

TITOLO DEL PROGETTO

Valutazione ecocardiografica della fibrosi miocardica tramite metodica eSCAR nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico in assenza di malattia cardiovascolare nota

Promotore:

Dr. Alessandro Giollo, MD
Università di Verona, Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia
Medico Chirurgo Specialista in Reumatologia
Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona, Italia
Tel.: +39 045 812 4049 Cell: +39 347 370 2627
Fax: +39 045 812 6881
E-mail: alessandro.giollo@univr.it

Responsabile della Sperimentazione:

Dr. Alessandro Giollo, MD
Università di Verona, Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia
Medico Chirurgo Specialista in Reumatologia
Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona, Italia
Tel.: +39 045 812 4049 Cell: +39 347 370 2627
Fax: +39 045 812 6881
E-mail: alessandro.giollo@univr.it

Altri sperimentatori:

Dr.ssa Giulia Vinco
Dr.ssa Ombretta Viapiana
Prof. Maurizio Rossini
Prof. Flavio Luciano Ribichini

Data del protocollo: versione 1.0 del 18 Aprile 2019

Introduzione

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia autoimmune ed infiammatoria multi-sistemica gravata da un'aumentata mortalità cardiovascolare (Bengtsson 2012, Palmieri 2009, Manzi 1997). Tuttavia, la nozione del coinvolgimento miocardico in corso di patologie infiammatorie croniche e autoimmuni, come l'artrite reumatoide (Ntusi 2015), la sclerosi sistemica (Krumm 2016) o le vasculiti dei piccoli vasi (Pugnet 2017, Greulich 2017) è una acquisizione relativamente recente. Ad oggi non esistono linee guida condivise riguardo la caratterizzazione della miocardiopatia correlata al processo infiammatorio, né indicazioni terapeutiche su come trattare tale coinvolgimento d'organo.

Gli studi che hanno fornito le migliori correlazioni con dati clinici di malattia sono stati condotti con metodiche di risonanza magnetica cardiovascolare (CMR), e hanno evidenziato la presenza della cosiddetta fibrosi miocardica (*scar* miocardica) con pattern di tipo non-ischemico che confermano la presenza di un processo infiammatorio proprio del miocardio, almeno parzialmente indipendente dai fattori di rischio cardiovascolare "tradizionali". Recentemente, è stato descritto che il 30-40% dei pazienti con LES valutati con CMR presentano fibrosi miocardica a genesi infiammatoria (Winau 2018).

L'importanza della *scar* miocardica evidenziata con CMR è testimoniata dai numerosi studi hanno sancito il suo ruolo prognostico nella cardiopatia ischemica, oltre che in altre cardiomiopatie e cardiopatie valvolari (Kwong 2006, Gulati 2013). La fibrosi miocardica è stata associata infatti a morte cardiaca improvvisa, aritmie o insufficienza cardiaca.

Allo stato attuale quindi la CMR, sfruttando la tecnica dell'enhancement tardivo con il gadolinio (LGE), si è affermata come il gold-standard diagnostico non invasivo nella caratterizzazione tissutale e nella rilevazione di *scar* miocardica (Wu 2001, Wagner 2003).

Questo esame è tuttavia gravato dai costi elevati, dalla lunga durata, dalla limitata disponibilità della strumentazione, dai tempi tecnici di esecuzione, dalla compliance richiesta al paziente, caratteristiche che ne escludono a priori l'applicazione routinaria su larga scala. La visualizzazione della fibrosi con tecnica LGE richiede inoltre una funzione renale conservata (in genere almeno $> 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) in quanto necessita della somministrazione di mezzo di contrasto con gadolinio. L'ecocardiografia invece, grazie all'ampia diffusione, grazie all'estrema portabilità dei macchinari ed ai costi contenuti, è ormai entrata ampiamente nella pratica clinica come strumento diagnostico imprescindibile per lo studio di routine dei pazienti con LES. Inoltre, non utilizzando mezzo di contrasto è ideale per i pazienti con nefrite lupica che presentano spesso un certo grado di insufficienza renale.

L'ecocardiografia interpretata in modo standard ha nel complesso una bassa accuratezza nel

discriminare la presenza di tessuto fibroso, soprattutto se non trasmurale.

L'eSCAR è una nuova tecnica ecocardiografica, basata sulla cancellazione del segnale tissutale attraverso una sequenza di impulsi emessi dalla sonda (multipulse-scheme) in opposizione di fase o ampiezza tra loro, che ha dimostrato di possedere un alto grado di concordanza con la CMR-LGE nel differenziare il tessuto fibroso-cicatrizziale (*scar*) che appare ecogeno, rispetto al normale tessuto miocardico, che viene cancellato (anecogeno) da tale metodica (Gaibazzi 2016).

La rilevazione di cicatrice mediante eSCAR nello scenario clinico del paziente con LES potrebbe dare un contributo alla stratificazione del rischio proprio in quei pazienti con cinetica globale normale o non severamente ridotta che oggi non trovano efficaci metodi di stratificazione prognostica, con i vantaggi, inoltre, di essere una metodica semplice, rapida, attendibile, poco costosa e biologicamente innocua, visto che non utilizza radiazioni ionizzanti, forti campi magnetici o mezzi di contrasto.

Ad oggi, in letteratura non esistono studi che abbiano investigato il ruolo della fibrosi individuata mediante eSCAR nel LES.

Materiali e Metodi

Disegno dello studio

Il disegno dello studio è trasversale monocentrico osservazionale. Verranno arruolati prospetticamente 30 pazienti afferenti all'UOC di Reumatologia, di cui verranno raccolti i dati di malattia, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma (comprensivo di tecnica eSCAR).

Saranno analizzate le associazioni tra fibrosi e le seguenti misure di outcome di LES: attività (BILAG, SLEDAI), danno (SDI), flogosi (VES, PCR), autoimmunità (ANA, anti-dsDNA, complemento, anti-fosfolipidi), coinvolgimento renale, marcatori di miocardiocitolisi, disabilità (HAQ); terapie assunte (dose cumulativa di steroide, immunosoppressori).

Potranno essere analizzati anche altri marcatori sierici (es. citochine infiammatorie, altri mediatori della flogosi).

Popolazione di studio

La popolazione di studio comprenderà tutti i pazienti affetti da LES afferenti agli ambulatori, AMID/DH e reparto dell'UOC di Reumatologia, AOUI Verona. Ad ognuno di loro verranno raccolti i dati dell'ecocardiogramma eseguito secondo il protocollo di studio in modo strutturato per l'acquisizione di tutti i parametri disponibili. Verranno pertanto ricavate le variabili presenti in una

CRF appositamente disegnata allo scopo.

Criteri di inclusione

- Età > 18 anni e < 80 anni
- Diagnosi di lupus eritematoso sistemico secondo i criteri American College of Rheumatology (Gladman 1996)
- Firma del consenso informato

Criteri di esclusione

- Età inferiore ai 18 anni o superiore agli 80
- FEVsx all'esame ecocardiografico <35%
- Pregresso MI o altra cardiopatia nota.
- Severa disfunzione valvolare
- Pazienti portatori di Pace Maker o ICD/CRT-D
- Pazienti con valvole protesiche
- Pregressa rivascolarizzazione percutanea o chirurgica mediante by-pass
- Aspettativa di vita inferiore ai 2 anni per qualsiasi causa
- Malattie congenite cardiache
- Insufficienza renale terminale o trapianto renale
- Diabete mellito

Obiettivo principale dello studio

L'obiettivo principale è identificare la fibrosi miocardica tramite la metodica ecocardiografica eSCAR in pazienti con LES, ossia calcolare la percentuale di pazienti con LES che presentano fibrosi miocardica.

Obiettivo secondario dello studio

L'obiettivo secondario è evidenziare la correlazione tra eSCAR e gli indicatori di gravità e attività di malattia:

- Attività di malattia: BILAG, SLEDAI
- Danno accumulato: SDI
- Flogosi: VES, PCR

- Marcatori miocardio-specifici: TnI, hsPCR, nt-pro-BNP, Ip(a)
- Autoimmunità: ANA; anti-dsDNA; anti-Ro52; C3; C4; lupus anticoagulant
- Linfociti totali e sottoclassi B e T
- Rene: alterazioni del sedimento urinario, clearance della creatinina

Ulteriore obiettivo è analizzare le relazioni tra eSCAR e terapie immunosoppressive:

- Dose cumulativa (g) di steroide (prednisone-eq)
- Dose cumulativa (g) di idrossiclorochina
- Dose cumulativa (g) di ciclofosfamide

Consenso informato

Per gli scopi dell'effettuazione di questo studio, è stato predisposto un modulo specifico di acquisizione del consenso libero e informato alla partecipazione. Tale modulo verrà sottoposto ai pazienti rispondenti ai criteri di inclusione nello studio che, dal momento dell'approvazione dello stesso e prima della sua conclusione, saranno valutati presso la nostra Unità Operativa per ragioni di follow-up clinico, ovvero risulteranno contattabili dal Responsabile dello studio o da suoi delegati. Verranno successivamente raccolti i parametri presenti nella CRF adibita allo scopo.

Cronogramma

Lo studio avrà una durata di 24 mesi. I primi 6 mesi dello studio saranno dedicati al reclutamento, l'organizzazione del personale e alla standardizzazione metodologica.

Si prevede di raggiungere il numero previsto di 30 pazienti in circa 18 mesi. Gli ultimi 6 mesi dello studio saranno dedicati all'integrazione dei dati e alla loro analisi statistica.

Analisi statistica dei dati e stima della dimensione campionaria

Trattandosi di uno studio pilota non è necessario un calcolo formale della potenza statistica. Il numero di 30 pazienti è ritenuto sufficiente per raggiungere l'obiettivo primario (calcolo della prevalenza di fibrosi miocardica con tecnica eScar) e evidenziare preliminari associazioni con parametri di attività di malattia e coinvolgimento d'organo, nonché con alcuni marcatori biochimici.

Rischi/Disagi per i pazienti

I rischi per i pazienti che parteciperanno allo studio sono quelli riconducibili all'esecuzione di uno studio ecocardiografico, di un elettrocardiogramma e di una visita medica, comunque già previste negli esami di routine per pazienti con LES. Tutto questo rientra nella normale pratica clinica per la popolazione di pazienti oggetto dello studio.

Risultati attesi

Il principale risultato atteso è il riscontro di fibrosi miocardica con metodica eSCAR in circa il 30% dei pazienti con LES, in linea con gli studi eseguiti con CMR. I risultati secondari sono che la presenza di fibrosi si correla agli indicatori di malattia elencati precedentemente.

Aspetti etici

Per dati personali sensibili si intendono in questo contesto:

- Nome e cognome
- Dati anagrafici: età al momento del primo accesso e sesso, non compresa data di nascita
- Indirizzo, recapito telefonico e dati utili a contattare i partecipanti non rilevanti ai fini dello studio
- Segni e caratteristiche particolari non rilevanti ai fini dello studio

I risultati dello studio potranno essere oggetto di pubblicazione ma l'identità dei soggetti sarà sempre mantenuta segreta.

Responsabili della gestione dei dati relativi alle informazioni individuali e dei dati sensibili sono:

- Dr. Alessandro Giollo, UOC Reumatologia, AOUI Verona

Bibliografia

Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, et al. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus* 2012;21:452–9.

Gaibazzi N, Bianconcini M, Marziliano N, et al. Scar Detection by Pulse-Cancellation Echocardiography: Validation by CMR in Patients With Recent STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Nov;9(11):1239-1251.

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363–9.

- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363–9
- Greulich S, Mayr A, Kitterer D, Latus J, Henes J, Steubing H, Kaesemann P, Patrascu A, Greiser A, Groeninger S, Braun N, Alscher MD, Sechtem U, Mahrholdt H. T1 and T2 mapping for evaluation of myocardial involvement in patients with ANCA-associated vasculitides. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Jan 6;19(1):6. doi:10.1186/s12968-016-0315-5.
- Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013 Mar 6;309(9):896-908.
- Krumm P, Mueller KA, Klingel K, Kramer U, Horger MS, Zitzelsberger T, Kandolf R, Gawaz M, Nikolaou K, Klumpp BD, Henes JC. Cardiovascular magnetic resonance patterns of biopsy proven cardiac involvement in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Oct 21;18(1):70.
- Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2733-43.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408–15.
- Ntusi NAB, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Matthews PM, Robson MD, Wordsworth PB, Neubauer S, Karamitsos TD. Diffuse Myocardial Fibrosis and Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Insights From CMR T1 Mapping. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 May;8(5):526-536.
- Palmieri V, Migliaresi P, Orefice M, et al. High prevalence of subclinical cardiovascular abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus in spite of a very low clinical damage index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:234–40.
- Pugnet G, Gouya H, Puéchal X, Terrier B, Kahan A, Legmann P, Guillevin L, Vignaux O; French Vasculitis Study Group. Cardiac involvement in granulomatosis with polyangiitis: a magnetic resonance imaging study of 31 consecutive patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):947-956.
- Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003 Feb 1;361(9355):374-9.
- Winau L, Hinojar Baydes R, Braner A, Drott U, Burkhardt H, Sangle S, D'Cruz DP, Carr-White G, Marber M, Schnoes K, Arendt C, Klingel K, Vogl TJ, Zeiher AM, Nagel E, Puntmann VO. High-sensitive troponin is associated with subclinical imaging biosignature of inflammatory cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018 Nov;77(11):1590-1598.
- Wu E, Judd RM, Vargas JD, et al. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet*. 2001 Jan 6;357(9249):21-8.