,6 \pm 2,5$ al basale contro $7,9 \pm 2,7$ al follow-up, $p < 0,001$).

	Baseline	Follow-up	p-value
Ventricolo sinistro			
EDV (volume telediastolico; ml/m ²)	67,4±10,5	65,1±11,6	0,060
ESV (volume telesistolico; ml/m ²)	26,6±6,9	25,9±6,9	0,399
EF (frazione di eiezione; %)	66,0±7,7	64,6±6,8	0,120
E/A	1,0±0,4	1,0±0,3	0,149
E/E'	6,6±2,5	7,9±2,7	<0,001
Ventricolo destro			
Diametro basale (mm)	34,3±0,8	34,3±8	0,962
Diametro del tratto di efflusso (mm)	29,9±0,8	30,9±0,8	0,110
TAPSE (escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidalico; mm)	22,3±4,3	21,8±3,9	0,362
S' (m/s)	0,15±0,04	0,15±0,04	0,343
FAC (cambiamento frazionale di superficie; %)	50,0±12,3	53,0±12,4	0,133
E/A	1,1±0,4	1,1±0,4	0,960
E/E'	3,6±1,7	3,4±1,3	0,607
sPAP (pressione arteriosa polmonare sistolica; mmHg)	29,2±12,2	28,4±11,1	0,533

Tabella 2. Parametri ecocardiografici di funzionalità sistolica e diastolica. Tutti i volumi sono indicizzati per superficie corporea.

4.3 GLS

Il GLS del ventricolo sinistro era già intaccato al basale, ed è andato peggiorando in maniera significativa durante le varie fasi del follow-up, passando da $-19,8 \pm 3,5\%$ a $-18,7 \pm 3,5\%$, $p=0,034$. In più, anche la compromissione del GLS del ventricolo destro è progredita lungo il periodo del follow-up, passando da $-20,9 \pm 6,1\%$ a $-18,7 \pm 3,5\%$, $p=0,013$. Inoltre, nonostante sia il ventricolo destro sia il ventricolo sinistro mostrassero una compromissione omogenea lungo tutti i vari strati del miocardio, la progressione più elevata verso la deformazione cardiaca si poteva riscontrare nello strato endocardico di entrambi i ventricoli.

La sottostante figura 1 mostra i valori del GLS durante il follow-up per i 18 segmenti del ventricolo sinistro e per i 3 del ventricolo destro.

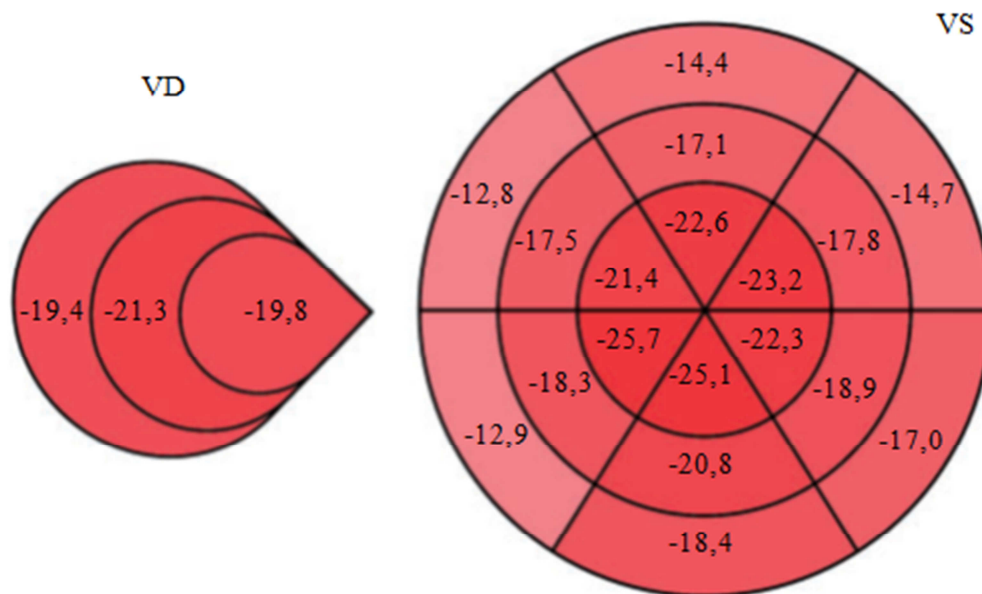


Figura 1. Punteggio medio del GLS per ogni segmento ventricolare dei pazienti durante il follow-up.

Dall'analisi effettuata è risultato che il tasso di progressione della compromissione del GLS non era influenzato dalla variante della SSc, dall'attività della malattia, dalla positività ai diversi autoanticorpi e dalla presenza di coinvolgimento polmonare ed esofageo; allo stesso modo, le terapie con micofenolato, prostanoidi o glucocorticoidi non hanno dimostrato interazioni significative con la progressione del GLS nei due ventricoli. Infine, tra i vari fattori di rischio cardiovascolari e le diverse terapie che agiscono sul cuore, il solo diabete mellito interagiva significativamente con la progressione del GLS nella popolazione studiata.

4.4 Cardio-RM

Non sono state riscontrate differenze in termini di volumi, frazione di eiezione, gittata e masse tra i pazienti col GLS migliore e quelli col GLS peggiore. In più, tali valori rientravano tutti all'interno dell'intervallo di normalità in entrambi i gruppi e per entrambi i ventricoli. Un lieve enhancement tardivo è stato osservato in due dei pazienti col GLS migliore e in tre di quelli col GLS peggiore, pur non risultando statisticamente significativo, dato il valore di $p=0,527$. Il pattern dell'enhancement era nella maggior parte dei casi di tipo sub-endocardico, mentre il valore del VPI totale era di 0,7 nel gruppo dei GLS migliori e di 1,5 in quello dei GLS peggiori, sebbene anche in questo caso la differenza non si poteva considerare statisticamente significativa ($p=0,704$).

4.5 Eventi clinici di rilievo

Nel corso del follow-up, in otto pazienti, l'11,1% del totale, sono intercorsi problemi clinici di rilievo. Tre pazienti (4,2%) sono sfortunatamente morti, uno per morte cardiaca improvvisa e due per problematiche connesse a cause polmonari. In un caso c'è stata una coronaropatia acuta, ed un altro ha sviluppato uno scompenso cardiaco acuto de novo. Questi cinque pazienti, il 6,9% del totale, presentavano al basale valori peggiori di GLS nel ventricolo destro, e la velocità di compromissione del GLS stesso era maggiore in confronto agli altri in cui non ci sono stati morte o eventi cardiovascolari di rilievo ($-17,2 \pm 4,8\%$ contro $-22,3 \pm 5,9\%$ rispettivamente, $p=0,024$). Anche grazie a questi dati, si è visto come un peggioramento dell'1% del GLS ventricolare destro era associato ad un rischio aumentato del 18% di morte per qualsiasi causa o di eventi cardiovascolari maggiori ad un follow-up di 20 mesi (hazard ratio 1,18% con un intervallo di confidenza 1,02-1,38 e $p=0,03$). Lo stesso non poteva invece dirsi per i valori di GLS del ventricolo di sinistra, che sono invece risultati simili sia al tempo zero di osservazione sia durante il follow-up nei pazienti con eventi clinici rilevanti rispetto a quelli in cui tali eventi non si erano verificati ($-18,7 \pm 3,5\%$ contro $-19,8 \pm 3,5\%$ rispettivamente, $p=0,106$).

In aggiunta a quelli di cui si è finora detto, altri tre pazienti hanno sviluppato un'ipertensione polmonare di gruppo 1 durante il follow-up; anche in questo caso, tali pazienti avevano valori di GLS ventricolare destro peggiori al basale e un peggioramento più veloce del GLS rispetto ai pazienti senza ipertensione polmonare ($-10,4 \pm 3,1\%$ contro $-20,2 \pm 3,7\%$ rispettivamente, $p=0,003$). Ne deriva come un peggioramento dell'1% nel valore del GLS del ventricolo di destra sia associato ad un aumento del rischio del 55% di sviluppare ipertensione polmonare in un follow-up di 20 mesi (hazard ratio 1,55 con un intervallo di confidenza 1,02-2,37, $p=0,043$). A differenza dei pazienti di cui si è discusso poc'anzi, tuttavia, risultati simili sono stati ottenuti studiando il GLS del ventricolo sinistro ($-15,7 \pm 1,6\%$ contro $-19,4 \pm 0,4\%$, $p=0,003$).

5. DISCUSSIONE

Lo scopo di questo lavoro era quello di capire se la cardiomiopatia subclinica correlata ad SSc rimanesse stabile nel corso del tempo o se progredisce e peggiorasse col passare del tempo, nonché quello di capire se tale eventuale progressione potesse essere seguita, dal punto di vista della diagnostica strumentale, con il GLS, che si è già visto poter essere il parametro ecocardiografico che permette la diagnosi della cardiomiopatia stessa anche quando ancora non sia manifesta clinicamente.

I risultati dello studio sono particolarmente incoraggianti in tal senso: sicuramente, l'evidenza principale è che la cardiomiopatia da SSc progredisce nel corso del tempo ed il GLS è un ottimo parametro per seguirne l'andamento durante le varie fasi del follow-up. Peraltro, lo stesso GLS potrebbe rappresentare, in questi pazienti, un buon predittore del rischio di incorrere in chiare manifestazioni della malattia, come ad esempio l'ipertensione polmonare. In base ai dati raccolti, infine, è verosimile immaginare che la fisiopatologia del danno cardiaco subclinico da SSc sia da attribuirsi a disfunzioni microvascolari del circolo coronarico, come suggerito dalla maggiore compromissione della deformazione cardiaca negli strati sub-endocardici del miocardio e dall'assenza di evidente fibrosi cardiaca, come testimoniato dalla cardio-RM.

Come più volte ribadito, la cardiomiopatia SSc-correlata può essere considerata un'entità patologica indipendente che va ad influenzare il cuore nella sua totalità, con la possibilità di portare a danno cardiaco manifesto clinicamente, insufficienza cardiaca, disturbi di conduzione ed aritmie;^{41,42} le evidenze in supporto di questa ipotesi, nel corso degli anni, sono peraltro in continuo aumento, con la stessa Clinica di Cardiologia dell'Università Politecnica delle Marche che ha dimostrato un danno cardiaco primario in pazienti con sclerosi sistemica. Inoltre, tali dati sono coerenti con quanto descritto da Venalis et al.³³ in studi da loro condotti su modelli murini di SSc e su campioni autoptici. In particolare, hanno riscontrato che il miocardio proveniente da campioni autoptici di pazienti con sclerosi sistemica e senza segni clinici di danno cardiaco in realtà mostrava aumentata apoptosi delle cellule endoteliali, infiammazione perivascolare, riduzione della densità capillare ed accumulo di collagene. Pertanto, sia la disfunzione

³³ Venalis P, Kumánovics G, Schulze-Koops H, et al. Cardiomyopathy in murine models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 508–516.

⁴¹ Allanore Y and Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S48–S53.

⁴² Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol.* 2014;6(9):993–1005

microvascolare sia la fibrosi miocardica sono candidate ad essere riconosciute come il principale determinante del danno cardiaco subclinico in pazienti con SSc.

Da una parte, la fibrosi miocardica nell'SSc è tipicamente localizzata lungo i segmenti medi della parete libera del ventricolo sinistro e del setto interventricolare,¹⁰ evidenza che tuttavia si scontra con l'evidenza che l'alterazione nella deformazione miocardica è concentrata soprattutto nell'endocardio. Ulteriori studi hanno poi descritto come sia possibile trovare una fibrosi diffusa a chiazze, oltre che necrosi a banda di contrazione, senza nessuna correlazione con una possibile stenosi delle coronarie né con un'eventuale ipertrofia intinale delle arterie coronariche.⁴³

D'altro canto, Papagoras et al.³⁴ confermano l'idea che una disfunzione microvascolare sia il principale determinante della cardiomiopatia da SSc. Hanno infatti portato avanti uno studio con TC cardiaca ad emissione di singolo fotone ed hanno riscontrato come due pazienti su tre avevano avuto un'ischemia reversibile durante l'esercizio, nonostante un basso profilo di rischio cardiovascolare. Inoltre, altri recenti studi hanno dimostrato tramite Doppler trans-toracico eseguito prima e dopo infusione di adenosina che i pazienti con sclerosi sistemica hanno una ridotta riserva coronarica.^{44,45} Inoltre, anche i risultati del presente studio dimostrano che mentre i parametri ecocardiografici convenzionali non si modificano significativamente durante un follow-up di 20 mesi, lo stesso non può dirsi per il GLS di entrambi i ventricoli, che diminuisce in maniera significativa specialmente negli strati endocardici. Infine, anche la cardio-RM ha dimostrato come la fibrosi non fosse presente in maniera specifica nel gruppo dei pazienti con GLS peggiore; peraltro, quando l'enhancement è stato riscontrato, è stato osservato soprattutto negli strati sub-endocardici, ad ulteriore conferma che la fibrosi non sarebbe il principale determinante del danno cardiaco, quanto piuttosto una conseguenza della disfunzione

¹⁰ Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, Mitseas P, Economopoulos N, Kampolis C, Gialafos EJ, Moyssakis I, Moutsopoulos HM. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov; 56(11):3827-36.

³⁴ Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N, et al. Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1105–1111.

⁴³ James TN. De subitaneis mortibus. VIII. Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease. *Circulation* 1974; 50: 844–56.

⁴⁴ Sulli A, Ghio M, Bezante GP, et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 505–509.

⁴⁵ Montisci R, Vacca A, Garau P, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 890–893.

microvascolare. Ne consegue pertanto che la patologia dei piccoli vasi è la principale responsabile della cardiomiopatia primaria da SSc.

Tra tutte le possibili interazioni valutate, l'unica risultata statisticamente significativa è stata quella tra SSc e diabete mellito ($p=0,041$); nonostante solo il 5,7% della popolazione dello studio presentasse la patologia diabetica al momento dell'arruolamento, in media tali pazienti hanno mostrato un GLS ventricolare sinistro peggiore del 3% rispetto agli altri pazienti studiati non diabetici. È già noto come uno scompenso sistolico subclinico sinistro sia presente nella metà dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, che possa essere valutato con l'analisi speckle-tracking in analogia con quanto si fa con la cardiopatia da SSc e che sia associato ad un outcome peggiore, a prescindere dallo stato delle coronarie e dalla funzionalità diastolica. Alcuni autori si sono persino spinti ad individuare la nuova entità patologica della cardiomiopatia diabetica, la quale comprende alterazioni strutturali come fibrosi perivascolare e deposito di collagene in assenza di ipertensione arteriosa o di altre cause di danno d'organo cardiaco.⁴⁶ Dato che la cardiomiopatia diabetica e quella da sclerosi sistemica condividono numerosi meccanismi di microangiopatia, come ad esempio fibrosi perivascolare, ispessimento delle membrane capillari e riduzione della densità vascolare,^{47,48} non è sorprendente che abbiano un effetto sinergico nel determinare peggioramento del GLS e danno cardiaco subclinico.

Il presente lavoro ha un ulteriore aspetto da considerare riguardo i suoi risultati: i vari parametri che valutano le pressioni di riempimento del ventricolo di sinistra mostravano un'alterazione significativa dopo un follow-up mediano di 20 mesi. Sebbene alcuni ritengano che la compromissione diastolica possa essere un segno iniziale di coinvolgimento cardiaco⁴⁹ ed un

⁴⁶ Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 149–166.

⁴⁷ Yoon YS, Uchida S, Masuo O, et al. Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor. *Circulation* 2005; 111: 2073–2085.

⁴⁸ Bissell LA, Md Yusof MY and Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK systemic sclerosis study group cardiac working group. *Rheumatol (UK)* 2017; 56: 882–895.

⁴⁹ Benfari G and Grigioni F. Speckle tracking for the diagnosis of subclinical myocardial involvement in systemic sclerosis: a mandatory tool for everyday clinical practice? *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1596–1597.

marcatore di aumentata mortalità, recenti studi^{30,31} sul coinvolgimento cardiaco primario non confermano tale ipotesi. Si può quindi ipotizzare che le aumentate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro possano essere un segno iniziale di fibrosi cardiaca in questi pazienti, la quale poi causi un'alterazione del normale rilassamento della parete cardiaca; vi è infatti chi ritiene che, data un'alterazione dei piccoli vasi, un ripetuto danno da ischemia-riperfusion possa condurre a fibrosi irreversibile.

Un ultimo aspetto che emerge dalle evidenze di tale studio è come il riconoscimento e poi il follow-up della cardiomiopatia da SSc tramite analisi del GLS possano aiutare in una migliore stratificazione dei pazienti affetti dalla sclerosi sistemica: infatti, il riscontro di una cardiomiopatia in pazienti con diagnosi di SSc già effettuata porterebbe poi a ricercare la presenza di eventuali altri coinvolgimenti d'organo tramite indagini strumentali quali l'ecografia addominale, la TC e la RM. D'altro canto, i risultati ecocardiografici di una cardiomiopatia in un paziente con sospetta SSc dovrebbero indurre il clinico ad effettuare gli appropriati test diagnostici per valutare l'effettiva presenza di tale cardiomiopatia (cfr. fig. 2). In conclusione, stratificare i pazienti in base al loro coinvolgimento cardiaco, utilizzando come base il parametro del GLS, ha due benefici principali dal punto di vista pratico: da un lato, permette, come già detto più volte, una diagnosi precoce del danno cardiaco dovuto alla SSc, facendo sì che possano essere messe precocemente in atto misure terapeutiche adeguate per rallentare l'evoluzione della cardiomiopatia e prevenire le complicanze a lungo termine; dall'altro, identificare in maniera oggettiva la presenza di danno cardiaco permette al clinico di comprendere meglio lo stato attuale e la possibile progressione della SSc stessa, potendola così trattare nella maniera più adeguata possibile.

Come noto, il paziente affetto da SSc deve essere gestito da un team multidisciplinare. Sulla base di quanto detto finora, con la possibilità di diagnosticare e trattare precocemente il danno cardiaco e di seguirlo poi nel corso del tempo, il cardiologo va ad assumere un ruolo importante all'interno di questo gruppo, andando oltre le proprie competenze specifiche di gestione dell'aspetto cardiovascolare fino ad arrivare a concorrere alla diagnosi precoce della stessa sclerosi sistemica, nel momento in cui manifestazioni cliniche lievi non sono ancora state

³⁰ Guerra F, Stronati G, Fischietti C, et al. Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(15):1598–1606.

³¹ Karadag, D. T., Sahin, T., Tekeoglu, S., Işik, O. O., Yazici, A., Eraldemir, F. C., & Cefle, A. (2020). Evaluation of left and right ventricle by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients without overt cardiac disease. *Clinical rheumatology*, 39(1), 37–48.

riconosciute da altri specialisti; proprio per questo motivo, i dati incoraggianti ottenuti tramite lo studio cardiaco col GLS dovrebbero rappresentare uno stimolo a lavorare in questa direzione, così da diagnosticare precocemente il danno cardiaco da sclerosi sistemica (ed eventualmente la stessa SSc) ed intervenire quanto prima, impattando positivamente ed in maniera molto importante sulla prognosi del paziente.⁵⁰

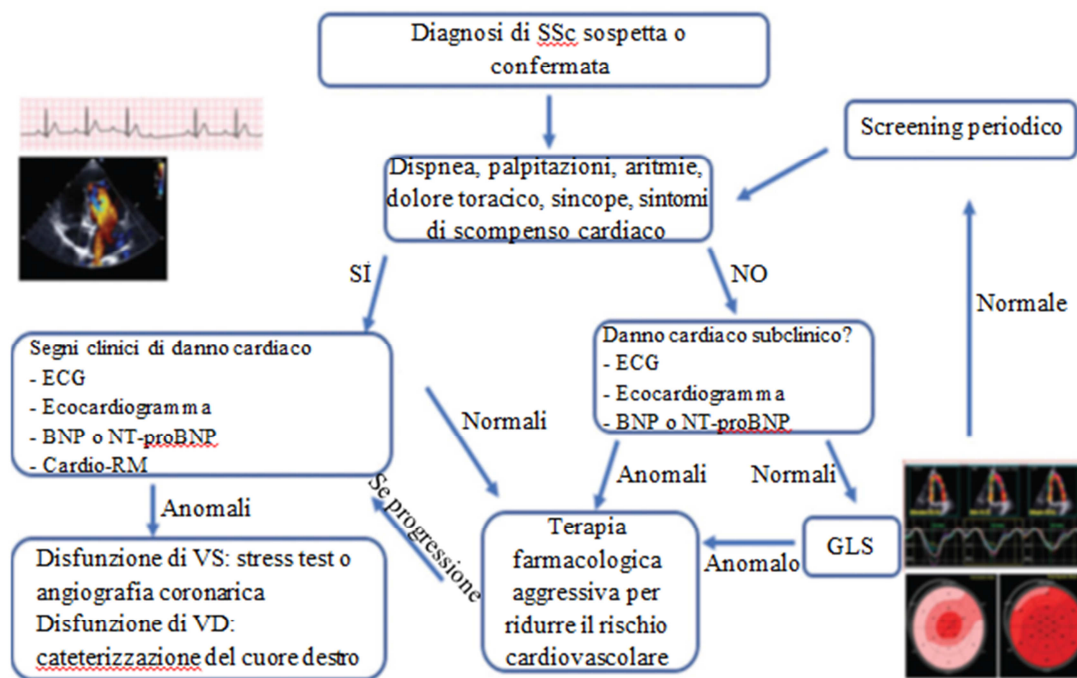


Figura 2. Algoritmo diagnostico per cardiopatia da SSc usando il GLS.

5.1 Limiti dello studio

Il lavoro presenta, ovviamente, tutte le limitazioni insite nella sua natura di studio osservazionale longitudinale. Inoltre, nonostante lo speckle-tracking sia una metodica sempre più utilizzata nella pratica clinica,⁵¹ la qualità delle immagini, le aritmie e le protesi mammarie rappresentano ancora importanti limitazioni al suo utilizzo. Lo studio è stato inoltre limitato dai risultati della cardio-RM: analizzare solo 10 pazienti, infatti, non può essere sufficiente per

⁵⁰ Calabrò P, Cesaro A. Cardiac involvement in systemic sclerosis: 'early diagnosis-early management' approach. Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr 20;2047487320919235. doi: 10.1177/2047487320919235. Epub ahead of print. PMID: 32312106.

⁵¹ Soufi Taleb Bendiab N, Meziane-Tani A, Ouabdesselam S, et al. Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction. Eur J Prev Cardiol 2017; 24: 1463–1472.

valutare se tale indagine strumentale possa essere più sensibile dell'analisi del GLS nell'individuare il danno cardiaco subclinico. Pertanto, non è stato possibile confermare i dati già presenti in letteratura riguardo il valore aggiunto dello studio tramite cardio-RM dei pazienti affetti da SSc.

6. CONCLUSIONI

Considerato lo scopo della tesi ed i dati che sono stati ottenuti dal presente lavoro, è possibile concludere come il coinvolgimento cardiaco subclinico dei pazienti con SSc progredisca nel corso del tempo, coinvolgendo entrambi i ventricoli. Come affermato a più riprese in questo elaborato, il GLS derivante dall'analisi ecocardiografica con tecnica speckle-tracking permette di valutare tale interessamento in maniera efficace e non invasiva, rendendo tale parametro un marker fondamentale di danno cardiaco da considerare nell'algoritmo diagnostico e poi nel follow-up, in quanto il suo andamento nel tempo rispecchia il danneggiamento del miocardio in corso di SSc.

Al momento attuale, la letteratura afferma che sia la disfunzione microvascolare sia la fibrosi possono entrambe avere un ruolo nel determinare il danno cardiaco primario da sclerosi sistemica, senza tuttavia che ci sia un vero accordo su quale delle due sia preponderante sull'altra. I dati del presente studio fanno sicuramente propendere per l'ipotesi che sia la disfunzione dei piccoli vasi la responsabile della cardiomiopatia da SSc, che numerose evidenze peraltro affermano poter essere descritta come un'entità patologica a sé stante. Sicuramente l'idea che una problematica microvascolare sia il principale determinante del coinvolgimento cardiaco da parte della sclerosi sistemica pone le basi per ulteriori studi che permettano una maggiore e più profonda conoscenza della malattia, e la disponibilità di tecniche avanzate non invasive, come ad esempio l'imaging perfusionale, può aprire la strada ad una migliore comprensione della fisiopatologia di tale cardiomiopatia, con risvolti importanti anche per quanto riguarda la terapia farmacologica da offrire a questi pazienti, la quale, seppur presente, rimane comunque da definire in termini di quali classi farmacologiche preferire ad altre: laddove infatti venisse dimostrata l'effettiva origine microvascolare del danno cardiaco, farmaci quali gli antagonisti dei recettori dell'endotelina potrebbero essere cruciali nel prevenire il danno d'organo ed il peggioramento clinico della patologia.

Vale infine inoltre la pena ribadire il ruolo che l'analisi del danno cardiaco da SSc, valutato studiando il GLS del paziente, ha sulla prognosi del paziente non solo dal punto di vista strettamente cardiovascolare, ma considerandolo nella sua interezza: riconoscendo precocemente il danno cardiaco, si è in grado di ipotizzare precocemente la presenza di coinvolgimento di altri organi e studiarlo, così da poter intervenire quanto prima e prevenire le possibili complicanze, nonché di diagnosticare la sclerosi sistemica stessa, laddove tale diagnosi non fosse stata finora effettuata. Emerge quindi con chiarezza come il ruolo del cardiologo nel team multidisciplinare che si occupa di sclerosi sistemica sia cruciale, e come il GLS sia un

parametro fondamentale per la storia clinica dei pazienti nella loro interezza, con un'influenza fondamentale sia per la prognosi strettamente cardiovascolare sia per la prognosi globale.

7. BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Valentini et al., a cura di. Reumatologia per studenti e medici di cultura generale, II edizione. Idelson-Gnocchi, 2014.
2. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139–153.
3. Ashida R, Ihn H, Mimura Y, et al. Clinical and laboratory features of Japanese patients with scleroderma and telangiectasia. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 781–783.
4. Jacobsen S et al. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol* 1998, 37:750–755.
5. Tyndall AJ et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010, 69:1809–1815.
6. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45 Suppl 4:iv14–iv17.
7. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000, 43:2437–2444.
8. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus.* 2005, 14(9):702-707.
9. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* 1976, 53(3):483-90.
10. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, Mitseas P, Economopoulos N, Kampolis C, Gialafos EJ, Moyssakis I, Moutsopoulos HM. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov; 56(11):3827-36.
11. Varga J, Denton CP, Wigley FM. Scleroderma. New York: Springer 2012, 361–371; 373-395.
12. Clements PJ, Furst DE, Cabeen W, Tashkin D, Paulus HE, Roberts. The relationship arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). *N Am J Med.* 1981 Jul, 71(1):38-46.
13. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jun; 48 Suppl 3():iii45-8.

14. Kragelund C, Grønning B, Køber L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2005 Feb 17; 352(7):666-75.
15. Montagnana M, Lippi G, Volpe A, Salvagno GL, Biasi D, Caramaschi P, Cesare Guidi G. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis. *Clin Biochem*. 2006 Sep; 39(9):913-7.
16. Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, Medsger TA Jr, Lavine SJ, Owens GR, Steen VD. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med*. 1985 Aug, 79(2):183-92.
17. Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P, Contini C, Pasero G, Bombardieri S. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum*. 1985 Nov; 28(11):1259-66.
18. Allanore Y, Avouac J, Kahan A. Systemic sclerosis: an update in 2008. *Joint Bone Spine*. 2008 Dec 75(6): 650-655.
19. Mirea O, Duchenne J, Voigt JU. Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-787.
20. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:167-205.
21. Lang, RM, Badano LP, Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28 (2015), 1-39.
22. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154–170
23. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Feb; 26(2):185-91.
24. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, Sukmawan R, Koyama Y, Watanabe N, Tamano S, Shinomura R, Komuro I, Yoshida K. Assessment of regional

myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Dec; 17(12):1234-8.

25. 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 Oct; 17(10):1021-9.

26. Forsha D, Risum N, Rajagopal S, Dolgner S, Hornik C, Barnhart H, Kisslo J, Barker P. The influence of angle of insonation and target depth on speckle-tracking strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 May; 28(5):580-6.

27. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009, vol. 2:80-4.

28. Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software, *Eur J Echocardiogr*, 2010, vol. 11:417-21.

29. Amundsen BH, Helle-Valle T, Evardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging, *J Am Coll Cardiol*, 2006, vol. 47:789-93.

30. Guerra F, Stronati G, Fischietti C, et al. Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(15):1598–1606.

31. Karadag, D. T., Sahin, T., Tekeoglu, S., Işık, O. O., Yazici, A., Eraldemir, F. C., & Cefle, A. (2020). Evaluation of left and right ventricle by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients without overt cardiac disease. *Clinical rheumatology*, 39(1), 37–48.

32. Zairi, I., Mzoughi, K., Jnifene, Z., Kamoun, S., Jabeur, M., Ben Moussa, F., & Kraiem, S. (2019). Speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis: A useful method for detection of myocardial involvement. *Annales de cardiologie et d'angiologie*, 68(4), 226–231.

33. Venalis P, Kumánovics G, Schulze-Koops H, et al. Cardiomyopathy in murine models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 508–516.

34. Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N, et al. Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1105–1111.

35. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1747–1755.
36. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 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): Endor. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
37. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: NP1–NP96.
38. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281–1285.
39. Czirájk L, Nagy Z, Aringer M, et al. The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 966–969
40. Barbier P, Mirea O, Cefalù C, et al. Reliability and feasibility of longitudinal AFI global and segmental strain compared with 2D left ventricular volumes and ejection fraction: Intra- and inter-operator, test-retest, and intercycle reproducibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 642–652.
41. Allanore Y and Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S48–S53.
42. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol.* 2014;6(9):993–1005
43. James TN. De subitaneis mortibus. VIII. Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease. *Circulation* 1974; 50: 844–56.
44. Sulli A, Ghio M, Bezante GP, et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 505–509.
45. Montisci R, Vacca A, Garau P, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 890–893

46. Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 149–166.
47. Yoon YS, Uchida S, Masuo O, et al. Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor. *Circulation* 2005; 111: 2073–2085.
48. Bissell LA, Md Yusof MY and Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK systemic sclerosis study group cardiac working group. *Rheumatol (UK)* 2017; 56: 882–895.
49. Benfari G and Grigioni F. Speckle tracking for the diagnosis of subclinical myocardial involvement in systemic sclerosis: a mandatory tool for everyday clinical practice? *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1596–1597.
50. Calabrò P, Cesaro A. Cardiac involvement in systemic sclerosis: 'early diagnosis-early management' approach. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Apr 20:2047487320919235. doi: 10.1177/2047487320919235. Epub ahead of print. PMID: 32312106.
51. Soufi Taleb Bendiab N, Meziane-Tani A, Ouabdesselam S, et al. Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1463–1472.
52. Stronati G, Manfredi L, Ferrarini A, et al. Subclinical progression of systemic sclerosis-related cardiomyopathy [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *Eur J Prev Cardiol.* 2020.

8. FIGURE E TABELLE

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione dello studio al tempo zero. (pagg. 20-21)

Tabella 2. Parametri ecocardiografici di funzionalità sistolica e diastolica. (pag. 22)

Figura 1. Punteggio medio del GLS per ogni segmento ventricolare dei pazienti durante il follow-up. (pag. 23)

Figura 2. Algoritmo diagnostico per cardiopatia da SSc usando il GLS. (pag. 29)

RINGRAZIAMENTI

Arrivati alla fine di questo percorso durato sei anni, mi sembra doveroso fare alcuni ringraziamenti alle persone che più mi sono stati vicine in questo periodo universitario e che porterò nel cuore per sempre. So già che non sarò breve, quindi perdonatemi.

Innanzitutto, voglio ringraziare il mio relatore, il prof. Federico Guerra, per la disponibilità a soddisfare ogni mia curiosità durante la mia frequenza in reparto per raccogliere i dati da inserire in questa tesi e per avermi fatto capire, con l'esempio che mi ha dato in ambulatorio, il tipo di cardiologo che vorrei diventare. Voglio ringraziare in maniera particolare anche la mia correlatrice, la dottoressa Giulia Stronati, per tutto il supporto che mi ha dato nello scrivere questo elaborato e per aver sopportato il notevole disturbo che le ho arrecato contattandola continuamente, ma anche per avermi mostrato come un vero medico abbia il desiderio di migliorarsi sempre e di imparare costantemente come poter fare al meglio il proprio lavoro.

Voglio poi ringraziare la mia famiglia, a cominciare dai miei genitori, che mi hanno sostenuto in ogni momento della mia carriera universitaria e della mia vita, e che probabilmente non ringrazierò mai abbastanza per tutto quello che hanno fatto, fanno e faranno ancora per me. Vi ringrazio per avermi insegnato a lavorare duro, a impegnarsi sempre in quello che si fa e soprattutto per quello che si ama, e come la famiglia sia sempre la cosa più importante. Spero di avervi resi, anche solo un minimo, fieri della persona che sono diventato.

Ringrazio mio fratello Luca, da 22 anni il mio migliore amico, la persona con la quale spesso non mi serve nemmeno parlare per capirci, anche se spesso fingiamo che magari non sia così, e lo sappiamo entrambi; voglio ringraziarti per tutto quello che abbiamo condiviso sin da piccoli e per avermi insegnato che la vita non è solo studio, e che forse dovrei ricordarmene più spesso.

Ringrazio mia sorella Lavinia, la mia persona preferita al mondo: ti ringrazio per avermi sempre aspettato ogni settimana, pronta a riabbracciarmi ogni venerdì quando rientravo a casa da Ancona, e per aver capito, nonostante fossi piccolissima, che se non c'ero non era perché non volessi stare con te, ma per un motivo importante. Ti ringrazio per avermi insegnato a vedere tutto con gli occhi di un bambino, a vedere il bello che c'è nelle cose e a stupirmene sempre come se fosse la prima volta, e spero che ora che stai diventando grande il nostro rapporto non cambi mai.

Ringrazio i miei nonni, quelli che ancora sono qui con me e quelli che non ci sono più: ringrazio Fausto, Wanda, Sante e Maria, per avermi fatto vedere come l'amore non invecchi mai davvero, ma come, se è vero, diventi sempre più forte col passare del tempo, e spero di farne tesoro per la

mia vita. Un ringraziamento in più a nonno Santino, per avermi insegnato che nella vita non bisogna mai prendersi troppo sul serio, e per me che tutti sanno quanto sono permaloso è l'insegnamento più grande che potessi ricevere.

Ringrazio poi gli amici di sempre: Federico, per tutte le ore passate a farmi raccontare dei suoi viaggi, a parlare di musica e di birra; Gianluca, per avermi insegnato che tutti meritano una seconda occasione, e per la sua continua fame di sapere che cerco sempre di fare mia; Leonardo, perché ad una persona che sa farsi prendere in giro così tanto senza odiarci non puoi non voler bene; Lorenzo, per tutti gli anni passati a supportarci e sopportarci, perché anche se non ci sentiamo e non ci vediamo tutti i giorni, ha sempre saputo esserci quando avevo bisogno di lui; Marco, per il suo carattere esuberante che nasconde una grandissima capacità di ascoltare, per la sua capacità di farmi ridere ma anche per sostenere i miei progetti. Ringrazio tutti voi perché magari non saremo il classico gruppo di amici che si vede tutti i giorni, o comunque tutti i sabati, ma ogni volta che ci vediamo la complicità è così tanta che sembra non sia mai passato un giorno.

Ringrazio le mie amiche Arianna, Chiara, Carolina, Laura, Naomi e Silvia, ed i miei amici Francesco e Sasha, per tutti i sabati passati insieme a divertirci, per ogni risata, per ogni battuta, per ogni volta in cui anche se non volevo fare tardi sono tornato alle quattro, ma anche per tutti i discorsi seri che siamo in grado di fare, perché quando lo vogliamo possiamo essere le persone più serie del mondo: ringrazio tutti voi perché anche se sotto esame mi rinchiuso in casa, alla fine di ogni sessione eravate sempre pronti a riabbracciarmi e a tornare a fare serata tutti insieme, e spero che tutto questo non cambierà mai, anche se per la specializzazione dovessi andare lontano da casa.

Ringrazio la Banda del Buco, Cristiano, Federico, Francesco, Luca F., Luca P., Marco, Matteo e Simone, per essere stati non solo i migliori compagni di università che potessi avere, ma anche dei veri amici; vi ringrazio per ogni momento condiviso tra lezioni (poche), studio, sbobine e tirocini, ma anche grigliate a casa di Federico, feste passate insieme, birre al Saint George e serate a casa di Marchetto; ringrazio infine ciascuno di voi per aver reso questi sei anni, che altrimenti sarebbero stati davvero duri, i più leggeri e belli della mia vita. Ringrazio anche Maria Cristina, per tutte le volte in cui abbiamo preso in giro quelli con la "vocazione" per la medicina, soprattutto Luca, ma anche per tutto il tempo passato insieme, a lezione e non; se questi anni sono stati belli, è stato anche un po' merito tuo.

Ringrazio i miei coinquilini, Mattia P., Tommaso L., Tommaso Z., Mattia A., Marco e Matteo: vi ringrazio per tutte le risate, per tutte le serate passate insieme, da quelle più movimentate a

quelle più tranquille davanti ad un film e una birra (forse anche due), per come ciascuno di voi, con la sua diversa personalità, mi ha arricchito e mi ha fatto sentire a casa in ogni momento passato in quell'appartamento in via Piave.

Ultima, ma non per importanza, una delle persone più importanti della mia vita, Beatrice: ti ringrazio per aver sempre tifato per me, per avermi in ogni momento supportato nella mia carriera sin dal primissimo momento, per avermi supportato tutte le volte in cui ero nervoso per un esame, per avermi consolato tutte le volte in cui ho avuto paura di non essere abbastanza; ti ringrazio per tutte le cose che abbiamo in comune, per tutte le passioni che condividiamo, ma anche per tutte le cose su cui non andiamo d'accordo, perché sono forse quelle discussioni che abbiamo che ci hanno fatto crescere nel corso degli anni come coppia; ti ringrazio per tutte le volte in cui sei stata tu ad avere bisogno di me, e spero di esserti stato d'aiuto al meglio delle mie possibilità. Ti ringrazio per essere, da cinque anni, la mia fidanzata, ma soprattutto la mia migliore amica.

Infine, voglio ringraziare me stesso: voglio ringraziarmi per aver superato ogni ostacolo di questi sei anni, per non aver mai mollato e non essermi mai fermato di fronte alle difficoltà, per l'impegno che ho messo nello studio e per i risultati che mi ha regalato. Voglio augurarmi di continuare a mettere tutto me stesso in quello che faccio, ed anzi a farlo sempre di più, con passione e sacrificio; mi auguro di diventare un bravo medico, di conseguire tanti risultati nella mia vita, sia professionali che non, e mi auguro soprattutto di avere sempre qualcuno con cui dividerli e festeggiarli.