

## NEFROLOGO IN CORSIA

# Alterazioni cardiovascolari nei bambini affetti da malattia renale cronica



Ciro Corrado<sup>1</sup>, Veronica Pellitteri<sup>2</sup>, Annalisa Alaimo<sup>3</sup>, Maria Alessandra Galione<sup>4</sup>, Rosalia Mongiovi<sup>1</sup>, Silvio Maringhini<sup>1</sup>

(1) ARNAS Civico Palermo, UO Nefrologia Pediatrica

(2) Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Palermo

(3) ARNAS Civico Palermo, UO Cardiologia Pediatrica

(4) Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università di Milano

Corrispondenza a: **Ciro Corrado**; Nefrologia Pediatrica ARNAS Civico Palermo, Italy; Tel:+39 0916666092 Fax:+39 0916666078 Mail: [ciorocorrado@yahoo.it](mailto:ciorocorrado@yahoo.it)

## Abstract

La malattia cardiovascolare (CVD) costituisce la più importante causa di morbidità e mortalità nei bambini affetti da malattia renale cronica (CKD). Markers precoci di CVD sono rappresentati dall' ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e dalla *stiffness* arteriosa. Abbiamo eseguito la valutazione della geometria cardiaca e vascolare in 27 bambini, di età 10.9 +/- 5.4 anni, affetti da CKD (stadio 2-4). È stato arruolato un gruppo di controllo costituito da 30 bambini comparabili per età e sesso.

In tutti i bambini sono stati valutati i parametri antropometrici ed i valori pressori. È stato inoltre eseguito un prelievo ematochimico. Abbiamo eseguito l'ecocardiografia, secondo la metodica M-mode, e la pulse wave velocity (PWV) mediante il dispositivo *Vicorder PWS system*. Abbiamo ottenuto valori significativamente elevati di LVMI (30.3 +/- 7.6 g/m<sup>2.7</sup>) nei pazienti affetti da IRC rispetto al gruppo di controllo. L'anomalia cardiaca più frequente documentata nella nostra popolazione è risultata il rimodellamento concentrico (36%). L'IVS è stata riscontrata nel 12%, con una prevalenza di IVS di tipo concentrico. I valori della PWV di 4.71 +/- 1.6 m/s, sono risultati significativamente maggiori nei bambini affetti da CKD rispetto al gruppo di controllo e correlati significativamente con lo spessore del setto interventricolare (IVS) (p < 0.01) e la LVMI (p < 0.05). Le alterazioni della geometria cardiaca e vascolare rappresentano, un importante fattore di rischio di CVD in età pediatrica e vanno ricercate sin dagli stadi precoci di CKD.

Parole chiave: bambini, ipertrofia ventricolare sinistra, malattia renale cronica, pulse wave velocity

## Cardiovascular Disease In Children With Ckd

Cardiovascular disease (CVD) is the most important risk factor for morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Aim of this study was to evaluate cardiac and vascular geometry in children with CKD stages 2, 3 and 4. Twenty-seven patients (18 males and 9 females) mean age 10.9 +/- 5.4 years with CKD and 30 children (control group) were enrolled with comparable age and sex. Weight, height, systolic and diastolic blood pressure were evaluated. We also analyzed biochemical assessments and proteinuria. We performed echocardiography with Philips iE33 and pulse wave velocity (PWV) with *Vicorder PWS system*. We documented significantly higher level of left ventricular mass index (LVMI) (30.3 +/- 7.6 g/m<sup>2.7</sup>) and PWV (4.7 +/- 1.6 m/sec) in CKD patients. Left ventricular hypertrophy (LVH) was present in 12 % and concentric remodelling in 36% of our patients. PWV values were significantly correlated with interventricular septal thickness (p<0.01) and with LVMI (p<0.05). In this study we docu-

mented the alterations of cardiac and vascular geometry since the early stages of CKD. PWV and echocardiographic measurements must be considered to assess cardiovascular risk in children with CKD stages 2-4.

Key words: children, chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, pulse wave velocity

## Introduzione

La malattia renale cardiovascolare (CVD) costituisce la principale causa di morbidità e mortalità nei bambini affetti da malattia renale cronica (CKD) [1] [2] (full text). *Markers* precoci di CVD sono rappresentati dall'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) e dalla stiffness arteriosa [3] (full text) [4] (full text) [5]. In una review di Wilson et al. [6] la prevalenza di LVH nei bambini affetti da CKD in terapia conservativa (Stadi 2-4) varia dal 17 al 50%. La PWV è stata recentemente introdotta nella valutazione della rigidità arteriosa nei bambini affetti da IRC [6]; nei bambini in dialisi è aumentata ma pochi studi hanno valutato la PWV in bambini affetti da IRC [7] [8]. Obiettivi del nostro studio sono stati la valutazione della geometria cardiaca e vascolare in un gruppo di bambini affetti da IRC stadio II-I e la ricerca di eventuali correlazioni con gli indici di flogosi, nutrizionali, del metabolismo calcio-fosforo e con i livelli di emoglobina.

## Materiali e metodi

Sono stati valutati 27 bambini (18 maschi, 9 femmine), di età media pari a  $10.9 \pm 5.4$  anni: nei maschi e nelle femmine rispettivamente di  $10.8 \pm 4.8$  anni e di  $11.2 \pm 6.6$  anni, seguiti presso la Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi Pediatrica dell'Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" - ARNAS Civico di Palermo. Abbiamo, altresì, valutato come gruppo di controllo 30 bambini sani (18 maschi e 12 femmine), comparabili per età e sesso. Abbiamo incluso nel nostro studio bambini di età compresa tra 1 e i 18 anni, affetti da CKD stadio 2-4 in terapia conservativa, che non presentavano documentati segni di cardiomiopatie congenite e/o funzionali. Ai pazienti ed ai loro genitori è stato chiesto il consenso informato all'esecuzione dello studio. Di tutti i pazienti è stata raccolta un'anamnesi dettagliata. Tutti i bambini sono stati sottoposti a valutazione clinica ed ausologia con la raccolta dei parametri antropometrici. È stata misurata la pressione arteriosa sistolica e diastolica con metodo oscillometrico. Tutti i bambini sono stati sottoposti a prelievo ematico per la valutazione di azotemia, creatinina, calcemia, fosforemia, PTH, PCR, albumina, colesterolemia ed esame emocromocitometrico. L'ecocardiografia convenzionale è stata eseguita utilizzando l'apparecchio Philips iE33, secondo la metodica M-mode, orientata in asse corto o in asse lungo parasternale. Attraverso misurazioni in tele-diastole (ED) su 3-5 cicli cardiaci, sono stati misurati lo spessore del setto interventricolare (IVSEDD), lo spessore della parete posteriore (PWEDD) ed il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (LVEDD). È stata misurata la massa ventricolare sinistra (LVM) mediante l'equazione di Devereux [9] (full text). La massa ventricolare sinistra, espressa in grammi, è stata indicizzata per l'altezza in metri elevata alla 2.7. L'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) è stata definita come un valore di LVMI superiore a  $38.6 \text{ g/m}^{2.7}$ , ovvero superiore al 95° percentile nella popolazione pediatrica, sia per i maschi che per le femmine [10]. La misurazione della PWV è stata effettuata sui nostri bambini mediante il dispositivo Vicorder PWS system [11]. A tutti i soggetti sono stati posizionati due bracciali: uno attorno al collo sul polso carotideo destro, ed un altro di dimensioni maggiori, attorno alla coscia destra a livello del polso femorale. È stata quindi misurata la distanza tra i punti mediani dei due bracciali (DPW). Entrambi i bracciali sono stati in-

sufflati automaticamente a 60–65 mmHg, e la registrazione è stata interrotta dopo aver acquisito un numero valido di onde di polso (almeno 10). Sono state quindi determinate l'onda di polso carotideo e l'onda di polso femorale. I valori ottenuti di PWV sono stati espressi in millisecondi (m/sec). I risultati sono stati analizzati utilizzando il programma SPSS e i dati raccolti sono stati riportati su un foglio di calcolo Excel Microsoft Windows 7. I parametri con normale distribuzione sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard. Il confronto tra le medie è stato effettuato attraverso il test t di Student per dati non appaiati. È stata effettuata un'analisi univariata per identificare le correlazioni tra le variabili qualitative mediante il coefficiente di Pearson ed una analisi multivariata di tipo "forward".

## Risultati

Nella nostra casistica i bambini affetti da CKD hanno presentato valori di LVMI significativamente più elevati rispetto al gruppo di controllo:  $30.3 \pm 7.6$  vs  $27.7 \pm 6.2$  ( $p < 0.05$ ). Nel 50% circa della nostra popolazione abbiamo riscontrato anomalie della geometria cardiaca. L'anomalia cardiaca più frequente documentata nella nostra popolazione è risultata il rimodellamento concentrico, presente in 9 bambini (33,3%). Di questi, quattro allo stadio G2 (maschi/femmine 2/2), tre allo stadio G3 (3 maschi) e 2 allo stadio G4 (maschi/femmine 1/1). L'ipertrofia ventricolare sinistra è stata documentata in tre bambini in due di tipo concentrica (7,4%) allo stadio G4, ed in un caso (stadio G3) abbiamo riscontrato una ipertrofia di tipo eccentrica (3,7%). L'LVMI è risultato inoltre correlato significativamente con i livelli di creatininemia ( $p < 0.05$ ). Nei bambini affetti da CKD i valori di PWV ( $4,71 \pm 1,6$  m/s) sono risultati maggiori rispetto al gruppo di controllo ( $4,26 \pm 0,5$  m/s) in modo significativo ( $p < 0.01$ ). All'analisi univariata i valori della Pulse Wave Velocity sono risultati correlati con i livelli di creatininemia in modo significativo ( $p < 0.05$ ). Abbiamo ottenuto una correlazione ai limiti della significatività dei livelli di PWV con l'età ( $p = 0.06$ ) e con i livelli di albuminemia ( $p = 0.08$ ). Non abbiamo riscontrato nessuna correlazione tra i livelli di PWV e i valori pressori, il BMI, i livelli di calcemia, fosforemia, PTH, PCR e proteinuria. Abbiamo riscontrato una correlazione significativa tra i valori di PWV e lo spessore del setto interventricolare ( $p < 0.01$ ) e LVMI ( $p < 0.05$ ).

## Discussione

Numerosi studi ecocardiografici dimostrano che i bambini affetti da malattia renale cronica presentano, sin dagli stadi precoci, alterazioni della geometria del ventricolo sinistro associata ad elevata prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), che in alcuni studi raggiunge il 50% [6]. Nel nostro studio abbiamo riscontrato la presenza di LVH in una percentuale pari all'11,1% (3 pazienti). In due casi si trattava di una ipertrofia di tipo concentrico e in un solo paziente la LVH era di tipo eccentrico. Tutti i pazienti erano affetti da una CKD allo stadio G4. La principale alterazione della geometria cardiaca riscontrata è stata il rimodellamento concentrico (33,3%), che costituisce un'alterazione precoce della funzione miocardica del ventricolo sinistro, pur in presenza di una funzione generalmente conservata delle camere cardiache. I nostri dati non si discostano in maniera assoluta da quelli del lavoro italiano di Mencarelli et al., eseguito su una popolazione di 34 bambini affetti da CKD dallo stadio II al V, che ha documentato una prevalenza di LVH del 38% e di rimodellamento concentrico del 24% [12]. Complessivamente in entrambi gli studi un bambino su due affetto da CKD presentava alterazioni della geometria cardiaca. La prevalenza di LVH, nel nostro studio, ridotta rispetto ad altri, a nostro parere è dovuta alla elevata prevalenza nella nostra casistica di bambini affetti da CKD di grado lieve-moderato (CKD II stadio 48%,

III stadio 37%). A nostro avviso importante è la correlazione riscontrata tra LVMI e PWV, due noti markers di rischio cardiovascolare.

## Conclusioni

La CKD è una patologia multifattoriale e complessa. Sebbene la sopravvivenza dei bambini affetti da malattia renale cronica sia notevolmente migliorata, l'aspettativa di vita dei pazienti pediatrici è più bassa rispetto a quella della popolazione generale. L'aumentata mortalità e morbilità in questo gruppo di pazienti è legata soprattutto alle complicanze cardiovascolari, che insorgono precocemente, con l'instaurarsi di quadri di ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra e stiffness arteriosa. La diagnosi precoce dei segni di patologia cardiovascolare (CVD) è pertanto essenziale per la prevenzione. In relazione ai dati ottenuti nel nostro studio, si conferma la necessità di eseguire precocemente nei bambini affetti da CKD una valutazione completa del rischio cardiovascolare.

---

## Bibliografia

- [1] Mitsnefes MM Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2008 Jan;23(1):27-39
- [2] Mitsnefes MM Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012 Apr;23(4):578-85 (full text)
- [3] Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA et al. Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation* 2003 Feb 18;107(6):864-8 (full text)
- [4] Matteucci MC, Wühl E, Picca S et al. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Jan;17(1):218-26 (full text)
- [5] Urbina EM, Dolan LM, McCoy CE et al. Relationship between elevated arterial stiffness and increased left ventricular mass in adolescents and young adults. *The Journal of pediatrics* 2011 May;158(5):715-21
- [6] Wilson AC, Mitsnefes MM Cardiovascular disease in CKD in children: update on risk factors, risk assessment, and management. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 Aug;54(2):345-60
- [7] Shroff R, Dégi A, Kerti A et al. Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2013 Jun;28(6):875-84
- [8] Kis E, Cseppekál O, Horváth Z et al. Pulse wave velocity in end-stage renal disease: influence of age and body dimensions. *Pediatric research* 2008 Jan;63(1):95-8
- [9] de Simone G, Devereux RB, Daniels SR et al. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* 1995 Apr;25(5):1056-62 (full text)
- [10] Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR et al. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009 Jun;22(6):709-14
- [11] Kracht D, Shroff R, Baig S et al. Validating a new oscillometric device for aortic pulse wave velocity measurements in children and adolescents. *American journal of hypertension* 2011 Dec;24(12):1294-9
- [12] Mencarelli F, Fabi M, Corazzi V et al. Left ventricular mass and cardiac function in a population of children with chronic kidney disease. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2014 May;29(5):893-900