



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

DIPARTIMENTO DI SANITA' PUBBLICA E MALATTIE INFETTIVE

DOTTORATO DI RICERCA IN MALATTIE INFETTIVE, MICROBIOLOGIA E

SANITA' PUBBLICA – XXXII CICLO

COORDINATORE PROF. S. D'AMELIO

TESI DI DOTTORATO

“FUNZIONE BIVENTRICOLARE IN ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI CON

INFEZIONE DA HIV: VALUTAZIONE CON ECOCARDIOGRAFIA

TRIDIMENSIONALE E SPECKLE-TRACKING”

TUTORS:

Prof. V. Vullo

Prof. A. Vitarelli

DOTTORANDA:

Dott.ssa L. Capotosto

Anno Accademico 2018/2019

---

*Ho avuto pensieri e principi. Tante volte ho sentito in me il sapere, per un'ora o per un giorno così come si sente la vita nel proprio cuore. Ma questo è un pensiero che ho trovato io: la saggezza non è comunicabile. La saggezza non può essere trasmessa. La saggezza che un saggio tenta di trasmettere suona sempre simile alla follia. La scienza si può comunicare, ma la saggezza no. Si può trovarla, viverla, si possono fare miracoli con essa, ma spiegarla e insegnarla non si può.*

*(Siddharta – Herman Hesse)*

---

## SOMMARIO

### 1. BACKGROUND

- a. Epidemiologia
- b. Coinvolgimento cardiovascolare nei pazienti affetti da HIV  
– meccanismi di danno miocardico
- c. Ecocardiografia speckle-tracking bidimensionale e  
tridimensionale

### 2. LO STUDIO

- a. Scopi
- b. Materiali e metodi
- c. Risultati
- d. Discussione
- e. Implicazioni cliniche
- f. Limiti
- g. Conclusioni

### 3. BIBLIOGRAFIA

---

## **BACKGROUND**

### **Epidemiologia**

Secondo gli ultimi report (UNAIDS Data 2018) si stima che circa 39.9 milioni di persone nel mondo siano affette da HIV e che di queste circa 1.8 milioni abbiano contratto il virus nel corso dell'anno (approssimativamente 5000 nuovi contagi al giorno). Sempre secondo le stesse stime le morti attribuibili all'azione del virus sarebbero state 940000.

La Sindrome da immunoDeficienza Acquisita – AIDS è nota per essere una condizione clinica caratterizzata nelle sue fasi finali dal verificarsi di un'insieme di patologie infettive opportunistiche e tumori che conducono a morte il paziente e che sono causati dal progressivo declino del suo sistema immunitario. E' noto altresì che tale declino avviene per via dell'azione del Virus dell'Immunodeficienza Umana – HIV che una volta all'interno dell'organismo penetra e si replica soprattutto all'interno dei linfociti T helper CD4+, danneggiandoli fino a provocarne la morte.

Meno noto è il coinvolgimento cardiovascolare dei pazienti affetti: danni dovuti soprattutto all'azione patogena diretta del virus e di agenti infettivi opportunisti, secondo alcune recenti evidenze anche al possibile contributo di alcuni farmaci anti-retrovirali<sup>2</sup>.

### **Coinvolgimento cardiovascolare nei pazienti affetti da HIV – meccanismi di danno miocardico**

---

Le caratteristiche del danno cardiovascolare nei pazienti affetti da HIV si sono modificate profondamente con l'avvento della terapia anti-retrovirale<sup>1-4</sup>. Prima del suo impiego i pazienti con infezione da HIV sperimentavano fino al 20-30% dei casi forme di cardiomiopatia dilatativa con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e con prognosi spesso inferiore all'anno.

Oggi, con un'ampia disponibilità della terapia antiretrovirale almeno nei paesi sviluppati, il quadro predominante è caratterizzato prevalentemente dalla presenza di disfunzione *diastolica* ventricolare sinistra e accelerata aterosclerosi coronarica. La disfunzione diastolica ventricolare sinistra, presente fino al 50% dei pazienti con infezione ben controllata dalla terapia farmacologica, potrebbe potenzialmente condurre - progredendo nel tempo - alla cosiddetta "insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata". L'accelerata aterosclerosi coronarica pone questa popolazione a rischio aumentato di eventi ischemici miocardici.

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi alla base del danno miocardico di questi pazienti<sup>1-4</sup>. Può essere provocato ad esempio dall'azione citotossica diretta del virus o dall'infiammazione cronica residua (anche in presenza di replicazione virale ben controllata dalla terapia farmacologica), da miocarditi sostenute da infezioni opportunistiche di agenti infettivi cardiotropi (Cocksackievirus B, virus di Epstein Barr, Citomegalovirus, Toxoplasma, Micobatteri tipici e atipici), da risposte auto-immunitarie sviluppatasi durante il corso dell'infezione, oppure da importanti carenze nutrizionali.

---

Sebbene i miocardiociti non possiedano sulla loro superficie i recettori CD4, CCR5 e CXCR4, alcuni studi suggeriscono come il virus dell'immunodeficienza umana possa penetrare all'interno di essi attraverso altri meccanismi: virioni sarebbero stati individuati all'interno delle cellule miocardiche dei soggetti affetti così come materiale genetico di origine virale; sembra tuttavia che il virus non abbia una replicazione attiva al loro interno e che quindi il danno cellulare non possa derivare direttamente da tale processo. È stato ipotizzato che possano essere alcune proteine virali ad esercitare funzione interferente nei normali processi di metabolismo cellulare. È il caso delle proteine Nef, Tat e gp120 che sono state riscontrate in grandi quantità all'interno delle cellule miocardiche. Queste sono prodotte anche in assenza di replicazione virale attiva e possono essere secrete nel torrente circolatorio e captate da altre cellule non infette. È stato dimostrato come abbiano diversi effetti sulla biochimica cellulare, promuovendo la produzione di fattori pro-infiammatori, interferendo con i processi energetici mitocondriali, aumentando la produzione di radicali liberi, disregolando i processi di autofagia cellulare e interagendo con molte proteine delle diverse vie apoptotiche. Il genoma virale è stato altresì ritrovato all'interno delle cellule cardiache interstiziali, soprattutto cellule dendritiche, macrofagi e cellule endoteliali. Anche questi citotipi, esprimendo sulla loro superficie frammenti delle proteine virali, potrebbero avere un ruolo nell'innescare e nel mantenimento dell'infiammazione miocardica. L'infiammazione tissutale protratta nel tempo induce disfunzione e morte dei miocardiociti, nonché aumento della fibrosi. I meccanismi molecolari attraverso i quali questo avviene sono molteplici e tuttora non

---

completamente chiariti; è stato dimostrato come le citochine infiammatorie, in particolare l'Interleuchina-1 e il Tumor Necrosis Factor (TNF), hanno effetti inotropi negativi sulle cellule miocardiche e la presenza del TNF nei miocardiociti apoptotici ne suggerisce il ruolo come potente induttore del processo di morte cellulare programmata. Markers di fibrosi tissutale come la proteina solubile ST2, la Galectina-3 e il Fattore di Crescita e Differenziazione 15 sono tutti aumentati nei pazienti con infezione da HIV.

La coesistenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, diabete, ipertensione), spesso a prevalenza aumentata in questa popolazione, incrementa ulteriormente il carico infiammatorio di questi pazienti. Talvolta è la stessa terapia anti-retrovirale che aumenta l'incidenza delle alterazioni del metabolismo glico-lipidico. Soprattutto con i farmaci anti-retrovirali di prima generazione infatti si osservava lo sviluppo nel 20-35% dei soggetti trattati di lipodistrofia, un anomala distribuzione del grasso corporeo caratterizzata dalla presenza di zone di lipoatrofia (perdita del grasso sottocutaneo) a livello di viso, braccia e gambe e zone di lipoipertrofia a livello del collo, del tronco e dell'addome. Essa si associa frequentemente a dislipidemia, insulino-resistenza, alterata glicemia a digiuno e ipertensione configurando una condizione molto simile a quella della sindrome metabolica.

Ulteriori studi hanno poi dimostrato come alcuni farmaci antiretrovirali, sebbene abbiano un effetto complessivamente positivo sulla cardiomiopatia HIV-associata, riducendo notevolmente gli effetti dannosi del virus a livello cardiaco, possano essi stessi essere fonte potenziale di danno miocardico attraverso meccanismi di tossicità

---

mitocondriale. E' il caso della zidovudina, inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, che è stato dimostrato essere in grado di inibire anche la DNA polimerasi mitocondriale. Oppure dell'abacavir, la cui attivazione intracellulare sembra portare alla formazione di specie radicaliche reattive.

### **Ecocardiografia speckle-tracking bidimensionale e tridimensionale**

Si è affermata da pochi anni come una nuova tecnica di valutazione della funzione miocardica, più sensibile della frazione di eiezione. Nell'ecocardiografia speckle-tracking l'immagine ecocardiografica acquisita con sonda bidimensionale o tridimensionale viene sottoposta all'analisi di un software che è in grado di tracciare i vari "speckles" di cui è costituita e di seguire la loro reciproca posizione nel tempo, effettuando così una analisi quantitativa del movimento e della deformazione delle pareti cardiache. Queste vengono suddivise dal software in una serie di segmenti e per ciascuno di essi viene calcolata la deformazione o "strain". La variazione dello strain nel tempo viene rappresentata sottoforma di curva all'interno di un grafico e nello stesso grafico possono essere rappresentate le diverse curve appartenenti ai vari segmenti miocardici per un'analisi comparativa. Mentre per la metodica tridimensionale è sufficiente una sola acquisizione delle immagini dalla finestra apicale, per la metodica bidimensionale sono necessarie 3 acquisizioni (apicale 5 camere, apicale 4 camere, apicale 2 camere). La capacità di analisi della metodica bidimensionale è limitata dai cambiamenti della morfologia ventricolare durante il ciclo cardiaco e dalla difficoltà di tracciare gli "speckles" in



---

frames differenti per via dei loro movimenti al di fuori del piano di scansione. La metodica tridimensionale, di più recente introduzione, permette una valutazione quantitativa veloce e completa delle dinamiche miocardiche. Entrambe le metodiche sono già state sperimentate nella valutazione del danno miocardico in differenti condizioni patologiche. L'ecocardiografia speckle tracking tridimensionale non è stata però mai testata su pazienti con infezione da HIV in terapia antiretrovirale.

## **LO STUDIO**

### **Scopi**

Scopi della ricerca sono: 1) identificare alterazioni precoci nella funzione globale e segmentale sia del ventricolo destro che del ventricolo sinistro, nei giovani pazienti con infezione da HIV; 2) paragonare queste alterazioni a quelle dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica; 3) valutare punti di forza e limiti della metodica speckle-tracking tridimensionale rispetto a quella bidimensionale.

### **Materiali e metodi**

#### Popolazione

Abbiamo arruolato 21 pazienti affetti da HIV dell'età media di  $23,9 \pm 3,7$  anni: 5 adolescenti (12-18 anni), e 16 giovani adulti (19-39 anni). La maggior parte di questi pazienti (17/21, 81%) aveva un'infezione da HIV a trasmissione verticale. Lo studio, di tipo trasversale retrospettivo, ha

---

coinvolto i pazienti reclutati presso i reparti e gli ambulatori del Dipartimento di Malattie Infettive. Al momento della valutazione ecocardiografica tutti i pazienti avevano una normale frazione di eiezione del ventricolo sinistro (>55%), erano in ritmo sinusale ed erano in trattamento antiretrovirale. Nessuno aveva una classe NYHA  $\geq 2$ . Il DAD risk score (rischio di eventi coronarici a 5 anni specifico per pazienti con HIV in terapia anti-retrovirale – Data Collection of Adverse Events of anti-HIV Drugs Study) è stato calcolato prendendo in considerazione l'età, il sesso, il colesterolo totale e HDL, l'abitudine tabagica, la pressione arteriosa, la storia eventuale di diabete mellito, l'eventuale familiarità per malattie cardiovascolari, l'esposizione ad indinavir, lopinavir e abacavir<sup>18</sup>. Pazienti con malattia coronarica, valvulopatie moderate o severe, fibrillazione atriale, cardiopatie congenite, obesità (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), broncopneumopatia ostruttiva, malattie del fegato, del rene o del sistema endocrino e patologie neoplastiche sono stati esclusi dallo studio.

21 soggetti sani, comparabili per età e sesso, sono stati reclutati come controlli; tali soggetti avevano esame obiettivo, ECG ed ecocardiogramma normale.

Per capire se le alterazioni dello strain ventricolare nei pazienti HIV avessero delle peculiarità rispetto a quelle indotte da altre patologie ad interessamento cardiaco, li abbiamo messi a confronto con un gruppo di altri 21 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica non ischemica (20-44 anni) caratterizzati da una severa riduzione dello strain e da una severa disfunzione sisto-diastolica ventricolare. Tutti questi pazienti avevano: 1) un diametro telediastolico ventricolare >112% del

---

valore predetto, indicizzato per l'età e per la superficie corporea; 2) una frazione di eiezione ventricolare sinistra <50%; 3) una classe NYHA  $\geq 2$ ; 4) assenza di stenosi significative alla coronarografia. Tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso scritto.

### Ecocardiografia tradizionale

I pazienti sono stati esaminati in decubito laterale sinistro utilizzando un ecografo GE Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) dotato di trasduttore ultrasonico a matrice. I settaggi dell'apparecchio sono stati ottimizzati per ottenere registrazioni in scala di grigi con frame rate di  $\geq 50$  frames al secondo. Le misurazioni delle camere cardiache sono state effettuate in accordo alle correnti linee guida<sup>19,20</sup>. È stato calcolato l'indice di massa del ventricolo sinistro e la frazione di eiezione attraverso il metodo biplano modificato di Simpson<sup>19</sup>.

Sono stati determinati il tempo di decelerazione del flusso trans-mitralico e la pressione sistolica del ventricolo destro<sup>21</sup>. Sono state misurate le velocità dell'anulus mitralico e tricuspale ( $S_a$ ,  $E_a$ ,  $A_a$ ) dalla scansione 4 camere usando il Doppler spettrale del tessuto miocardico.

I rapporti  $E/E_a$  delle velocità Doppler mitraliche e tricuspali sono stati utilizzati come indici di pressione atriale sinistra e destra<sup>22</sup>.

### Ecocardiografia bidimensionale speckle tracking

Lo strain longitudinale del ventricolo sinistro è stato calcolato a partire dalle immagini acquisite nelle tre scansioni apicali e suddividendo il ventricolo in 17 segmenti. La valutazione strain non è stata effettuata se

---

più di due segmenti presenti in una singola scansione presentavano una qualità subottimale per l'analisi. Questo tipo di strain è espresso con numeri di segno negativo, essendo la deformazione longitudinale sistolica caratterizzata da un accorciamento e quindi da una riduzione rispetto alla lunghezza iniziale del segmento esaminato.

Gli strain circonferenziale e radiale del ventricolo sinistro sono stati calcolati dalle immagini acquisite dalle scansioni parasternali in asse corto a livello basale, medio e apicale.

Per valutare la funzione sistolica longitudinale globale e regionale del ventricolo destro abbiamo adottato un modello del ventricolo destro a 6 segmenti (parete laterale del ventricolo destro basale-media-apicale, setto interventricolare basale-medio-apicale). Sono state poi ottenute le seguenti misure: RV GLS = strain longitudinale globale del ventricolo destro, RV FWLS = strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro. Lo strain globale è stato calcolato dalla media degli strain regionali utilizzando un software dedicato (EchoPAC BT 13, GE Vingmed Ultrasound).

#### *Ecocardiografia tridimensionale speckle tracking*

I dati grezzi delle scansioni tridimensionali effettuate sono stati sottoposti all'analisi di un software dedicato (Echo PAC BT 13, 4D Auto-LVQ, GE Vingmed Ultrasound, Hotern Norway). Esso è in grado di calcolare il volume tele-diastolico, il volume tele-sistolico e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro attraverso il tracking semi-automatico del bordo endocardico effettuato a partire da punti guida posizionati manualmente dall'operatore sull'immagine ecocardiografica. Il software

---

permette all'operatore di verificare a più livelli se il tracking del bordo endocardico è stato effettuato correttamente e genera le curve di volume. Un secondo tracking semiautomatico della superficie epicardica permette il calcolo della massa ventricolare sinistra e l'analisi dello strain. I risultati vengono rappresentati in un modello che suddivide il ventricolo sinistro in 17 segmenti. Possono essere calcolate le curve di strain longitudinale, radiale e circonferenziale e quindi lo strain globale (media degli strain dei vari segmenti), nonché il global area strain (il cambiamento percentuale dell'area endocardica a partire dal suo valore di riposo in telediastole). Infine è possibile calcolare anche il twist del ventricolo sinistro, cioè la differenza in gradi tra la rotazione della base e quella dell'apice<sup>23</sup>. Il software, analizzando l'immagine 3D calcola automaticamente le curve di rotazione basale e apicale estrapolando parametri come il picco di rotazione basale, il picco di rotazione apicale, il picco di twist. La torsione del ventricolo sinistro è il twist normalizzato per la lunghezza del ventricolo sinistro. Altri parametri sono la velocità di picco dell'untwisting diastolico e il suo tempo al picco (misurato dall'inizio del QRS). La valutazione strain non è stata effettuata se più di tre segmenti presentavano una qualità subottimale per l'analisi.

L'ecocardiografia tridimensionale del ventricolo destro è stata effettuata acquisendo le immagini dalla finestra apicale e utilizzando un trasduttore a matrice con metodologia di acquisizione in sei battiti per garantire un'alta risoluzione temporale ( $\geq 30$  immagini/sec)<sup>17,24</sup>. Le immagini acquisite sono state poi sottoposte all'analisi del software Echo PAC BT 13 e sono stati ricavati i dati di strain (globale e distrettuale).

---

### Eco-stress

Un eco-stress<sup>25</sup> è stato eseguito in ciascun paziente, utilizzando un ergometro reclinabile e un protocollo di esercizio a stadi caratterizzati da incrementi di 25 W ogni 2 minuti. Durante l'esercizio è stato effettuato un monitoraggio in continuo con elettrocardiogramma a 12 derivazioni e un monitoraggio pressorio con sfigmomanometria ogni 2 minuti, al termine di ogni stadio. Criteri di interruzione sono stati: dolore toracico, severa ipotensione sistemica, aritmie ventricolari significative, dispnea importante, esaurimento muscolare; in caso contrario l'eco stress è stato condotto fino al raggiungimento del 100% della frequenza massima teorica del paziente. I parametri ecocardiografici sono stati acquisiti a riposo e all'acme dello sforzo. Il test è stato definito positivo per ischemia miocardica in presenza di sviluppo di nuove alterazioni cinetiche distrettuali o il peggioramento di alterazioni pre-esistenti. Le immagini acquisite a riposo e all'acme dello sforzo sono state trasferite al software di analisi Echo PAC e analizzate off-line.

### Analisi statistica

Le variabili sono presentate come numeri e percentuali. Le variabili continue sono espresse come medie e deviazioni standard. Correlazioni lineari, analisi univariate e multivariate sono state utilizzate per i confronti. I parametri ecocardiografici di funzione ventricolare destra e sinistra sono stati comparati tra gruppi utilizzando il test t di Student "unpaired". Differenze tra più di due gruppi sono state valutate utilizzando analisi di varianza a una via con un paragone a posteriori

---

attraverso il test di Bonferroni. Le differenze sono state considerate statisticamente significative per valori di  $p < 0,05$ . La variabilità intra- ed inter-osservatore delle misure di strain è stata studiata in 10 pazienti selezionati a caso. Per analizzare la variabilità intra-osservatore, misure di strain sono state effettuate in più punti in differenti pazienti e in 2 differenti occasioni. Per la valutazione della variabilità inter-osservatore un secondo ricercatore ha effettuato le misure di strain negli stessi siti di cui sopra, senza essere a conoscenza dei risultati ottenuti dal primo ricercatore. Le variabilità intra e inter-osservatore (esprese in percentuale) sono state calcolate come rapporto tra la differenza assoluta dei valori misurati da ciascun operatore per ciascun parametro e la media degli stessi valori. Per la valutazione della riproducibilità delle misure coefficienti di correlazione intra-classe sono stati calcolati, definendo come buona concordanza un coefficiente  $> 0,80$ .

## **Risultati**

### Fattibilità

94 soggetti sono stati inizialmente valutati. 6 pazienti sono stati esclusi dallo studio per presenza di comorbidità. In 25 pazienti non è stato possibile effettuare le misurazioni di ecocardiografia speckle tracking tridimensionale per impossibilità di ottenere immagini adeguate per via della scarsa qualità della finestra acustica. Alla fine solo 63 soggetti sono stati inclusi nello studio (21 pazienti con HIV, 21 pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, 21 controlli sani). La fattibilità complessiva è stata dell'89% (63 pazienti su 71) per l'ecocardiografia speckle tracking tridimensionale del ventricolo sinistro e del 79% (63

---

pazienti su 80) per l'ecocardiografia speckle tracking tridimensionale del ventricolo destro.

### Dati clinici

Le caratteristiche di base dei pazienti con infezione da HIV, dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e dei controlli sani sono riassunte in tabella 1. Non c'erano differenze tra i vari gruppi in termini di body mass index, superficie corporea, frequenza cardiaca e pressione arteriosa. Abbiamo trovato una tendenza verso un maggiore incremento della pressione arteriosa sistemica nei pazienti con HIV, ma questo dato non ha raggiunto la significatività statistica.

Parametri	Controlli (n=21)	Pazienti HIV (n=21)	Valore di P
Età (anni)	24.1±3.4	23.5±3.8	NS
Genere (M/F)	11/10	11/10	NS
Superficie corporea (cm <sup>2</sup> )	1.76±0.24	1.67±0.19	NS
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	22.6±2.2	22.4±2.6	NS
HR (bpm)	68.6±9.1	66.5±7.8	NS
SBP (mmHg)	120.8±7.1	123.9±6.5	NS
DBP (mmHg)	70.5±5.9	71.8±5.7	NS
Colesterolo totale (mg/dL)	155.9±10.9	156.4±11.4	NS
HDL-C (mg/dL)	48.7±8.6	48.1±8.7	NS
LDL-C (mg/dL)	96.9±10.5	97.9±10.3	NS
Trigliceridi (mg/dL)	78.8±9.1	79.5±8.4	NS
Età alla diagnosi (mesi)	-	34.5±3.9	-
Durata della malattia (anni)	-	20.6±2.1	-
Durata della terapia HAART (anni)	-	17.5±2.6	-
CD4 nadir (cell/μL)	-	311.8±37.9	-
Conteggio CD4 (cell/μL)	-	826.8±79.1	-
DAD risk score	-	2.97±1.35	-

Tabella 1 - Caratteristiche di base dei pazienti; DAD: rischio di eventi coronarici a 5 anni specifico per pazienti con HIV in terapia anti-retrovirale – Data Collection of Adverse Events of anti-HIV Drugs Study, DBP: pressione arteriosa diastolica, SBP\_ pressione arteriosa sistolica, HAART: terapia antiretrovirale ad alta efficacia, HDL: lipoproteine ad alta densità, HR: frequenza cardiaca, LDL: lipoproteine a bassa densità, NS: non significativo



### Parametri di ecocardiografia tradizionale

I dati sono riassunti nella tabella 2. Non sono state riscontrate differenze significative nella frazione di eiezione del ventricolo sinistro e nella frazione di accorciamento del ventricolo destro tra i pazienti con HIV e i controlli sani. I pazienti con HIV hanno però rispetto a questi un aumentato indice di massa del ventricolo sinistro e un aumentato rapporto E/E<sub>a</sub> (indicativo di disfunzione diastolica) sia a livello mitralico che tricuspideale.

Parametri	Controlli (n=21) Media ± SD	Pazienti HIV (n=21) Media ± SD	Valore di P
<b>LV</b>			
LVED (mm)	48.7±4.2	49.2±4.8	NS
LVES (mm)	29.3±2.5	30.2±3.4	NS
IVST (mm)	9.5±1.8	11.3±1.9	<0.05
LVPWT (mm)	8.7±1.7	10.1±1.8	<0.05
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	81±19	127±23	<0.05
LVEF (%)	65±5	62±7	NS
DT (msec)	224±49	241±56	NS
MV E <sub>a</sub> (cm/s)	11.7±2.3	6.4±3.9	<0.05
MV E/E <sub>a</sub>	5.4±1.4	9.3±2.1	0.04
<b>RV</b>			
RVED (mm)	22.6±2.3	24.7±2.6	NS
RVWT (mm)	4.1±0.7	4.2±0.9	NS
RVSP (mmHg)	22±6	24±7	NS
RVEDA (mm <sup>2</sup> )	16.3±5.4	20.2±4.1	NS
RVESA (mm <sup>2</sup> )	8.2±3.1	9.6±2.3	NS
RVFAC (%)	42±8	40±6	NS
TAPSE (mm)	23±5	19±5	NS
TV S <sub>a</sub> (cm/s)	12.4±2.4	11.7±1.8	NS
TV E <sub>a</sub> (cm/s)	11.4±2.3	9.7±2.6	0.05
TV E/E <sub>a</sub>	4.7±1.1	7.1±1.8	<0.05

Tabella 2 – Parametri di ecocardiografia tradizionale nei pazienti HIV e nei controlli; DT: tempo di decelerazione, E: velocità in protodiastole del flusso transmitralico, E<sub>a</sub>: velocità in protodiastole dell'anulus mitralico, LVEDD: diametro telediastolico del ventricolo sinistro, LVEDV: volume telediastolico del ventricolo sinistro, LVEF: frazione di eiezione del ventricolo sinistro, LVESD: diametro telesistolico del ventricolo sinistro, LVMI: indice di massa del ventricolo sinistro, LVWPT: spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro, IVST: spessore del setto interventricolare, MV: valvola mitrale, NS: non significativo, RVEDD: diametro telediastolico del ventricolo destro, RVEDA: area telediastolica del ventricolo destro, RVESA: area telesistolica del ventricolo destro, RVFAC: frazione di accorciamento dell'area del ventricolo destro, RVSP: pressione sistolica del ventricolo destro, RVWT: spessore della parete libera del ventricolo destro, S<sub>a</sub>: velocità sistolica dell'anulus, TAPSE: escursione sistolica dell'anulus della tricuspide, TV: valvola tricuspide

---

### *Dati strain – confronto tra pazienti HIV e controlli sani*

I parametri di ecocardiografia speckle tracking tridimensionale sono riassunti in tabella 3. Lo strain longitudinale globale 3D del ventricolo sinistro e l'area-strain globale del ventricolo sinistro hanno valori assoluti minori nei pazienti HIV rispetto ai controlli normali (rispettivamente:  $p = 0.002$ ,  $p = 0.01$  e  $p = 0.03$ ). Non ci sono differenze significative nella frazione di eiezione 3D tra i 2 gruppi. 8 pazienti HIV su 21 (il 38%) avevano uno strain longitudinale globale 3D del ventricolo sinistro  $> -18\%$  (limite inferiore del range di normalità). C'è una debole correlazione diretta tra lo strain longitudinale globale del ventricolo sinistro e lo spessore parietale medio ( $r = 0.365$ ,  $p < 0.01$ ), una debole correlazione positiva tra lo strain longitudinale globale del ventricolo sinistro e l'età ( $r = 0.215$ ,  $p = 0.034$ ) e una debole correlazione negativa tra lo strain longitudinale globale del ventricolo sinistro e il nadir dei linfociti T CD4+ ( $r = 0.198$ ,  $p = 0.043$ ). Non è stata trovata correlazione significativa tra i parametri di ecocardiografia speckle-tracking tridimensionale e la durata della malattia.

Il picco di rotazione e il twist sono più bassi rispetto ai controlli. Nei pazienti HIV c'è una debole correlazione diretta dello strain longitudinale globale del ventricolo sinistro con la rotazione apicale ( $r = 0.314$ ,  $p < 0.01$ ) e una debole correlazione inversa con il twist ( $r = 0.331$ ,  $p < 0.01$ ).

Il valore assoluto dello strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro è significativamente ridotto nei pazienti HIV rispetto ai controlli sani ( $p = 0.03$ ). Nessun paziente aveva una pressione polmonare sistolica maggiore di 35 mmHg. 3 pazienti HIV su 21 (il 14%)

---

avevano uno strain longitudinale 3D della parete libera del ventricolo destro  $> -22\%$  (al di sotto del limite inferiore del range di normalità). Nessun paziente con uno strain longitudinale globale del ventricolo sinistro  $> -18\%$  aveva uno strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro  $> -22\%$  o differenze significative in qualsiasi altro parametro di funzionalità ventricolare destra.

Lo strain longitudinale globale e lo strain circonferenziale globale del ventricolo sinistro misurati attraverso l'ecocardiografia speckle-tracking sia bidimensionale che tridimensionale hanno mostrato differenze significative tra i pazienti HIV e i controlli normali (rispettivamente:  $r = 0.87$ ,  $p < 0.001$  e  $r = 0.82$ ,  $p < 0.005$ ). Nessuna differenza significativa è stata evidenziata tra i due gruppi per quanto riguarda i dati di strain radiale globale (calcolato sia con ecocardiografia speckle tracking bidimensionale che tridimensionale). La metodica tridimensionale ha fornito valori assoluti più bassi rispetto alla metodica bidimensionale (Tabella 3) sia per quanto riguarda lo strain longitudinale globale che lo strain circonferenziale globale (la differenza media tra le due metodiche è dell'1.8%).

La durata totale dell'analisi 3D ha richiesto mediamente  $9.2 \pm 1.3$  min e cioè il 46% in meno del tempo richiesto per l'analisi 2D ( $14.4 \pm 2.6$  min,  $p < 0.005$ ). Sia il tempo di acquisizione delle immagini ( $2.7 \pm 0.6$  min vs  $4.4 \pm 1.2$  min,  $p < 0.001$ ) che il tempo di analisi off-line ( $6.5 \pm 0.6$  min vs  $10.4 \pm 2.1$  min,  $p < 0.005$ ) è significativamente più breve per l'ecocardiografia speckle tracking 3D. Il tempo di analisi include il calcolo dei volumi e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, e il

calcolo delle 3 o 4 tipologie di strain (a seconda della metodica bidimensionale o tridimensionale) attraverso uno specifico software.

Parametri	Controlli (n=21) Media ± SD	Pazienti HIV (n=21) Media ± SD	Valore di P
<b>LV 2DSTE</b>			
LV LS globale (%)	-21.4±2.6	-17.2±2.3	<0.05
LV CS globale(%)	-27.7±5.4	-24.9±3.8	<0.05
LV RS globale(%)	48.9±8.3	46.7±7.3	NS
LV TW di picco(°)	13.4±4.5	11.6±3.8	<0.05
<b>LV 3DSTE</b>			
3D LVEF	64±7	62±6	NS
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	72±18	141±27	<0.01
LV LS globale (%)	-20.9±1.5	-14.7±1.9	0.002
LV LS basale (%)	-19.5±2.1	-14.1±2.3	0.003
LV LS medio (%)	-20.3±1.9	-15.9±2.5	0.05
LV LS apicale (%)	-23.7±2.5	-18.2±2.7	0.01
LV CS globale (%)	-25.7±3.4	-22.9±3.3	<0.05
LV RS globale (%)	48.6±9.3	35.2±7.9	NS
LV AS globale(%)	-39.8±4.9	-30.3±2.8	0.01
LV TW di picco (°)	13.1±4.1	9.2±3.2	0.03
LV ROT apicale di picco (°)	10.1±3.4	8.2±3.9	0.04
LV ROT basale di picco (°)	-5.7±2.5	-4.9±2.4	NS
LV PUV (°/sec)	-99.3±16	-83.7±21	<0.05
LV time to PUV (msec)	395±42	462±44	<0.05
<b>RV 2DSTE</b>			
RV LS globale (%)	-28.4±3.5	-26.5±2.6	NS
RV FW LS (%)	-29.5±3.3	-21.4±3.2	<0.05
<b>RV 3DSTE</b>			
3D RVEF	56±7	54±4	NS
RV LS globale (%)	-26.1±3.9	-19.1±2.8	<0.05
RV FW LS (%)	-28.2±3.1	-18.7±2.9	0.03
RV FW AS (%)	-33.1±5.4	-25.1±5.2	0.04
RV FW LS basale (%)	-25.8±2.7	-21.5±2.3	NS
RV FW LS medio (%)	-26.1±4.1	-22.3±3.9	NS
RV FW LS apicale (%)	-26.8±3.9	-19.7±2.2	0.03

Tabella 3 – Parametri di ecocardiografia speckle-tracking bidimensionale e tridimensionale nei pazienti HIV e nei controlli; AS: area strain, CS: strain circonferenziale, EF: frazione di eiezione, FW: parete libera, LS: strain longitudinale, LV: ventricolo sinistro, LVEF: frazione di eiezione del ventricolo sinistro, LVMI: indice di massa del ventricolo sinistro, NS: non significativo, PUV: velocità di picco dell'untwisting, ROT: rotazione, RS: strain radiale, RV: ventricolo destro, RVEF: frazione di eiezione del ventricolo destro, TW: twist

---

### Dati eco-stress

Tutti i pazienti HIV avevano un eco-stress negativo per patologia coronarica. Pazienti con alterazioni distrettuali a riposo dello strain non hanno sviluppato alterazioni ulteriori sotto sforzo.

### Dati strain – confronto tra pazienti HIV e pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica

La tabella 4 mostra le differenze nei valori regionali di strain 3D del ventricolo sinistro tra i controlli sani, i pazienti HIV e i pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica. I pazienti con cardiomiopatia dilatativa hanno una maggiore e più ampia riduzione dei valori assoluti di strain longitudinale globale del ventricolo sinistro ( $p < 0.001$ ), mentre nei pazienti HIV la compromissione dello strain longitudinale del ventricolo sinistro è maggiormente localizzata nelle regioni basali e apicali.

Lo strain di picco sistolico nei vari piani possiede alcune peculiarità nei controlli sani, poiché quello radiale assume i valori più alti nelle regioni medio-ventricolari e più bassi nella regione apicale, mentre quelli longitudinale e circonferenziale assumono i valori maggiori nelle regioni apicali e minori nelle regioni basali ( $p < 0.05$ ). Questo “pattern” di distribuzione dello strain non è presente nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa, poiché ci sono severe e diffuse alterazioni senza differenze significative tra i vari piani ( $p = \text{NS}$ ). Un pattern intermedio si verifica nei pazienti HIV, nei quali si trova una moderata

compromissione dello strain, localizzata prevalentemente nelle regioni basali e apicali del ventricolo sinistro.

	C (n=21)	HIV (n=21)	DCM (n=21)	p-ANOVA
Strain longitudinale (%)				
Basale	-16.39 ± 3.29	-12.41 ± 2.87 ‡ §	-8.61 ± 2.84 #	0.001
Medio	-17.81 ± 3.16 *	-14.27 ± 3.06 §	-6.92 ± 3.09 #	0.005
Apicale	-22.85 ± 5.81 †	-11.15 ± 3.27 ‡ §	-8.73 ± 3.18    #	0.001
Strain circonferenziale (%)				
Basale	-24.85 ± 5.29	-17.95 ± 4.36 ‡ §	-11.35 ± 3.62 #	0.001
Medio	-28.72 ± 5.62 *	-25.88 ± 4.94 §	-10.08 ± 4.39 #	0.005
Apicale	-32.47 ± 10.73 †	-18.19 ± 4.71 ‡ §	-9.87 ± 5.47    #	0.001
Strain radiale (%)				
Basale	33.34 ± 7.65	25.41 ± 6.59 §	11.63 ± 4.86 #	0.005
Medio	38.57 ± 8.59 *	26.28 ± 7.03	9.82 ± 4.75 #	0.001
Apicale	31.54 ± 9.71	24.63 ± 6.59	8.62 ± 4.49    #	0.005
Area strain (%)				
Basale	-42.45 ± 7.82	-30.52 ± 7.76 ‡ §	-12.51 ± 4.74 #	0.001
Media	-43.23 ± 6.94 *	-34.64 ± 6.83 §	-16.46 ± 5.28 #	0.005
Apicale	-45.61 ± 7.18 †	-31.76 ± 6.35 §	-16.93 ± 5.45    #	0.001

Tabella 4 – Differenze nello strain tridimensionale del ventricolo sinistro tra controlli, pazienti HIV e pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica; NS= not significant, C: \* p<0.05 vs basal region, † p<0.05 vs mid region (normal base-apical strain gradient), HIV: ‡ p<0.05 vs mid region, § p<0.05 vs controls (moderate localized strain impairment), DCM: || p= NS vs basal and mid region, # p<0.001 vs controls (severe diffuse strain impairment)

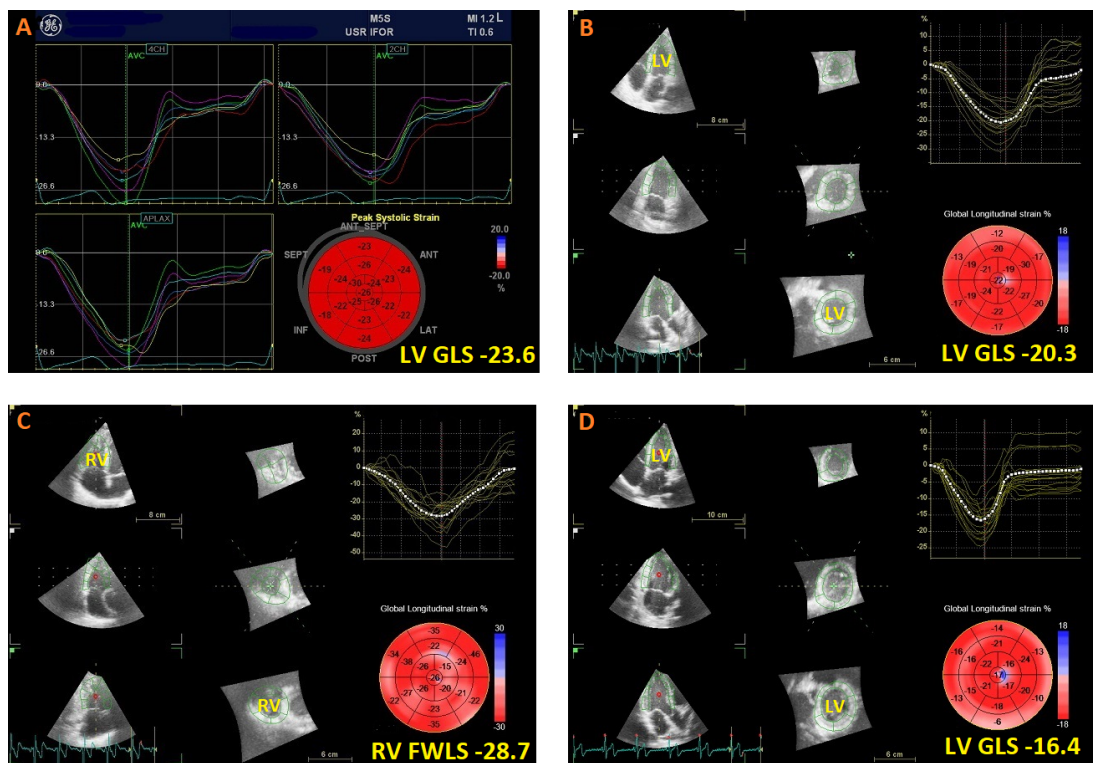


Figura 1 - Parametri di ecocardiografia speckle-tracking bidimensionale e tridimensionale nei pazienti HIV e nei controlli; A: strain globale longitudinale bidimensionale del ventricolo sinistro (scansione 4 camere) nei soggetti sani, B: strain longitudinale tridimensionale del ventricolo sinistro nei soggetti sani, C: strain

### Riproducibilità

La variabilità intra- ed inter-osservatore si è dimostrata lievemente più alta per i parametri di strain globale longitudinale, radiale e circonferenziale calcolati con metodica bidimensionale rispetto agli stessi parametri calcolati con metodica 3D (Tabella 5). I coefficienti di variazione inter- ed intra-osservatore spaziano rispettivamente dal 4% al 9% e dal 3% al 7% per le misure del ventricolo sinistro, dal 5% al 12% e dal 4% al 9% per le misure del ventricolo destro. I coefficienti intraclasse inter- ed intra-osservatore variano rispettivamente dallo 0.77 allo 0.90 e dallo 0.79 allo 0.95 per le misure del ventricolo sinistro, dallo 0.76 allo 0.83 e dallo 0.77 allo 0.89 per le misure del ventricolo destro.

Variabile	Risultati intra-osservatore				Risultati inter-osservatore			
	Differenza media $\pm$ SD	ICC	CV (%)	Valore di P	Differenza media $\pm$ SD	ICC	CV (%)	Valore di P
2D-LVGLS, %	7.5 $\pm$ 3.4	0.90	1.72	0.002	8.7 $\pm$ 3.7	0.87	2.43	0.01
2D-LVGCS, %	8.8 $\pm$ 3.2	0.83	1.74	0.03	9.8 $\pm$ 3.5	0.81	1.85	0.04
2D-LVGRS, %	11.7 $\pm$ 4.4	0.79	2.13	0.05	12.9 $\pm$ 4.3	0.78	3.16	0.05
2D-LVTW, °	13.1 $\pm$ 4.1	0.82	2.91	0.05	14.2 $\pm$ 4.4	0.77	3.57	0.05
2D-RVGLS, %	7.3 $\pm$ 3.3	0.79	2.54	0.02	8.4 $\pm$ 4.3	0.76	2.77	<0.05
2D-RVFWLS, %	6.9 $\pm$ 3.1	0.83	2.12	0.004	7.5 $\pm$ 3.6	0.81	1.89	0.03
3D-LVGLS, %	6.7 $\pm$ 2.2	0.95	1.51	<0.001	7.4 $\pm$ 2.6	0.91	2.32	0.002
3D-LVGCS, %	7.7 $\pm$ 2.8	0.87	1.27	0.02	8.5 $\pm$ 2.7	0.83	1.23	0.03
3D-LVGRS, %	9.8 $\pm$ 4.2	0.82	1.53	0.04	10.3 $\pm$ 3.7	0.79	3.51	0.05
3D-LVGAS, %	5.8 $\pm$ 2.4	0.91	2.58	<0.001	6.2 $\pm$ 2.7	0.92	3.12	0.001
3D-LVTW, °	12.4 $\pm$ 3.8	0.86	2.65	0.03	13.2 $\pm$ 3.9	0.79	2.73	0.04
3D-RVGLS, %	7.1 $\pm$ 2.5	0.82	1.94	0.01	7.8 $\pm$ 3.5	0.77	2.37	0.02
3D-RVFWLS, %	6.8 $\pm$ 2.3	0.89	1.91	0.003	7.2 $\pm$ 3.3	0.85	1.97	0.03

Tabella 5 – Riproducibilità dei parametri di ecocardiografia speckle-tracking bidimensionale e tridimensionale; 3D: tridimensionale, 2D: bidimensionale, CV: coefficiente di variazione (calcolato come la differenza tra misurazioni ripetute ed espresso come percentuale del valore medio), coefficiente di correlazione intraclasse per la concordanza assoluta, LVGAS: global area strain del ventricolo sinistro, LVGCS: strain globale circonferenziale del ventricolo sinistro, LVGLS: strain longitudinale globale del ventricolo sinistro, LVGRS: strain radiale globale del ventricolo sinistro, LVTW: twist del ventricolo sinistro, NS: non significativo, RVFWLS: strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro, RVGLS: strain longitudinale globale del ventricolo destro.

---

## Discussione

I risultati maggiori di questo studio sono: 1) i parametri di ecocardiografia speckle-tracking tridimensionale hanno mostrato la presenza di una disfunzione biventricolare nei pazienti HIV in presenza di una normale frazione di eiezione; 2) la compromissione dello strain del ventricolo sinistro è meno marcata e diffusa rispetto ai pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica; 3) una disfunzione ventricolare destra è individuabile in assenza di ipertensione polmonare; 4) in generale l'ecocardiografia speckle-tracking tridimensionale permette di identificare alterazioni miocardiche precoci nei pazienti HIV più dell'ecocardiografia speckle-tracking bidimensionale.

Le alterazioni cardiache nei pazienti HIV possono essere attribuite a un'azione diretta del virus sui miocardiociti, ad infezioni opportunistiche che direttamente o indirettamente interessano il cuore, agli effetti della HAART (direttamente sulle cellule miocardiche e sulla funzione endoteliale o indirettamente attraverso l'alterazione del profilo lipidico, causa di aterosclerosi precoce). Fattori di rischio come il fumo, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia o il diabete mellito possono, tra l'altro, essere di frequente riscontrati nei pazienti HIV. Poiché è possibile che più di uno di questi fattori possa essere presente in un dato paziente, una patogenesi multi-fattoriale deve essere altresì considerata<sup>4</sup>.

### *Strain biventricolare nei pazienti HIV*

Nella nostra corte di giovani pazienti HIV, con una bassa prevalenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, sono comunque presenti delle alterazioni dello strain ventricolare rispetto ai controlli sani. Il virus



---

dell'immunodeficienza umana può innescare dei meccanismi che conducono alla disfunzione cardiaca. Diversi studi suggeriscono anche che la disfunzione cardiaca nei pazienti HIV possa essere associata con la HAART<sup>1,9,26</sup>. Mentre la compromissione della frazione di eiezione e della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro (parametri ecocardiografici tradizionali) è di solito un indice tardivo di disfunzione cardiaca, i parametri di twist e strain derivati dall'ecocardiografia speckle-tracking 3D sono dei nuovi e sensibili indici di funzionalità ventricolare che possono darci suggerimenti sul fatto che questi pazienti sono a più alto rischio cardiovascolare nonostante adeguata terapia antiretrovirale e nonostante siano asintomatici.

Studi in vivo ed in vitro hanno validato l'ecocardiografia speckle-tracking 3D verso "gold standard" come la sonomicrometria o la risonanza magnetica<sup>27</sup>. Sono stati effettuati, tra l'altro, studi di correlazione con l'età<sup>28</sup>. Sia l'ecocardiografia speckle-tracking bidimensionale che tridimensionale si è dimostrata essere più sensibile dei tradizionali parametri ecocardiografici di funzione ventricolare sinistra nell'identificare compromissioni miocardiche di lieve entità<sup>29-31</sup>. I vantaggi e gli svantaggi della tecnica 3D rispetto a quella 2D sono stati precedentemente discussi in letteratura<sup>16,17</sup>. La tecnica 3D evita il "foreshortening" apicale, richiede tempistiche minori sia nell'acquisizione delle immagini che nella loro analisi off-line, aiuta a risolvere il problema del movimento di porzioni del muscolo cardiaco al di fuori dal piano di scansione tracciando il movimento degli speckles in tutte e tre le dimensioni dello spazio, permette di analizzare una maggiore quantità di segmenti rispetto alla metodica 2D ed è superiore all'analisi 2D in termini di variabilità inter- ed intra-osservatore. Ad ogni

---

modo questi vantaggi sono possibili al prezzo di una più bassa risoluzione temporale, una maggiore dipendenza della qualità dell'immagine e possibili errori nel tracking del bordo endocardico nei pazienti con finestra acustica scadente. I più bassi valori dello strain globale longitudinale calcolato con metodica speckle-tracking tridimensionale rispetto a quelli calcolati con metodica 2D possono essere spiegati dal movimento di torsione del cuore e dalla conseguente rotazione di alcuni segmenti miocardici al di fuori del piano di scansione bidimensionale.

Così come in precedenti studi<sup>16</sup>, abbiamo ottenuto una soddisfacente correlazione tra le due metodiche 2D e 3D di ecocardiografia speckle-tracking sia per quanto riguarda lo strain globale longitudinale che lo strain globale circonferenziale; la correlazione era scarsa invece per lo strain globale radiale. Questo può essere dovuto al fatto che il gradiente di movimento è calcolato all'interno di una regione piuttosto piccola e in presenza di un limitato ispessimento parietale e una limitata risoluzione spaziale.

Nello studio attuale abbiamo definito come disfunzione ventricolare sinistra uno strain longitudinale globale 3D  $> -18\%$ , sulla base di limiti normali di riferimento calcolati a partire da una popolazione sana<sup>19</sup>. L'attribuzione di una rilevanza clinica a dei valori alterati di strain non è semplice, poiché questi possono essere influenzati dall'età, dal sesso e dalle condizioni di pre-carico e post-carico. Le linee guida attuali sulla cardiotoxicità da chemioterapici raccomandano una valutazione che si basi sulle variazioni nel tempo dello strain globale longitudinale, poiché una sua riduzione in rapporto a una precedente valutazione di base

---

sembra essere più attendibile come indice di deterioramento della funzione cardiaca rispetto all'uso di limiti di riferimento assoluti<sup>30-31</sup>.

Oltre alle differenze nei parametri strain in pazienti HIV hanno un maggiore indice di massa ventricolare sinistra rispetto ai controlli sani, come già riportato in precedenti studi<sup>5,9,12</sup>. Potrebbero avere infatti un danno miocardico precoce: questo potrebbe esitare in piccole cicatrici le quali a loro volta sarebbero causa della disfunzione diastolica e dell'alterazione dei parametri di deformazione. Inoltre gli stessi pazienti tendono ad avere dei valori più alti di pressione arteriosa sistemica; questi, anche se non statisticamente significativi, sono presumibilmente collegati agli effetti collaterali di alcuni farmaci anti-retrovirali, associati con alcune precoci alterazioni patologiche (incluso il danno endoteliale) alla base dello sviluppo dell'ipertensione arteriosa<sup>32</sup>. L'aumento della massa ventricolare sinistra nei giovani pazienti HIV è stato associato con un aumento della mortalità<sup>5-12</sup>.

Poco è stato scritto sul twist del ventricolo sinistro nei pazienti in terapia antiretrovirale. In alcuni articoli è stato riportato come nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e ventricoli sferici il twist e la torsione del ventricolo sinistro sono significativamente compromesse e sono causa di dissincronia<sup>33,34</sup>, specialmente in presenza di QRS largo<sup>33</sup>. Altri autori<sup>35</sup> non hanno trovato differenze statisticamente significative nel twist e nella torsione tra i controlli sani e i pazienti con cardiomiopatia dilatativa e nessuna correlazione con la frazione di eiezione. Poiché le componenti rotazionali della meccanica ventricolare coinvolgono l'endocardio, il miocardio e l'epicardio, è presumibile che tali componenti siano conservate nei pazienti con

---

patologia meno severa e compromesse nelle forme più gravi. Nei pazienti HIV i cambiamenti del twist e della torsione del ventricolo sinistro sono meno ben definiti. Nei pazienti con HIV a trasmissione verticale è stata descritta una significativa riduzione delle velocità rotazionali del ventricolo sinistro rispetto ai controlli sani<sup>13</sup>. Abbiamo osservato nei nostri pazienti HIV una lieve diminuzione della rotazione apicale. Poiché i primi precoci cambiamenti della meccanica rotazionale possono verificarsi a livello distrettuale senza impattare almeno all'inizio sul twist e sulla torsione globali, una valutazione regionale di questi parametri può essere di aiuto nell'identificare una funzione ventricolare in deterioramento. Ad ogni modo, la discreta variabilità intra-osservatore ed inter-osservatore che abbiamo trovato ci suggerisce di usare cautela nell'utilizzo di questi parametri all'interno della pratica clinica.

Il ventricolo destro è più complesso da valutare rispetto al sinistro attraverso l'ecocardiografia tradizionale e poca attenzione è stata data finora ai possibili effetti tossici dell'HIV sul ventricolo destro. I pazienti HIV sono ad aumentato rischio di ipertensione polmonare e cardiomiopatia del ventricolo destro, elementi che qualora presenti depongono per una cattiva prognosi<sup>36</sup>. La prevalenza dell'ipertensione polmonare in questi pazienti<sup>36,37</sup> è dello 0,5% se documentata al cateterismo cardiaco e del 5-15% se stimata attraverso l'ecocardiografia (pressione polmonare arteriosa sistolica >35 mmHg). E' stato dimostrato che la prevalenza di disfunzione ventricolare destra globale nei pazienti HIV si attesta all'11% quando identificata ecocardiograficamente attraverso l'area di accorciamento frazionale (<35%) e che la disfunzione regionale del ventricolo destro in questi

---

pazienti possa essere una entità nosologica indipendente dall'ipertensione polmonare e dalla cardiomiopatia del ventricolo sinistro<sup>37</sup>. Ci sono diversi possibili meccanismi di disfunzione ventricolare destra isolata nei pazienti HIV. Questi includono: effetto tossico diretto del virus, variabilità genetica, infezioni opportunistiche, tossicità miocardica da farmaci, risposta auto-immune.

L'ecocardiografia speckle-tracking 3D può rendere più semplice la valutazione della disfunzione del ventricolo destro, difficoltosa a causa della sua complessa struttura spaziale. I risultati di questo studio suggeriscono che l'ecocardiografia speckle-tracking 3D è in grado di identificare un danno miocardico anche di lieve entità in stadi precoci della patologia, non essendoci relazione tra la durata dell'infezione e le alterazioni ecocardiografiche, confermando che la disfunzione ventricolare destra nei pazienti HIV potrebbe essere un'entità nosologica separata come riportato da precedenti studi di l'ecocardiografia speckle-tracking bidimensionale<sup>37</sup>. Abbiamo trovato una prevalenza di disfunzione ventricolare destra del 14% (utilizzando come cut-off uno strain longitudinale della parete libera > -22%). Nessuno dei nostri pazienti aveva ipertensione polmonare (definita come una pressione arteriosa polmonare sistolica >35 mmHg), sebbene non disponessimo di dati emodinamici invasivi per confermare la diagnosi di ipertensione polmonare. Inoltre i nostri risultati indicano come i pazienti con cardiomiopatia da HIV possano avere il coinvolgimento di uno o entrambi i ventricoli. La disfunzione ventricolare destra che abbiamo trovato non è spiegata dalla disfunzione ventricolare sinistra o dall'interazione biventricolare poiché nel nostro campione nessun paziente con uno strain longitudinale del

---

ventricolo sinistro > -18% aveva uno strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro > -22% o compromissione di uno qualsiasi degli altri parametri di funzione ventricolare destra. Così come per il ventricolo sinistro, anche per il ventricolo destro il vantaggio della metodica tridimensionale sulla metodica bidimensionale consiste in più rapidi tempi di acquisizione delle immagini e di analisi off-line e minore variabilità intra- ed inter-osservatore. Abbiamo precedentemente dimostrato che le nuove misure di ecocardiografia speckle-tracking 3D hanno una forte associazione coi parametri emodinamici indicativi di insufficienza ventricolare destra<sup>17</sup>. Ad ogni modo nessuno dei nostri pazienti HIV era sintomatico (NYHA  $\geq 2$ ), di conseguenza valori che suggeriscono una disfunzione ventricolare destra in assenza di sintomatologia clinica possono essere di dubbio significato e dovrebbero essere corroborati da futuri studi.

*Confronto con i pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa non ischemica*

Tutti gli indici di deformazione miocardica sono significativamente più bassi nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa rispetto ai controlli, dato in linea con precedenti lavori<sup>33-35</sup>. Nei controlli sani lo strain di picco sistolico in diverse scansioni ha un pattern caratteristico, essendo i valori assoluti dello strain longitudinale e circonferenziale minori nelle regioni basali e maggiori in quelle apicali, in accordo con precedenti studi<sup>28,38,39</sup>. I pazienti con cardiomiopatia dilatativa invece, hanno una compromissione dello strain caratterizzata dall'assenza di differenze significative tra le regioni basali e quelle apicali e una disfunzione

---

sistolica globale del ventricolo sinistro. I pazienti HIV mostrano un pattern intermedio di compromissione dei parametri di deformazione, con una lieve riduzione dei valori assoluti dello strain, prevalentemente nelle regioni basali e apicali.

Nei soggetti normali la direzione dell'accorciamento miocardico riflette l'influenza dello stress parietale, ossia del precarico, ed è conseguente alla direzione apice-base dell'attivazione elettrica. Poiché la contrazione miocardica apicale anticipa la contrazione delle regioni medio-basali, la regione apicale è maggiormente sottoposta allo stress parietale rispetto alle altre; inoltre l'accorciamento longitudinale e circonferenziale dell'apice è maggiore<sup>38</sup>. Nella cardiomiopatia dilatativa, a causa del processo di dilatazione e rimodellamento ventricolare, la riduzione della gittata cardiaca peggiora l'ischemia subendocardica e subepicardica; questo conduce alla sostituzione delle cellule miocardiche con tessuto fibroso con conseguente disfunzione cardiaca sistolica e diastolica. Le fibre longitudinali cardiache localizzate nel subendocardio sono le prime ad essere coinvolte dal danno, seguono poi diffuse alterazioni dello strain e dissincronia intra-ventricolare. Nei pazienti HIV, così come nelle forme iniziali di cardiomiopatia dilatativa, segmenti miocardici con funzione sistolica preservata si alternano a segmenti ipocontrattili, ma queste alterazioni distrettuali non dovrebbero necessariamente portare alla conclusione della certa presenza di una coronaropatia sottostante. E' verosimile che le alterazioni distrettuali della funzione ventricolare sinistra corrispondano alle aree in cui il danno cellulare è presente.

---

## **Implicazioni cliniche**

Il nostro studio mostra che l'integrazione dell'esame ecocardiografico tradizionale con le nuove metodiche di ecocardiografia speckle-tracking 3D apporta informazioni utili per la valutazione della funzione biventricolare nei pazienti HIV che hanno normale frazione di eiezione del ventricolo sinistro e normali pressioni arteriose polmonari. Utilizzare parametri di ecocardiografia avanzata per determinare la riserva contrattile può aiutare ad identificare gli individui a più alto rischio, anche se l'esatto significato delle anomalie dello strain in questi pazienti rimane sconosciuto. Non sappiamo se questo può influenzare le decisioni cliniche in questi pazienti o se i trattamenti farmacologici che si sono dimostrati efficaci nei pazienti nei pazienti non-HIV affetti da insufficienza cardiaca possano dimostrarsi altrettanto efficaci nei pazienti con HIV. Inoltre la tossicità cumulativa dei farmaci anti-retrovirali è poco studiata e cambi frequenti nei regimi terapeutici così come la limitata numerosità del campione in esame non ci ha consentito di effettuare correlazioni tra le anomalie cardiache osservate e i differenti attivi anti-retrovirali. Ad ogni modo la formulazione di raccomandazioni sulle tempistiche delle valutazioni cardiache in questi pazienti sarebbe desiderabile, così come una collaborazione tra infettivologi e cardiologi per identificare e gestire pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di una cardiopatia HIV-associata.

## **Limiti**

Le principali limitazioni dell'ecocardiografia speckle-tracking tridimensionale sono la dipendenza da una adeguata qualità



---

dell'immagine<sup>40</sup> (e quindi la capacità di identificare correttamente il bordo endocardico) e la risoluzione spaziale e temporale relativamente bassa (la frequenza dei fotogrammi non è sufficientemente alta da permettere una cattura accurata di tutte le fasi del ciclo cardiaco). Sono necessarie ulteriori ricerche per migliorare sia il software che l'hardware e in definitiva l'affidabilità della metodica.

In secondo luogo c'è da dire che l'analisi strain del ventricolo destro è stata effettuata utilizzando un software che nasce in realtà per la valutazione del ventricolo sinistro, e pertanto per esso ottimizzato. Questo adattamento si è dimostrato in realtà affidabile nella pratica clinica<sup>17,23,41</sup>, anche se lo sviluppo di un software dedicato per il ventricolo destro sarebbe desiderabile per migliorare la fattibilità e la riproducibilità delle misure.

Inoltre, sebbene siano stati esclusi pazienti con storia di coronaropatia, la coronarografia non è stata effettuata nei nostri pazienti. Ad ogni modo è stato effettuato un eco-stress negativo per patologia ischemica e tutti i pazienti avevano una probabilità pre-test di coronaropatia molto bassa.

In ultimo, l'attuale studio è stato condotto in un singolo centro e su un numero relativamente piccolo di pazienti; questo rende i risultati preliminari e dunque uno studio più ampio è necessario per confermarli.

## **Conclusioni**

L'ecocardiografia speckle-tracking tridimensionale è in grado di individuare una disfunzione biventricolare subclinica nei giovani

---

pazienti con infezione da HIV. Questo può essere utile nel riconoscimento precoce dei segni della cardiomiopatia associata all'infezione da HIV in un'era in cui i pazienti che si sottopongono a terapia antiretrovirale hanno un'aspettativa di vita comparabile a quella di una persona non infetta. Il significato clinico di questi risultati ha bisogno di essere ulteriormente valutato.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Remick J, Georgiopolou V, Marti C, et al. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathophysiology, treatment, and future research. *Circulation* 2014;129:1781-1789.
2. Savvoulidis P, Butler J, Kalogeropoulos A. Cardiomyopathy and heart failure in patients with HIV infection. *Can J Cardiol* 2019;35:299-309.
3. Bloomfield GS, Alenezi F, Barasa FA, et al. Human immunodeficiency virus and heart failure in low- and middle-income countries. *JACC Heart Fail* 2015;3:579-590.
4. Lumsden RH, Bloomfield GS. The causes of HIV-associated cardiomyopathy: A tale of two worlds. *Biomed Res Int* 2016;2016:8196560.
5. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, et al. Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricular mass. *Circ Heart Fail* 2010;3:132-139.
6. Schuster I, Thöni GJ, Edérhy S, et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am J Cardiol* 2008;101:1213-1217.
7. Reinsch N, Kahlert P, Esser S, et al. Echocardiographic findings and abnormalities in HIV-infected patients: results from a large, prospective, multicenter HIV-heart study. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1:176-184.
8. Cunha Mdo C, Siqueira Filho AG, Santos SR, et al. AIDS in childhood: cardiac involvement with and without triple combination antiretroviral therapy. *Arq Bras Cardiol* 2008;90:11-17.
9. Idris NS, Cheung MM, Grobbee DE, Burgner D, Kurniati N, Uiterwaal CS. Cardiac effects of antiretroviral-naïve versus antiretroviral-exposed HIV infection in children. *PLoS One* 2016;11(1):e0146753.
10. Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1401-1413.
11. Vitarelli A, D'Orazio S, Caranci F, et al. Left ventricular torsion abnormalities in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an early sign of subclinical dysfunction. *Int J Cardiol* 2013;165:512-518.
12. Sims A, Frank L, Cross R, et al. Abnormal cardiac strain in children and young adults with HIV acquired in early life. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:741-748.

- 
13. Al-Naami G, Kiblawi F, Kest H, Hamdan A, Myridakis D. Cardiac mechanics in patients with human immunodeficiency virus: a study of systolic myocardial deformation in children and young adults. *Pediatr Cardiol* 2014;35:1046-1051.
  14. Mendes L, Silva D, Miranda C, et al. Impact of HIV infection on cardiac deformation. *Rev Port Cardiol* 2014;33:501-509.
  15. Karavidas A, Xylomenos G, Matzaraki V, et al. Myocardial deformation imaging unmasks subtle left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic and treatment-naïve HIV patients. *Clin Res Cardiol* 2015;104:975-981.
  16. Vitarelli A, Martino F, Capotosto L, et al. Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents: a 2D and 3D speckle tracking echocardiography study. *Medicine* 2014;93(12):e71.
  17. Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C, et al. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: Diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of RV failure. *J Am Heart Assoc* 2015;4(3):e001584.
  18. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, et al.; DAD study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:491-501.
  19. 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. *JAmSocEchocardiogr* 2015;28:1-39.
  20. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-495.
  21. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
  22. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.

- 
23. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277-313.
  24. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, et al. Utility of three-dimensional global longitudinal strain of the right ventricle using transthoracic echocardiography for right ventricular systolic function in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2014;174:426-430.
  25. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1021-1041.
  26. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e98-e124.
  27. Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, et al. Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:451-459.
  28. Kaku K, Takeuchi M, Tsang W, et al. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:55-64.
  29. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, et al. Geometry as a confounder when assessing ventricular systolic function: comparison between ejection fraction and strain. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:942-954.
  30. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, et al.; SUCCOUR Investigators. Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1109-1118.
  31. Song FY, Shi J, Guo Y, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:857-868.
  32. Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:530-540.
  33. Matsumoto K, Tanaka H, Tatsumi K, et al. Left ventricular dyssynchrony using three-dimensional speckle-tracking imaging as a determinant of torsional mechanics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;109:1197-1205.

- 
34. Rady M, Ulbrich S, Heidrich F, et al. Left ventricular torsion - A new echocardiographic prognosticator in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2019;83:595-603.
  35. Balasubramanian S, Punn R, Smith SN, Houle H, Tacy TA. Left ventricular systolic myocardial deformation: A comparison of two- and three-dimensional echocardiography in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:974-983.
  36. Quezada M, Martin-Carbonero L, Soriano V, et al. Prevalence and risk factors associated with pulmonary hypertension in HIV-infected patients on regular follow-up. *AIDS* 2012;26:1387-1392.
  37. Simon MA, Lacomis CD, George MP, et al. Isolated right ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus. *J Card Fail* 2014;20:414-421.
  38. Saito K, Okura H, Watanabe N, et al. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1025-1030.
  39. Marcus KA, Mavinkurve-Groothuis AM, Barends M, et al. Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:625-636.
  40. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Reliability of left ventricular volumes and function measurements using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:159-168.
  41. Capotosto L, D'Ettorre G, Ajassa C, Cavallari N, Ciardi M, Vullo V, Gaudio C, Vitarelli A. Speckle tracking echocardiographic assessment of patterns and distribution of ventricular strain impairment in young adults with human immunodeficiency virus infection. *EuroEcho-Imaging 2018, Milan, Italy, 5-8Dec.2018. Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2019;Vol.20(suppl.1):i363.