

Valutazione quantitativa dell'insufficienza mitralica funzionale nella cardiomiopatia dilatativa: correlazioni morfologiche e funzionali

Maria Luisa Gianfaldoni, Flavio Venturi, Nunzia Rosa Petix, Andrea Cecchi, Anna Monopoli, Andrea Taiti, Vincenzo Mazzoni, Alessandro Bini

U.O. di Cardiologia, Ospedale San Giuseppe, ASL 11, Empoli (FI)

Key words:

Dilated cardiomyopathy;
Echocardiography;
Mitral regurgitation;
Mitral valve.

Background. Angiography and echo-color Doppler imaging are routinely used for the semiquantitative grading of functional mitral regurgitation (MR) in dilated cardiomyopathy. However, in case of severe regurgitation the results obtained using these two methods are discrepant. We propose quantitative echocardiographic evaluation and the related morphological parameters of remodeling of the ventricular and mitral apparatuses for the estimate of severe regurgitation.

Methods. Fifty-two patients with dilated cardiomyopathy and functional MR (28 males, 24 females, ejection fraction $\leq 40\%$) were evaluated by means of echocardiography for a total of 73 echocardiograms (basal and 21 at the sixth month). The echo measurements included the left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes, ejection fraction, area jet/left atrial area, diastolic and systolic mitral annulus areas and fractional contraction (MAC, %), systolic tenting area (TA, cm^2 , area enclosed between the annular plane and mitral leaflets), systolic tethering length (TL, cm, papillary tips and intervalvular fibrosa distance); quantitative Doppler (using the mitral and aortic stroke volumes) and PISA methods were averaged to calculate the regurgitant volume (RV, ml/beat), regurgitant fraction (RF, %), and effective regurgitant orifice (ERO, mm^2).

Results. The strongest correlation with ERO, RV and RF was obtained with systolic TA ($\beta = 0.40, 0.67$ and 0.60 ; SE 1.68, 1.56 and 1.38; $p = 0.01, p = 0.0001$ and $p = 0.0001$, respectively) and MAC ($\beta = -0.33, -0.61$ and -0.61 ; SE 0.31, 0.31 and 1.49; $p = 0.03, p = 0.0001$ and $p = 0.0001$, respectively). We did not find any correlation with ejection fraction ($p = \text{NS}$). The following values were found to be indicative of severe functional MR: ERO $\geq 40 \text{ mm}^2$, RV $\geq 49 \text{ ml/beat}$, RF $\geq 57\%$, MAC $\leq 12.5\%$, TA $\geq 7.7 \text{ cm}^2$, and TL $\geq 4.7 \text{ cm}$.

Conclusions. We did not find any significant correlation between the quantitative functional MR echo parameters and systolic dysfunction. The major determinants of ERO, RV and RF were the loss of MAC and larger systolic TAs. These parameters are significantly proportional to the severity of functional MR as assessed by the semiquantitative criteria commonly adopted in the clinical practice. We propose the values of ERO, RV, RF, TA, MAC and TL as indicative of severe functional MR.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (7): 738-745)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 12 febbraio 2002; nuova stesura il 9 maggio 2002; accettato il 15 maggio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Flavio Venturi

Via A. Gramsci, 167
50056 Montelupo
Fiorentino (FI)

E-mail:
flavio.venturi3@tin.it

Introduzione

L'insufficienza mitralica (IM) funzionale deriva dall'incompleta coaptazione dei lembi valvolari in assenza di alterazioni strutturali dei lembi stessi (retrazioni cicatriziali, fissurazioni, ecc.) o dell'apparato di sostegno (lesioni dei papillari o delle corde tendinee) che ne giustifichino l'insorgenza¹.

Un'IM funzionale di varia entità è rilevabile in un'elevata percentuale di pazienti con cardiomiopatia dilatativa (CMD) primitiva o postischemica. Classicamente riferita alla dilatazione dell'anulus mitralico, secondaria all'aumento del volume ventricolare sinistro, l'IM funzionale sembra oggi determinata da una complessa interazio-

ne di fattori che sono in larga misura indipendenti dall'entità della dilatazione del ventricolo sinistro e dal suo grado di "sfericità"¹⁻³. Una dimostrazione indiretta di questa affermazione è data dal fatto che l'IM funzionale non è presente nel 20% dei pazienti con CMD.

L'insorgenza dell'IM funzionale porta ad un aggravamento del quadro emodinamico che è tanto maggiore quanto più grave è l'entità dell'IM funzionale stessa; questo rende particolarmente importante poter valutare, con metodi non invasivi e riproducibili, l'entità del rigurgito mitralico⁴⁻⁷.

Fino ad oggi la stima dell'IM funzionale si è basata essenzialmente su criteri qualitativi o semiquantitativi utilizzando metodi invasivi, come la contrastografia durante

cateterismo cardiaco, o non invasivi, fra cui essenzialmente l'ecocardiografia.

Recentemente sono stati proposti metodi ecocardiografici sufficientemente riproducibili ed indipendenti dalle condizioni emodinamiche che permettono di misurare le dimensioni dell'area dell'orifizio rigurgitante e l'entità del rigurgito sistolico, come valore assoluto o relativo alla gittata sistolica⁸⁻¹⁰.

È stato rilevato che le dimensioni dell'orifizio di rigurgito effettivo (ERO, mm²) sono principalmente correlate alla posizione dei muscoli papillari, che per effetto del rimodellamento ventricolare tendono a spostarsi in senso posteriore ed apicale e si allontanano dall'anulus mitralico. Questo spostamento mette sotto tensione le corde tendinee e produce uno stiramento ("tethering") dei lembi mitralici limitandone l'area di coaptazione sistolica fino a renderla più o meno incompleta^{9,11}. È stato anche rilevato come questa trazione dei lembi mitralici verso l'apice ventricolare determina l'accentuazione dell'area triangolare, che nella sezione ecocardiografica parasternale longitudinale, rimane compresa in sistole tra i lembi mitralici e l'anulus ("tenting area"-TA, cm²). Questa modificazione della normale geometria dell'apparato mitralico sarebbe uno dei fattori più strettamente correlati alle dimensioni dell'ERO¹¹⁻¹³.

Nel presente lavoro abbiamo applicato i metodi di valutazione quantitativa dell'IM funzionale [volume rigurgitante (VR, ml/battito) assoluto e relativo, area dell'orifizio rigurgitante] in un gruppo di pazienti con CMD primitiva o secondaria a cardiopatia ischemica.

Gli scopi del nostro lavoro sono i seguenti: 1) verificare l'esistenza nella nostra casistica delle correlazioni fra l'entità dell'IM funzionale e le alterazioni a carico dell'apparato mitralico e della camera ventricolare descritte da diversi autori^{3,9,11} e ritenute fattori determinanti l'incompleta coaptazione dei lembi valvolari; 2) verificare le correlazioni di questi parametri con gli indici semiquantitativi di insufficienza valvolare fino ad oggi adottati. Ciò allo scopo di definire parametri ecocardiografici indicativi di IM funzionale severa, utilizzabili routinariamente in clinica.

Materiali e metodi

Caratteristiche della popolazione. Sono stati arruolati in modo prospettico 52 pazienti (28 maschi, 24 femmine, età media 68 ± 8 anni), seguiti ambulatoriamente dal nostro Centro per scompenso cardiaco cronico di varia gravità (classi NYHA II-IV), dovuto a CMD da pregresso infarto miocardico in 28 (53%) pazienti ed idiopatica in 24 (47%) con frazione di eiezione (FE) depressa ≤ 40% ed IM funzionale secondaria. Sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico acuto, con IM da probabile lesione ischemica dell'apparato di sostegno o con vizi valvolari associati. Abbiamo incluso nello studio anche 8 (15%) pazienti in fibrillazione atriale

cronica, i cui risultati sono cumulati con quelli dei pazienti in ritmo sinusale.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione ecocardiografica basale e in 21 è stato ripetuto un controllo a 6 mesi per un totale di 73 esami. I parametri ottenuti dal controllo a 6 mesi erano di regola dissimili da quelli ottenuti nell'esame iniziale, sia per effetto della terapia che dell'evoluzione della CMD e sono stati analizzati cumulativamente essendo lo scopo precipuo del lavoro quello di studiare le correlazioni tra i singoli dati quantitativi di IM funzionale e gli altri parametri ecocardiografici.

Nei pazienti in ritmo sinusale è stata effettuata una media di tre misurazioni per ogni parametro, nei pazienti in fibrillazione atriale una media di cinque misurazioni. È stata tollerata la presenza di insufficienza aortica di minima entità.

L'IM è stata valutata, in modo indipendente, in base all'estensione del color jet in atrio sinistro, da un secondo osservatore all'oscuro dei dati ecocardiografici quantitativi e giudicata minima (1+/4+) in 11 esami, lieve (2+/4+) in 22 esami, moderata (3+/4+) in 29 esami, e severa (4+/4+) in 11 esami¹⁴.

La coronarografia è stata eseguita in 34 pazienti, la ventricolografia in 16; anche in questo caso l'entità dell'IM funzionale è stata valutata da un osservatore indipendente applicando i criteri semiquantitativi (da 1+ a 4+) ormai universalmente adottati¹⁵.

Misurazioni ecocardiografiche. Tutti gli esami sono stati eseguiti con un sistema ecocardiografico commerciale Hewlett Packard Sonos 5500 (Andover, MA, USA) equipaggiato con trasduttore da 2.5 MHz.

Parametri mono-bidimensionali.

- Volume telediastolico, volume telesistolico e FE calcolati con il metodo biapicale di Simpson;
- diametro dell'anulus mitralico diastolico (momento di massima apertura dei lembi) e sistolico (momento di chiusura dei lembi) in sezione 4 camere apicale, da cui si ricavano l'area mitralica diastolica (AMD) e l'area mitralica sistolica (AMS);
- area planimetrica dell'atrio sinistro in sezione 4 camere apicale.

Parametri quantitativi correlati all'insufficienza mitralica funzionale.

- In ciascun paziente sono stati utilizzati due metodi: 1) metodo quantitativo Doppler in base al quale il VR viene calcolato come differenza tra gittata mitralica e gittata aortica, calcolate moltiplicando l'area mitralica e dell'efflusso aortico (πr^2) per il corrispondente integrale velocità-tempo al Doppler pulsato¹⁶; 2) metodo PISA (proximal isovelocity surface area) basato sull'analisi del rigurgito mitralico al color Doppler. Il VR è calcolato in base alla formula $2\pi \times r^2 \times V_a$, dove r indica la distanza in mm fra il punto di "aliasing" del flusso di convergenza ed il piano valvolare mitralico e V_a la ve-

locità di “aliasing” della scala di colore per il flusso in allontanamento (in genere fra 0.18-0.25 m/s)¹⁷.

Dalla media dei valori di VR ottenuti con ciascuno dei due metodi si sono calcolati la frazione rigurgitante (FR, %), cioè il VR in percentuale della gittata mitralica e l'area di rigurgito effettiva calcolata dal rapporto fra VR e la massima velocità del flusso rigurgitante al Doppler continuo;

- rapporto area jet/area atrio sinistro (AJ/AS), calcolato con il color Doppler planimetrando l'area del jet nel frame di massima estensione e rapportandola con quella dell'atrio sinistro (sezione 4 camere apicale);
- TA: area compresa tra i lembi mitralici e il piano dell'anulus in protosistole (fine onda R) (sezione parasternale asse lungo) (Fig. 1);
- “tethering length” (TL, cm): distanza misurata tra l'apice del muscolo papillare postero-mediale e fibrosa intervalvolare mitro-aortica in protosistole (sezione 3 camere apicale) (Fig. 2);
- contrazione dell'anulus mitralico (MAC, %): $AMD - AMS/AMD \times 100$.

Analisi statistica. Dati elaborati con programmi di statistica SPSS 10.1 2000 e MedCalc versione 6.14.000.

I dati sono espressi come media \pm DS. Le differenze tra singoli gruppi sono state effettuate con test t di Student ($p < 0.05$). La correlazione tra i singoli para-

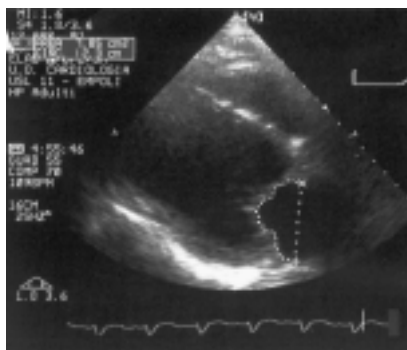


Figura 1. Determinazione della “tenting area” in sezione parasternale asse lungo.

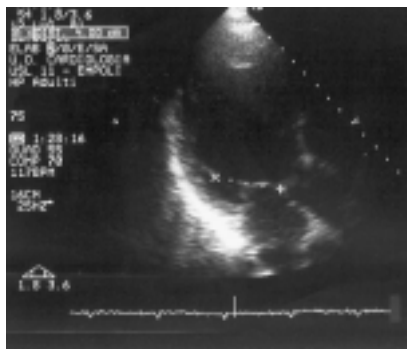


Figura 2. Determinazione della “tethering length” in sezione 3 camere apicale.

metri ecocardiografici e la severità del rigurgito mitralico valutata con il metodo semiquantitativo (angiografico o ecocardiografico) è stata eseguita con metodo non parametrico utilizzando il test per ranghi di Spearman con significatività per $p < 0.05$. In 20 pazienti le misurazioni ecocardiografiche sono state effettuate da due diversi operatori. La correlazione tra i dati dei singoli operatori e la correlazione tra i due metodi Doppler e PISA è stata effettuata con la regressione lineare (metodo dei minimi quadrati). Dato l'ampio range dei dati confrontati si è aggiunta, esclusivamente per le misurazioni dell'ERO, un'ulteriore valutazione secondo il metodo di Bland e Altman^{18,19} (Fig. 3). Per l'individuazione dei fattori che correlano in modo indipendente con ERO, VR e FR, TA e MAC (utilizzati come variabili dipendenti) è stata effettuata un'analisi multivariata con la regressione lineare metodo “stepwise forward” con criterio di selezione $p < 0.05$.

Controllo di qualità. *Variabilità interosservatore.* In 20 pazienti un secondo operatore ha eseguito le misurazioni ecocardiografiche di alcuni parametri di rilievo, ottenendo dati altamente riproducibili: [ERO: $r = 0.94$, ES 6.54, $p < 0.0001$ con differenza media -1.2 ± 4.03 mm² (Figg. 3 e 4); TA: $r = 0.93$, ES 0.68, $p < 0.0001$; MAC: $r = 0.92$, ES 0.79, $p = 0.0001$].

Correlazione tra metodi. La determinazione dell'ERO con i metodi Doppler e PISA è risultata fattibile in un'elevata percentuale di pazienti (ERO Doppler in 66/73 esami, ERO PISA in 68/73 esami). Il confronto tra i due metodi ha mostrato un'elevata correlazione [$r = 0.87$, ES 11.8, $p = 0.0001$ con differenza media 1.0 ± 8.7 mm² (Figg. 3 e 4)]. I valori di ERO, VR, FR sono espressi come medie dei risultati ottenuti con entrambi i metodi.

In 16 pazienti è stata effettuata la correlazione tra la stima angiografica della severità del rigurgito mitralico ed ERO ($r = 0.82$, $p < 0.0001$), AJ/AS ($r = 0.82$, $p < 0.0001$) e stima qualitativa ecocardiografica ($r = 0.80$, $p = 0.0001$).

Risultati

Determinanti dell'insufficienza mitralica funzionale.

Le dimensioni dell'ERO variano nell'intera popolazione con CMD da 4.1 a 92.3 mm² (media 24 ± 14 mm²). Ampia variabilità si è avuta anche per VR e FR che variano rispettivamente da 3.18 a 90 ml/battito (media 34 ± 17 ml/battito) e da 7.2 a 81% (media $35 \pm 15\%$).

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in rapporto alle dimensioni dell'ERO, utilizzando come cut-off il valore della mediana nell'intero gruppo: ERO < 21 mm² (35 esami) e ERO ≥ 21 mm² (38 esami).

Nei due gruppi esaminati, la FE ed i volumi del ventricolo sinistro appaiono sovrapponibili anche se volume telediastolico e volume telesistolico tendono ad es-

sere maggiori nel gruppo ERO ($\geq 21 \text{ mm}^2$), mentre è presente una differenza significativa dei parametri correlati all'IM funzionale (AJ/AS, VR, FR, TA) e alla funzione dell'anulus mitralico (MAC, AMS) (Tab. I).

All'analisi multivariata le variabili correlate in modo indipendente con ERO, VR e FR risultano la TA e l'accorciamento sistolico dell'anulus mitralico (Tab. II). I valori della TA variano nella nostra popolazione da 3.3 a 11.1 cm^2 (media $6.4 \pm 1.8 \text{ cm}^2$); i valori del MAC tra 6.4 e 45% (media $21 \pm 9\%$); i valori della TL oscillano tra 3.0 e 6.0 cm (media $4.4 \pm 0.6 \text{ cm}$).

All'analisi multivariata l'unico parametro correlato in modo indipendente alle dimensioni della TA risulta l'atrio sinistro; il MAC risulta principalmente determinato dalle dimensioni dell'anulus mitralico in sistole (Tab. III).

Confronto tra metodo quantitativo e semiquantitativo nella valutazione dell'insufficienza mitralica funzionale. I dati ottenuti dal confronto tra l'entità dell'IM funzionale stimata con metodo ecocardiografico in base all'estensione del color jet ed i parametri quantitativi e morfo-funzionali dimostrano la miglior correlazione con la FR, quindi con le dimensioni dell'ERO e con il VR. Una correlazione significativa è presente anche in questo caso con TA e MAC (Tab. IV).

In particolare, dai valori ottenuti dal calcolo della mediana nel gruppo IM 4+ (valutazione ecocardiografica), si ritengono indicativi di IM funzionale severa i seguenti parametri: $\text{ERO} \geq 40 \text{ mm}^2$, $\text{VR} \geq 49 \text{ ml/battito}$, $\text{FR} \geq 57\%$, $\text{TA} \geq 7.7 \text{ cm}^2$, $\text{TL} \geq 4.7 \text{ cm}$, $\text{MAC} \leq 12.5\%$.

Nel nostro gruppo di pazienti con CMD, tutti quelli con IM funzionale severa ($n = 11$) presentavano valori di $\text{ERO} \geq 30 \text{ mm}^2$, $\text{VR} \geq 38 \text{ ml/battito}$, $\text{FR} \geq 40\%$, $\text{TA} \geq 7 \text{ cm}^2$, $\text{TL} \geq 4.7 \text{ cm}$ e $\text{MAC} \leq 16\%$.

Valori di $\text{ERO} \geq 20 \text{ mm}^2$ includevano il 78% dei pazienti con IM funzionale moderata (3+) e il 15% con IM funzionale lieve (2+). Valori di $\text{ERO} < 20 \text{ mm}^2$ reclutavano tutti i pazienti con IM funzionale 1+, 85% dei pazienti con IM funzionale 2+ e solo il 22% con IM funzionale 3+.

Discussione

I nostri dati confermano l'esistenza di una stretta correlazione tra l'entità dell'IM funzionale ed alcune modificazioni della geometria delle strutture componenti l'apparato valvolare mitralico, in particolare la TA, espressione di un'aumentata tensione esercitata sui lembi mitralici dall'apparato di sostegno. Di particolare interesse

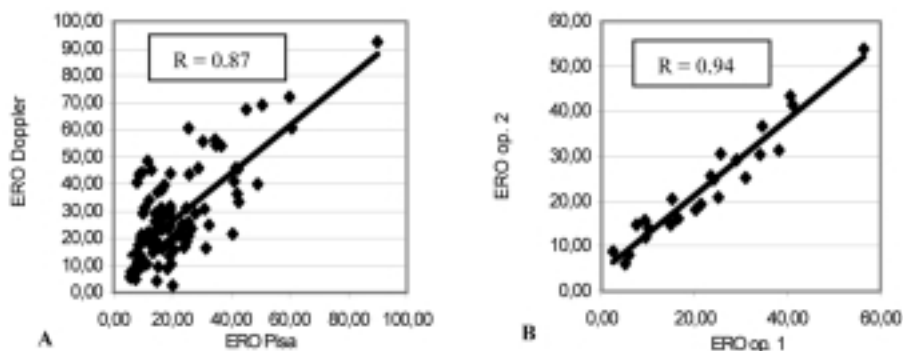


Figura 3. Confronto tra i due metodi quantitativi Doppler e PISA utilizzati per la stima dell'orifizio di rigurgito effettivo (ERO) espresso in mm^2 . Media ERO Doppler e ERO PISA (asse x) vs differenza (asse y) (A). Confronto tra le misurazioni dell'ERO effettuate da due operatori: media ERO operatore 1 e ERO operatore 2 (asse x) vs differenza (asse y) (B).

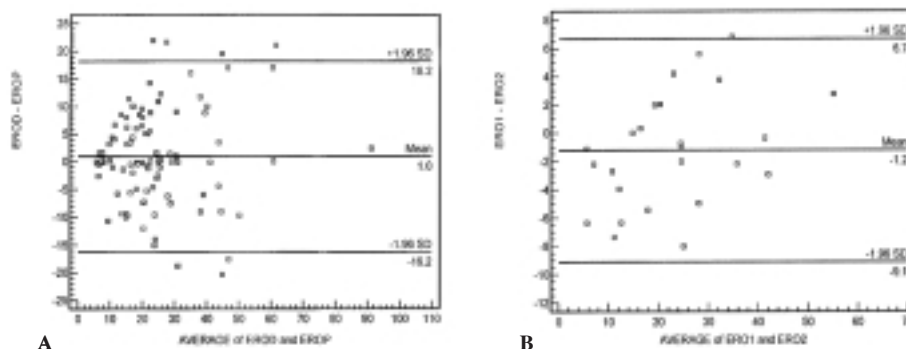


Figura 4. Correlazione tra i due metodi quantitativi utilizzati per la stima delle dimensioni dell'orifizio di rigurgito effettivo Doppler (EROD) e PISA (EROP) (A). Correlazione tra le misurazioni eseguite da due operatori (ERO espresso come media tra metodo Doppler e PISA) in 25 pazienti (B). ERO1 = misurazione eseguita dall'operatore 1; ERO2 = misurazione eseguita dall'operatore 2.

Tabella I. Confronto dei parametri ecocardiografici di valutazione della funzione del ventricolo sinistro e dell'apparato valvolare mitralico rispetto ai valori di orifizio di rigurgito effettivo (ERO) < 21 mm² e ≥ 21 mm², nei 73 esami effettuati su 52 pazienti con cardiomiopatia dilatativa.

	Cardiomiopatia dilatativa (n = 52)	IC 95%	ERO		p
			< 21 mm ² (35 esami)	≥ 21 mm ² (38 esami)	
FE (%)	30 ± 10	26.8-31.5	31 ± 11	30 ± 10	NS
VTD (ml)	213 ± 68	197-229	187 ± 43	215 ± 62	NS
VTS (ml)	152 ± 58	138-165	137 ± 51	145 ± 47	NS
AMD (cm ²)	8.1 ± 1.7	7.7-8.5	7.9 ± 1.4	8.3 ± 1.4	NS
AMS (cm ²)	6.5 ± 1.7	6.1-6.9	6.0 ± 1.8	6.9 ± 1.6	0.03
TA (cm ²)	6.4 ± 1.8	6-6.8	5.7 ± 1.7	7.0 ± 1.7	0.001
TL (cm)	4.4 ± 0.6	4.1-4.6	4.1 ± 0.6	4.6 ± 0.4	0.05
MAC (%)	21 ± 9	18.7-22.9	26 ± 9.1	16.4 ± 6.6	0.0001
VR (ml/battito)	34 ± 17	30-39.5	22 ± 14	41 ± 22	0.0001
FR (%)	35 ± 15	32.4-40.4	28 ± 11	40 ± 20	0.0001

AMD = area mitralica diastolica; AMS = area mitralica sistolica; FE = frazione di eiezione; FR = frazione rigurgitante; IC = intervallo di confidenza; MAC = contrazione dell'anulus mitralico; TA = tenting area; TL = tethering length; VR = volume rigurgitante; VTD = volume telediastolico; VTS = volume telesistolico.

Tabella II. Correlazione tra orifizio di rigurgito effettivo, volume rigurgitante, frazione rigurgitante e parametri ecocardiografici di rimodellamento ventricolare sinistro e funzione dell'anulus mitralico, nei 73 esami effettuati su 52 pazienti con cardiomiopatia dilatativa: analisi univariata e multivariata.

	ERO			VR			FR		
	β	ES	p	β	ES	p	β	ES	p
Univariata									
FE	-0.23	0.16	NS	-0.10	0.27	NS	-0.28	0.17	0.02
VTD	0.28	0.02	0.02	0.48	0.02	0.0001	0.35	0.02	0.05
VTS	0.28	0.02	0.02	0.48	0.03	0.0001	0.29	0.03	0.02
AMD	0.19	0.98	NS	0.28	1.5	0.012	0.36	1.1	0.02
AMS	0.36	0.94	0.002	0.44	1.6	0.0001	-0.27	1.0	NS
TA	0.51	0.88	0.0001	0.65	0.98	0.0001	0.49	0.95	0.0001
TL	0.44	4.0	0.008	0.34	6.4	NS	0.40	3.6	0.004
MAC	-0.56	0.16	0.0001	-0.51	0.20	0.0001	-0.53	0.17	0.0001
Multivariata									
FE	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VTD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VTS	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AMD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AMS	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TA	0.40	1.68	0.01	0.67	1.56	0.0001	0.60	1.38	0.0001
TL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MAC	-0.33	0.31	0.03	-0.61	0.31	0.0001	-0.61	1.49	0.0001

Abbreviazioni come in tabella I.

ci sembra anche la correlazione tra l'entità dell'IM funzionale e le alterazioni a carico dell'anulus mitralico, non tanto per quanto concerne l'entità della dilatazione, come classicamente inteso, ma soprattutto come riduzione dell'accorciamento sistolico. Ci sembra inoltre doveroso sottolineare il fatto che la TA appare influenzata dalle dimensioni dell'atrio sinistro. La continuità anatomica fra endocardio atriale e lembi valvolari mitralici potrebbe spiegare come la distensione della cavità atriale possa riflettersi in una tensione sulle cuspidi che contribuisce a ridurre la superficie di coalescenza.

Non si evidenziano differenze significative dei volumi del ventricolo sinistro quando si suddividono i pazienti in base alla gravità dell'IM funzionale e si dimostra, all'analisi univariata, una debole correlazione con ERO, VR, FR, TA e MAC. A nostro avviso ciò potrebbe indicare che la dilatazione della camera ventricolare non è di per sé determinante, ma costituisce un fattore favorente ed aggravante le complesse alterazioni dell'apparato di sostegno e dell'anulus che causano l'IM funzionale.

Le dimensioni della TL tendono a crescere proporzionalmente all'entità del rigurgito mitralico, tuttavia

Tabella III. Correlazione tra “tenting area”, contrazione dell’anulus mitralico e variabili ecocardiografiche bidimensionali, nei 73 esami effettuati su 52 pazienti con cardiomiopatia dilatativa: analisi univariata e multivariata.

	Univariata			Multivariata		
	β	ES	p	β	ES	p
TA						
FE	0.27	0.21	0.02	–	–	–
VTD	0.39	0.03	0.0001	–	–	–
VTS	0.43	0.04	0.0001	–	–	–
AMD	0.13	0.12	NS	–	–	–
AMS	0.25	0.11	NS	–	–	–
AS	0.64	0.02	0.0001	0.56	0.02	0.0001
TL	0.46	0.40	0.003	–	–	–
MAC						
FE	0.34	0.09	0.004	–	–	–
VTD	-0.30	0.01	0.01	–	–	–
VTS	-0.33	0.01	0.006	–	–	–
AMD	-0.24	0.59	0.03	1.61	0.40	0.0001
AMS	-0.63	0.49	0.0001	2.06	0.41	0.0001
AS	-0.38	0.12	0.002	–	–	–
TL	-0.06	2.1	NS	–	–	–

AS = area planimetrica dell’atrio sinistro. Altre abbreviazioni come in tabella I.

Tabella IV. Correlazione tra stima ecocardiografica semiquantitativa (insufficienza mitralica-IM 1+ - 4+), quantitativa (orifizio di rigurgito effettivo, volume rigurgitante, frazione rigurgitante) e parametri ecocardiografici bidimensionali correlati con l’insufficienza mitralica (IM) funzionale.

	IM 1+ (11 esami)	IM 2+ (22 esami)	IM 3+ (29 esami)	IM 4+ (11 esami)	r	p
ERO	11 ± 5	17 ± 11	27 ± 8	51 ± 18	0.70	< 0.0001
VR	14 ± 7	28 ± 9	42 ± 11	61 ± 28	0.69	< 0.0001
FR	19 ± 8	32 ± 9	42 ± 13	57 ± 9	0.72	< 0.0001
TA	4 ± 1	6.3 ± 1.2	6.6 ± 1.6	8.2 ± 1.2	0.57	< 0.0001
TL	4 ± 0.6	4.3 ± 0.7	4.3 ± 0.4	4.9 ± 0.3	0.35	NS
MAC	31 ± 11	24 ± 8	17 ± 6	12 ± 5	-0.62	< 0.0001

Abbreviazioni come in tabella I.

questo parametro non risulta, all’analisi multivariata, tra le variabili più strettamente correlate alle dimensioni dell’ERO.

I nostri dati confermano la mancata correlazione tra l’entità dell’IM funzionale e la FE del ventricolo sinistro. È tuttavia da considerare che, essendo la FE un indice della fase eiettiva che risente largamente del post-carico ventricolare, la stessa presenza dell’IM funzionale, specie se di grado severo, può limitarne il valore come indice della funzione sistolica del ventricolo sinistro.

È ormai accertato che, quando l’IM funzionale raggiunge un alto grado di severità, può influenzare negativamente la prognosi e la qualità di vita dei pazienti con CMD anche indipendentemente dal grado di disfunzione sistolica. L’entità del rigurgito mitralico è, quindi, un elemento importante nella stratificazione del rischio dei pazienti con CMD e nell’indicazione di un eventuale intervento chirurgico^{5,6}.

In letteratura viene indicato il valore di ERO ≥ 40 mm² come limite di severità nell’IM organica, mentre il valore di ERO ≥ 20 mm² è associato ad una maggiore mortalità nei pazienti con CMD e IM funzionale, ma non è chiaro quale sia il valore di riferimento per l’insufficienza di entità severa in questa classe di pazienti²⁰.

Nella nostra casistica tutti i pazienti con IM funzionale severa (4+) hanno valori di ERO ≥ 30 mm², mentre valori di ERO ≥ 20 mm² includono anche il 78% dei pazienti con IM stimata 3+. I dati esposti in tabella IV dimostrano come le dimensioni di ERO, i valori di VR, FR e dei parametri bidimensionali correlati all’IM funzionale tendono ad aumentare progressivamente dalla IM 1+ alla IM 4+. Per ciascuno di questi parametri si è cercato di definire un valore indicativo di IM severa.

La stretta correlazione rilevata tra TA e MAC e grado di IM funzionale valutato in modo semiquantitativo ci sembra di particolare interesse pratico. Si tratta, infatti, di parametri ecocardiografici bidimensionali che,

a differenza dei metodi quantitativi Doppler e PISA, possono essere calcolati rapidamente e con facilità nel corso di un esame ecocardiografico bidimensionale e che quindi potrebbero essere inclusi nei controlli routinari dei pazienti con CMD.

Limitazioni dello studio. Il metodo PISA presenta diverse possibili cause di errore in relazione in particolare all'andamento del flusso di convergenza, alla geometria dell'orifizio rigurgitante, alla corretta identificazione del piano valvolare e alla regolazione ottimale della velocità di "aliasing"¹⁵.

Nella pratica clinica il metodo è comunque accettato da circa un decennio come un approccio quantitativo sufficientemente accurato ed affidabile²¹. Per quanto riguarda l'IM funzionale, il metodo PISA ha dato, nel nostro studio come in quelli di altri autori^{9,17}, risultati altamente riproducibili. In particolare, i valori assoluti dell'ERO e dei parametri ecocardiografici ad esso più strettamente correlati (TA, MAC) sono risultati dello stesso ordine di grandezza nei diversi studi.

Nell'impostazione del lavoro abbiamo incluso anche pazienti in fibrillazione atriale cronica, allo scopo di avere un campione rappresentativo della reale esperienza clinica. In questo modo si introduce una sorgente di variazioni in relazione all'alterata sequenza dei cicli R-R. In sede di valutazione dei risultati raccolti non abbiamo escluso questi dati perché abbiamo constatato, con il metodo adottato, che non si discostavano sensibilmente dall'andamento medio dei pazienti in ritmo sinusale, in particolare per quanto riguarda i valori di ERO, TA e MAC indicativi di IM funzionale severa.

In conclusione, i nostri dati confermano l'esistenza di una stretta correlazione fra la severità dell'IM funzionale (ERO, VR, FR) ed alcuni parametri ecocardiografici (TA) indicativi di una maggiore tensione esercitata sui lembi valvolari e di una disfunzione e dilatazione dell'anulus (MAC). Molto meno stretto è risultato il rapporto con i volumi ventricolari e con la TL, mentre non abbiamo riscontrato alcuna correlazione fra IM funzionale e funzione sistolica del ventricolo sinistro, quale è espressa dalla FE.

Sia l'ERO che i dati ecocardiografici ad esso più strettamente correlati (TA, MAC) sono apparsi in relazione alla gravità dell'IM funzionale. In particolare, si ritengono indicativi di IM funzionale clinicamente severa (4+ alla valutazione semiquantitativa) i seguenti parametri: $ERO \geq 40 \text{ mm}^2$, $VR \geq 49 \text{ ml/battito}$, $FR \geq 57\%$, $TA \geq 7.7 \text{ cm}^2$, $TL \geq 4.7 \text{ cm}$ e $MAC \leq 12.5\%$.

Riassunto

Razionale. La valutazione dell'insufficienza mitralica (IM) funzionale è essenzialmente semiquantitativa ed è basata sull'angiografia o sull'ecocardiografia. La definizione di IM funzionale severa presenta difficoltà con

entrambi i metodi. Nel presente lavoro sono stati presi in esame i parametri quantitativi derivati dalla valutazione dell'IM funzionale e sono stati correlati con i parametri di rimodellamento del ventricolo sinistro e dell'apparato mitralico che sono stati considerati fattori determinanti la presenza e la gravità dell'IM funzionale.

Materiali e metodi. Sono stati valutati 52 pazienti con cardiomiopatia dilatativa e IM funzionale (28 maschi, 24 femmine, frazione di eiezione $\leq 40\%$) ed eseguiti 73 controlli ecocardiografici (basale e 21 a 6 mesi). La coronarografia è stata effettuata in 34 pazienti. I parametri ecocardiografici erano i seguenti: volumi telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro, frazione di eiezione, rapporto area jet/area atrio sinistro, area mitralica diastolica e sistolica e accorciamento frazionale dell'anulus mitralico (MAC, %), "tenting area" (TA, cm^2 , area compresa tra i lembi e il piano valvolare), "tethering length" (TL, cm, distanza tra apice del muscolo papillare postero-mediale e trigono fibroso). Dalla media dei risultati di due metodi quantitativi (Doppler e PISA) si sono ottenuti: volume rigurgitante (VR, ml/battito), frazione rigurgitante (FR, %), area dell'orifizio di rigurgito mitralico (ERO, mm^2).

Risultati. I principali determinanti di ERO, VR e FR risultano la TA ($\beta = 0.40, 0.67$ e 0.60 ; ES 1.68, 1.56 e 1.38; $p = 0.01, p = 0.0001, p = 0.0001$, rispettivamente) e MAC ($\beta = -0.33, -0.61, -0.61$; ES 0.31, 0.31, 1.49; $p = 0.03, p = 0.0001, p = 0.0001$, rispettivamente). Si conferma la mancata correlazione con la frazione di eiezione. Dalla mediana dei valori ottenuti nel gruppo IM 4+ (11 pazienti) appaiono indicativi di IM funzionale severa: $ERO \geq 40 \text{ mm}^2$, $VR \geq 49 \text{ ml/battito}$, $FR \geq 57\%$, $MAC \leq 12.5\%$, $TL \geq 4.7 \text{ cm}$ e $TA \geq 7.7 \text{ cm}^2$.

Conclusioni. La deformazione dell'apparato mitralico e, in particolare, TA e MAC, appaiono i principali determinanti dell'insorgenza e della gravità dell'IM funzionale. Si propongono i dati quantitativi e delle alterazioni morfo-funzionali dell'apparato mitralico indicativi di insufficienza valvolare severa.

Parole chiave: Cardiomiopatia dilatativa; Ecocardiografia; Insufficienza mitralica; Valvola mitrale.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il Prof. Fabio Fantini dell'Università degli Studi di Firenze per la collaborazione.

Bibliografia

1. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S. On the mechanism of functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1074-6.
2. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1594-8.

3. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine R. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation. Leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation* 1997; 96: 1826-34.
4. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, Lee RT, Reimold SC. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1819-24.
5. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation. Long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-64.
6. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 1997; 96: 827-33.
7. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik J. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90: 2772-9.
8. Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 443-51.
9. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitant in patients with systolic left ventricular dysfunction. A quantitative clinical study. *Circulation* 2000; 102: 1400-6.
10. Schwammenthal E, Chen C, Benning F, Block M, Breithardt G, Levine RA. Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area. Physiologic application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing. *Circulation* 1994; 90: 307-22.
11. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation. Direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation* 1997; 96: 1999-2008.
12. Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, et al. Paradoxical decrease in ischemic mitral regurgitation with papillary muscle dysfunction: insights from three-dimensional and contrast echocardiography with strain rate measurement. *Circulation* 2001; 104: 1952-7.
13. Otsuji Y, Handschumacher MD, Liel-Cohen N, et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 641-8.
14. Rivera GM, Vandervoort PM, Morris E, Weyman AE, Thomas JD. Visual assessment of valvular regurgitation. Comparison with quantitative Doppler measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 480-7.
15. Braunwald E. Heart disease. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 196.
16. Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik J, Krohn MJ, Mays JM. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation* 1993; 87: 841-8.
17. Enriquez-Sarano M, Miller FA, Hayes SN, Bailey KR, Tajik AJ, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 703-9.
18. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurements: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1986; 346: 1085-7.
19. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.
20. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, et al. Grading of mitral regurgitation by quantitative Doppler echocardiography: calibration by left ventricular angiography in routine clinical practice. *Circulation* 1997; 96: 3409-15.
21. Hoffman R, Hanrath P. Interlialising distances to assess mitral regurgitation: dividing the rainbow of flow convergence. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1203-6.