

# Il paziente adulto dopo correzione chirurgica di tetralogia di Fallot: la storia infinita

Massimo Padalino, Vladimiro Vida, Giovanni Stellin

U.O.C. Cardiocirurgia Pediatrica e Cardiopatie Congenite, Azienda Ospedaliera e Università degli Studi, Padova

Tetralogy of Fallot is a common complex congenital heart disease, nowadays amenable to safe surgical repair with good early and long-term outcomes. Notwithstanding this, surgical repair is not a definite treatment, and the heart of patients with tetralogy of Fallot remains anatomically, physiologically and electrically abnormal. Indeed, long-term survival of patients with repaired tetralogy of Fallot differs from that of the general population. Major long-term complications include supraventricular and ventricular arrhythmias, with risk of sudden cardiac death, and chronic pulmonary regurgitation, which gradually leads to right ventricular dilation and dysfunction. Thus, the primary aims of clinical follow-up for adult patients with repaired tetralogy of Fallot should be to assess ventricular morphology and function, to stratify the arrhythmic risk and to define the optimal surgical or interventional timing.

**Key words.** Adult age; Cardiac surgery; Follow-up; Tetralogy of Fallot.

G Ital Cardiol 2014;15(10):535-545

## INTRODUZIONE

La tetralogia di Fallot (TF) è una cardiopatia congenita cianogena frequente (circa 0.3-0.5% dei nati vivi, 8-10% delle cardiopatie congenite)<sup>1</sup>. La prima descrizione anatomica fu fatta nel 1672 dal danese Niels Stensen<sup>2</sup>. Nel 1888, Arthur Fallot<sup>3</sup> correlò le manifestazioni cliniche ed i reperti anatomico-patologici, coniando il termine "maladie bleue", che contraddistingueva la presenza di ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro (VD), difetto interventricolare (DIV) da malallineamento, aorta a cavaliere e ipertrofia del VD. Nel 1924 Maude Abbott<sup>4</sup> coniò l'eponimo "tetralogia di Fallot" nel suo primo Atlante delle Cardiopatie Congenite.

La chirurgia riparativa della TF attualmente presenta ottimi risultati nell'outcome sia a breve<sup>5</sup> che a lungo termine<sup>6</sup>, anche in pazienti operati in epoca neonatale o infantile<sup>7</sup>. Dagli albori della chirurgia riparativa intracardiaca, i risultati chirurgici hanno presentato un continuo miglioramento dovuto all'evoluzione delle tecniche chirurgiche e del timing della correzione, nonché della gestione postoperatoria<sup>8-11</sup>. Con il progressivo aumento dei sopravvissuti fino all'età adulta, sono emerse nuove problematiche legate sia al progredire della storia naturale, sia agli esiti della chirurgia, quali le aritmie, l'insufficienza polmonare (IP) cronica, la dilatazione ventricolare. E la storia continua.

## LA RIPARAZIONE CHIRURGICA DELLA TETRALOGIA DI FALLOT

### Procedure palliative

L'obiettivo della palliazione per la TF era aumentare il flusso polmonare anterogrado per migliorare l'ossigenazione sistemica e favorire la crescita delle arterie polmonari. Nel 1944, il cosiddetto shunt di Blalock-Taussig nacque dall'intuizione del cardiologo (Helen Taussig) e dalla tecnica del chirurgo (Alfred Blalock): l'arteria succlavia veniva anastomizzata termino-lateralmente con l'arteria polmonare<sup>12</sup>. Per ovviare alla possibile ipoperfusione d'arto, de Leval et al.<sup>13</sup> idearono una modifica, tuttora utilizzata, in cui si anastomizzava un tubo protesico tra l'arteria succlavia e l'arteria polmonare, con i vantaggi evidenti di conservare l'integrità dell'arteria succlavia e la continuità tra i rami polmonari. Lo shunt centrale invece consiste in una comunicazione tra l'aorta ascendente e l'arteria polmonare: gli shunt di Potts (1946)<sup>14</sup> e Waterston (1962)<sup>15</sup> sono due tipologie di shunt centrale che consistono nell'anastomosi dell'arteria polmonare sinistra con l'aorta discendente, o dell'arteria polmonare destra con l'aorta ascendente, rispettivamente. Contrariamente allo shunt di Blalock-Taussig, questi tipi di shunt sono stati abbandonati a causa della tendenza all'iperafflusso polmonare, alla difficoltà della loro demolizione al momento della correzione e all'inevitabile distorsione dell'albero polmonare.

### Correzione radicale

#### Approccio transventricolare

Nell'approccio transventricolare classico, descritto da Lillehei et al.<sup>16</sup> nel 1955, il corpo del VD viene inciso longitudinalmente, anche fino all'infundibulo e attraverso l'anulus polmonare. Quindi si procede alla chiusura del DIV con un patch protesico o in pericardio autologo attraverso la ventricolotomia (Figura 1).

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore  
Ricevuto 11.08.2014; accettato 09.09.2014.  
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.  
Per la corrispondenza:

Dr. Massimo Padalino U.O.C. Cardiocirurgia Pediatrica e  
Cardiopatie Congenite, Azienda Ospedaliera e Università degli Studi,  
Via Giustiniani 2, 35128 Padova  
e-mail: massimo.padalino@unipd.it

**CHIAVE DI LETTURA**

**Ragionevoli certezze.** La correzione chirurgica per la tetralogia di Fallot presenta oggi ottimi risultati a breve e lungo termine. Nonostante ciò, la chirurgia non cura la malattia e il cuore dei pazienti con tetralogia di Fallot operata rimane anatomicamente, fisiologicamente ed elettricamente anormale.

**Aspetti controversi.** Benché la sostituzione valvolare polmonare sia efficace, le indicazioni e il timing di impianto di valvola polmonare non sono ancora univoci. Inoltre, non vi sono ancora evidenze inequivocabili che dimostrino la superiorità di una procedura di correzione chirurgica sull'altra (es. approccio transventricolare vs transatriale).

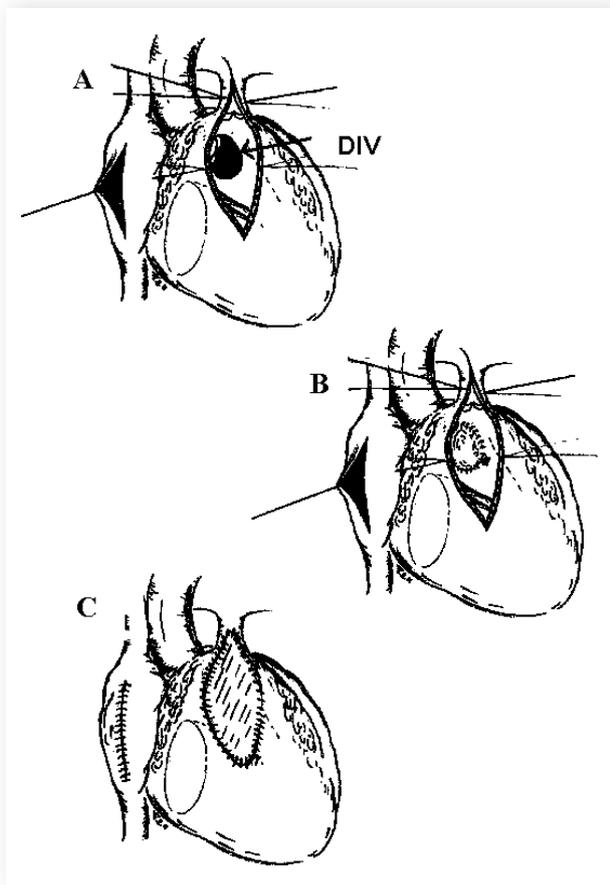
**Prospettive.** Le moderne tecniche chirurgiche di preservazione della valvola polmonare al momento della correzione primaria potrebbero modificare positivamente la prognosi a distanza dei pazienti con tetralogia di Fallot dopo correzione.

**Approccio transatriale**

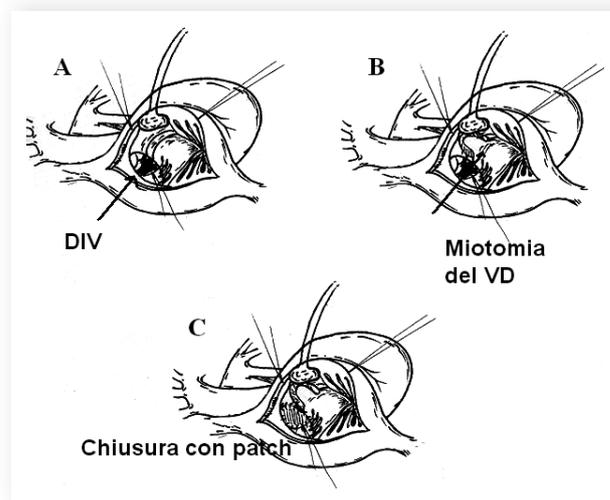
L'approccio transatriale (Figura 2), descritto da Hudspeth et al.<sup>17</sup> nel 1963, è l'alternativa alla tecnica transventricolare per preservare l'integrità anatomica del VD. Si effettua l'incisione della parete atriale destra, parallelamente al solco atrioventricolare (Figura 2A), con esposizione della cavità atriale, e attraverso la valvola tricuspide, con retrazione o eventuale distacco dall'anulus tricuspide del lembo settale, si visualizza il DIV ed il tratto di efflusso del VD<sup>18</sup>. L'allargamento dell'efflusso ostruttivo viene effettuato mediante resezione del tessuto muscolare ostruente (Figura 2B). Quindi, si chiude il DIV con un patch protesico (Figura 2C). La valvulotomia polmonare, l'interposizione del patch transanulare con cuspidi o senza, l'interposizione di un condotto valvolato, la dilatazione della valvola polmonare con ricostruzione e plastica della stessa (Figura 3) sono alternative chirurgiche utilizzate a discrezione del chirurgo, che si basano sulla valutazione intraoperatoria della valvola polmonare e dei rami polmonari<sup>19,20</sup>. L'orientamento attuale è quello di preservare per quanto possibile la continenza della valvola polmonare, con tecniche di dilatazione e ricostruzione della valvola polmonare<sup>19-21</sup>.

**Correzione radicale precoce**

Negli anni '60, la maggior parte dei pazienti veniva sottoposta a chirurgia riparativa in età scolare, a causa della elevata mortalità chirurgica nell'età infantile, previa iniziale palliazione per quei pazienti che sviluppassero precocemente una cianosi severa<sup>22-24</sup>. Il primo intervento correttivo per un paziente di età <1 anno fu eseguito con successo nel 1962 a Londra<sup>25</sup>, ma per lungo tempo la chirurgia correttiva della TF nell'infanzia fu un evento sporadico. Con l'introduzione dell'arresto di circolo ipotermico da parte di Brian Barratt-Boyes<sup>26</sup> in Nuova Zelanda nel 1972 per la chirurgia neonatale delle cardiopatie congenite, la correzione precoce della TF divenne una realtà. Dal 1972, Aldo Castaneda a Boston rivoluzionò l'approccio chirurgico alla correzione della TF proponendo la correzione precoce in tutti i pazienti anche se asintomatici<sup>27-29</sup>.

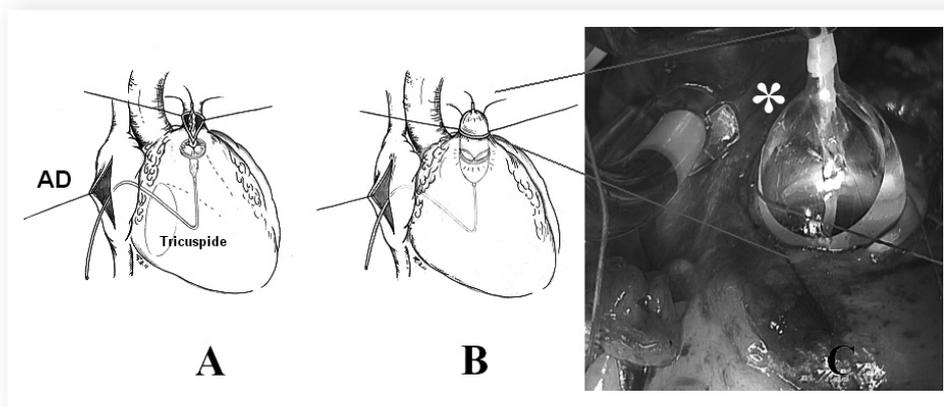


**Figura 1.** Correzione transventricolare: (A) ventriculotomia ed esposizione del difetto interventricolare (DIV); (B) chiusura del DIV attraverso la ventriculotomia con un patch; (C) allargamento del tratto di efflusso destro con un patch.



**Figura 2.** Correzione transatriale: (A) atriotomia ed esposizione del difetto interventricolare (DIV) attraverso la tricuspide; (B) allargamento del tratto di efflusso del ventricolo destro (VD) con miotomia ed emicotomia attraverso l'atriotomia; (C) chiusura del DIV attraverso l'atriotomia con un patch.

TETRALOGIA DI FALLOT NELL'ADULTO



**Figura 3.** Dilatazione intraoperatoria dell'anulus polmonare con catetere a palloncino: (A) inserimento del catetere a palloncino in atrio destro (AD) e attraverso la tricuspide in ventricolo destro fino all'anulus polmonare, dopo arteriotomia polmonare longitudinale che permette di effettuare commissurotomia valvolare polmonare prima della dilatazione; (B) dilatazione dell'anulus polmonare con catetere a palloncino fino a 10 atm, sotto visione diretta attraverso l'arteriotomia polmonare longitudinale; (C) immagine intraoperatoria di dilatazione dell'anulus polmonare con catetere a palloncino (\*).

In generale, la correzione precoce della TF evita i problemi correlati alla palliazione (reintervento e distorsione dei rami polmonari), promuove il flusso anterogrado nei rami polmonari stimolandone la crescita e risolve la cianosi cronica, favorendo quindi il normale sviluppo multiorgano. Inoltre, riportando il VD ai normali valori pressori, ne riduce la risposta ipertrofica, diminuendo paradossalmente l'entità della miotomia al momento della correzione, minimizzando il danno miocardico al VD<sup>18,27</sup>.

**LA STORIA INNATURALE DELLA TETRALOGIA DI FALLOT, OVVERO LA FISIOPATOLOGIA POSTCHIRURGICA**

Dallo sviluppo dello shunt di Blalock-Taussig, la storia naturale dei bambini affetti da TF è stata rivoluzionata drasticamente. La percentuale di sopravvivenza dopo correzione chirurgica di TF è attualmente superiore al 95-97%<sup>5-8,30</sup>, con risultati di sopravvivenza a distanza di 20 anni superiori al 90%<sup>31,32</sup>. Il decorso postoperatorio è complicato in pochi pazienti, in genere da sindrome da bassa portata postoperatoria, molto spesso legata all'insorgenza di aritmie ipercinetiche postoperatorie tipo tachicardia giunzionale ad alta frequenza<sup>18</sup> o al "ventricolo destro restrittivo", cioè caratterizzato da ipertrofia del VD che riduce la compliance diastolica con deficit di pompa che innesca il precarico ventricolare sinistro, causando la bassa portata<sup>33</sup>. L'occorrenza di tale fenomeno è in genere transitoria ed è correlata all'entità del danno miocardico pre- e postoperatorio. Al giorno d'oggi, più del 90% dei sopravvissuti all'intervento cardiocirurgico sono vivi a 25 anni dall'intervento<sup>31,32</sup>. Durante l'infanzia, circa il 5% richiede un reintervento chirurgico e un ulteriore 6% viene sottoposto ad una procedura interventistica<sup>31,32</sup>. Il follow-up a lungo termine indica un rischio annuo pari allo 0.8% di necessità di sostituzione valvolare polmonare (SVP), con una maggiore incidenza nei pazienti con TF e atresia polmonare o aplasia polmonare<sup>33</sup>. I risultati in termini di sensazione di benessere e capacità funzionale sono considerati buoni o addirittura eccellenti dalla maggior parte dei pazienti operati<sup>32-36</sup>.

Questa importante alterazione della storia naturale della TF implica che vi sia oggi un'ampia e crescente coorte di

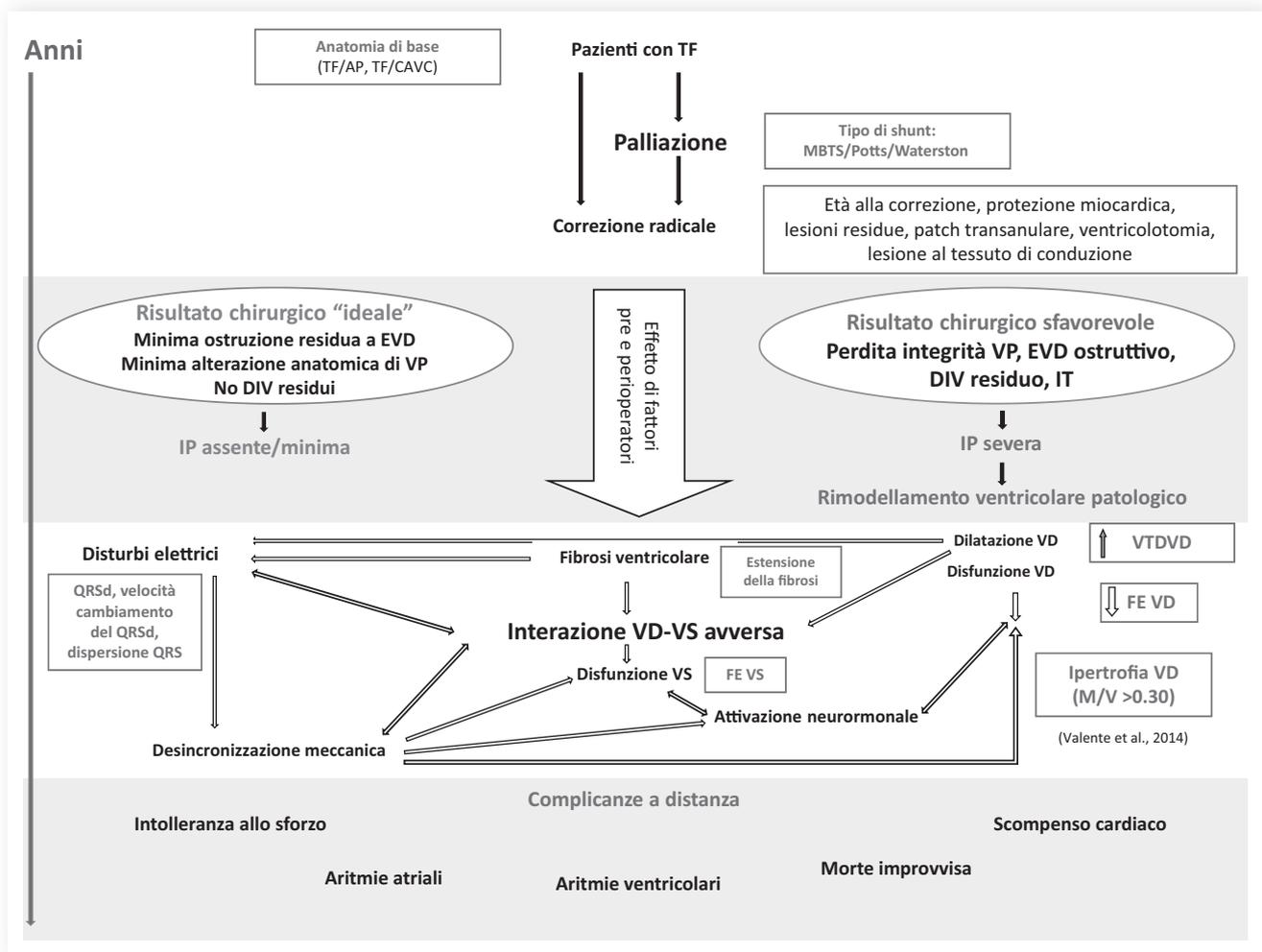
adulti con TF operata. Attualmente, si stima che negli Stati Uniti vi siano circa 800 000 adulti affetti da TF operata<sup>36</sup>, e quindi tale popolazione richiede un continuo controllo a distanza. L'attenzione è ormai focalizzata sugli esiti a distanza e sulla qualità di vita di questi pazienti, più che sulla mortalità perioperatoria.

Nonostante la storia naturale della malattia sia stata modificata radicalmente<sup>5-8,31,32</sup>, la chirurgia non cura la malattia, e il cuore dei pazienti con TF operata rimane anatomicamente, fisiologicamente ed elettricamente anormale. La sopravvivenza a distanza di tali pazienti differisce da quella della popolazione generale<sup>35</sup>. Si stima che per un adulto di circa 30 anni con TF operata vi sia un rischio di morte annuo pari allo 0.5% (3 volte superiore rispetto alla norma per un maschio, 8 volte superiore se femmina)<sup>37</sup>. Inoltre, tale rischio aumenta con l'avanzare dell'età<sup>34-36</sup>: il rischio annuale di mortalità per i pazienti affetti da TF operata aumenta dello 0.1% ogni decade<sup>35</sup>. La ragione di questo peggioramento della sopravvivenza a distanza è da ascrivere alla lenta evoluzione della fisiopatologia postoperatoria che, benché ancora non completamente chiarita, va delineandosi con l'aumentare dell'esperienza (Figura 4).

Le complicazioni a lungo termine (Tabella 1) più frequenti nel paziente con TF operata<sup>36</sup> includono:

- aritmie sopraventricolari e ventricolari, e rischio di morte improvvisa;
- IP cronica che conduce a dilatazione ventricolare destra e insufficienza tricuspidale;
- anomalie della cinetica della parete ventricolare destra con progressiva disfunzione del VD;
- ostruzione residua o aneurismi dell'efflusso ventricolare destro, o DIV residuo.

La più frequente anomalia fisiopatologica residua è l'IP, mentre l'insorgenza di aritmie (atriali o ventricolari) è comune dopo la correzione di TF, e rimane la problematica più seria. Queste anomalie residue contribuiscono alla crescente morbilità e mortalità a partire dalla terza decade di vita. Nollert et al.<sup>37</sup>, analizzando i fattori di rischio per la sopravvivenza a distanza dopo correzione chirurgica, hanno confermato



**Figura 4.** Fisiopatologia postoperatoria a distanza del ventricolo destro nella tetralogia di Fallot dopo la correzione: la “storia innaturale”. AP, atresia polmonare, CAVC, canale atrioventricolare comune; DIV, difetto interventricolare residuo; EVD, efflusso ventricolare destro; FE, frazione di eiezione; IP, insufficienza polmonare; IT, insufficienza tricuspide; MBTS, shunt di Blalock-Taussig modificato; M/V, rapporto massa/volume; QRSd, dispersione del QRS; TF, tetralogia di Fallot; VD, ventricolo destro; VP, valvola polmonare; VS, ventricolo sinistro; VTDVD, volume telediastolico ventricolare destro.

gli eccellenti risultati in termini di sopravvivenza a distanza, ma anche la presenza di un significativo “attrition rate” a partire da circa 25 anni dopo l’intervento. Inoltre, la morte improvvisa rimane la maggior causa di morte in questi pazienti adulti, con un rischio stimato di morte improvvisa pari a 0.27% annuo per i primi 25 anni, con un successivo aumento a 0.97%. Hickey et al.<sup>35</sup> hanno confermato il basso rischio di morte a distanza, anche se soggetto ad un incremento con l’avanzare dell’età, e che tale valore non diminuisce nonostante il miglioramento della mortalità operatoria, così come l’incidenza di reintervento sulla valvola polmonare. Dopo questi iniziali studi di follow-up, Gatzoulis et al.<sup>38</sup> identificarono la durata del QRS  $\geq 180$  ms come un significativo indice predittivo di morte improvvisa aritmica nei pazienti con TF operata. Molti altri studi clinici hanno identificato altri fattori prognostici negativi sull’outcome a distanza dall’intervento correttivo per TF: storia clinica del paziente (es. l’età avanzata al momento della correzione); alterazioni elettrofisiologiche, quali il QRS  $> 180$  ms; dilatazione e disfunzione ventricolare risultante dall’IP cronica<sup>38-42</sup>.

Grazie alla recente utilizzazione della risonanza magnetica cardiaca, è stato possibile in maniera non invasiva effettuare mi-

surazioni accurate della funzione e volumetria del VD, unitamente allo studio della funzione valvolare polmonare<sup>39,40</sup>. Molti studi clinici hanno indicato come la severa dilatazione e disfunzione del VD siano i più importanti fattori di rischio per eventi avversi a distanza<sup>42,43</sup>. Valente et al.<sup>44</sup> hanno arruolato un’ampia coorte di adulti operati di TF in uno studio internazionale multicentrico (INDICATOR). Dall’ampia casistica emerge che la disfunzione sistolica del VD e del ventricolo sinistro (VS) e l’insorgenza di tachiaritmie atriali siano significativi fattori di rischio per morte improvvisa e tachicardia ventricolare sostenuta nei giovani pazienti affetti da TF operata. Inoltre, l’ipertensione e l’ipertrofia ventricolare destra sono fattori prognostici negativi indipendenti di morte e tachicardia ventricolare sostenuta a distanza. Infine, si ipotizza che l’ipertrofia del VD dopo correzione della TF sia in realtà dovuta non solo all’incremento del volume dei miociti, ma anche all’aumento della fibrosi e della concentrazione di collagene, quale risultato di un processo di maladattamento in risposta ad un prolungato sovraccarico di volume o pressione, che conduce gradualmente ad un patologico incremento del rapporto tra collagene e fibroblasti da una parte, e miociti dall’altra, similmente a quanto accade per le patologie del VS.

## TETRALOGIA DI FALLOT NELL'ADULTO

**Tabella 1.** Fattori strutturali e funzionali che contribuiscono alla fisiopatologia della tetralogia di Fallot operata.

Anomalie strutturali	Anomalie funzionali
Inerenti alla riparazione della TF Rimozione parziale o totale della valvola polmonare Cicatrice dell'infundibulotomia Resezione del VD Cicatrice atriale Patch di chiusura del DIV	Sovraccarico di volume del VD Rigurgito polmonare Rigurgito tricuspide Shunt sinistro-destro DIV DIA Collaterali sistemico-polmonari
Lesioni residue o ricorrenti Ostruzione dell'efflusso del VD Stenosi dell'arteria polmonare DIV DIA	Sovraccarico di pressione del VD Ostruzione dell'efflusso del VD Stenosi polmonare Malattia vascolare polmonare Ipertensione polmonare secondaria a disfunzione del VS Disfunzione sistolica del VD Disfunzione diastolica del VD Disfunzione del VS Ritardo di conduzione intraventricolare
Lesioni acquisite Anomalie della tricuspide Aneurisma del tratto di efflusso del VD Fibrosi del VD	Aritmie sopraventricolari Flutter/fibrillazione atriale Tachicardia ventricolare
Anomalie associate Dilatazione dell'aorta ascendente Altre anomalie congenite cardiovascolari Altre anomalie congenite extracardiache o genetiche	
Comorbidità Renale, polmonare, neurologica, muscolo-scheletrica	

DIA, difetto interatriale; DIV, difetto interventricolare; TF, tetralogia di Fallot; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

### Aritmie sopraventricolari, ventricolari e morte improvvisa

È noto che nel follow-up dopo chirurgia della TF, l'insorgenza di aritmie è rilevante sia per la prevalenza che per l'outcome a distanza<sup>44,45</sup>. Negli adulti con TF circa il 34% presenta insorgenza di tachiaritmie atriali o sopraventricolari sintomatiche, mentre circa l'8.5% sviluppa tachicardia ventricolare sostenuta. Un crescente numero di pazienti richiede l'impianto di defibrillatore, a causa del rischio stimato di morte improvvisa pari al 2% per decade<sup>46,47</sup>. L'origine aritmica può essere sia ventricolare che atriale: nelle prime, in particolare nelle tachicardie ventricolari sostenute, vi è correlazione con una maggior incidenza di eventi avversi (sincope, morte improvvisa), mentre non vi è un chiaro nesso causale tra questi e le aritmie atriali<sup>48</sup>. Nella quasi totalità dei pazienti dopo chirurgia per TF, si osserva il blocco di branca destro<sup>49</sup>, dovuto ad una lesione diretta della branca destra durante la procedura di chiusura del DIV<sup>18</sup>, e all'interruzione del sistema di conduzione periferico a livello del VD<sup>49</sup>, o per una lesione delle fibre del Purkinje, distalmente alla banda moderatrice<sup>50</sup>, secondario all'incisione sulla parete del VD o dell'infundibolo. Infine, la progressiva dilatazione del VD, in seguito al sovraccarico di volume dovuto all'IP, o a un deficit della funzione di pompa, può condurre ad un rallentamento della conduzione elettrica. Nonostante l'introduzione della tecnica transatriale nella riparazione del TF, molti pazienti continuano a presentare questo rallentamento di conduzione ventricolare, mettendo in evidenza come l'insorgenza del blocco di branca destro sia un processo multifattoriale. Oltre a questo substrato di conduzione rallentata, il problema delle aritmie ventricolari è causato da meccanismi di macrorientro<sup>51</sup>: infatti, i rallentamenti nella via di conduzione dell'impulso sono dovuti sia al blocco di branca destro, sia ad aree in cui vi è un intrinseco ritardo di conduzione, in particolare nelle aree di afflusso e di efflusso del VD, come dimostrato da studi di mappaggio elettrico del VD<sup>52</sup>. Inoltre, la cicatrice post-ventricolotomica, il patch di chiusura del DIV e il patch infundibolare rap-

presentano i principali meccanismi di blocco dell'impulso, responsabili dell'instaurarsi del meccanismo di rientro. Sebbene i pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta siano relativamente poco frequenti, con una prevalenza del 14.2%<sup>53</sup>, molti pazienti possono presentare altre aritmie ventricolari (battiti prematuri ventricolari, tachicardia ventricolare non sostenuta), raggiungendo una prevalenza tra il 64% e il 94%<sup>53-55</sup>. La maggior parte di questi pazienti è clinicamente asintomatica, e non è chiaro il significato prognostico delle aritmie quali le extrasistoli ventricolari.

Riguardo alle aritmie atriali, è stata osservata una prevalenza complessiva di circa il 20%<sup>53</sup>, e le più frequenti sono l'aritmia da rientro interatriale e la fibrillazione atriale. La prima è un disturbo di conduzione prevalentemente nel lato destro del cuore, spesso correlata a dilatazione dell'atrio destro. Al contrario, la fibrillazione atriale è stata correlata maggiormente con la disfunzione del VS, con diminuita frazione di eiezione, o con la dilatazione atriale sinistra. Anche nei pazienti con TF, inoltre, è stata osservata una correlazione tra età e prevalenza, la cui causa è da ricercare nei cambiamenti cellulari elettrofisiologici legati all'invecchiamento, tra cui un potenziale d'azione ridotto, una diminuita capacità di adattamento del potenziale alla frequenza cardiaca, e un'aumentata variabilità spaziale nella ripolarizzazione<sup>54</sup>. Differentemente dalla popolazione generale, però, nei pazienti con TF si è osservata un'insorgenza di fibrillazione atriale più precoce, a partire dai 45 anni, con una differenza percentuale tra le due popolazioni che raggiunge il 30% a 55 anni<sup>54</sup>.

La morte improvvisa, con una incidenza annua dello 0.4%, è la più frequente causa di decesso postchirurgico nella TF operata<sup>56,57</sup>, causata per lo più da tachicardia o fibrillazione ventricolare, mentre l'asistolia e il blocco completo sono piuttosto rari. L'instabilità elettrica ventricolare può essere il risultato di alterazioni strutturali conseguenti alla prolungata cianosi pre-correzione, o alle aree di fibrosi attorno al patch protesico o diffuse sulle pareti dei ventricoli. La durata del QRS >180 ms (che è correlata anche alla dilatazione del VD) e una dispersione del

QT >80 ms sono fattori altamente predittivi di tachicardia ventricolare sostenuta e quindi di morte improvvisa<sup>58,59</sup>. L'impianto del defibrillatore è solitamente riservato a pazienti che abbiano sofferto di almeno un episodio sincope o di un episodio di tachicardia o fibrillazione ventricolare che abbia necessitato di rianimazione cardiopolmonare<sup>57</sup>.

### L'insufficienza polmonare, la fisiopatologia del ventricolo destro e la sostituzione della valvola polmonare

La risoluzione chirurgica dell'ostruzione della zona di efflusso del VD comporta l'insorgenza di IP nella maggior parte dei pazienti, a causa della perdita dell'integrità della valvola polmonare. Oggigiorno, l'IP è riconosciuta come uno dei fattori principali di dilatazione e disfunzione del VD<sup>36-38,40-42</sup>. Analizzando il problema da un punto di vista fisiopatologico, il grado di IP è determinato da 5 fattori: l'area dell'orifizio di rigurgito (ROA), la compliance del VD, la capacità delle arterie polmonari, la differenza di pressione diastolica tra il tronco polmonare e il VD (P2-P1) e la durata della diastole (Dt). Questi fattori intervengono nella determinazione di IP secondo il principio di Torricelli<sup>60</sup>:

$$\text{Volume rigurgitante} = \text{ROA} * \text{C} * \text{Dt} * (\text{P2-P1}) * 0.5$$

dove C=costante. Essendo il gradiente pressorio tra tronco polmonare e VD ridotto, se confrontato con quello dell'insufficienza aortica, i principali determinanti dell'IP risultano essere la ROA, la capacità delle arterie polmonari e la Dt (e di conseguenza la frequenza cardiaca). Nell'immediato periodo postoperatorio, il VD risulta essere ipertrofico e la sua compliance bassa. Inoltre, i diametri delle arterie polmonari sono generalmente ipoplasici o ai limiti inferiori di norma, con capacità ridotta. Infine, la frequenza cardiaca è relativamente alta, il che porta a una Dt ridotta. La combinazione di questi fattori giustifica quindi un impatto del rigurgito polmonare ridotto dopo l'intervento, nonostante la ROA possa essere ampia. Con il passare del tempo, però, il sovraccarico di volume del VD porta a un progressivo aumento dei diametri e della capacità delle arterie polmonari, così come alla dilatazione del VD. Inoltre, la Dt aumenta, come conseguenza della diminuzione fisiologica della frequenza cardiaca con l'età, e quindi l'IP aumenta. Ne consegue l'aumento del volume telediastolico del VD, la cui risposta in termini di rimodellamento ventricolare è simile a quella del VS nell'insufficienza aortica<sup>61,62</sup>, e può essere suddivisa in 4 fasi:

1. *fase di compenso clinico* (che può durare anni o decenni), con un graduale incremento del volume telediastolico ventricolare ed una combinazione tra ipertrofia concentrica ed eccentrica (con dilatazione ventricolare caratterizzata da allungamento delle miocellule, iperplasia delle miocellule e decremento del contenuto in collagene), con un mantenimento del normale rapporto massa/volume (ipertrofia compensatoria), normale stress telesistolico delle miocellule e normale funzione sistolica, con paziente asintomatico;
2. *fase di fallimento dei meccanismi fisiopatologici compensatori*, con dilatazione del VD con ridotto rapporto massa/volume e aumentato postcarico ventricolare, con ridotta funzione sistolica;
3. *fase di ridotta contrattilità miocardica reversibile*;
4. *fase di danno miocardico irreversibile* associata a fibrosi massiva e incremento del collagene interstiziale; a questo stadio, la SVP può essere tollerata con un discreto beneficio clinico, ma la disfunzione miocardica persiste cronicamente.

Nel follow-up clinico del paziente adulto con cardiopatia congenita, la SVP è la più comune procedura effettuata<sup>35-37,63,64</sup>, con un rischio operatorio pari a circa 1% nella maggior parte delle esperienze cliniche<sup>65-69</sup>. Attualmente, l'impianto della valvola polmonare può essere effettuato anche per via percutanea, in pazienti selezionati<sup>63</sup>. L'impianto per via chirurgica o percutanea (sostituzione valvolare transcateretere) è un'evenienza tutt'altro che rara nel follow-up dei pazienti con TF operata. Sebbene ad oggi vi siano pareri contrastanti su quale sia il timing più adeguato, questa opzione viene generalmente consigliata in pazienti con sintomi attribuibili all'IP, con sovraccarico di volume moderato o severo a livello del VD e con aritmie imputabili all'allargamento o alla disfunzione ventricolare secondaria all'IP<sup>65-67</sup>. In particolare, è stato osservato che una severa dilatazione del VD rappresenta una situazione virtualmente irreversibile, poiché anche dopo SVP non vengono raggiunti i normali valori volumetrici ventricolari. Da queste osservazioni sono stati sviluppati dei valori di cut-off di 160-170 ml/m<sup>2</sup> di volume telediastolico e di 80-85 ml/m<sup>2</sup> di volume telesistolico<sup>66-69</sup>. Nel 2010, la Società Europea di Cardiologia poneva le seguenti indicazioni a SVP<sup>70</sup>:

1. pazienti sintomatici con rigurgito polmonare severo e/o stenosi (pressione sistolica del VD >60 mmHg, velocità di rigurgito tricuspide >3.5 m/s): classe IC;
2. pazienti asintomatici con rigurgito polmonare severo e/o stenosi con almeno uno tra i seguenti criteri (classe IIaC):
  - a. diminuzione oggettiva della capacità di esercizio,
  - b. progressiva dilatazione del VD,
  - c. progressiva disfunzione sistolica del VD,
  - d. progressiva insufficienza tricuspide almeno moderata,
  - e. ostruzione al tratto di efflusso (pressione sistolica del VD >80 mmHg, velocità di rigurgito tricuspide >4.3 m/s),
  - f. aritmie atriali/ventricolari sostenute.

L'impianto di protesi valvolare polmonare elimina l'IP, migliora i sintomi e riduce il volume telediastolico e telesistolico del VD<sup>71</sup>. Tuttavia, non influenza in maniera significativa la funzione sistolica ventricolare quando questa sia ormai irreversibilmente compromessa (fase 4). È dunque necessario che il timing sia adeguato e che un'analisi rischio-beneficio sia effettuata prima di porre indicazione alla SVP<sup>67,68,72</sup>. Le indicazioni alla SVP sono cambiate nel tempo, e presumibilmente andranno incontro ad ulteriore evoluzione in base alle nuove informazioni cliniche e al costante progresso della tecnologia della SVP. Di recente, Tal Geva<sup>41</sup> ha proposto ulteriori indicazioni alla SVP (Tabella 2) dopo TF operata con IP significativa (frazione di rigurgito >25% alla risonanza magnetica cardiaca). Esiste una correlazione tra il grado di IP e le dimensioni telediastoliche del VD e la gittata sistolica; quando i meccanismi compensatori del VD non sono più sufficienti, il rapporto massa/volume si riduce, i volumi telediastolici aumentano e la frazione di eiezione si riduce. Inoltre, altri fattori che influenzano la meccanica del VD sono l'estensione dell'area discinetica del patch di allargamento dell'efflusso destro, la fibrosi miocardica, la ridotta compliance diastolica del VD, la disfunzione del VS, il ritardo di conduzione intraventricolare e la dissincronia del VD (Figura 4).

### La fisiopatologia del ventricolo sinistro nel paziente con tetralogia di Fallot operata

Nello studio della fisiopatologia dei pazienti con TF operata, l'attenzione è sempre stata focalizzata sul rimodellamento

**Tabella 2.** Indicazioni alla sostituzione valvolare polmonare in pazienti con tetralogia di Fallot operata.**1. Pazienti asintomatici, con 2 o più dei seguenti criteri:**

- Volume telediastolico del VD indicizzato  $>150 \text{ ml/m}^2$  o Z score  $>4$ ; nei pazienti la cui superficie corporea sia fuori dai dati normali pubblicati, volume telediastolico del VD/volume telediastolico del VS sia  $>2$
- Volume indicizzato telesistolico del VD  $>80 \text{ ml/m}^2$
- FE del VD  $<47\%$
- FE del VS  $<55\%$
- Ampio aneurisma dell'efflusso ventricolare destro
- Durata del QRS  $>140 \text{ ms}$
- Tachiaritmia correlata al sovraccarico del VD
- Altre anomalie emodinamicamente significative, quali: ostruzione residua all'efflusso destro con pressione del VD  $\geq 2/3$  della sistemica, stenosi dei rami polmonari significativa (con riduzione della perfusione del polmone affetto a valori  $<30\%$ ), non suscettibili di trattamento con dilatazione transcateretere, insufficienza tricuspide moderata-severa, shunt residuo sinistro-destro da difetti settali residui con Qp/Qs  $\geq 1.5$ ; insufficienza aortica severa o dilatazione della radice aortica severa ( $\geq 50 \text{ mm}$ ).

**2. Pazienti sintomatici, con segni e sintomi attribuibili a severo sovraccarico del VD documentato da risonanza magnetica o altra metodica di imaging, che presentino  $\geq 1$  dei criteri quantitativi sopra citati. I segni e sintomi includono:**

- Intolleranza allo sforzo fisico non spiegata da altre cause extracardiache (quali obesità, malattie polmonari, anomalie muscolo-scheletriche, anomalie genetiche) e documentata da test ergometrico ( $\text{VO}_2 \text{ max} \leq 70\%$  del previsto per età e sesso, non spiegata da deficit cronotropo)
- Segni e sintomi di scompenso cardiaco (dispnea da sforzo lieve o a riposo non spiegata da cause extracardiache, edemi periferici)
- Sincope attribuibile ad aritmia.

Nota: la sostituzione valvolare polmonare può essere indicata se vi siano  $\geq 1$  criterio quantitativo succitato: 1) in pazienti che siano stati sottoposti a correzione chirurgica in età  $>3$  anni, a causa del maggiore rischio di eventi avversi; 2) in donne con insufficienza polmonare severa e dilatazione e disfunzione del VD, che possono aumentare i rischi di complicanze in gravidanza, si può considerare la sostituzione valvolare polmonare pre-gravidanza, per ridurre le complicanze possibili in gravidanza.

FE, frazione di eiezione; VD, ventricolo destro;  $\text{VO}_2$ , consumo di ossigeno; VS, ventricolo sinistro.

Modificata da Geva<sup>41</sup>.

ventricolare patologico del VD. Questo concetto è stato modificato nel 2002 da Ghai et al.<sup>48</sup>, che riconobbero nella disfunzione del VS un significativo fattore di rischio per morte improvvisa ed un fattore predittivo negativo sull'outcome a distanza nel paziente con TF operata. Attualmente, è ben noto che vi sia interdipendenza tra VS e VD, e così come le alterazioni di volume e cinetica del VS influenzano negativamente la funzione del VD ("Bernheim effect")<sup>73</sup>. Lo stesso si può dire degli effetti negativi di un VD anormale sul volume e cinetica del VS ("reverse Bernheim effect")<sup>74</sup>. Infatti, il VD è anatomicamente integrato con il VS attraverso le bande miocardiche subepicardiche che decorrono dalla parete anteriore del VD alla parete libera del VS. Inoltre, i ventricoli condividono il setto interventricolare e il flusso coronarico nella stessa cavità pericardica. Quindi, l'interazione tra i due ventricoli risulta in alterazioni della funzione sia sistolica che diastolica: infatti, il lavoro di contrazione meccanica del VD è parzialmente generato dalla contrazione del VS, mentre la dilatazione del VD contrasta la funzione sistolica del VS. Pertanto, questa correlazione tra le frazioni di eiezione di VS e VD esiste anche nel paziente adulto dopo correzione per TF, e anche se la funzione del VD influenza il VS, tuttavia la disfunzione del VS ha un maggiore impatto sul VD dato che si calcola che il 63% dell'incremento pressorio del VD sia causato dalla contrazione del VS. Il preciso meccanismo di questa interazione non è chiaro, ma può essere correlato alla desincronizzazione contrattile tra VD e VS, dovuta al frequente riscontro di ritardo di conduzione intraventricolare destro nei pazienti dopo correzione di TF.

**La radice aortica nel paziente con tetralogia di Fallot operata**

Anche se il diametro dell'aorta di neonati con TF in epoca fetale è normale per età gestazionale al momento della dia-

gnosi, in realtà misurazioni seriate del diametro aortico fetale sembrano dimostrare un aumento durante gli ultimi mesi di gestazione, cosicché alla nascita il diametro aortico è superiore alla norma<sup>75</sup>. Questa dilatazione dell'aorta ascendente sembra essere il risultato dell'aumentato flusso di sangue dai due ventricoli nell'aorta in fase di sviluppo, flusso ematico che risulta maggiore rispetto al normale a causa dell'ostruzione al tratto di efflusso del VD. Nonostante la correzione precoce possa potenzialmente rallentare il processo di dilatazione aortica, sono documentate alterazioni istologiche di parete e anomalie dell'elastina nella TF<sup>76</sup>, che possono influenzare la prognosi a distanza. Benché raro come problema in età infantile, la dilatazione della radice aortica con insufficienza aortica può verificarsi in età adulta, con una prevalenza riportata di insufficienza aortica lieve-moderata in circa il 6.6% dei pazienti operati di TF ad almeno 15 anni dalla correzione<sup>76</sup>. La necessità di sostituzione valvolare aortica non è frequente, mentre estremamente rara è la dissezione aortica.

**La tolleranza allo sforzo nel paziente con tetralogia di Fallot operata**

La maggior parte dei pazienti riporta una buona tolleranza allo sforzo dopo riparazione completa, e qualità della vita soddisfacente<sup>77</sup>, anche se il test da sforzo cardiopolmonare spesso identifica anomalie significative. In una rassegna condotta da Wessel e Paul<sup>78</sup>, il consumo massimo di ossigeno era l'81% del normale e la capacità di lavoro era l'85% del normale, valori che diminuivano all'aumentare della durata del follow-up.

Generalmente, i pazienti con stenosi delle arterie polmonari, IP significativa o disfunzione ventricolare destra hanno minore tolleranza allo sforzo e più spesso presentano aritmie da sforzo. La severità dell'IP è un fattore prognostico indipendente della tolleranza di questi pazienti allo sforzo<sup>78</sup>.

## Il monitoraggio continuo del paziente con tetralogia di Fallot operata

La presenza di queste complicanze, come conseguenza del progredire della storia naturale del paziente cardiopatico congenito corretto chirurgicamente, ha messo in luce la necessità di istituire un follow-up dedicato per garantire non solo la sopravvivenza, ma anche un'adeguata qualità di vita a questi pazienti. A tale scopo le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia<sup>70</sup> raccomandano un follow-up cardiologico, in centri specializzati, da effettuarsi ogni anno per la maggior parte dei pazienti, e solo per pazienti con forme lievi di TF e con emodinamica stabile è invece raccomandato un follow-up meno frequente. Tutti i pazienti si devono sottoporre a: 1) visita cardiologica, con particolare attenzione ad età alla correzione, lunghezza del follow-up, presenza di pregresse sincopi, classe NYHA; 2) ecocardiografia; 3) elettrocardiogramma. Altre indagini che possono essere richieste sono: risonanza magnetica cardiaca, monitoraggio Holter, test ergometrico, angio-tomografia, cateterismo cardiaco e studio elettrofisiologico. Obiettivi del follow-up sono pertanto il monitoraggio della funzione ventricolare, particolarmente quella del VD, e l'identificazione dei pazienti a rischio di morte improvvisa, nonché stabilire il timing adeguato delle procedure chirurgiche o interventistiche necessarie.

## I reinterventi nella tetralogia di Fallot operata

L'intervento cardiocirurgico correttivo nella TF ha due scopi principali: la chiusura del DIV e la rimozione della stenosi sottovalvolare polmonare. Per far ciò, il chirurgo deve ricorrere ad una serie di procedure e manovre chirurgiche che possono essere all'origine delle sequele sopraelencate:

- ventricolotomia e resezione sottopolmonare: la correzione classica della TF prevede un'ampia ventricolotomia che permette oltre all'ampliamento dell'efflusso destro con agiuntiva miotomia e miectomia, anche la visualizzazione del DIV da chiudere. Allo scopo di evitare la ventricolotomia del VD è stata introdotta la correzione transatriale, in cui l'incisione ventricolare viene limitata (se necessaria) alla porzione distale dell'infundibulo del VD, che è la porzione che meno contribuisce alla contrazione ventricolare<sup>79</sup>. Tuttavia, questa soluzione non sembra aver modificato sostanzialmente le caratteristiche volumetriche e contrattili del VD dopo correzione di TF<sup>80</sup>. Infatti, anche nella correzione per via transatriale, l'ampliamento del tratto di efflusso stenotico del VD richiede necessariamente una resezione intramuscolare più o meno importante a seconda della severità della TF, e non annulla le manovre necessarie per l'ampliamento dell'anulus polmonare. D'altronde, la superiorità dell'una o dell'altra tecnica non è ancora stata sufficientemente comprovata<sup>81</sup>. È indubbio che l'intervento cardiocirurgico per la correzione della TF comporta necessariamente un'aggressione del miocardio ventricolare destro, sia direttamente (per sezione del ventricolo o resezione delle bande muscolari ostruttive) che indirettamente (per le lesioni delle arterie coronarie che attraversano il miocardio);
- chiusura del DIV: tale manovra si effettua con l'utilizzo di un patch protesico. Non è raro assistere ad una persistenza di shunt residuo periprotesico, che se emodinamicamente non significativo può essere tollerato cronicamente e può chiudersi spontaneamente come processo di ci-

catizzazione; al contrario, se emodinamicamente significativo, e se si verifica una deiscenza del patch, il reintervento per chiusura (anche percutanea al giorno d'oggi) è d'obbligo. Un'altra complicanza legata alla chiusura del DIV è la possibile lesione del tessuto di conduzione, che determina un blocco atrioventricolare completo. Questo diventa indicazione a posizionamento di un pacemaker, con i conseguenti successivi reinterventi per riposizionamento di elettrodi intracavitari, o di generatori quando esauriti;

- trattamento della stenosi polmonare valvolare: come già sottolineato, la valvola polmonare nella TF è spesso displasica e ipoplasica, e pertanto alla correzione, l'approccio classico richiede l'incisione dell'anulus polmonare, con conseguente perdita dell'integrità polmonare, e inevitabile IP residua, con l'evoluzione già ampiamente discussa. Alla luce delle attuali informazioni sul follow-up di tali pazienti, è emersa la necessità di preservare quanto più possibile la valvola polmonare. Di recente, il nostro gruppo ha riportato risultati a medio termine molto incoraggianti sull'applicazione intraoperatoria di tecniche di dilatazione con catetere a palloncino dell'anulus polmonare (Figura 3), associate a ricostruzione dei lembi valvolari polmonari<sup>19,20</sup>;
- ampliamento del tratto di efflusso del VD: come succitato, nelle forme più anatomicamente sfavorevoli (con Z score dell'anulus polmonare inferiori a -4), l'incisione dell'anulus polmonare e l'infundibulotomia rimangono necessarie per poter effettuare la correzione adeguata (definita quando la pressione del VD sia  $\leq 60\%$  della pressione sistemica). A questo possono seguire sequele a vari livelli: a livello del VD, in quanto il patch è una zona acinetica, o discinetica, la cui presenza altera la funzione ventricolare; a livello dell'efflusso ventricolare, in quanto possono residuare immediatamente o con manifestazione più tardiva, uno o più ostacoli residui, oppure perché si formano degli aneurismi più o meno voluminosi per dilatazione del tessuto protesico o per distensione del miocardio a cui è stato fissato il patch stesso;
- le anomalie dei rami polmonari: nella TF i rami sono spesso ipoplasici e possono richiedere spesso procedure interventistiche di dilatazione con catetere a palloncino, o più raramente reintervento per distorsione dei rami da shunt<sup>31,32</sup>.

## CONCLUSIONI

La TF è una cardiopatia congenita complessa frequente, la cui correzione chirurgica viene eseguita oggi giorno con ottimi risultati a breve e lungo termine. Nonostante ciò, la chirurgia non cura la malattia e il cuore dei pazienti con TF operata rimane anatomicamente, fisiologicamente ed elettricamente anormale. Infatti, la sopravvivenza a distanza dei pazienti con TF operata non è uguale a quella della popolazione generale. Nonostante la sensazione soggettiva di benessere riferita dalla maggioranza dei pazienti con TF operata, la valutazione oggettiva strumentale dimostra che la maggior parte dei pazienti post-chirurgici presenta esiti più o meno significativi dal punto di vista elettrico o emodinamico. Pertanto, il follow-up clinico dei pazienti con TF operata deve definire le caratteristiche morfo-funzionali delle cavità ventricolari e deve permettere la stratificazione del rischio aritmico.

## TETRALOGIA DI FALLOT NELL'ADULTO

## RIASSUNTO

La tetralogia di Fallot è una cardiopatia congenita complessa frequente, la cui correzione chirurgica presenta oggi ottimi risultati sia a breve che a lungo termine. Nonostante ciò, la chirurgia non cura la malattia e il cuore dei pazienti con tetralogia di Fallot operata rimane anatomicamente, fisiologicamente ed elettricamente anormale. È noto che la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con tetralogia di Fallot operata non è uguale a quella della popolazione generale. Le principali complicanze a lungo termine sono le aritmie

sopraventricolari e ventricolari, con rischio di morte improvvisa, e l'insufficienza polmonare cronica che conduce a dilatazione e disfunzione ventricolare destra. Pertanto, il follow-up clinico dei pazienti con tetralogia di Fallot operata deve definire le caratteristiche morfofunzionali delle cavità ventricolari, deve permettere la stratificazione del rischio aritmico e definire un adeguato timing chirurgico o interventistico.

**Parole chiave.** Cardiocirurgia; Età adulta; Follow-up; Tetralogia di Fallot.

## BIBLIOGRAFIA

- Thiene G, Frescura C. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol* 2010;19:259-74.
- Tubbs RS, Gianaris N, Shoja MM, Loukas M, Cohen Gadol AA. "The heart is simply a muscle" and first description of the tetralogy of "Fallot". Early contributions to cardiac anatomy and pathology by bishop and anatomist Niels Stensen (1638-1686). *Int J Cardiol* 2012;154:312-5.
- Fallot A. Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). *Marseille Med* 1888;25:418-20.
- Abbott ME, Dawson WT. The clinical classification of CHDs, with remarks upon its pathological anatomy, diagnosis and treatment. *Int Clin* 1924;4:156-88.
- Stellin G, Milanese O, Rubino M, et al. Repair of tetralogy of Fallot in the first six months of life: transatrial versus transventricular approach. *Ann Thorac Surg* 1995;60(6 Suppl):S588-91.
- Alexiou C, Mahmoud H, Al-Khaddour A, et al. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 2001;71:494-500.
- Kirsch RE, Glatz AC, Gaynor JW, et al. Results of elective repair at 6 months or younger in 277 patients with tetralogy of Fallot: a 14-year experience at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:713-7.
- Giannopoulos NM, Chatzis AK, Karros P, et al. Early results after transatrial/transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:582-6.
- Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg* 2010;90:813-9.
- Jonas RA. Early primary repair of tetralogy of Fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2009:39-47.
- Walker A, Stokes M, Moriarty A. Anesthesia for major general surgery in neonates with complex cardiac defects. *Paediatr Anaesth* 2009;19:119-25.
- Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA* 1945;128:189-92.
- de Leval MR, McKay R, Jones M, Stark J, Macartney FJ. Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:112-9.
- Potts WJ, Smith S, Gibson S. Anastomosis of the aorta to a pulmonary artery. *JAMA* 1946;132:627.
- Waterston DJ. The treatment of Fallot's tetralogy in infants under the age of one year. *Rozhl Chir* 1962;41:181-3.
- Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al. Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases. *Ann Surg* 1955;142:418-42.
- Hudspeth A, Cordell A, Johnston F. Transatrial approach to total correction of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1963;27:796-800.
- Padalino MA, Vida VL, Stellin G. **Transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2009:48-53.**
- Presenta una descrizione completa e didascalica della chirurgia transatriale per la correzione della tetralogia di Fallot, con risultati a distanza.**
- Vida VL, Guariento A, Castaldi B, et al. Evolving strategies for preserving the pulmonary valve during early repair of tetralogy of Fallot: mid-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:687-94.
- Vida VL, Padalino MA, Maschietto N, et al. The balloon dilation of the pulmonary valve during early repair of tetralogy of Fallot. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:915-21.
- Sarris GE, Comas JV, Tobota Z, Maruszewski B. **Results of reparative surgery for tetralogy of Fallot: data from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery Congenital Database. Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:766-74.**
- Si tratta di una casistica di 6652 casi di tetralogia di Fallot operata tra il 1999 e il 2011, che riflette la realtà in Europa e descrive i risultati attuali della chirurgia transatriale e transventricolare su ampia scala.**
- Kirklín JW, Payne WS, Theye RA, Dushane JW. Factors affecting survival after open operation for tetralogy of Fallot. *Ann Surg* 1960;152:485-93.
- Kirklín JW, Wallace RB, McGoon DC, DuShane JW. Early and late results after intracardiac repair of tetralogy of Fallot. 5-year review of 337 patients. *Ann Surg* 1965;162:578-89.
- Kay EB, Nogueira C, Mendelsohn D Jr, Zimmerman HA. Corrective surgery for tetralogy of Fallot. Evaluation of results. *Circulation* 1961;24:1342-7.
- Benson PF, Joseph MC, Ross DN. Total surgical correction of Fallot's tetralogy in the first year of life. *Lancet* 1962;2:326-7.
- Barratt-Boyes BG, Neutze JM. Primary repair of tetralogy of Fallot in infancy using profound hypothermia with circulatory arrest and limited cardiopulmonary bypass: a comparison with conventional two stage management. *Ann Surg* 1973;178:406-11.
- Castaneda AR, Lamberti J, Sade RM, Williams RG, Nadas AS. Open-heart surgery during the first three months of life. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;68:719-31.
- Sade RM, Williams RG, Castaneda AR. Corrective surgery for congenital cardiovascular defects in early infancy. *Am Heart J* 1975;90:656-64.
- Norwood WI, Rosenthal A, Castaneda AR. Tetralogy of Fallot with acquired pulmonary atresia and hypoplasia of pulmonary arteries. Report of surgical management in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:454-7.
- Sfyridis PG, Kirvassilis GV, Papagiannis JK, et al. Preservation of right ventricular structure and function following transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:336-42.
- Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, et al. Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:154-61.
- Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, et al. **Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. N Engl J Med 1993;329:593-9.**
- È uno di primi report a lungo termine su una casistica di 132 pazienti con un follow-up di circa 30 anni, in cui si evidenzia il problema della morte improvvisa a lungo termine.**
- Rabinovitch M, Herrera-deLeon V, Castaneda AR, Reid L. Growth and development of the pulmonary vascular bed in patients with tetralogy of Fallot, with or without pulmonary atresia. *Circulation* 1981;64:1234-49.
- Chaturvedi RR, Shore DF, Lincoln C, et al.

Acute right ventricular restrictive physiology after repair of tetralogy of Fallot: association with myocardial injury and oxidative stress. *Circulation* 1999;100:1540-7.

**35.** Hickey EJ, Veldtman G, Bradley TJ, et al. Late risk of outcomes for adults with repaired tetralogy of Fallot from an inception cohort spanning four decades. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:156-64.

**36.** Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1170-5.

**37.** Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1374-83.

**38.** Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356:975-81.

**39.** Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CG, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation* 1995;91:1775-81.

**40.** Mooij CF, de Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T. Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:67-73.

**41. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13:9.**

**È una fonte molto utile per la comprensione della fisiopatologia della malattia post-correzione del Fallot e descrive adeguatamente le indicazioni alla sostituzione valvolare polmonare, che sono in continua evoluzione.**

**42.** Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1068-74.

**43.** Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, et al. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart* 2008;94:211-6.

**44. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, et al. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Heart* 2014;100:247-53.**

**Descrive una casistica di 873 pazienti post-Fallot su cui si studiano le incidenze di morte improvvisa e tachicardia ventricolare, e permette di avere maggiori informazioni sulla stratificazione del rischio**

**aritmico e sull'adeguatezza del follow-up clinico.**

**45.** Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of Fallot repair: a multicenter study. *Circulation* 2004;109:1994-2000.

**46.** Harrison DA, Harris L, Siu SC, et al. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1368-73.

**47.** Khanna AD, Warnes CA, Phillips SD, Lin G, Brady PA. Single-center experience with implantable cardioverter-defibrillators in adults with complex congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011;108:729-34.

**48.** Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1675-80.

**49.** Gelband H, Waldo AL, Kaiser GA, Bowman FO, Malm JR, Hoffman BF. Etiology of right bundle-branch block in patients undergoing total correction of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1971;44:1022-33.

**50.** Esmond WG, Moulton GA, Cowley RA, Attar S, Blair R. Peripheral ramification of the cardiac conducting system. *Circulation* 1963;27:732-8.

**51.** Gatzoulis MA, Til JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995;92:231-7.

**52.** Downar E, Harris L, Kimber S, et al. Ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot: results of intraoperative mapping studies. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:648-55.

**53.** Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, et al. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation* 2010;122:868-75.

**54.** E. P. Anyukhovskiy, E. A. Sosunov, P. Chandra, et al. Age-associated changes in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;66:353-63.

**55.** Walsh EP. Arrhythmias in patients with congenital heart disease. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:422-30.

**56.** Koyak Z, Harris L, de Groot JR, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012;126:1944-54.

**57.** Koyak Z, de Groot JR, Bouma BJ, et al. Symptomatic but not asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia is associated with appropriate implantable cardioverter therapy in tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2013;167:1532-5.

**58.** Daliento L, Caneve F, Turrini P, et al. Clinical significance of high-frequency, low-amplitude electrocardiographic signals and QT dispersion in patients operated on for tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1995;76:408-11.

**59.** Daliento L, Rizzoli G, Menti L, et al. Ac-

curacy of electrocardiographic and echocardiographic indices in predicting life threatening ventricular arrhythmias in patients operated for tetralogy of Fallot. *Heart* 1999;81:650-5.

**60.** Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95.

**61.** Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687-93.

**62.** Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation* 2005;112:125-34.

**63.** Frigiola A, Nordmeyer J, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve replacement. *Coron Artery Dis* 2009;20:189-91.

**64.** Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, et al. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2044-52.

**65.** Therrien J, Siu SC, Harris L, et al. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001;103:2489-94.

**66.** Discigil B, Dearani JA, Puga FJ, et al. Late pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:344-51.

**67.** Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: are we operating too late? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1670-5.

**68.** Geva T. Indications for pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of fallot: the quest continues. *Circulation* 2013;128:1855-7.

**69.** Quail MA, Frigiola A, Giardini A, et al. Impact of pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot with pulmonary regurgitation: a comparison of intervention and nonintervention. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1619-26.

**70.** Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC guidelines for the management of grown up congenital heart disease (new version 2010). The task force on the management of grown up congenital heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:2915-57.

**71.** Ferraz Cavalcanti PE, Sá MP, Santos CA, et al. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2227-43.

**72.** Lee C, Kim YM, Lee CH, et al. Outcomes

TETRALOGIA DI FALLOT NELL'ADULTO

of pulmonary valve replacement in 170 patients with chronic pulmonary regurgitation after relief of right ventricular outflow tract obstruction: implications for optimal timing of pulmonary valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1005-14.

**73.** Adams CW. Bernheim effect (produced by an interventricular septal aneurysm following septal infarction). *Dis Chest* 1966;50:641-2.

**74.** Darsee JR, Mikolich JR, Walter PF, Schlant RC. Paradoxical rise in left ventricular filling pressure in the dog during positive end-expiratory pressure ventilation. A reversed Bernheim effect. *Circ Res* 1981;49:1017-28.

**75.** Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, et

al. In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:739-45.

**76.** Chong WY, Wong WH, Chiu CS, Cheung YF. Aortic root dilation and aortic elastic properties in children after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2006;97:905-9.

**77.** Daliento L, Mapelli D, Russo G, et al. Health related quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot: psychosocial and cognitive outcomes. *Heart* 2005;91:213-8.

**78.** Wessel HU, Paul MH. Exercise studies in tetralogy of Fallot: a review. *Pediatr Cardiol* 1999;20:39-47.

**79.** Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung

T, Colan SD. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998;98:339-45.

**80.** Lee C, Lee CH, Kwak JG, et al. Does limited right ventriculotomy prevent right ventricular dilatation and dysfunction in patients who undergo transannular repair of tetralogy of Fallot? Matched comparison of magnetic resonance imaging parameters with conventional right ventriculotomy long-term after repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:889-95.

**81.** Barron DJ. Tetralogy of Fallot: controversies in early management. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2013;4:186-91.