

TEZĂ DE ABILITARE

Cercetare clinică în cardiologie pediatrică și ecocardiografie fetal

REZUMAT

Teza de abilitare reprezintă partea cea mai importantă din activitatea mea de cercetare ale cărei rezultatele a adus un beneficiu activității clinice și s-a concretizat în publicarea a 23 articole ISI.

Având șansă de lucru la Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant am înțeles importanța dezvoltării diagnosticului fetal al afecțiunilor cardiace. Activitate pe care am desfășurat-o în echipă cu medici obstetricieni a condus la creșterea semnificativă a ratei de diagnostic fetal. În cadrul primului studiu am examinat 44 de feți. Ecocardiografia fetală a fost efectuată conform unui protocol bazat pe secțiunile principale de screening fetal și secțiunile utilizate în diagnosticul postnatal al malformațiilor cardiace. Numărul feților diagnosticați a ajuns la 259 de feți. Am urmărit în cadrul acestui lot semnificația diagnostică a venei cave stângi. Am participat la efectuarea unui studiu retrospectiv, incluzând 60 de feți cu anomalii conotruncale cu scopul evaluării aspectului ecocardiografic al timusului. Am concluzionat că asocierea între timusul hipoplazic și malformația cardiacă este sugestivă pentru existența microdeleției. Am avut șansă să îmi aduc aportul la diagnosticarea unor malformații cardiace dificil de evaluat intrauterin : drenaj venos pulmonar total aberant, trunchi arterial comun, sau patologii extrem de rare, sindrom Cantrell. Aceste situații clinice deosebite s-au finalizat în articole de tip “case report and literature review”.

Cunoștințele din domeniul aritmologiei pediatrice mi-au permis să le combin cu cele de ecocardiografie fetală, reușind astfel să elaborez un protocol diagnostic al tahiaritmiilor fetale. Am completat protocolul diagnostic cu răspunsul tahiaritmiilor fetale la manevrele vagale. Acest lucru mi-a permis diferențierea celor două tipuri de tahicardii supraventriculare cu interval ventriculo-atrial lung. Am diagnosticat și tratat 29 de feți cu diverse tipuri de tahicardie supraventriculară. Având în vedere lipsa unor ghiduri de tratament pentru tahicardiile fetale am efectuat o amplă punere în revistă a datelor disponibile în literatura de specialitate privind eficacitatea și siguranța drogurilor antiaritmice utilizate pentru această patologie.

Am monitorizat feți cu bloc atrioventricular. Am elaborat un protocol diagnostic pentru feți cu această patologie. Pe lângă ecocardiografia clasică, am utilizat și evaluarea de tip speckel tracking a funcției cardiace aducând informații utile deciziei terapeutice.

Coarctarea de aortă la nou născut este una din malformațiile cardiace critice. Diagnosticul fetal a îmbunătățit rata de depistare a acestei malformații. Am efectuat studii asupra acestei patologii. Primul studiu s-a adresat disproporției fetale, aspect din cursul vieții intrauterine care ridică suspiciunea diagnostică. Am

concluzionat că disproporția ventriculară în trimestru trei de sarcină este asociată cu un procent de 28,12% cu diagnosticul pozitiv. Am elaborat un scor multiparametric care poate exclude cu mare probabilitate această patologie. Am studiat această patologie la nou născut. Am utilizat ecocardiografia speckel tracking, cu scopul integrării unor noi parametri în algoritmul diagnostic. Am reușit să demonstrăm că parametrul de deformarea longitudinală poate fi utilizat pentru discriminarea nou născuților cu suspiciunea diagnostică de CoAo critică. În cadrul acestei teme de cercetare am raportat cazul unui nou născut cu calcificare infantilă, CAGI, condiție autozomal recesivă caracterizată prin calcifierea extinsă și proliferare intinală. Cazul raportat de noi a mimat o coarctație de aortă severă. S-a efectuat analiza întregului exom utilizând platforma Illumina HiSeq PE 150, care a evidențiat varianta homozigot pentru genotipul c.1896C>A(p.His632Gln) în exonul 15 al genei ABCC6. Acest caz a contribuit la îmbogățirea literaturii de specialitate cu date privind o nouă mutație a genei ABCC6.

Am cercetat aportul pe care îl poate aduce metoda speckel tracking în domeniul cardiologiei neonatale. Am efectuat un studiu incluzând 127 de nou născuți sănătoși, în cadrul căruia am efectuat analiza de strain longitudinal, scopul fiind obținerea valorilor de referință pentru anumiți parametri de strain și testarea reproductibilității. Valorile de referință obținute au fost următoarele: VSpGLS [-24,65 și -14,62], RVFWSL [-28,69 și -10,68], respectiv RV4CSL [-22,30 și -11,37]. Acești parametri pot fi utilizați în practica clinică, metoda fiind una reproductibilă. Cunoscând valorile de referință putem aplica această metodă de evaluare a funcției cardiace la nou născuții cu malformații cardiace. Primul studiu aplicat în patologia malformațiilor cardiace a fost efectuat pe un lot de nou născuți cu stenoza pulmonară valvulară severă. În urma acestui studiu am identificat parametrul RV4CSL ca fiind sensibil pentru evaluare deformării longitudinale a ventriculului drept.

Am continuat aplicare strain-ului longitudinal în cuantificare funcției cardiace la nou născuții cu transpoziție de vase mari. În această malformație postsarcina ventriculului stâng este scăzută, ceea ce duce la o decondiționare a acestuia. Evaluarea performanței miocardice a viitorului ventricul sistemic este extrem de importantă. În acest studiu am inclus 90 de nou născuții, obiectivul principal fiind identificarea parametrilor de strain cu sensibilitate mai mare pentru depistarea disfuncției miocardice. Rezultatele obținute demonstrează ca LVpGLS este parametrul sensibil cu relevanță statistică.

Având în vedere faptul că în perioada intrauterină ventriculul drept este cel dominant, iar odată cu trecerea la circulația neonatală se produc modificări importante, am considerat necesară standardizarea evaluării ventriculului stâng încă din perioada intrauterină. Determinarea volumetrică a fracției de ejeție a ventriculului stâng nu se face la ecocardiografia de rutină, iar valorile de referință pentru feți sunt mai puțin cunoscute. Pentru implementarea unei evaluări corecte am efectuat un studiu de tip prospectiv. În studiu au fost incluși 103 feți. Cu ajutorul unei analize statistice riguroase au fost determinate valorile de referință: AP4pLG (-16.02 ± 4.48SD) și EF (59.67 ± 8.75SD) cu reproductibilitatea între observatori excelentă.

Ca director al unui proiect obținut prin competiție am reușit să îmi concretizez doar o parte importantă din ideile de cercetare din cadrul cardiologiei fetale și neonatale, dar achiziția obținută în urma acestui proiect îmi permite continuare muncii de cercetare, mai precis aprofundarea evaluării cordului fetal și neonatal,

inclusiv prin ecocardiografie 3D și speckel atrial. Doresc să mă implic în pregătirea medicilor rezidenți în domeniul cardiologiei pediatrice, încercând să le împărtășesc, în mod special, experiența mea din domeniul cardiologiei fetale.

SUMMARY

The habilitation thesis represents the most important part of my research activity, the results of which brought a benefit not only to my clinical activity, but also resulted in the publication of 23 ISI articles.

Having the chance to work at the Institute of Cardiovascular Diseases and Transplantation, I understand the importance of the development of fetal diagnostics of congenital heart diseases. The activity we carried out as a team with obstetricians has led to a significant increase in the rate of fetal diagnosis. Our first study included 44 fetuses. Fetal echocardiography was performed according to a protocol based on the main sections of fetal screening and the sections used in the postnatal diagnosis of cardiac malformations. The number of fetuses diagnosed has reached 259. In this group we evaluated the diagnostic significance of a persistent left vena cava. We also conducted a retrospective study, which included 60 fetuses with conotruncal anomalies with the aim to evaluate the echocardiographic appearance of the thymus. We concluded that the association of a hypoplastic thymus with a cardiac malformation is suggestive of the existence of microdeletion. I had the chance to contribute to the diagnosis of cardiac malformations that are difficult to assess in the intrauterine period: total anomalous pulmonary venous return, common arterial trunk, or extremely rare pathologies such as Cantrell syndrome. These particular clinical situations were presented in "case report and literature review" type articles.

The knowledge acquired from the field of pediatric arrhythmology allowed me to combine them with the acquisitions made in the domain of fetal echocardiography, thus managing to develop a diagnostic protocol for fetal tachyarrhythmias. We completed the diagnostic protocol with the evaluation of the response of fetal tachyarrhythmias to vagal maneuvers. This allowed us to differentiate the two types of supraventricular tachycardias with long ventriculo-atrial interval. We diagnosed and treated 29 fetuses with various types of supraventricular tachycardia. Considering the lack of treatment guidelines for fetal tachycardias, we conducted an extensive review of the data available in the specialized literature regarding the efficacy and safety of antiarrhythmic drugs used for this pathology. We followed fetuses with atrioventricular block, respectively developed a diagnostic protocol for their evaluation. In addition to classic echocardiography, we also used speckle tracking for the evaluation of cardiac function, method that has brought useful informations in therapeutic decision making.

Coarctation of the aorta in the newborn is one of the critical cardiac malformations. Fetal diagnosis has improved the detection rate of this malformation. We conducted several studies on this pathology. The first study addressed fetal disproportion, an aspect in the intrauterine period that raises diagnostic suspicion. We concluded that ventricular disproportion in the third trimester of pregnancy is associated with a positive diagnosis in a percentage of 28.12%. We developed a multiparametric score that can exclude this pathology with high probability. We studied this pathology in newborns. We used speckle tracking echocardiography, with the aim of integrating new parameters into the diagnostic algorithm. We were able

to demonstrate that the longitudinal strain parameter can be used in the evaluation of newborns with diagnostic suspicion of critical CoAo. In this research topic we reported the case of a newborn with infantile calcification, CAGI, an autosomal recessive condition characterized by extensive calcification and intimal proliferation. The reported case mimicked a severe coarctation of the aorta. Whole-exome analysis was performed using the Illumina HiSeq PE 150 platform, which revealed the homozygous variant for the c.1896C>A(p.His632Gln) genotype in exon 15 of the ABCC6 gene. This case contributed to the enrichment of the scientific literature with data on a new mutation of the ABCC6 gene.

We researched the contribution that the speckle tracking method can bring in the field of neonatal cardiology. We performed a study including 127 healthy newborns, in which we performed longitudinal strain analysis, the aim being to obtain reference values for certain strain parameters and to test reproducibility. The reference values obtained were as follows: VSpGLS [-24.65 and -14.62], RVFWSL [-28.69 and -10.68], respectively RV4CSL [-22.30 and -11.37]. These parameters can be used in the clinical practice, the method being reproducible. Knowing the reference values, we can apply this method of assessing cardiac function to newborns with cardiac malformations. The first study applied in the pathology of cardiac malformations was performed on a group of newborns with severe valvular pulmonary stenosis. Following this study, we identified the RV4CSL parameter as being sensitive for the evaluation of the longitudinal deformation of the right ventricle.

We continued the application of longitudinal strain in the quantification of cardiac function in newborns with transposition of the great arteries. In this malformation, the afterload of the left ventricle is low, which leads to its deconditioning. The assessment of the myocardial performance of the future systemic ventricle is extremely important. In this study we included 90 newborns, the main objective being the identification of strain parameters with great sensitivity for the detection of myocardial dysfunction. The obtained results demonstrate that LVpGLS is a sensitive parameter with statistical significance.

Considering the fact that during the intrauterine period the right ventricle is the dominant one, and with the transition to neonatal circulation important changes occur, we considered it necessary to standardize the evaluation of the left ventricle beginning from the intrauterine period. Volumetric determination of left ventricular ejection fraction is not performed during routine echocardiography, and reference values for fetuses are less well known. In order to implement a correct assessment, we conducted a prospective study. 103 fetuses were included in the study. With the help of a rigorous statistical analysis, reference values were determined: AP4pLG (-16.02 ± 4.48SD) and EF (59.67 ± 8.75SD) with excellent interobserver reproducibility.

As the director of a project obtained through the competition, I managed to materialize only an important part of my research ideas in the field of fetal and neonatal cardiology, but the purchase obtained from this project allow continuation of my research, respectively with the evaluation of the fetal and neonatal heart , including by 3D echocardiography and atrial speckle. I wish to get involved in the training of resident doctors from the field of pediatric cardiology, trying to share with them, in particular, my experience in the field of fetal cardiology.

