

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**Titolo della tesi**

**SINDROMI CARDIACHE**

**NEI PAZIENTI CON**

**EPATOPATIA AVANZATA**

**Candidata: Martina Molinari**

**Relatore: Chiar.mo Prof. Italo Porto**

**Correlatore: Chiar.mo Prof. Giorgio Ghigliotti**

**ANNO ACCADEMICO 2020/2021**

**INDICE**

<b>Introduzione</b>	<b>6</b>
<b>1. Caratterizzazione Epidemiologica delle Epatopatie</b>	
<b>1.1 Cirrosi Epatica</b>	<b>6</b>
<b>1.2 Tumore Epatico Primitivo</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Epatiti Virali</b>	<b>7</b>
<b>1.4 Steatosi Epatica Non Alcolica</b>	<b>8</b>
<b>1.5 Trapianto di Fegato</b>	<b>10</b>
<b>2. Problematiche Cardiovascolari nel Paziente con Epatopatia Avanzata</b>	
<b>2.1 Aterosclerosi Coronarica ed Extracoronarica</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Aritmie ed Epatopatie</b>	<b>12</b>
<b>2.3 Capacità di Esercizio e Risposta Emodinamica allo Sforzo</b>	<b>12</b>
<b>2.4 Cardiopatia Strutturale (Cirrosi Cardiaca)</b>	<b>14</b>
<b>2.5 Coagulopatia nel Paziente Epatopatico</b>	<b>17</b>
<b>3. Valutazione Cardiologica nel Paziente con Epatopatia Avanzata</b>	

## **Parte Sperimentale**

**Premessa** 21

### **4. Valutazione della Capacità Funzionale del Paziente con Epatopatia Cronica Avanzata**

**4.1 Materiali e Metodi** 23

**Gruppi di Studio** 23

**Protocollo di Esercizio** 24

**Parametri Misurati** 25

**Variabili Ematochimiche, Demografiche e Parametri Ergometrici** 26

**4.2 Analisi Statistica** 26

**4.3 Risultati** 26

**Caratteristiche Generali della Popolazione di Studio** 26

**Capacità di Esercizio** 27

**Incompetenza Cronotropica** 28

**Relazione tra Variabili Ematochimiche, Demografiche e Parametri Ergometrici** 31

### **5. Coronaropatia nel Paziente con Epatopatia Cronica Avanzata**

**5.1 Sottogruppi di Studio** 33

**5.2 Risultati** 33

**5.3 Commento** 34

**6. Conclusioni** 34

**Bibliografia** 36

**Ringraziamenti**

## **Abbreviazioni:**

CVD	Malattie Cardiovascolari
LC	Cirrosi Epatica
HCC	Epatocarcinoma
HBV	Epatite da Virus B
HCV	Epatite da Virus C
NAFLD	Steatosi Epatica Non Alcolica
NASH	Steatoepatite Non Alcolica
LT	Trapianto di Fegato
CAD	Coronaropatia
QTc	QT corretto
CPET	Test da Sforzo Cardiopolmonare
Picco VO2	Consumo Massimo di Ossigeno al Picco
CCM	Cardiomiopatia Cirrotica
TIPS	Shunts Porto-Sistemici Intraepatici Transgiugulari
NO	Ossido Nitrico
CO	Monossido di Carbonio
AT	Antitrombina

TPO	Trombopoietina
TTE	Ecocardiografia trans-toracica
CCTA	Angio-TC Coronarica
CA	Coronarografia
LIVER DIS	Epatopatia Avanzata
CP	Classe Child-Pugh
CHF	Scompenso Cardiaco

## **Introduzione**

Sia le malattie cardiache che quelle epatiche sono considerate un grave onere per il sistema sanitario e una delle principali cause di deterioramento della qualità della vita e della riduzione dell'aspettativa di vita. L'Organizzazione Mondiale della Sanità individua nelle Malattie Cardiovascolari (CVD) la principale causa di morte a livello mondiale con circa 18 milioni di decessi all'anno<sup>1</sup>. D'altra parte, anche le epatopatie croniche hanno un significativo impatto sulla salute pubblica sia in termini di morbilità che di mortalità<sup>2-4</sup>.

### **1. Caratterizzazione Epidemiologica delle Epatopatie**

#### **1.1 Cirrosi Epatica**

La cirrosi epatica (LC) è una malattia cronica del fegato a molteplice eziologia, caratterizzata da fenomeni degenerativo-necrotici parenchimali associati a fibrosi e rigenerazione nodulare, con conseguente disorganizzazione dell'architettura lobulare e vascolare.

Tutte le *noxae* patogene in grado di arrecare un danno cronico al fegato possono condurre, in tempi variabili, alla LC. Le più comuni cause di LC sono in ordine di frequenza l'alcoolismo, le epatiti da virus B e da virus C, le sindromi metaboliche correlate al sovrappeso e all'obesità. La LC è responsabile di circa 170.000 morti all'anno tra i paesi UE, circa 1.8% della mortalità totale; la

prevalenza è maggiore nel sesso maschile che nel sesso femminile, rispettivamente 132 e 70/100.000 abitanti. I dati a disposizione indicano che circa lo 0.1% della popolazione europea è affetta da LC con 14-26 nuovi casi/anno su 100.000 abitanti con considerevoli variazioni geografiche che vanno dallo 0.1% della popolazione maschile ungherese allo 0.001% della popolazione femminile greca <sup>5</sup>.

## **1.2 Tumore Epatico Primitivo**

L'epatocarcinoma (HCC) è la più comune neoplasia epatica e da solo rappresenta il 70-80% dei tumori epatici primitivi. Oltre ad essere una delle più gravi complicanze della LC, in Europa rappresenta la quinta causa di morte per cancro con un totale di circa 47.000 decessi/anno. L'incidenza a livello mondiale è di circa 500.000 nuovi casi all'anno. Negli Stati Uniti, il peso dell'HCC è in aumento da diversi anni ed è attualmente tra i nuovi tumori più comunemente diagnosticati e le cause di decesso correlate al cancro in più rapida crescita. Se non trattato è rapidamente fatale; il tasso di sopravvivenza a 5 anni si aggira intorno al 5% e sale a circa il 26% se trattato con resezione epatica a intento curativo <sup>5-7</sup>.

Il management dell'HCC è spesso complicato dalla coesistenza di LC presente in >80% dei pazienti e che spesso rappresenta la causa di morte <sup>5</sup>.

Nelle ultime decadi la distribuzione geografica dell'HCC si è notevolmente modificata in rapporto al cambiamento dello stile di vita, all'infezione da virus dell'epatite B e C e all'assunzione di alcool <sup>8</sup>.

## **1.3 Epatiti Virali**

L'epatite da virus B (HBV) è la seconda causa principale sia della LC che del HCC, essendone responsabile rispettivamente del 30% e del 15% dei casi. Si calcola tra lo 0,5% e lo 0,7% la quota di popolazione europea colpita, con la più

alta prevalenza registrata in Romania (5,6%) e in Grecia (3,4%). I sintomi sono presenti solo nel 30-50% dei casi di infezione da HBV per cui la malattia può rimanere a lungo non diagnosticata e senza trattamento, meritandosi l'appellativo di "Killer silente".

L'epatite da virus C (HCV) è un importante fattore di rischio per HCC che si sviluppa diversi decenni dopo l'infezione. Dalla scoperta del virus alla fine degli anni '80, il numero di nuovi casi di infezione sono diminuiti notevolmente. La prevalenza dell'infezione da (HCV) nella popolazione europea è stimata tra lo 0,13 e il 3,26%, con i tassi più elevati in Italia e Romania. L'incidenza annua si aggira intorno a 6.19 casi su 100.000 abitanti. In circa il 90% dei pazienti l'infezione rimane asintomatica <sup>5,9,10</sup>.

#### **1.4 Steatosi Epatica Non Alcolica**

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è caratterizzata dalla presenza di grasso epatico con accumulo superiore al 5% degli epatociti in assenza di un consumo significativo di alcool (20 g al giorno per gli uomini e 10 g al giorno per le donne), infezione virale, o qualsiasi altra eziologia specifica per epatopatia. È la malattia del fegato più frequente ed è associata a un ampio spettro di disturbi epatici che vanno dalla semplice steatosi alla steatoepatite non alcolica (NASH), alla LC e all'HCC <sup>11,12</sup>.

In figura 1 vengono evidenziati le possibili complicanze della NAFLD e le tempistiche con cui si manifestano



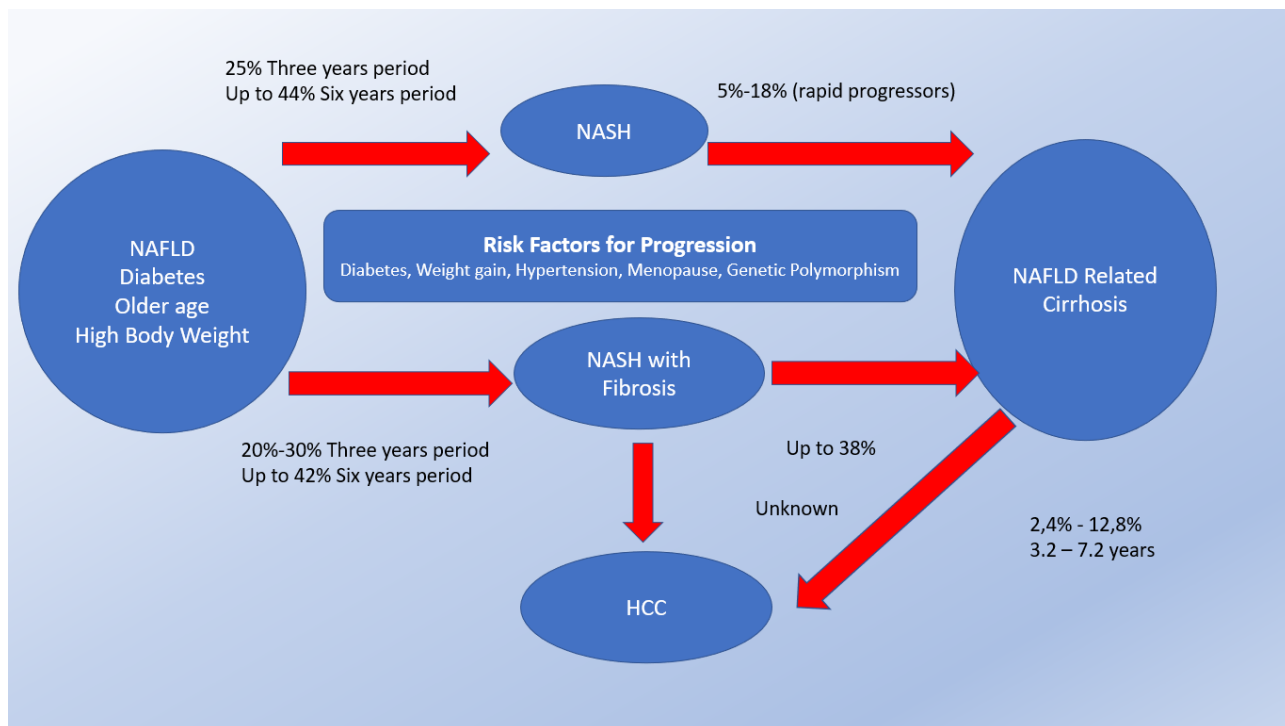


Fig 1. LC e HCC possono complicare la storia naturale della NAFLD.

La NAFLD è una malattia pandemica in tutto il mondo, strettamente collegata all'obesità, al diabete di tipo 2 e alla sindrome metabolica. Colpisce il 25-30% della popolazione generale dell'Europa e degli Stati Uniti, ma questa cifra sale all'80% -90% in coorti selezionate di individui dismetabolici <sup>13-16</sup>.

La NAFLD include un ampio spettro di lesioni istologiche che vanno dalla semplice steatosi alla steatoepatite non alcolica caratterizzata da steatosi, necroinfiammazione e da diversi stadi di fibrosi che possono essere differenziati solo mediante biopsia epatica <sup>17</sup>.

I pazienti con NAFLD hanno un rischio aumentato di mortalità prematura cardiovascolare ed epatica. È preoccupante che fino al 50% dei casi di HCC correlato a NAFLD possa verificarsi in assenza di cirrosi, una circostanza che spesso peggiorerà l'esito <sup>18</sup>.

## 1.5 Trapianto di Fegato

Ogni anno vengono effettuati in Europa più di 5.500 trapianti di fegato (LT). L'indicazione al LT viene posta in caso di epatopatia cronica che possa determinare complicanze potenzialmente mortali o pazienti con prognosi inferiore a 1 anno. Le principali indicazioni riguardano pazienti affetti da HCC e/o LC come evidenziato in figura 2.

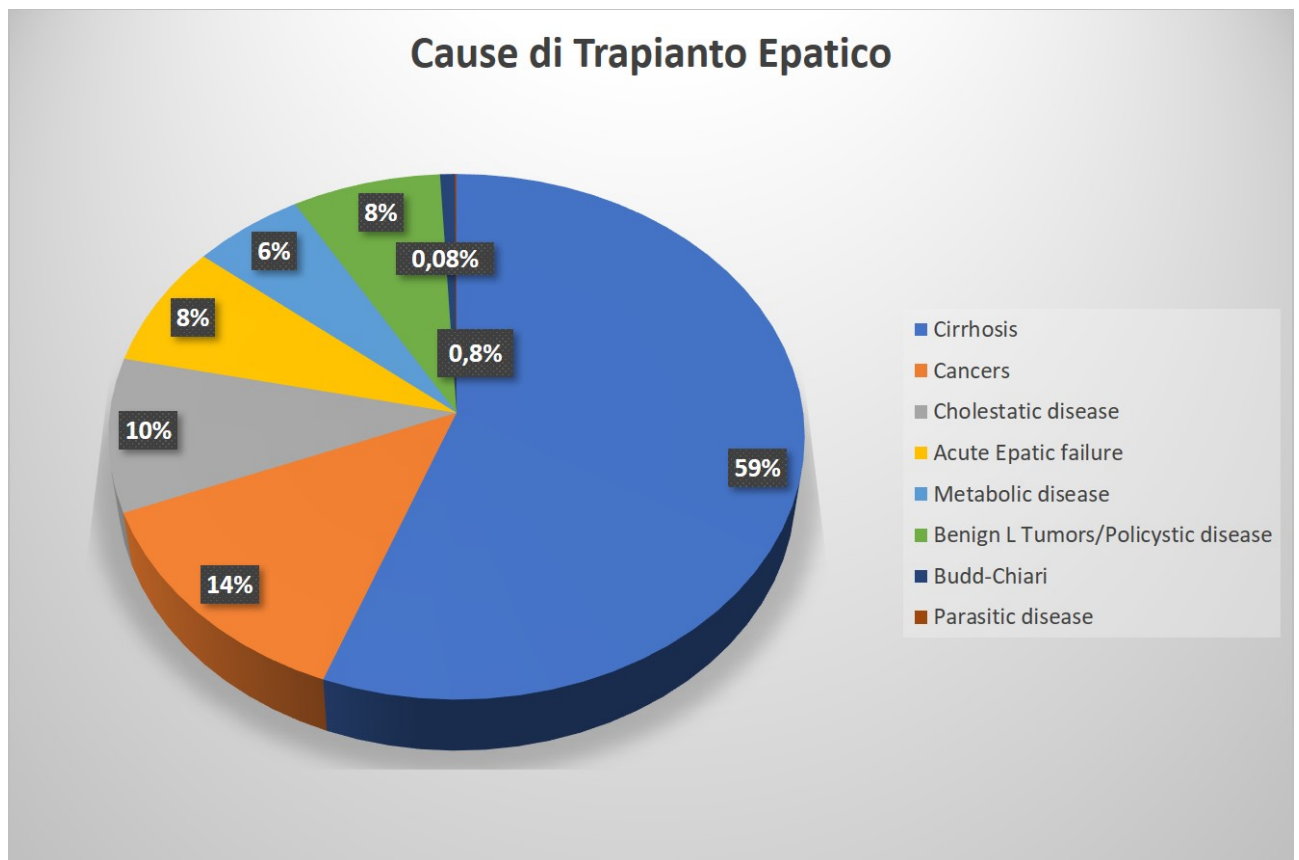


Fig.2. LC e HCC sono causa di LT nel 73% dei pazienti.

Il LT rappresenta l'unica opzione di trattamento per le malattie epatiche in stadio terminale, alcune situazioni di insufficienza epatica acuta e casi selezionati di HCC; la quasi totalità dei pazienti ha un completo recupero della funzionalità epatica con eccellente sopravvivenza e qualità della vita. In Europa i tassi di sopravvivenza riportati sono dell'83% e del 71% a 1e 5 anni, rispettivamente, con

tassi che aumentano fino all'86% a 1 anno e al 74% a 5 anni se si considera il periodo dal 2010 al 2014 <sup>5,19,20</sup>.

## **2. Problematiche Cardiovascolari nel Paziente con Epatopatia Avanzata**

### **2.1 Aterosclerosi Coronarica ed Extracoronarica**

Diversi studi hanno dimostrato un'associazione tra NAFLD e coronaropatia (CAD). Nei pazienti con NAFLD è stata riscontrata una maggiore prevalenza di placche coronariche calcifiche e non calcifiche rispetto agli individui sani, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio per CAD <sup>21,22</sup>. Le calcificazioni delle arterie coronarie, valutate prevalentemente mediante tomografia computerizzata multi-strato, sono inoltre un marker indipendente di eventi cardiovascolari avversi in quanto determinano riduzione della compliance vascolare, compromissione della perfusione miocardica ed estensione del processo aterosclerotico con conseguente aumento del rischio di sviluppare CAD, risposte vasomotorie anormali e mortalità a lungo termine <sup>23-25</sup>.

Infine, lo studio della riserva coronarica, in grado di valutare in maniera non invasiva il microcircolo coronarico e la funzione endoteliale, ha dimostrato una significativa riduzione della stessa nei pazienti con NAFLD <sup>26</sup>.

L'ispessimento medio-intimale della parete carotidea è un marker precoce di alterazioni aterosclerosi-correlate. Una meta-analisi comprendente 27 studi ha concluso che la NAFLD è indipendentemente associata all'aterosclerosi subclinica anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio tradizionali come età, sesso, body mass index, fumo, colesterolo LDL, insulino-resistenza e sindrome metabolica <sup>27</sup>. Inoltre, gli studi hanno riportato che le placche carotidee erano presenti più frequentemente nei pazienti con NAFLD <sup>28,29</sup>.

## **2.2 Aritmie ed Epatopatia**

Notevole interesse ha suscitato negli ultimi anni il possibile link tra NAFLD e insorgenza di aritmie cardiache e/o difetti di conduzione. Tale relazione sembra essere confermata da numerosi studi.

La fibrillazione atriale, la più frequente aritmia sostenuta, rappresenta un grave problema sanitario in tutto il mondo a causa della sua morbilità e mortalità <sup>30</sup>. Alcuni studi di coorte di grandi dimensioni hanno documentato che i pazienti con NAFLD hanno, indipendentemente dagli altri fattori di rischio cardiovascolare, una maggiore prevalenza di fibrillazione atriale permanente (cronica) e hanno anche maggiori probabilità di sviluppare una fibrillazione atriale a lungo termine <sup>31-33</sup>.

Un prolungamento dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) all'ECG standard a 12 derivazioni è un potente fattore di rischio per aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa <sup>34</sup>. Ad oggi, sussistono evidenze che la presenza e la gravità della NAFLD sono associate a un aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QTc sia nei pazienti con diabete mellito che nella popolazione generale <sup>35,36</sup>. (Tabella 2). In particolare, Hung et al. hanno eseguito un'analisi trasversale di quasi 30.000 adulti partecipanti a un programma di health management a Taiwan. Questi autori hanno scoperto che la presenza di NAFLD all'ecografia era associata ad un aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QTc, a prescindere dalla concomitante presenza di fattori di rischio notoriamente responsabili di allungamento del QTc; tale associazione rimaneva statisticamente significativa tra i sottogruppi con o senza diabete mellito <sup>36</sup>.

## **2.3. Capacità di Esercizio e Risposta Emodinamica allo Sforzo**

L'associazione tra epatopatia avanzata e ridotta capacità all'esercizio fisico è ben nota. Diversi fattori possono concorrere al decondizionamento cardiaco e muscolo-scheletrico: dalla sarcopenia, presente nel 22-62% dei casi e

indipendentemente associata a un più elevato rischio di morbilità e mortalità, alla sedentarietà, obesità, allettamento e cachessia. Altre variabili che influenzano negativamente la tolleranza all'esercizio sono: l'età, l'anemia, la malnutrizione, la ridotta sintesi di proteine epatiche, l'iperammoniemia, l'aumento di citochine infiammatorie e bassi livelli di testosterone <sup>37-39</sup>.

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET), misurando il consumo massimo di ossigeno al picco dell'esercizio (picco VO<sub>2</sub>), fornisce un approccio integrativo critico della capacità aerobica, nonché una valutazione globale dello stato di salute di un individuo, della forma fisica e della riserva fisiologica <sup>40</sup>. Consiste nel misurare numerosi parametri funzionali cardiaci, respiratori e metabolici mentre il carico di lavoro viene progressivamente aumentato su un cicloergometro frenato elettronicamente fino ad esaurimento del paziente.

La CPET incrementale è il metodo più comunemente utilizzato per valutare la capacità di esercizio e la Vo<sub>2</sub> max in pazienti che vanno incontro a specifiche chirurgie sostitutive (LT, trapianto polmonare). La capacità massima di esercizio è un forte e indipendente predittore di morte per qualsiasi causa <sup>41</sup>. Pertanto, il picco VO<sub>2</sub> è ampiamente utilizzato per selezionare candidati per la chirurgia polmonare, il trapianto di cuore o i programmi di riabilitazione. Allo stesso modo, diversi studi hanno recentemente suggerito che la CPET può aiutare il medico durante il processo di screening a predire subset di pazienti con epatopatia ad alto rischio per mortalità post-LT <sup>42</sup>. Si è osservato che durante CPET i pazienti cirrotici hanno una ridotta capacità di aumentare la frequenza cardiaca o la frazione di eiezione ventricolare sinistra durante la fase attiva di esercizio o per infusione di farmaci.

È possibile che una ridotta risposta dei riflessi cardiovascolari e una ridotta sensibilità all'attivazione del sistema nervoso simpatico contribuiscano alla incompetenza cronotropa osservata nei cirrotici, che viene smascherata dall'esercizio. Anche le anomalie dello scambio gassoso polmonare, il trattamento con beta-bloccanti o il decondizionamento sono fattori che contribuiscono nei

pazienti cirrotici ad avere un precoce esaurimento muscolare prima di raggiungere la frequenza cardiaca massima prevista durante l'esercizio <sup>38,43,44</sup>.

## **2.4. Cardiopatia Strutturale (Cirrosi Cardiaca)**

La cardiomiopatia cirrotica (CCM) è stata descritta per la prima volta alla fine degli anni '60, sebbene per molti anni si sia ritenuto erroneamente il risultato di una cardiomiopatia alcolica latente <sup>45</sup>.

La CCM identifica una disfunzione cardiaca presente nei pazienti con LC, caratterizzata da risposta contrattile inadeguata durante stress fisico o farmacologico, disfunzione diastolica e disturbi elettrofisiologici, in assenza di altre malattie cardiache note <sup>46</sup>.

Nella maggior parte dei casi, la disfunzione diastolica precede la disfunzione sistolica, che tende a manifestarsi solo in condizioni di stress. Gli stress significativi sul sistema cardiovascolare, come il trapianto di fegato, le infezioni e l'inserimento di shunts porto-sistemici intraepatici transgiugulari (TIPS) possono slatentizzare la CCM e, pertanto, trasformare una insufficienza cardiaca latente in una forma conclamata <sup>47</sup>.

In genere si giunge alla diagnosi di CCM solo quando la LC raggiunge uno stadio avanzato e sono già evidenti i segni e i sintomi della disfunzione diastolica con frazione di eiezione conservata. Generalmente la cardiomiopatia peggiora con l'aggravarsi della sottostante patologia epatica <sup>48</sup>.

Circa il 50% dei pazienti sottoposti al trapianto di fegato, per lo più in assenza di una patologia cardiaca preesistente, mostra segni clinici di scompenso cardiaco durante il decorso postoperatorio. In seguito al trapianto, il 7-21% delle cause di decesso sono da attribuire a cause cardiache <sup>49</sup>.

L'esame ecocardiografico, l'ECG e la Risonanza Magnetica cardiaca rappresentano le migliori metodiche disponibili per lo studio e lo screening di questi pazienti. La valutazione ecocardiografica e Doppler permette di studiare la funzione sistolica e diastolica.

Le anomalie elettrocardiografiche, in particolare l'allungamento dell'intervallo QT, rappresentano una manifestazione precoce della CCM.

Tenendo in considerazione la classificazione di Child-Pugh l'allungamento del QT sarebbe presente nel 25% dei pazienti in classe A, nel 51% dei pazienti in classe B e nel 60% dei pazienti in classe C <sup>50-52</sup>.

Dal punto di vista fisiopatologico sono diversi i meccanismi che contribuiscono allo sviluppo della CCM. La vasodilatazione splancnica e l'ipertensione portale rappresentano le alterazioni tipiche dei pazienti con malattia epatica in stadio avanzato e sono alla base di una condizione nota come "circolo iperdinamico"<sup>47</sup>.

La sindrome circolatoria iperdinamica è tipica dei pazienti cirrotici; segue l'ipertensione portale e non dipende dall'eziologia della malattia epatica. Le principali manifestazioni emodinamiche sono l'aumento della gittata cardiaca, della frequenza cardiaca, della volemia, la progressiva riduzione delle resistenze vascolari periferiche e una pressione arteriosa normale o ridotta <sup>47-49</sup>.

L'insorgenza di ipertensione portale, dovuta alla LC, gioca un ruolo fondamentale nella genesi della sindrome circolatoria iperdinamica. Infatti, l'ipertensione portale consiste in un incremento del gradiente pressorio portale, definito come differenza tra i valori pressori della vena porta e della vena cava inferiore. La causa di tale gradiente risiede in un'aumentata resistenza sia all'afflusso che all'efflusso portale con anomala distribuzione del volume ematico che aumenta principalmente nel distretto splancnico.

Questa alterata distribuzione del volume sanguigno determina l'attivazione dei barocettori con conseguente rilascio di fattori vasocostrittori al fine di ripristinare l'integrità della circolazione. Di solito, il gradiente pressorio a livello della vena porta varia da 1 a 5 mmHg, diventando clinicamente significativo quando raggiunge 10 mmHg. Nella pratica clinica, un aumento del gradiente a 12 mmHg si associa solitamente alla presenza di varici esofagee <sup>47,48,53</sup>.

Progredendo attraverso i vari stadi della LC assisteremo allo sviluppo di una rete di vasi collaterali che, bypassando il fegato, creerà comunicazioni tra il

sistema della vena porta e la circolazione sistemica. La più importante rete collaterale è rappresentata dal sistema gastro-epiploico responsabile della formazione delle varici gastroesofagee che insieme alla riduzione delle piastrine e all'ipersplenismo rappresentano il segno clinico distintivo dell'ipertensione portale. L'aumento del flusso sanguigno splancnico è correlato a: un aumento dei fattori vasodilatatori quali ossido nitrico (NO), prostaciline, monossido di carbonio (CO), endocannabinoidi, ridotta risposta a fattori vasocostrittori, neoangiogenesi mesenterica <sup>51,54</sup>.

L'aumento di NO, nelle zone pre-sinusoidali, è dovuto all'attivazione della NO Sintetasi endoteliale da parte delle citochine pro-infiammatorie rilasciate per traslocazione batterica e shear stress. La vasodilatazione splancnica è causata da una ridotta risposta ai vasocostrittori, che invece sono aumentati in altri organi, come reni e cervello. La ridotta risposta ai vasocostrittori locali è probabilmente correlata a livelli aumentati dei fattori vasodilatatori (NO, CO) e ad alterazioni funzionali delle cellule muscolari lisce ed endoteliali.

Nelle prime fasi, ancora compensate della LC, la circolazione iperdinamica non è clinicamente manifesta, ma diventa più evidente durante l'evoluzione della malattia. Qualsiasi cambiamento delle resistenze periferiche è rapidamente compensato dalle variazioni della gittata cardiaca. Sebbene la riduzione delle resistenze periferiche sia lenta, i meccanismi compensatori giocano un ruolo fondamentale nel mantenere e peggiorare ulteriormente la circolazione iperdinamica.

L'espansione del volume plasmatico è rilevante in questi pazienti cirrotici, anche se la distribuzione tra le aree vascolari centrali e periferiche non è spesso bilanciata. La vasodilatazione splancnica nella LC precede l'aumento della gittata cardiaca e della frequenza cardiaca <sup>55,56</sup>.

Tuttavia, quando la vasodilatazione splancnica diventa più pronunciata, la circolazione iperdinamica potrebbe non essere più sufficiente a correggere l'ipovolemia.



Il volume plasmatico a livello centrale (cuore, polmoni) è più frequentemente diminuito, mentre quello splancnico è di solito aumentato nei cirrotici <sup>56</sup>.

## **2.5. Coagulopatia nel Paziente Epatopatico**

Il fegato svolge un ruolo chiave nell'emostasi, infatti la maggior parte dei fattori della coagulazione, delle proteine anticoagulanti e dei componenti del sistema fibrinolitico sono sintetizzati dalle cellule del parenchima epatico. È poi compito del sistema reticolo-endoteliale rimuovere i fattori della coagulazione dal circolo sistemico, contribuendo in questo modo alla regolazione delle cascate della coagulazione e della fibrinolisi <sup>57</sup>.

Le anomalie emostatiche, qualitative o quantitative, che si possono presentare nel paziente epatopatico, sono diverse e la loro gravità correla fortemente con il grado di severità della patologia epatica alla base <sup>58</sup>.

Nei pazienti con LC, la maggior parte dei fattori della coagulazione, degli inibitori della coagulazione e dei sistemi fibrinolitici risulta notevolmente ridotta a causa del declino della sintesi proteica, a eccezione del fattore VIII e dei livelli di fibrinogeno, che possono essere normali o aumentati. Possibile spiegazione per l'aumento del fattore VIII risiede nell'incremento della biosintesi epatica del fattore di von Willebrand e nella diminuzione dell'espressione della proteina correlata al recettore delle lipoproteine a bassa densità, entrambi modulanti i livelli plasmatici di fattore VIII <sup>59</sup>.

Poiché il fibrinogeno è un reagente di fase acuta, la sua sintesi tende a conservarsi nei pazienti con LC stabile. La carenza di fattori vitamina K-dipendenti nella LC può verificarsi con diversi meccanismi, inclusa la riduzione della sintesi epatica e il ridotto assorbimento dei sali biliari necessari all'assorbimento dei fattori vitamina K-dipendenti (questo meccanismo si verifica in caso di malattia colestatica). Contribuiscono anche la scarsa assunzione orale e l'antibioticoterapia, che distrugge i batteri intestinali che sintetizzano la vitamina K.

La riduzione dei fattori della coagulazione va di pari passo con il grado di progressione della malattia epatica. Nell'epatopatia cronica o nell'epatopatia terminale riscontriamo anche altri difetti emostatici, che vanno dall'eccessiva fibrinolisi, alla trombocitopenia fino alla coagulazione intravascolare disseminata<sup>60</sup>.

La LC comporta anche un significativo deficit di anticoagulanti naturali, in particolare di antitrombina (AT) e proteina C, la quale, insieme al suo cofattore proteina S, comporta in vivo down-regulation, inibendo l'azione dei fattori Va e VIIIa. L'AT inibisce il fattore IIa (trombina), direttamente tramite la formazione di complessi equimolari e indirettamente inibendo le serin proteasi (fattori IX, X, XI e XII)<sup>61</sup>.

I normali test di coagulazione, come il tempo di protrombina e il tempo di tromboplastina parziale attivata potrebbero non riflettere il vero stato della coagulazione di pazienti con cirrosi epatica. Questo perché tali test non tengono conto dell'attivazione della proteina C anticoagulante endogena, i cui livelli sono notevolmente ridotti in caso di cirrosi<sup>62</sup>.

I pazienti con malattia epatica possono sviluppare anomalie piastriniche quantitative (trombocitopenia) e/o qualitative (trombocitopatia).

La trombocitopenia da lieve a moderata si presenta nel 16-52% dei pazienti con epatite acuta, con o senza cirrosi; una trombocitopenia grave invece può essere conseguenza dell'anemia aplastica, rara complicanza dell'epatite acuta.

L'eziologia della trombocitopenia in questi pazienti è spesso attribuita al sequestro splenico (ipersplenismo), ma può verificarsi anche come risultato della distruzione piastrinica mediata dalle immunoglobuline associate alle piastrine<sup>63,64</sup> e dalla ridotta sintesi epatica e/o dall'aumentata degradazione della trombopoietina (TPO) da parte delle piastrine sequestrate nella milza congestionata<sup>65</sup>.

La trombocitopenia è correlata alla gravità della malattia epatica, risultando più evidente nei pazienti affetti da LC se comparati con pazienti affetti da NAFLD<sup>66</sup>.

I livelli di TPO sono notevolmente più bassi nei pazienti cirrotici con trombocitopenia rispetto a quelli con conta piastrinica normale. Pertanto, i livelli sierici di TPO sono inversamente proporzionali alla gravità della malattia epatica<sup>67,68</sup>.

Infine, nei pazienti con epatopatia cronica si pensa che l'anomala aggregazione piastrinica sia causata da inibitori piastrinici circolanti (prodotti di degradazione del fibrinogeno e D-dimero), dalla degradazione dei recettori piastrinici, dalla disfibrinogenemia e dall'eccessiva sintesi di NO<sup>69</sup>.

### **3. Valutazione Cardiologica nel Paziente con Epatopatia Avanzata**

Il paziente con epatopatia avanzata va incontro a procedure chirurgiche con vario grado d'invasività: dal posizionamento di TIPS alla chirurgia resettiva, al LT. La stratificazione del rischio peri-operatorio ricopre perciò un'importanza fondamentale.

In tal senso, la valutazione cardiologica in questi pazienti deve porsi due obiettivi:

- da una parte, identificare quadri di malattie cardiovascolari note o sospette associate a questa condizione come la CCM, la CAD, le valvulopatie, l'ipertensione polmonare, l'ipertensione portopolmonare, la sindrome epatopolmonare che possono, se non riconosciute e adeguatamente trattate, avere un impatto negativo sul decorso perioperatorio<sup>70-77</sup>;
- dall'altra, definire se specifiche condizioni di cardiopatia strutturale e di cardiopatia ischemica rappresentino una controindicazione al ricorso ad una procedura chirurgica particolarmente impegnativa come un LT.

Specie nei pazienti candidati a LT, la valutazione cardiaca di base include la raccolta di anamnesi ed esame obiettivo, la ricerca di fattori di rischio aterotrombotici, l'esecuzione di un ECG, la radiografia del torace e l'ecocardiografia transtoracica (TTE) <sup>75-77</sup>.

L'età avanzata e la coesistenza di malattie metaboliche (diabete mellito e NASH) aumentano il rischio individuale nei candidati a LT <sup>71,76,77</sup>. Tale condizione dovrebbe indurre il clinico ad avviare un programma "riabilitativo" per ottimizzare la funzione cardiaca <sup>77</sup>.

Per quanto attiene agli eventi cardiaci dopo LT, Van Wagner e coll <sup>73</sup> hanno riportato che le complicanze cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, sindrome coronarica acuta, embolia polmonare) si sono verificate nel 10% dei casi entro 90 giorni dopo LT. Molti degli eventi avversi erano di origine non coronarica e significativamente associati a fibrillazione atriale perioperatoria (non rara nei pazienti con epatopatia avanzata) e a ictus.

## PARTE SPERIMENTALE

### Premessa

Nelle precedenti sezioni di questo elaborato abbiamo sottolineato il ruolo della disfunzione diastolica e sistolica, tipiche della CCM, delle aritmie e del QTc lungo nel peggiorare gli *outcomes* in questi pazienti.

Particolare attenzione, visto il recente aumento nel paziente con epatopatia avanzata della età media al tempo di chirurgia epatica maggiore (che include chirurgia resettiva e LT) e delle cause metaboliche di epatopatia (in particolare quando sia presente la condizione di diabete mellito), si sta riservando alla:

1. valutazione della capacità funzionale del paziente epatopatico,
2. ricerca di coronaropatia del paziente epatopatico.

La valutazione della capacità funzionale implica che pazienti con estrema riduzione della loro capacità di esercizio devono essere avviati ad interventi di terapia fisica e di supporto nutrizionale in quanto questi interventi si associano ad una riduzione di eventi nel periodo peri- e post-trapiantologico.

La ricerca di coronaropatia nei pazienti con epatopatia avanzata risulta uguale o superiore a quella della popolazione normale, specialmente nei pazienti con diabete mellito e LC. La mortalità cardiovascolare rappresenta la terza causa di mortalità nei pazienti post-LT, rappresentando fino al 21% di tutti i decessi <sup>78,79</sup>.

Allo stato dell'arte non esiste consenso su quale possa essere miglior approccio per lo screening di CAD nei pazienti con epatopatia avanzata. L'iter diagnostico tradizionale (sviluppato nei decenni per la ricerca di ischemia miocardica in pazienti con dolore toracico) vedeva la centralità del test provocativo da sforzo su cicloergometro e su tappeto.

Più recentemente, dopo l'iniziale visita del paziente, l'esecuzione di un ECG e di un Ecocardiogramma basale, vi è stato uno *shift* nella scelta del test per identificare la presenza di cardiopatia ischemica, che include l'esecuzione di un test provocativo cardiaco mediante Ecocardiogramma con stress test farmacologico, o in particolari contesti direttamente il ricorso ad imaging coronarico non invasivo con angio-TC coronarica (CCTA) o a coronarografia (CA).

In questa parte del ns elaborato analizziamo i dati di una coorte di pazienti con epatopatia avanzata, sottoposti a valutazione cardiologica multiparametrica presso gli ambulatori della Cattedra di Cardiologia dell'Università di Genova in attesa di procedura chirurgica.

I nostri pazienti hanno effettuato inizialmente, oltre ad una visita, esecuzione di ECG e di Ecocardiogramma, un test provocativo cardiaco di primo livello (test al cicloergometro) per prendere informazioni sulla loro capacità di esercizio, risposta emodinamica a sforzo fisico, presenza di aritmie clinicamente minacciose (silenti o sintomatiche) innescate da uno sforzo standardizzato. Specifici parametri di risposta ad esercizio sono stati raccolti anche in altri due gruppi di soggetti/pazienti, che includono soggetti adulti e pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Sottogruppi di pazienti con epatopatia verranno inoltre analizzati per quanto riguarda l'associazione di variabili cliniche e di laboratorio con parametri di adattamento all'esercizio.

Per quanto riguarda la significativa presenza di aterosclerosi coronarica riportata in letteratura nei pazienti con epatopatia avanzata, abbiamo riportato i tests da noi usati per quantificare presenza ed estensione di aterosclerosi coronarica nei nostri pazienti. I pazienti rientrano pertanto in una delle seguenti classi: assenza di coronaropatia, presenza di coronaropatia subcritica, presenza di coronaropatia severa.

## **4. Valutazione della Capacità Funzionale del Paziente con Epatopatia Cronica Avanzata**

La capacità di adattamento allo sforzo e la risposta all'esercizio risulta compromessa in molteplici condizioni patologiche cliniche croniche e progressive. Come per il paziente con insufficienza cardiaca cronica anche il paziente con epatopatia avanzata può mostrare compromissione in uno o più parametri che sono solitamente misurati nei pazienti che eseguono test provocativi con cicloergometro o su tappeto. In particolare, è stata descritta una ridotta capacità di esercizio nei pazienti con epatopatia cirrotica, e nelle nostre analisi abbiamo esplorato la relazione che vi è tra la performance in risposta ad esercizio e lo stadio di progressione di epatopatia cronica<sup>80</sup>.

### **4.1 Materiali e Metodi**

#### **Gruppi di Studio**

Per le nostre osservazioni abbiamo utilizzato 106 pazienti con LIVER DIS afferenti a una consulenza cardiaca per quantificare il rischio di complicazioni cardiache e cardiovascolari associata a chirurgia. Nelle 1-24 ore precedenti all'esecuzione del test provocativo è stato possibile stratificare 84 di questi 106 pz in pazienti con danno epatico in classe Child-Pugh A (n 57; **Liver CP A**), B (n 21; **Liver CP B**), C (n 6; **Liver CP C**)<sup>81,82</sup>.

Gruppi di confronto sono costituiti da soggetti di controllo e pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco (CHF).

I soggetti di controllo erano adulti con età > 18 anni con  $\geq 1$  fattori di rischio aterotrombotici che il Medico di Medicina Generale ha mandato presso il nostro Laboratorio di Ergometria per effettuare un test provocativo cardiaco di 1° livello per

testare la loro capacità di esercizio ed escludere la presenza di ischemia subendocardica indotta da sforzo. Questi soggetti sono stati ulteriormente suddivisi in **soggetti attivi (CONTR ATT, n. 120)** o **soggetti sedentari (CONTR SED, n.54)** in relazione alla esecuzione o meno di attività di movimento moderata per almeno 150 minuti alla settimana od intensa per 75 minuti alla settimana (ex camminata di 30 minuti almeno 5 giorni alla settimana);

Nel gruppo CHF rientravano pazienti di stadio C, secondo la classificazione ACC/AHA sullo scompenso cardiaco congestizio.

### **Protocollo di Esercizio**

Tutti i soggetti che hanno effettuato il test provocativo hanno sottoscritto il consenso informato prima di sottoporsi alla procedura. Tutti i tests sono stati effettuati al pomeriggio a distanza di 3-5 ore dal pasto, con protocollo di ramping caratterizzato da inizio del test con carico di 25 W e successivi incrementi di 10 W x minuto di esercizio.

Per il test al cicloergometro la frequenza cardiaca (FC) e la pressione arteriosa (PA) sono state misurate prima dell'inizio dell'esercizio in ortostatismo, 1 minuto dopo un warming up (carico di 0 Watt), ogni 2 minuti durante la fase attiva di esercizio, al picco dell'esercizio e ogni 2 minuti durante la fase di recupero (1°, 3°, 5°, 7° minuto della fase di recupero). La fase attiva del test si è conclusa quando uno o più dei seguenti criteri sono stati raggiunti:

- esaurimento muscolare agli arti inferiori, dispnea;
- eccessivo incremento di pressione arteriosa ( $\geq 250$  PAS e/o  $\geq 115$  PAD);
- slivellamento del tratto ST  $\geq 2$  mm in almeno due derivazioni ECG adiacenti;
- comparsa di angina pectoris.



## Parametri Misurati

La capacità di esercizio è stata valutata con i seguenti parametri:

MET stimati al picco, doppio prodotto al picco di esercizio (PAS x FC), Carico di Lavoro espresso in Watts al picco di esercizio, durata di esercizio al picco di esercizio espressa in secondi, FC massima raggiunta al picco, scala di percezione soggettiva di intensità dello sforzo (Borg, score 6-20).

La risposta cronotropica all'esercizio è stata valutata con:

% di FC massima per età raggiunta, heart rate recovery al 1° ed al 2° minuto di recupero (attesi valori di riduzione di FC  $\geq 8-12$  al 1° minuto di recupero e  $\geq 18-22$  al 2° min di recupero), incompetenza cronotropa valutata con la seguente formula:

$(FC \text{ max} - FC \text{ riposo}) / ([220 - \text{età}] - FC \text{ riposo})$ .

Per questo ultimo indice ci si aspetta di raggiungere un valore di  $\geq 0.8$ .

La risposta pressoria all'esercizio è stata definita come:

1. normale risposta all'esercizio,
2. risposta ipertensiva all'esercizio (raggiungimento di PAS 220 mmHg e/o PAD di 110 mmHg in fase attiva di esercizio),
3. risposta ipotensiva all'esercizio, ovvero:
  - i. *un mancato incremento della PAS di almeno 20-30 mmHg nella fase attiva di esercizio rispetto al valore basale,*
  - ii. *una diminuzione della PAS in fase attiva dopo un iniziale incremento di almeno 20 mmHg,*
  - iii. *una diminuzione della PAS al di sotto della PAS di riposo pre-test.*

## **Variabili Ematochimiche, Demografiche e Parametri Ergometrici**

Variabili demografiche ed ematochimiche possano influenzare la capacità di esercizio, pertanto abbiamo esplorato le correlazioni tra livelli di albumina, livelli di emoglobina, l'età con parametri di esercizio quali il di DP al picco, l'incompetenza cronotropa e i MET raggiunti al picco di esercizio.

### **4.2 Analisi statistica**

Il confronto di parametri di esercizio all'interno dei gruppi di soggetti/pazienti da noi considerati è stato effettuato con il test  $t$  di Student ed il test di ANOVA per le variabili continue e con il test  $\chi^2$  per le variabili categoriali. È stato inoltre calcolato il coefficiente di correlazione lineare di Pearson tra specifiche variabili (albumina, emoglobina, età) con parametri ergometrici.

Si è considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0.05$  e fortemente significativo un valore di  $p < 0.01$ .

### **4.3 Risultati**

#### **Caratteristiche Generali della Popolazione.**

Come illustrato nella Tabella 1, i pazienti con LIVER DIS erano caratterizzati da un eccesso di storia di fumo e di diagnosi di Diabete mellito rispetto ai soggetti di controllo, ed avevano una prevalenza di pazienti di sesso M rispetto ai restanti due gruppi di confronto. L'età media dei pz CHF e la percentuale di storia di ipertensione arteriosa (IPT) era superiore rispetto ai valori nei restanti due gruppi di studio.

Parametri	LIVER DIS (n, 106)	CONTR (n, 174)	CHF (n,13)
Età	60.1±10.2	57.2±15.2	78.2±6.3
Storia di IPT, %	47.6%	54.7%	70%
Storia di fumo, %	89%	41%	100%
Storia di DM, %	25%	8%	33%
Male sex, %	87%	71%	69%

## Capacità di esercizio

**Tabella 2**

Parametri	LIVER DIS	CONTR	CHF
Seconds active phase	448.9±147.9	785.2±271.4*	318.9±67.7*
Borg Scale at peak	16.6±1.9	17.0±1.7	16.3±2.2
MET at peak	5.0±1.2	6.3±1.5*	3.8±0.8*
% max HR	76±15	86±11*	75±13
Watt at peak	90.3±24.9	119.2±36.4*	61.5±14.4*
HR at peak	120.9±22.0	139.1±19.5*	107.0±13.6*
DPP (PASXFC) at peak	19895±6295	27820±5057*	15942±3086*

Legenda: \*=  $p < 0.01$  nella comparazione vs. LIVER DIS

La fitness espressa dai parametri sopracitati posiziona i LIVER DIS in un gruppo clinico con una capacità (e risposta) all'esercizio significativamente ridotta ( $p < 0.01$ ) rispetto ai soggetti di controllo (durata di esercizio in secondi, MET stimati, Wattaggio). Come si evince dai valori della scala di Borg, la maggior parte dei soggetti dei tre gruppi sopracitati ha avuto una interruzione del test dovuta ad un severo esaurimento muscolare (astenia) degli arti inferiori, così che i parametri non sono "biased" da interruzione nei gruppi con minore capacità di esercizio (CHF,

LIVER) per eventi aritmici o per induzione di ischemia subendocardica indotta da sforzo. L'esaurimento muscolare nei pazienti con LIVER DIS si verifica per valori di FC frequentemente inferiori al raggiungimento dell'85% della FC teorica per età. Al raggiungimento di almeno 4 MET al picco è legata la possibilità di svolgere le attività di "daily living" senza limiti; i nostri dati indicano che una parte significativa di pazienti sia con LIVER DIS che con CHF non è in grado di raggiungere questo traguardo anche se i pazienti con LIVER DIS mostrano un miglior adattamento all'esercizio rispetto al gruppo dei CHF ( $p<0.01$ ).

I dati illustrati nella tabella 3 e 4 mostrano come tra le variabili legate alla ridotta capacità di esercizio il decondizionamento all'esercizio, comune a soggetti sedentari e pazienti con CHF, sia associato ad una riduzione significativa dei livelli di MET al picco; similmente lo stadio di epatopatia definito dalla classe di Child Pugh mostra questo trend.

**Tabella 3**

Parameters	LIVER DIS	CONTR ATT	CONTR SED	CHF
MET at peak	5.0±1.2	7.1±1.4*	4.9±1.1 <sup>§</sup>	3.8±0.8*

Legenda: \*=  $p<0.01$ ; §= NS nella comparazione vs LIVER DIS

**Tabella 4**

Parameters	LIVER CP A	LIVER CP B	LIVER CP C	CONTR	CHF
MET at peak	5.2±1.2	4.7±1.3	4.4±1.8	6.3±1.5	3.8±0.8

### **Incompetenza cronotropa**

Risulta una differenza statisticamente significativa ( $p<0.01$ ) nella determinazione degli indici di incompetenza cronotropa tra LIVER DIS e controlli.

Tale significatività permane, anche se in maniera meno evidente e con valori di  $p$  compresi tra 0.05 e 0.01, anche quando il confronto viene effettuato con il sottogruppo CONTR SED.

**Tabella 5**

Parameters	LIVER DIS	CONTR	CHF
HR incompetence	0.54±0.22	0.73±0.17*	0.53±0.26 <sup>§</sup>
HRR, 1 minute	12.9±7.1	19.2±8.4*	6.7±4.7*
HRR, 2 minute	19.8±9.7	28.7±10.2*	12.2±6.2*

Legenda: \*=  $p < 0.01$ ; §= NS nella comparazione vs LIVER DIS

**Tabella 6**

Parameters	LIVER DIS	CONTR ATT	CONTR SED	CHF
HR incompetence	0.54±0.22	0.77±0.16*	0.67±0.17*	0.53±0.26 <sup>§</sup>
HRR, 1 minute	12.9±7.1	21.9±8.9*	16.2±8.6**	6.7±4.7*
HRR, 2 minute	19.8±9.7	32.3±9.6*	23.9±12.1**	12.2±6.2*

Legenda: \*=  $p < 0.01$ ; \*\*=  $0.01 < p < 0.05$ ; §= NS nella comparazione vs LIVER DIS

**Tabella 7**

Parameters	LIVER CP A	LIVER CP B	LIVER CP C	CONTR	CHF
HR incompetence	0.58±0.21	0.46±0.22	0.52±0.23	0.73±0.17	0.53±0.26
HRR, 1 minute	12.5±7.3	13.1±6.1	7.0±4.8	19.2±8.4	6.7±4.7
HRR, 2 minute	20.2±10.3	19.5±8.2	12.7±7.1	28.7±10.2	12.2±6.2

Di regola, nell'individuo normale, al termine di un esercizio la FC declina rapidamente, come si può notare nelle tabelle 5, 6 e 7. La rapidità della riduzione di FC al primo e al secondo minuto di recupero è un marcatore di funzione parasimpatica. Un anormale HRR, definito da una ridotta riduzione della FC post esercizio è un marcatore di disfunzione autonoma cardiaca ed è associato ad aumentata morbilità e mortalità<sup>83,84</sup>.

La incompetenza cronotropa riflette invece la incapacità della FC di aumentare durante l'esercizio. L'indice di risposta cronotropica all'esercizio usato nei nostri pazienti è un migliore predittore di mortalità rispetto al più tradizionale indice della % di FC massima per età raggiunta.

Nei pazienti con scompenso cardiaco che hanno una progressiva e graduale riduzione di risposta cronotropa all'esercizio si ipotizza che ciò avvenga per una ridotta sensibilità del nodo Seno-atriale al drive del sistema simpatico.

Tanto gli HRR 1 e HRR 2 che l'indice di incompetenza cronotropa sono indici associati allo sviluppo di aritmie fatali e di morte cardiaca improvvisa<sup>85,86</sup>.

I limiti nell'uso di questi parametri è l'esclusione del loro utilizzo in pazienti con fibrillazione atriale, pacemaker, e l'aggiustamento dei loro cut-off che si deve fare in relazione al tipo di test provocativo che si usa (ex cicloergometro, tappeto) e all'uso da parte dei pazienti di farmaci beta-bloccanti e calcio-antagonisti centrali.

Anormale HRR e indice di risposta cronotropica possono essere testati come strumenti di stratificazione di rischio nei pazienti con LIVER DIS, e riteniamo opportuno includerli nelle misure di report di un test ergometrico cui è sottoposto un paziente epatopatico che deve essere sottoposto a chirurgia resettiva maggiore o a trapianto d'organo.

## Relazione tra Variabili ematochimiche, demografiche e parametri ergometrici

Una correlazione lineare diretta è stata riscontrata tra albuminemia e doppio prodotto al picco di esercizio (DPP) ( $r=0.667$ ;  $p=0.002$ ) come evidenziato nel grafico 1.

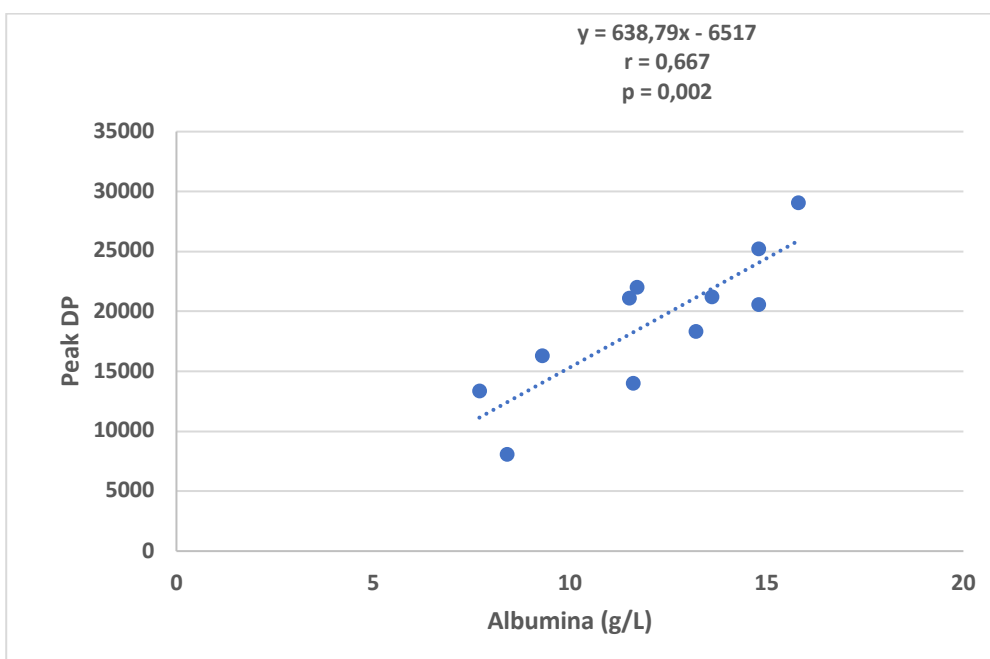


Grafico 1. Correlazione albuminemia/DPP

La stessa correlazione è stata riscontrata tra albuminemia e grado di incompetenza cronotropa ( $r=0.665$ ;  $p=0.002$ ) come riportato nel grafico 2.

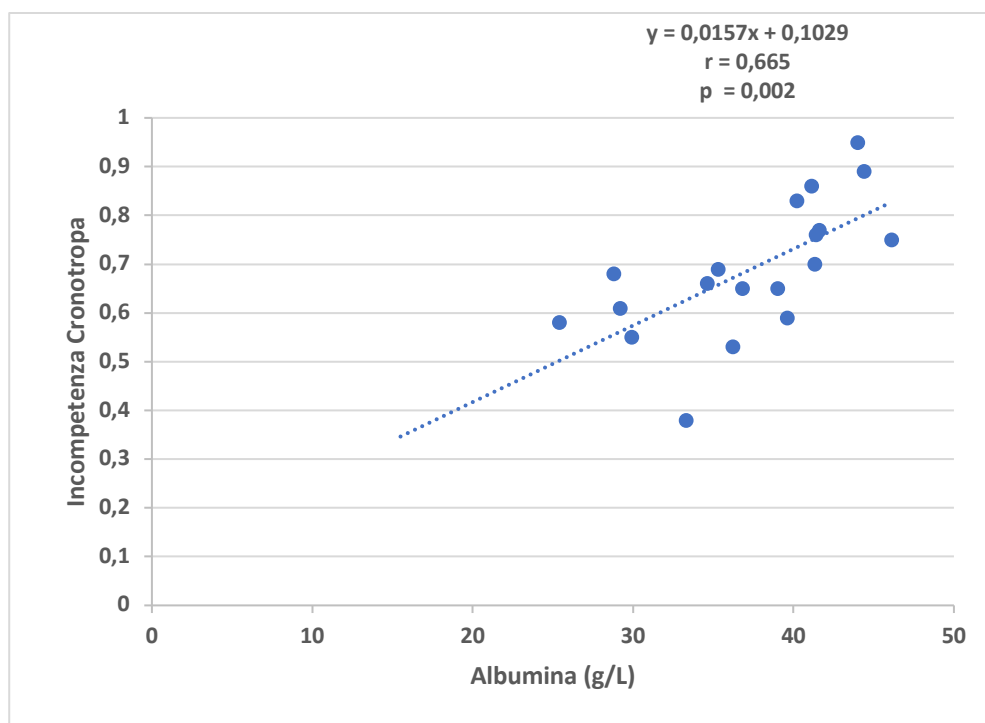


Grafico 2. Correlazione albuminemia/grado incompetenza cronotropa

Similmente all'albumina, anche il confronto dei livelli ematici di emoglobina con DPP e incompetenza cronotropa mostra un trend di relazione diretta tra le due variabili. Tra altre variabili, abbiamo osservato una importante relazione inversa tra età dei pazienti con epatopatia e MET al picco ( $r=0.264$ ,  $p=0.006$ )

Riguardo all'albumina, i risultati mostrati sono in linea con quella che è una delle principali funzioni dell'albumina, vale a dire il mantenimento del volume plasmatico<sup>87</sup>. Date inoltre le proprietà fisiologiche dell'albumina sierica, che includono attività antiinfiammatoria, antiossidante, anticoagulante e antiaggregante piastrinica, nonché l'effetto osmotico colloidale, l'ipoalbuminemia potrebbe agire come un fattore di rischio modificabile per malattie cardiovascolari. Esistono peraltro evidenze epidemiologiche che bassi livelli di albumina sierica sono collegati a maggior incidenza di cardiopatia ischemica e CHF indipendentemente dalla coesistenza degli altri fattori di rischio cardiovascolare<sup>88</sup>.



## **5. Coronaropatia nel paziente con Epatopatia Cronica Avanzata**

### **5.1 Sottogruppi di Studio**

Abbiamo ricavato dal nostro database i dati sull'iter diagnostico e di follow-up di 91/106 (86%) pazienti con LIVER DIS. Questi pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi sulla base della valutazione cardiologica multiparametrica (storia clinica, fattori di rischio, ECG, ergometria, ecocardiogramma):

- Gruppo A, 32 pazienti (35%) avviati all'imaging coronarico per sospetta CAD sottostante
- Gruppo B, 59 pazienti (65%) che non necessitavano di imaging coronarico.

Vengono riportati i dati su prevalenza e tipologia di coronaropatia e i dati sugli eventi avversi manifestatisi nel corso del follow-up.

### **5.2 Risultati**

I pazienti del Gruppo A sono stati sottoposti ad imaging coronarico mediante CA (24 pazienti) e/o CCTA (17 pazienti).

CA e CCTA hanno identificato:

- un albero coronarico angiograficamente indenne in 18 pazienti (56%);
- una malattia coronarica subcritica in 7 pazienti (22%)
- una malattia coronarica (mono- o multi-vasale) critica in 7 pazienti (22%)

Tutti i pazienti con CAD critica sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica, 6 pazienti mediante angioplastica coronarica con posizionamento di stent e 1 paziente mediante bypass aorto-coronarico.

Nessuno dei pazienti con CAD subcritica è stato rivascolarizzato.

Dai dati del follow up emerge che 9/91 pazienti (9.9%) sono andati incontro a decesso: 8 pazienti erano in attesa di LT e 1 paziente è deceduto durante intervento di chirurgia addominale.

Tra i 9 pazienti deceduti, 6 (67%) appartenevano al Gruppo B e 3 al Gruppo A (33%).

Tra quest'ultimi 2 erano stati trattati per CAD critica e 1 presentava l'albero coronarico angiograficamente indenne. Non si registrano decessi tra i pazienti con CAD subcritica.

### **5.3 Commento**

Con tutti i limiti che possono derivare da una valutazione retrospettiva e dalla non adeguata numerosità del campione, possiamo comunque ipotizzare che un'eventuale estensione delle procedure di rivascolarizzazione miocardica ai pazienti con CAD subcritica potrebbe non essere indicata.

## **6. Conclusioni**

Le frequenti ripercussioni a carico dell'apparato cardiovascolare collocano il paziente con epatopatia avanzata in una condizione di fragilità estrema, specie laddove la sua gestione clinica preveda l'esecuzione di un LT o altre procedure chirurgiche complesse.

Compito di una valutazione cardiologica multiparametrica è mettere in atto tutti quei presidi diagnostici e terapeutici che possano non solo stratificare il rischio peri-operatorio e migliorarlo, ma anche migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza nell'attesa (talora lunga) dell'intervento.

Da questa valutazione retrospettiva emerge che il paziente con epatopatia ha una significativa riduzione della capacità di esercizio rispetto al soggetto sano e che la progressione di questa compromissione è correlata allo stadio di danno epatico.

Poiché in popolazioni differenti parametri alterati di esercizio impattano su morbilità e mortalità cardiovascolare, è importante verificare nel nostro setting di pazienti se interventi multidimensionali (terapia riabilitativa, counseling alimentare, terapia farmacologica) comportino una modificazione nella capacità di esercizio e se ciò sia associato ad una modificazione di eventi avversi a breve-medio termine.

Anche nel nostro osservatorio l'incidenza del 15% di coronaropatia ricercata con imaging invasivo/non invasivo afferma l'importanza di essere proattivi nella ricerca di aterosclerosi coronarica.

Circa il 50% dei pazienti che mostrano coronaropatia non rientrano nei criteri di una coronaropatia severa, per cui è importante che il ricorso ad una rivascolarizzazione sia limitato ai pazienti con stenosi critiche, quali possono essere quelle che riguardano distretti prossimali dei tre rami coronarici principali e entità di coinvolgimento severo (con cut-off, per esempio, di ostruzione di almeno l'80% rispetto al diametro del vaso). Con i limiti di una valutazione retrospettiva, eventi cardiaci non sono stati osservati tra i pazienti con coronaropatia subcritica.

## Bibliografia

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28–92.
2. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141:1249–53.
3. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:524–530.
4. Zhai M, Liu Z, Long J, et al. The incidence trends of liver cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis via the GBD study 2017. *Sci Rep*. 2021;11(1):5195. Published 2021 Mar 4. doi:10.1038/s41598-021-84577-z
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593-608.
6. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127:S5-S16.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7–30.
8. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24(3):1073274817729245. doi:10.1177/1073274817729245
9. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease . *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):607-628. doi:10.1016/j.cld.2016.06.006
10. Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B et al. Hcv-related burden of disease in europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *Bmc public Health* 2009;9:34. doi:10.1186/1471-2458-9-34
11. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol*. 2013;59:859–871.
12. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6571-6592. doi:10.3748/wjg.v23.i36.6571

13. Italian Association for the Study of the Liver (AISF) AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis.* 2017;49:471–483.
14. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:81–84.
15. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73–84.
16. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis.* 2015;47:997–1006.
17. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219.
18. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):774. doi:10.3390/ijms17050774
19. Adam R, Karam V, Cailliez V et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018;31:1293–1317.
20. Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, Dufour JF. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2138-2154. doi:10.3748/wjg.v26.i18.2138
21. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street. *Cells.* 2020;9(3):567. Published 2020 Feb 28. doi:10.3390/cells9030567
22. Haddad TM, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2017;11:S209–S216.
23. Chang Y, Ryu S. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study. *Gut.* 2018;68:1667–1675.
24. Kim MK, Ahn CW, Nam JS et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification in postmenopausal women. *Menopause.* 2015;22:1323–1327.
25. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:692–700.

26. Pinarbasi B, Demir K, Oflaz H et al. Measurement of the coronary flow velocity reserve in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Turk. J. Gastroenterol.* 2012;23:720–726.
27. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ et al. . A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis.* 2013;230:258–267.
28. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2008;49:600–607.
29. Mishra S, Yadav D, Gupta M et al. A study of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28:79–83.
30. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet.* 2012;379:648–661.
31. Targher G, Mantovani A, Pichiri I et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with Type 2 diabetes. *Clin Sci.* 2013;125(6):301–310.
32. Sinner MF, Wang N, Fox CS et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013;111(2):219-24.
33. Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart.* 2014;100(19):1511-1516.
34. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 17;47(2):362-367.
35. Targher G, Valbusa F, Bonapace S et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(6):663-669.
36. Hung CS, Tseng PH, Tu CH et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With QT Prolongation in the General Population. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(7):e001820. doi: 10.1161/JAHA.115.001820.
37. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):166-73.
38. Bellar A, Welch N, Dasarathy S. Exercise and physical activity in cirrhosis: opportunities or perils. *J Appl Physiol (1985).* 2020;128(6):1547-1567.
39. Tandon P, Ismond KP, Riess K et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatol.* 2018;69(5):1164-1177.
40. Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *NEJM.* 2000;343:632-641

41. Myers J, Prakash M, Froelicher V et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *NEJM*. 2002;346:793-801
42. Prentis JM, Manas DMD, Trenell MI et al. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts 90-day survival after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2012;18:152-159
43. Wong F, Girgrah N, Graba J et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut*. 2001;49(2):268-275.
44. Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2012 Feb;18(2):146-51.
45. Limas CJ, Guiha, NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired Left Ventricular Function in Alcoholic Cirrhosis with Ascites. *Circulation* 1974;49:755–760.
46. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:539-549.
47. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D et al. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Eur J Intern Med*. 2014;25(9):795-802.
48. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121–131.
49. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int*. 2014;8(3):308-315.
50. Mozos I, Costea C, Serban C, Susan L. Factors associated with a prolonged QT interval in liver cirrhosis patients. *J Electrocardiol*. 2011; 44: 105-108
51. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol*. 2016;67(2):125-130.
52. Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis. *World J Hepatol*. 2015;7(4):662-672.
53. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(10): 573–582
54. Páll A, Czifra A, Vitális Z et al. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23(3):301-310.
55. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? *Br J Pharmacol*. 2005;146(3):313-314.
56. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int*. 2009;3(1):294-304.
57. Hoffman M. Coagulation in Liver Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(5):447-454.
58. Mammen EF. Coagulation defects in liver disease. *Med Clin North Am*. 1994;78(3):545-554.

59. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH et al. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost.* 2004;91(2):267-275.
60. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin.* 2005;21(3):563-587.
61. Aird WC. Vascular bed-specific thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:283-291.
62. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology.* 2005;41(3):553-558.
63. anjo A, Sato J, Ohnishi A et al. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(6):638-44.
64. Giannini EG. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(8):1055-1065.
65. Rios R, Sangro B, Herrero I et al. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1311-6.
66. Ikarashi Y, Kodama K, Taniai M et al. The Clinical Difference in the Platelet Counts between Liver Cirrhosis with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hepatitis C Virus. *Intern Med.* 2018;57(8):1065-1070.
67. Ishikawa T, Ichida T, Sugahara S et al. Thrombopoietin receptor (c-Mpl) is constitutively expressed on platelets of patients with liver cirrhosis, and correlates with its disease progression. *Hepatol Res.* 2002;23(2):115-121.
68. Giannini E, Botta F, Borro P et al. Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2516-2520.
69. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin.* 2005;21(3):563-87.
70. Wray CL. Advances in the anesthetic management of solid organ transplantation. *Adv Anesth.* 2017;35:95–117.
71. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014;59:1144–1165.
72. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64:433–485.



73. VanWagner LB, Serper M, Kang R, et al. Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national sample. *Am J Transplant.* 2016;16:2684–2694.
74. Kang Y, Elia E. Anesthesia management of liver transplantation. In: *Doria C, editor. Contemporary liver transplantation.* New York: Springer; 2017. p. 143–181.
75. Hogan BJ, Gonsalkorala E, Heneghan MA. Evaluation of coronary artery disease in potential liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2017;23:386–395.
76. Lentine K, Costa S, Weir M, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:434–480.
77. VanWagener LB, Harinstein ME, Runo JR, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: an evaluation of the evidence and consensus recommendations. *Am J Transplant.* 2018;18:30–42.
78. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation.* 2012;126(5):617-663.
79. Donovan RJ, Choi C, Ali A, et al. Perioperative Cardiovascular Evaluation for Orthotopic Liver Transplantation. *Dig Dis Sci.* 2017;62(1):26-34.
80. Wong F, Girgrah N, Graba J. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut.* 2001;49(2):268-75. doi: 10.1136/gut.49.2.268. PMID: 11454805; PMCID: PMC1728392.
81. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *Child CG, editor. The liver and portal hypertension.* Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1964; 50.
82. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–649.
83. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2002;90:848–852.
84. Myers J, Tan SY, Abella J. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14:215–221.

85. van de Vegte YJ, van der Harst P, Verweij N. Heart Rate Recovery 10 Seconds After Cessation of Exercise Predicts Death. *J Am Heart Assoc.* 2018 Apr 5;7(8):e008341. doi: 10.1161/JAHA.117.008341. PMID: 29622586; PMCID: PMC6015434.
86. Hernesniemi JA, Sipilä K, Tikkakoski A. Cardiorespiratory fitness and heart rate recovery predict sudden cardiac death independent of ejection fraction. *Heart.* 2020 Mar;106(6):434-440. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315198. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31422363.
87. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. *JPEN.*1991;15:207-211.
88. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2018;52:8-12. doi: 10.1016/j.ejim.2018.04.014. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29680174.

## Ringraziamenti

Ed eccomi qua, giunta alla fine di questo lungo percorso, solo all'apparenza interminabile. Sono stati sei anni emozionanti, talora difficili, talora entusiasmanti, ma con un filo conduttore comune: la passione per la Medicina. Adesso però comincia il "mondo vero", dove certamente non può mancare la passione, ma dove serviranno anche tanta dedizione, sacrificio e voglia di apprendere nuove nozioni. D'altronde non si finisce mai di imparare! In questi ultimi mesi, infatti, ho avuto modo di scoprire tante sfumature della Medicina e in particolare della missione etica e umana che un Medico non dovrebbe mai dimenticare di svolgere. Vorrei pertanto utilizzare queste ultime pagine per ringraziare tutte le persone che mi hanno messo nella posizione di dire "Ce l'ho fatta".

Un primo grazie va al mio Relatore, il Professor Italo Porto, per la sua disponibilità e i suoi consigli preziosi. Infinite grazie al mio Correlatore, il Professor Giorgio Ghigliotti, per avermi seguita, con estrema disponibilità, nella realizzazione dell'elaborato, suggerendomi puntualmente le giuste modifiche da apportare alla mia tesi.

Un ringraziamento speciale va anche ai miei amici, che numerose volte si sono sentiti tediare dalle mie titubanze, ma che mi hanno sempre sorretto, fornendomi quella spinta necessaria a non cadere mai. Laura, Beatrice, Georgiana, Simone...grazie fratellini miei.

Queste pagine però non esisterebbero se non fosse per il supporto costante e impagabile dei miei genitori. Mamma, ti basta uno sguardo per capirmi e nessuno meglio di te sa quanto questi anni siano stati belli, ma impegnativi e quanta tensione io abbia accumulato. Mi hai insegnato a rilassare i nervi, a godermi di più i piccoli traguardi che raggiungevo e ad andare fiera di me stessa, non dandomi mai per scontata (cosa su cui dovrò ancora lavorare molto, ma so che mi aiuterai come sempre hai fatto). A volte, specialmente con te sono dura, ma perché sei la mia valvola di sfogo e, in questi sei anni, non ci fossi stata tu a farmi scaricare la tensione,

non penso sarei mai riuscita ad andare avanti. Se sono la donna di oggi lo devo a te. Papà, con te condivido tutto, le nostre dita finiscono dove inizia una chitarra e i nostri cuori hanno gli stessi colori neroazzurri. Mi hai fatto innamorare della Cardiologia e quindi poi di riflesso della Medicina quando ero piccola, non so come tu abbia fatto, ma grazie. Grazie, perché, se la mamma è il mio modello di donna, tu sei il mio modello di vita. Ti ho seguito fino ad ora e spero di seguirti anche in futuro, non perché sia stata costretta, anzi, tutt'altro, ma perché mi hai fatto innamorare delle tue stesse passioni. Una volta mi hai detto che "ci uccide l'orgoglio", ebbene sì, perché siamo tanto simili, ma sono fiera di somigliarti così tanto. Vi voglio bene, non sapete quanto.

Francesca, Pino, Fiammetta, Diego, Rosa, Cocò...potrei occupare una pagina intera parlando di voi e di quanto mi abbiate sempre aiutato, ma vi dico solo questo: vi amo con tutto il cuore.

Ringrazio poi tutte le persone che non ho nominato esplicitamente in queste pagine, ma che hanno avuto un ruolo importante nella mia vita, perché i meravigliosi ricordi di tutti voi, anche di quelli con cui ci si è allontanati, sono impressi in maniera indelebile nel mio cuore.

Infine, un ringraziamento speciale a Marco. Ero pronta a mollare tutto, a darmi per vinta, ma tu mi hai insegnato che non ci si deve mai arrendere. Mi hai trasmesso tantissima forza, anche nei momenti più difficili. Il cerchio l'ho chiuso io, ma lo hai iniziato a disegnare tu. Non saranno mai sufficienti i grazie per te.

Per concludere, nonna: grazie per tutto quello che hai fatto per me in questi 26 anni. Ti voglio bene.

