



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
Dipartimento Struttura Clinica Medica – Patologia Speciale Medica**

**Scuola di Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche
Direttore Prof. Eusebio Tolu
Indirizzo di Fisiopatologia Medica
XXII Ciclo**

Tesi finale di Dottorato

**RUOLO DELLA VALUTAZIONE ELETTROFISIOLOGICA
NELLA GUIDA ALL'ABLAZIONE INTRAOPERATORIA IN
SOGGETTI CON CARDIOPATIA CONGENITA ED
INDICAZIONE AD INTERVENTO DI RIMODELLAMENTO
VENTRICOLARE DESTRO**

**Direttore della Scuola:
Prof. Eusebio Tolu**

**Coordinatore:
Prof. Nicola Glorioso**

**Relatore:
Prof. Antonello Ganau**

**Correlatori:
Dott. Riccardo Cappato
Dott.ssa Sara Foresti**

**Dottorando:
Maria Cristina Tavera**

Anno Accademico 2008-2009

A mio padre e a mia madre

INDICE

INDICE	I
ABSTRACT.....	1
INTRODUZIONE	3
<i>UNA PREMESSA: IL VENTRICOLO DESTRO</i>	3
<i>ANATOMIA</i>	3
<i>FISIOLOGIA</i>	5
<i>VALUTAZIONE STRUMENTALE DEL VENTRICOLO DESTRO</i>	7
<i>PATOLOGIA DEL VENTRICOLO DESTRO</i>	10
<i>L'INSUFFICIENZA POLMONARE</i>	14
<i>VALUTAZIONE CLINICA</i>	20
<i>LE ARITMIE</i>	22
<i>LA MORTE IMPROVVISA</i>	22
<i>ANATOMIA E TECNICA CHIRURGICA</i>	24
<i>LE ARITMIE VENTRICOLARI</i>	27
<i>Prevalenza e fattori di rischio</i>	27
<i>Il meccanismo</i>	32
<i>La stratificazione del rischio: il ruolo dello studio elettrofisiologico</i>	36
<i>LE ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI</i>	41
<i>LA GESTIONE TERAPEUTICA</i>	43
<i>Il ruolo della terapia medica e della terapia elettrica</i>	43
<i>L'ablazione trans-catetere e chirurgica</i>	46

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

<i>Aritmie sopraventricolari</i>	46
<i>Aritmie ventricolari</i>	52
<i>UN APPROCCIO MULTI DISCIPLINARE: LA VAT</i>	55
<i>Presupposti</i>	59
<i>Obiettivi</i>	61
<i>Casistica</i>	62
<i>Valutazione basale</i>	62
<i>Valutazione clinica</i>	62
<i>Valutazione strumentale non invasiva</i>	63
<i>Valutazione strumentale invasiva</i>	63
<i>Studio elettrofisiologico endocavitario</i>	64
<i>Mappaggio elettroanatomico da contatto: CARTO (Biosense-Webster)</i>	65
<i>Chirurgia</i>	65
<i>Follow-up</i>	66
<i>Analisi Statistica</i>	66
<i>RISULTATI</i>	66
<i>Caratteristiche anagrafiche</i>	68
<i>Valutazione clinica</i>	69
<i>Dati strumentali</i>	73
<i>Lo studio elettrofisiologico</i>	76
<i>Caso 1</i>	79
<i>Caso 2</i>	87
<i>Il Mappaggio elettroanatomico</i>	94
<i>Aritmie atriali</i>	98

<i>Chirurgia</i>	101
<i>Follow-up</i>	103
<i>Lo studio elettrofisiologico</i>	106
<i>Follow-up clinico</i>	109
<i>DISCUSSIONE</i>	103
<i>CONCLUSIONI</i>	124
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	125

ABSTRACT

Background. Le aritmie rappresentano la maggiore causa di ospedalizzazione di adulti con cardiopatia congenita condizionandone in modo significativo la morbilità e mortalità. Nel cardiopatico congenito adulto, vi è un'incidenza significativa di morte improvvisa su verosimile base aritmica. Il substrato aritmico è potenzialmente correlato con la precedente chirurgia ed alterazioni condizionanti un'emodinamica sfavorevole che spesso richiedono un nuovo intervento chirurgico. Nei pazienti con cardiopatia congenita corretta l'efficacia dell'ablazione transcateretere è limitata da difficoltà tecniche ed è caratterizzata da una percentuale di successo ancora non soddisfacente. L'ablazione intraoperatoria supera molti dei limiti della procedura transcateretere, tuttavia è limitata dalla impossibilità di essere mirata ad un substrato specifico. Le recenti acquisizioni nell'ambito della elettrofisiologia, in particolare l'implementazione di accurati sistemi di mappaggio elettroanatomico, permettono oggi di caratterizzare substrati aritmogeni complessi. La gestione multidisciplinare delle problematiche specifiche di questi pazienti può consentire di ottimizzare il beneficio clinico della cura.

Scopo dello studio: 1) caratterizzare il profilo di rischio di aritmie ventricolari e sopraventricolari in una popolazione omogenea di adulti con cardiopatia congenita corretta chirurgicamente ed insufficienza polmonare residua con indicazione a intervento chirurgico; 2) valutare l'efficacia della ablazione intraoperatoria, guidata da mappaggio elettrofisiologico, nella modificazione della storia naturale delle aritmie in questi pazienti. 3) stimare il valore dello studio elettrofisiologico post-operatorio nel predire eventi clinici al follow-up.

Popolazione: 43 pazienti adulti con insufficienza polmonare e dilatazione aneurismatica del ventricolo destro conseguente ad intervento di correzione di TdF, stenosi polmonare, atresia polmonare con setto integro, atresia polmonare con difetto interventricolare.

Materiali e metodi: Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica,

ECG, Rx torace, ecocardiogramma, Holter/24 h, test ergometrico, RMN, cateterismo cardiaco, studio elettrofisiologico ed intervento di sostituzione polmonare e rimodellamento del ventricolo destro. Il SEF prevede un protocollo aggressivo di stimolazione. Nei pazienti con tachicardia ventricolare si effettua un mappaggio elettroanatomico CARTO come guida all'ablazione intraoperatoria. Il follow-up della durata complessiva di un anno prevede l'esecuzione di ECG, ecocardiogramma, Holter/24h, test ergometrico, RMN, cateterismo cardiaco, studio elettrofisiologico a sei mesi. Valutazioni clinica non invasiva ad un anno (ECG, Holter, ecocardiogramma). L'analisi descrittiva è stata fatta utilizzando la media +/- la deviazione standard (DS) per le variabili continue. Le variabili discrete sono state espresse come percentuali rispetto al totale del campione preso in esame.

Risultati: il campione presentava un'insufficienza polmonare moderato-severa con dilatazione ventricolare destra. 21 pazienti sono risultati inducibili al SEF basale, tachicardia ventricolare in 9 pazienti e sopraventricolare in 13 pazienti. 8 pazienti riferivano storia clinica di aritmie ventricolari, di essi 5 sono risultati inducibili. Il controllo post-operatorio è stato effettuato su 9 dei 9 pazienti con TV inducibile. Al SEF di controllo 5 pazienti risultano inducibili per TV, di cui 4 inducibili ed 1 non inducibile in basale. Ad un follow-up medio di 13 mesi, due pazienti, con SEF positivo, hanno avuto eventi clinici di TV al follow-up.

Conclusioni: Il trend evidenziato nell'ambito di questo lavoro supporta un ruolo della valutazione elettrofisiologica nella stratificazione del rischio aritmico e nella guida ad una strategia terapeutica mirata e dello studio elettrofisiologico post-operatorio nel predire eventi aritmici al follow-up. Un'estensione della casistica e del follow-up sono necessarie al fine di verificare la validità delle attuali conclusioni.

INTRODUZIONE

UNA PREMESSA: IL VENTRICOLO DESTRO

Lo studio del ventricolo destro, nei suoi aspetti morfologici, funzionali e fisiopatologici, è stato in parte trascurato dalla ricerca scientifica sino ad un'epoca relativamente recente. È infatti vero che gran parte delle patologie acquisite sono di pertinenza prevalente del ventricolo sinistro, inoltre le peculiarità anatomiche e strutturali del ventricolo destro rendono lo studio in vivo di questa camera estremamente difficoltoso, quantomeno per le metodiche di imaging non invasivo comunemente disponibili.

Recentemente, i progressi nel campo dell'imaging, in particolare l'ecocardiografia, come pure l'imaging a radionuclidi, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, hanno rivoluzionato la ricerca clinica nella sfera della funzione ed anatomia biventricolare, offrendo nuove possibilità per lo studio delle sezioni destre.

Nell'ambito delle cardiopatie congenite, il ventricolo destro riveste un ruolo capitale, potendo supportare sia la circolazione polmonare sia la circolazione sistemica. Grazie ai progressi della cardiologia e cardiocirurgia pediatrica realizzatisi negli ultimi 50 anni, gran parte di questi pazienti sono attualmente adolescenti o adulti, costituendo una popolazione emergente con problematiche gestionali in parte ancora irrisolte, in cui la funzione ventricolare destra riveste un ruolo determinante (1). Dal punto di vista scientifico, queste problematiche rappresentano inoltre un modello unico per lo studio delle caratteristiche funzionali e fisiopatologiche del ventricolo destro.

ANATOMIA

Il ventricolo destro rappresenta normalmente la camera cardiaca più anteriore, posta immediatamente dietro lo sterno, ed adagiata anteriormente al ventricolo sinistro. Le principali differenze tra i due ventricoli si possono apprezzare in sezione

traversa. Il ventricolo sinistro presenta una forma grossolanamente ellissoidale, circondato da una muscolatura relativamente spessa (8-15 mm), strutturato per l'eiezione contro le alte resistenze della circolazione sistemica. Il ventricolo destro, che invece si contrae contro basse resistenze, è strutturato come una camera "tubulare ed appiattita" (2), con una forma grossolanamente triangolare in sezione longitudinale ed una parete libera dello spessore di 4-5 mm. Caratteristica del ventricolo destro è l'organizzazione in fasci muscolari, le trabecole carnee, che spesso formano delle creste lungo la superficie interna della parete oppure attraversano la cavità da una parte all'altra. La marcata trabecolatura della parete muscolare, molto più pronunciata rispetto a quella del ventricolo sinistro, riveste interamente la parete inferiore ed anteriore, parzialmente il setto, ed è particolarmente pronunciata a livello dell'apice del ventricolo destro.

Sul piano funzionale è possibile individuare due porzioni, chiaramente distinte e separate tra loro: un'ampia zona di afflusso, che supporta la valvola atrio-ventricolare (tricuspide), ed una zona di efflusso, più piccola, che supporta la valvola semilunare. Una terza componente trabecolata apicale (corpo) è da tenere morfologicamente sempre presente.

Il tratto di afflusso, formato dalla valvola tricuspide e dalla muscolatura trabecolata delle pareti anteriore ed inferiore, dirige il flusso di sangue in entrata anteriormente, inferiormente e verso sinistra. La zona di efflusso o infundibulo, che costituisce la porzione superiore del ventricolo destro, dirige il sangue verso l'alto e posteriormente. Per gran parte è delimitata dal setto interventricolare, che presenta una superficie liscia, ma strutturalmente complessa, in quanto costituita da tre componenti. La più ampia è la regione conale (o infundibolare), che separa la valvola polmonare dalla valvola aortica e dalla tricuspide. In realtà solo una parte del setto infundibolare è interventricolare, ed in alcune malformazioni congenite, come il ventricolo destro a doppia uscita, può mancare. La porzione più distale del setto conale, non è da considerarsi in senso stretto interventricolare, in quanto la valvola polmonare si inserisce su un cono muscolare e non ha inserzione settale. Una seconda componente del versante settale del tratto di efflusso è rappresentato dall'estensione anteriore della trabecola setto-marginale (o banda settale). Infine la terza componente è costituita da un'estensione, sottile e molto anteriore, del setto

trabecolare. Lateralmente, il setto continua nella parete libera del ventricolo destro, prendendo il nome, oltre l'inserzione del setto membranoso, di banda (estensione) parietale del setto infundibolare. Sul versante sinistro, il setto infundibolare si fonde con la porzione trabecolare del setto stesso, tra le due estensioni (anteriore e posteriore) della trabecola setto-marginale (banda settale), una prominente trabecola muscolare, a superficie liscia, conformata ad Y, che si estende verso l'apice per continuare nella banda moderatrice, altra trabecola muscolare, che decorre dal setto fino alla parete libera del ventricolo destro.

Il setto infundibolare, insieme alla banda parietale e alla banda setto-marginale e moderatrice, costituiscono un anello muscolare incompleto, che forma una linea di divisione naturale tra la porzione di afflusso, postero-inferiore, dal tratto di efflusso, antero-superiore, del ventricolo destro.

L'apparato valvolare atrio-ventricolare è supportato da una serie di muscoli papillari che, a differenza del loro corrispettivo nel ventricolo sinistro, si suddividono in tre gruppi: oltre ad un ampio muscolo papillare anteriore che si inserisce sulla parete libera del ventricolo destro e si fonde con la banda moderatrice, ci sono alcuni muscoli papillari, più piccoli, che si inseriscono sulla parete posteriore, e un ristretto gruppo di muscoli papillari ad inserzione settale (3).

FISIOLOGIA

Il ventricolo destro ha una conformazione peculiare, compreso tra una parete libera concava e adagiata sul ventricolo sinistro di forma grossolanamente conica, ed il setto interventricolare, convesso ed orientato obliquamente. L'eiezione ventricolare si realizza mediante una contrazione peristaltica del ventricolo destro che procede dalla porzione di afflusso verso la zona di efflusso. L'espulsione di sangue si compie attraverso la combinazione di tre meccanismi contemporanei ma separati: 1) accorciamento della parete libera per contrazione dei fasci muscolari, con spostamento caudale della valvola tricuspide, relativamente poco efficace ai fini dell'espulsione; 2) spostamento della parete libera verso il setto interventricolare (praticamente un movimento a soffiutto), di lieve entità ma estremamente efficace ai fini della espulsione del sangue, in quanto determina una notevole riduzione di

volume della cavità ventricolare; 3) trascinarsi della parete libera verso il setto interventricolare per contrazione del ventricolo sinistro: la riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro, in senso circolare, determina lo spostamento della parete libera del ventricolo destro. Questo movimento contribuisce sensibilmente all'eiezione ventricolare, infatti l'esclusione della parete libera del ventricolo destro nel cane (cauterizzazione) e nell'uomo (occlusione acuta della coronaria destra), in condizioni basali, è compatibile con la vita. Mentre la parete libera, orientata orizzontalmente, si contrae contro il ventricolo sinistro, il setto, quando normalmente posizionato, fa un movimento di torsione. Tuttavia, quando si instaura un sovraccarico di volume o un aumento dello stress parietale, il setto diviene ipocontrattile e sviluppa un movimento paradossale, che si ripercuote negativamente sul proprio contributo alla portata cardiaca.

In condizioni normali, si ritiene che il setto interventricolare contribuisca per il 50% all'eiezione del ventricolo destro, mentre la contrazione del ventricolo sinistro partecipa al 24-25% della portata cardiaca ventricolare destra. La partecipazione del setto alla performance biventricolare è stata evidenziata in numerosi studi che hanno dimostrato l'interdipendenza ventricolare, laddove la funzione di uno dei due ventricoli condiziona la camera controlaterale (4).

Il ventricolo destro è configurato come una camera di volume, ovvero con una struttura adatta ad espellere alti volumi di sangue con accorciamenti minimi del miocardio e con scarso sviluppo della pressione ventricolare; il ventricolo destro, infatti, promuove un movimento anterogrado del sangue in un circolo a bassa resistenza quale il circolo polmonare. Per questo motivo il ventricolo destro è storicamente considerato particolarmente suscettibile al sovraccarico di pressione, tuttavia anche il sovraccarico di volume, nel lungo periodo, può avere effetti deleteri sulla funzione ventricolare destra, come vedremo più avanti.

VALUTAZIONE STRUMENTALE DEL VENTRICOLO DESTRO

L'ecocardiografia, tecnica di imaging di scelta per la valutazione del ventricolo sinistro, non consente la medesima accuratezza e ricchezza di informazioni per lo studio del ventricolo destro. Anzitutto, la posizione anteriore e retrosternale della cavità ventricolare destra ne limitano la visualizzazione mediante ultrasuoni. Inoltre, la maggior parte delle misurazioni effettuate mediante ecocardiografia bidimensionale si basano su assunzioni geometriche, non applicabili al ventricolo destro. Il ventricolo sinistro ha una forma grossolanamente conica e uno spessore di parete 3-4 volte maggiore rispetto al ventricolo destro, riflettendo il differente ruolo fisiologico che i due ventricoli, in condizioni di normalità, rivestono nella circolazione. La stessa fitta trabecolatura del ventricolo destro ed il tratto di efflusso, proteso in avanti verso la valvola polmonare non chiaramente delimitata da un anello valvolare, sono difficilmente suscettibili di una valutazione comprensiva mediante ecocardiografia bidimensionale (1).

La *valutazione angiografica*, ha rappresentato il gold standard per la valutazione del ventricolo destro per un lungo periodo, pur essendo un esame invasivo, che comporta l'esposizione a radiazioni ionizzanti e l'impiego di mezzo di contrasto. L'introduzione delle più moderne tecniche di imaging, quali l'ecocardiografia tridimensionale, la tomografia multistrato (MSCT) e la risonanza magnetica (RM), ha attualmente limitato il ricorso al cateterismo cardiaco ai fini diagnostici, consentendo un'accurata valutazione di massa, volumi e funzione del ventricolo destro in maniera non invasiva e indipendente da assunzioni geometriche.

Segni *ecocardiografici* indiretti della funzione sistolica e diastolica del ventricolo destro possono esser derivati da indici convenzionali, quali la durata della sistole, ricavata mediante registrazione Doppler del flusso attraverso il tratto di efflusso e il flusso trans-tricuspidalico, oppure lo studio M-mode e Doppler a livello dell'anulus tricuspidalico. Altri indici quantitativi della funzione globale del ventricolo destro, quali il Tei index (myocardial performance index), o l'accelerazione isovolumica dell'anulus tricuspidalico, si sono dimostrati indipendenti dalle condizioni di carico e da assunzioni geometriche (5) e possono essere utili nella valutazione funzionale del ventricolo destro, per quanto ancora non

validati nei confronti di altri metodi quantitativi quali la risonanza magnetica cardiaca.

L'*ecocardiografia trans-esofagea*, consente una più accurata valutazione della cardiopatia rispetto all'*ecocardiografia trans-toracica*, tuttavia è un esame semi-invasivo, richiede abilità specifiche, e non si presta particolarmente alla valutazione del ventricolo destro, posizionato anteriormente rispetto alle altre camere cardiache.

L'*angiografia a radionuclidi* è una metodica consolidata in grado di fornire una valutazione affidabile della funzione del ventricolo destro, indipendente da assunzioni geometriche, tuttavia essa comporta l'impiego di radiazioni, anche se in misura minore rispetto all'esame emodinamico, l'iniezione di mezzo di contrasto, e richiede una certa stabilità del ritmo cardiaco. Inoltre le moderne tecniche di imaging oggi disponibili forniscono dati morfologici e, soprattutto, funzionali, di qualità superiore. Pertanto, l'*angiografia a radionuclidi* ha attualmente un impiego limitato.

I progressi nel campo della *risonanza magnetica cardiaca*, hanno fatto di questa tecnica il gold standard per la valutazione di massa, volumi e funzione del ventricolo destro, indipendentemente dalla sua posizione nel torace. Le sequenze spin-echo sono utilizzate per l'esplorazione delle caratteristiche anatomiche, mentre le sequenze gradient echo (sangue nero) consentono il rilievo dei dati funzionali. Attraverso lo studio delle velocità e dei flussi trans-valvolari è possibile un'accurata valutazione dei vizi valvolari, in particolare da rigurgito (frazione di rigurgito), e mediante *angiografia magnetica* viene ricostruita l'anatomia dei grossi vasi. Infine l'impiego del mezzo di contrasto (gadolinio) consente, in virtù dell'*enancement tardivo*, di evidenziare eventuali aree di fibrosi miocardica, di natura ischemica e non ischemica. Attualmente questa tecnica trova sempre più vasto impiego nello studio delle cardiopatie, ed è facile intuire come possa fornire un prezioso contributo allo studio della fisiopatologia e disfunzione del ventricolo destro. Tuttavia, permangono importanti limitazioni, quali la necessità di effettuare le scansioni in condizioni di apnea e di stabilità del ritmo cardiaco, l'esclusione di pazienti con dispositivi metallici impiantati, e costi ancora sostenuti, che ne limitano un impiego routinario.

La tomografia computerizzata multi-strato è stata proposta come alternativa alla risonanza magnetica cardiaca, in particolare nei soggetti portatori di dispositivi metallici impiantati; in questo caso è opportuno ricordare che è richiesto l'impiego di

radiazioni ionizzanti e una frequenza cardiaca contenuta per l'acquisizione delle immagini.

L'impiego combinato delle varie tecniche di imaging descritte, rende oggi possibile una valutazione estensiva ed accurata del ventricolo destro, utile soprattutto in tutte quelle situazioni in cui il ventricolo destro si trovi sottoposto a un sovraccarico emodinamico, consentendo lo studio dei meccanismi di adattamento, e nel follow-up clinico, laddove l'individuazione precoce di una disfunzione ventricolare consente un corretto timing di intervento.

PATOLOGIA DEL VENTRICOLO DESTRO

Il ventricolo sinistro riveste un ruolo centrale nel campo della cardiopatia ischemica e delle patologie acquisite dell'adulto. Allo stesso modo il ventricolo destro riveste un ruolo cruciale nell'ambito delle cardiopatie congenite, dove è costretto ad una versatilità funzionale unica. Esso può esser sottoposto ad un sovraccarico di pressione (tetralogia di Fallot), un sovraccarico di volume (ad esempio nel difetto interatriale), o la combinazione dei due. Dato l'ampio spettro di patologie in cui può esser coinvolto, non stupisce come la sua funzione possa cambiare sostanzialmente, potendo supportare la sola circolazione polmonare, piuttosto che la circolazione sistemica (ad esempio, nell'ipoplasia del ventricolo sinistro). La valutazione funzionale, già soggetta ai limiti di cui sopra, è resa ulteriormente complessa dalla distorsione morfologica, esito dei meccanismi di adattamento ed eventuali interventi chirurgici, per cui il ventricolo destro assume forme bizzarre, difficilmente riconducibili a modelli geometrici predefiniti.

Come ben noto, la risposta del muscolo cardiaco al sovraccarico di pressione piuttosto che al sovraccarico di volume, è rappresentata dall'ipertrofia, che si esprime con modalità sostanzialmente differenti nelle due situazioni. L'aumento dell'afterload determina, a livello della parete miocardica, un aumento delle forze tangenziali, ovvero dello stress. Il muscolo aumenta il numero di unità sarcomeriche per unità di superficie (replicazione in parallelo), ottenendo una redistribuzione della forza ed una "normalizzazione" dello stress di parete. Questo meccanismo di compenso, è caratterizzato da un aumento prevalente dello spessore di parete, mentre il diametro della cavità rimane, quantomeno nelle fasi iniziali, invariato (ipertrofia concentrica). Esso ha un prezzo, rappresentato dalla aumentata rigidità della camera ventricolare (disfunzione diastolica), e dalla sofferenza ischemica della parete, legata ad un mismatch domanda/apporto di O₂ (ischemia subendocardica).

Il sovraccarico di volume, invece, comporta un aumento prevalente del diametro della camera ventricolare, mentre lo spessore aumenta minimamente (ipertrofia eccentrica), esito di una replicazione *in serie* delle unità sarcomeriche (6).

Questo è il razionale della suddivisione della patologia del ventricolo destro in due grandi capitoli: il sovraccarico di pressione ed il sovraccarico di volume. Poiché

un'analisi dettagliata delle singole patologie esula dallo scopo dell'attuale trattazione, ci soffermeremo sugli aspetti peculiari dell'adattamento del ventricolo destro nelle condizioni di cui sopra, facendo riferimento ai casi più emblematici.

Le condizioni in cui il ventricolo destro è sottoposto ad un sovraccarico di pressione sono elencate nella tabella 1. Data la complessità e varietà delle patologie è necessaria una sistematizzazione che tenga conto: a) del rapporto spaziale tra i due ventricoli (ventricolo destro destroposto vs levoposto), b) del ruolo funzionale del ventricolo destro nella circolazione contingente (ventricolo destro sottopolmonare vs sistemico), c) del tipo di sovraccarico pressorio. Nel ventricolo destro, un aumento dell'afterload può instaurarsi in presenza di un aumento della resistenza all'efflusso ventricolare (stenosi polmonare, tetralogia di Fallot), analogamente al ventricolo sinistro, ma anche nei casi in cui il ventricolo destro sia esposto a pressioni sistemiche, in virtù del proprio ruolo funzionale (trasposizione dei grossi vasi, S/P Mustard o Senning) o di shunt a livello delle grandi arterie (finestra aorto-polmonare, dotto arterioso pervio).

Le patologie con ostruzione all'efflusso ventricolare (RVOT) costituiscono il paradigma del sovraccarico di pressione. La stenosi polmonare, in assenza di difetto interventricolare, rappresenta la situazione più semplice, in cui il ventricolo sviluppa pressioni progressivamente più elevate, proporzionalmente al grado di stenosi. La stenosi può presentarsi a livello valvolare (80%), sottovalvolare o sopravvalvolare (7,8) e può associarsi o meno a difetto interventricolare. L'associazione di stenosi infundibolare, difetto interventricolare, aorta a cavaliere e ipertrofia ventricolare destra configura la ben nota tetralogia di Fallot (TdF), descritta per la prima volta nel 1888 da Etienne-Louis Arthur Fallot (9). Nella TdF l'ostacolo all'efflusso ventricolare destro è a livello dell'infundibolo, ma è comune l'associazione con la stenosi valvolare polmonare, ipoplasia del tronco e/o dei rami polmonari (10). Il DIV, solitamente di tipo non restrittivo, permette la trasmissione delle pressioni sistemiche al ventricolo destro; eccezionalmente, tuttavia, il DIV può essere restrittivo, e in associazione all'ostruzione del tratto di efflusso, può condizionare lo sviluppo di pressioni sovra-sistemiche. Lo spettro morfologico della TdF è estremamente ampio, ma il marker morfologico della sindrome è definito dalla deviazione anteriore e sinistra del setto infundibolare e dall'ipertrofia delle trabecole

setto-parietali.

Il ventricolo destro è teleologicamente conformato per far fronte a modificazioni di precarico, in funzione delle variazioni della pressione intra-toracica o del ritorno venoso, si intuisce come il sovraccarico di volume sia ben tollerato, anche per lunghi periodi di tempo (11). Il paradigma del sovraccarico di volume è chiaramente il difetto interatriale, tuttavia, ai fini della nostra trattazione, sarà più utile soffermarsi su altre lesioni che ugualmente esitano in un sovraccarico di volume del ventricolo destro, quali l'insufficienza polmonare e l'insufficienza tricuspideale.

L'insufficienza polmonare congenita in forma pura è piuttosto rara (12). Più comune è l'insufficienza polmonare che si sviluppa come complicanza a lungo termine in pazienti sottoposti a correzione chirurgica di tetralogia di Fallot, o altre patologie che condizionano un ostacolo all'efflusso ventricolare destro quali la stenosi polmonare, l'atresia polmonare con DIV e l'atresia polmonare con setto integro. In entrambi i casi gli effetti a lungo termine sul ventricolo destro sono deleteri, con importante dilatazione e disfunzione ventricolare (13,14,15), movimento paradossale del setto interventricolare e disfunzione ventricolare sinistra (16), riduzione della capacità di esercizio, aritmie atriali e ventricolari (17), e morte improvvisa (18). L'insufficienza tricuspideale è di frequente riscontro nel contesto di un ventricolo destro severamente dilatato, in genere secondaria a dilatazione dell'anulus; la presenza di insufficienza tricuspideale severa costituisce un indice prognostico sfavorevole in pazienti con insufficienza polmonare, candidati a sostituzione valvolare.

Tabella 1. *Classificazione delle malformazioni determinanti sovraccarico di pressione del ventricolo destro nelle cardiopatie congenite.*

Sovraccarico di pressione puro	Esempio
<i>Ventricolo destrosottopolmonare</i>	
Assenza di DIV o shunt a livello della arterie principali	Atresia polmonare
Presenza di DIV	Tetralogia di Fallot
Presenza di shunt a livello della arterie principali	Finestra aorto-polmonare, Dotto arterioso pervio
<i>Ventricolo destro sistemico</i>	
Ventricolo unico	S/P Fontan,
Doppia camera	TGA#, S/P intervento di inversione atriale
<i>Ventricolo destro né sistemico né polmonare</i>	Stenosi polmonare con IVS
Sovraccarico combinato di pressione e volume	HLHS,* S/P stage I

TGA: Trasposizione di grossi vasi

* HLHS: Sindrome del ventricolo destro ipoplasico

L'INSUFFICIENZA POLMONARE

L'insufficienza polmonare rappresenta una complicanza nota del trattamento chirurgico o percutaneo di alcune patologie congenite caratterizzate da ostruzione all'efflusso ventricolare destro (RVOTO), quali la tetralogia di Fallot, la stenosi polmonare, l'atresia polmonare con setto interventricolare intatto, l'atresia polmonare con difetto interventricolare.

La stenosi valvolare polmonare lieve è ben tollerata, mentre necessita di trattamento nelle forme moderato-severe. L'approccio chirurgico, ampiamente impiegato negli anni '60 e '70, attualmente è riservato solo alle forme sopravalvolari o sub-valvolari. Il trattamento di scelta per la stenosi valvolare polmonare -circa l'80% delle stenosi polmonari (7,8)- è rappresentato dalla valvuloplastica percutanea. L'insufficienza polmonare, di qualunque grado, è di comune riscontro (sino al 70%) in seguito a trattamento chirurgico e percutaneo, per quanto l'approccio transcateretere limiti in parte questa complicanza (19). Nel "Second Natural History of Congenital Heart Defects", l'87% dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico presentavano, nel follow-up, insufficienza polmonare individuata ecocardiograficamente, nel 28% dei casi di grado almeno moderato (20).

Per quanto l'insufficienza polmonare possa svilupparsi in seguito al trattamento di numerose cardiopatie congenite, per ragioni epidemiologiche, la maggior parte dei dati a nostra disposizione derivano da studi condotti su popolazioni costituite, prevalentemente o esclusivamente, da pazienti con TdF.

La TdF rappresenta la più comune cardiopatia congenita cianogena, con una prevalenza stimata tra 0.26-0.8 ‰. Nei pazienti non operati la mortalità è del 25% entro il primo anno, del 40% entro i 3 anni di vita, 70% prima dei 10 anni e 95% prima dei 40 anni (21). L'introduzione degli interventi palliativi (Tabella 2) ha migliorato decisamente la prognosi a breve e medio termine, ma la sopravvivenza a lungo termine rimane limitata in relazione alle complicanze, quali la stenosi dei rami polmonari e l'ipertensione polmonare, e alla creazione di uno shunt sinistro-destro. Con la correzione chirurgica completa, realizzata per la prima volta nel 1954 (22), la prognosi è drammaticamente migliorata, con tassi di sopravvivenza a 32 e 36 anni,

rispettivamente dell'86% e 85% (23,24). L'intervento correttivo prevede la chiusura del DIV e il trattamento dell'ostruzione del tratto di efflusso. Nella tabella 3 sono elencate le principali tecniche di correzione chirurgica. L'aspettativa di vita di questi pazienti, tuttavia, è ancora inferiore a quella della popolazione generale (23).

Tabella 2 Trattamento dell'ostruzione all'efflusso destro: Interventi palliativi

- Blalock-Taussig (classico) : shunt termino-laterale succlavio-polmonare
- Blalock-Taussig (modificato): shunt con interposizione di condotto protesico
- Watertson: shunt latero-laterale tra aorta ascendente e polmonare destra o tronco principale
- Potts: shunt latero-laterale aorta discendente-polmonare sinistra

Tabella 3 Trattamento dell'ostruzione all'efflusso destro: interventi correttivi

- Valvulotomia
- Resezione del muscolo infundibolare ipertrofico
- Patch di allargamento del tratto di efflusso
- Patch di allargamento transannulare (convolgente sia l'anello che l'infundibolo)
- Sostituzione valvolare (homograft o bioprotesi)
- Condotto protesico extracardiaco (tra ventricolo e arteria polmonare)
- Angioplastica dei rami polmonari periferici

La mortalità e morbilità tardive in pazienti affetti da TdF sottoposta a correzione chirurgica (rTdF) sono correlate alla disfunzione del ventricolo destro od aritmie ventricolari e sopraventricolari (25,18), secondari allo sviluppo di complicanze tardive quali l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT), l'insufficienza polmonare (associata o meno a dilatazione aneurismatica di RVOT) o il difetto interventricolare residuo (26,27).

L'insufficienza polmonare è estremamente comune nella popolazione adulta di pazienti con rTdF. Per quanto spesso ben tollerata, essa può portare a marcata

dilatazione e disfunzione del ventricolo destro (19).

L'insufficienza polmonare severa differisce da un'insufficienza aortica severa per due ragioni. Anzitutto, il flusso anterogrado polmonare può essere mantenuto dal ventricolo sinistro attraverso il ritorno venoso e la contrazione atriale, come dimostra la circolazione di Fontan. Inoltre il circolo vascolare polmonare, rispetto a quello sistemico, è a bassa resistenza, per cui il sangue fluisce nelle vene polmonari senza impedimento, ed il sangue che supera i capillari alveolari in sistole difficilmente refluirà in diastole. A questo proposito è stata descritta un'azione simil-valvolare del microcircolo polmonare nel contesto di un'insufficienza polmonare severa. Questo spiega perché l'insufficienza polmonare severa è in genere associata ad una frazione rigurgitante del 40% ed è in genere ben tollerata per lunghi periodi di tempo. Allo stesso tempo, spiega anche perché l'insufficienza polmonare risente negativamente di un aumento delle resistenze polmonari a qualsiasi livello, dai rami polmonari (stenosi polmonare) all'atrio sinistro (disfunzione ventricolare sinistra).

In passato, l'insufficienza polmonare è stata per lungo tempo considerata una lesione benigna. Questa assunzione deriva da alcuni studi, caratterizzati da un follow-up post-operatorio relativamente breve, che basavano le loro conclusioni su criteri prevalentemente clinici, assumendo che l'assenza di sintomi rifletta una normale performance cardiaca. In realtà i segni e i sintomi clinici di disfunzione ventricolare destra sono tardivi, e si instaurano quando il danno miocardico è avanzato e ormai irreversibile (28).

Studi successivi, sperimentali e clinici, hanno ampiamente dimostrato come l'insufficienza polmonare di grado moderato-severo determini, nel lungo periodo, dilatazione e riduzione della contrattilità del ventricolo destro (29), con inadeguata risposta allo sforzo (30,28,31). L'insufficienza polmonare cronica determina un sovraccarico di volume a carico del ventricolo destro, con aumento del volume telediastolico, seguito, nel tempo, da un aumento del volume telesistolico, e progressivo deterioramento della funzione miocardica. In un recente lavoro (29), Frigiola A. e coll. hanno dimostrato una correlazione significativa fra la disfunzione ventricolare destra e il grado di insufficienza polmonare in pazienti rTDF, mediante applicazione della metodica tissue Doppler ed utilizzando *l'isovolumic myocardial acceleration* (IVA), un indice di funzione sistolica teoricamente indipendente dalle

condizioni di carico (5). La risposta adattativa del ventricolo destro al sovraccarico di volume dipende dal grado e dalla durata dell'insufficienza polmonare e dalle proprietà del ventricolo destro. È interessante notare come l'insufficienza polmonare che si instaura nell'immediato post-operatorio è ben tollerata nell'infanzia, ma non in età adulta, quando il ventricolo, marcatamente ipertrofico e non compliante, non è più in grado di far fronte ad un sovraccarico di volume instauratosi acutamente.

Il sovraccarico cronico di volume ugualmente produce una disfunzione diastolica del ventricolo destro, caratterizzata da un alterato rilasciamento e un ridotto afflusso di sangue durante la fase di diastasi, per cui il riempimento ventricolare diventa fortemente dipendente dalla contrazione atriale. Quando la disfunzione diastolica è avanzata, si instaura una fisiologia di tipo restrittivo, caratterizzata da un flusso anterogrado diastolico in arteria polmonare, in concomitanza con la contrazione atriale. Durante questa fase il ventricolo destro agisce come un condotto inerte tra l'atrio destro e l'arteria polmonare, ed il flusso anterogrado polmonare è promosso dalla trasmissione della forza di contrazione atriale da parte di una camera ventricolare rigida, incapace di dilatarsi (27). Le implicazioni cliniche di un pattern diastolico restrittivo sono oggetto di dibattito. Helbing ha riportato una riduzione della capacità di esercizio in pazienti affetti da TdF e pattern diastolico restrittivo rispetto a un gruppo di controllo (32). Gatzoulis et al. hanno invece dimostrato un miglioramento della tolleranza allo sforzo associato ad una fisiologia di tipo restrittivo (33), individuando in questo meccanismo una protezione verso la progressione dell'insufficienza polmonare e della dilatazione del ventricolo destro.

L'associazione, peraltro frequente, dell'insufficienza polmonare con ulteriori lesioni o difetti residui, quali la stenosi polmonare o il patch nel RVOT, potenzia in maniera significativa gli effetti indesiderabili del rigurgito valvolare sulla funzione del ventricolo destro (28). La stenosi polmonare può coesistere per caratteristiche intrinseche alla patologia, nella TdF, infatti, l'albero vascolare polmonare è spesso ipoplasico, con riduzioni segmentarie del calibro del vaso a livello dei rami centrali o in periferia. Gli interventi palliativi spesso esitano in kinking o stenosi delle arterie polmonari, sottolineando l'importanza di una correzione precoce, che favorisca lo sviluppo dell'albero polmonare ed eviti gli esiti degli shunt palliativi; infine un

aumento delle resistenze può svilupparsi in seguito ad ostruzione del condotto ventricolo destro-arteria polmonare, per proliferazione intimale o calcificazione. Le conseguenze deleterie dell'associazione del sovraccarico di pressione e di volume sul ventricolo destro sono state ampiamente documentate (34,35).

Un altro fattore che riveste un ruolo determinante sulla funzione del ventricolo destro in rTdF è legato alla ricostruzione dell'RVOT. L'attuale approccio chirurgico predilige una correzione precoce in età infantile, che ripristina un normale flusso polmonare consentendo la maturazione dell'albero polmonare, limita il ricorso ad interventi palliativi ed il rischio di morte improvvisa (36). L'intervento in età infantile, tuttavia, spesso richiede la resezione delle bande muscolari e l'allargamento dell'infundibolo mediante patch trans-anulare o limitato al tratto di efflusso, costituendo il substrato per l'insufficienza polmonare (37). Il patch, inoltre, altera la struttura del ventricolo destro, riducendo l'efficacia della contrazione e del movimento di propulsione del sangue in sistole, fortemente dipendente dalle proprietà geometriche della camera ventricolare (38). In presenza di insufficienza polmonare severa, il patch, non contrattile, presenta un comportamento paradossale che favorisce la dilatazione aneurismatica dell'infundibolo e si ripercuote negativamente sulla funzione sistolica. Durante la sistole, il patch si espande riducendo la gittata sistolica, mentre in diastole restituisce il volume di sangue trattenuto determinando un sovraccarico di volume, che si somma all'insufficienza polmonare (28, 39, 13). La presenza di stenosi residua accentua questo circolo vizioso, che predispone alla dilatazione aneurismatica del tratto di efflusso e alla disfunzione ventricolare destra (13). In un elegante lavoro, Davlourous e coll. hanno dimostrato l'insufficienza polmonare, e la presenza di aree acinetiche e/o aneurismatiche a livello dell'infundibolo, essere i principali determinanti della dilatazione e disfunzione del ventricolo destro. La dilatazione della camera ventricolare, definita dall'aumento dei volumi telediastolico e, in seguito, telesistolico, valutati mediante MRI, e la disfunzione ventricolare destra, evidenziata dalla riduzione della frazione di eiezione del ventricolo destro (RVEF) (corretta utilizzando il flusso polmonare netto), hanno ripercussioni negative sulla funzione ventricolare sinistra. Lo stesso dato è stato confermato in un altro lavoro, con l'impiego della metodica ecocardiografica tissue Doppler per la valutazione della

funzione ventricolare. Gli autori adducono l'alterato pattern di movimento sistolico del setto interventricolare, la presenza del patch sul DIV e conseguente acinesia, la fibrosi, come possibili meccanismi responsabili della disfunzione ventricolare sinistra in pazienti con marcata dilatazione e disfunzione del ventricolo destro (29).

Infine in due studi è riportata una correlazione tra la dilatazione aneurismatica dell'RVOT e la comparsa di aritmie ventricolari sostenute (40,41), che sarà discussa in una sezione dedicata.

L'evidenza di queste conseguenze ha determinato un'ulteriore evoluzione della tecnica chirurgica, che attualmente predilige un approccio combinato trans-atriale/trans-polmonare, rispetto all'approccio trans-ventricolare, più demolitivo e pro-aritmico, un impiego più restrittivo di patch, limitato ai casi in cui indispensabile (21, 42), ed il risparmio della competenza valvolare, quando possibile.

In aggiunta all'insufficienza polmonare, anche l'insufficienza tricuspideale, che in un recente lavoro è stata riportata nel 32% dei rTdF, può contribuire al sovraccarico di volume e alla dilatazione del ventricolo e dell'atrio destro. In genere secondaria alla dilatazione ventricolare destra e quindi dell'anulus valvolare, in casi eccezionali deriva da una lesione accidentale della valvola durante chiusura di DIV, in corso di intervento correttivo.

La dilatazione ventricolare destra, oltre agli effetti emodinamici descritti, attraverso lo stiramento delle fibre miocardiche, determina un rallentamento della conduzione e costituisce il substrato per circuiti di rientro ed aritmie ventricolari sostenute (25,14).

VALUTAZIONE CLINICA

Le principali manifestazioni cliniche dell'insufficienza polmonare sono la ridotta tolleranza allo sforzo, lo scompenso cardiaco congestizio, le aritmie atriali e ventricolari e la morte cardiaca improvvisa. Mentre i segni e i sintomi di uno scompenso cardiaco conclamato compaiono tardivamente, quando la disfunzione ventricolare destra è avanzata ed irreversibile, la riduzione della capacità di esercizio e le aritmie sono sintomi più precoci. La morte improvvisa può rappresentare anche il primo segno di insufficienza polmonare severa.

La valutazione della capacità funzionale basata su criteri clinici, ovvero sulla percezione soggettiva o dei familiari della performance fisica, tende a sovrastimare l'effettiva capacità funzionale del paziente. Il test da sforzo fornisce invece informazioni oggettive e riproducibili, spesso evidenziando in pazienti asintomatici una ridotta tolleranza allo sforzo, correlata a patologia cardiaca residua. La capacità funzionale in pazienti sottoposti a correzione completa di tetralogia di fallot (rTdF) è stata oggetto di numerosi studi, ed è oramai assodato che i pazienti rTdF presentano una lieve o moderata riduzione della tolleranza allo sforzo rispetto ai controlli sani, per quanto le ragioni che spiegano questo dato non siano del tutto chiare. Sicuramente contribuisce lo sviluppo di alterazioni morfo-funzionali dell'assetto cardiovascolare, correlate alla comparsa di complicanze nel follow-up post-intervento, quali l'insufficienza polmonare, l'ostruzione polmonare, la disfunzione ventricolare destra (27). La capacità funzionale è meglio valutata mediante test cardiopolmonare massimale. I dati dovrebbero essere espressi come percentuale dei valori standard teorici, o di un gruppo di controllo simultaneamente esaminato, e/o in termini di massimo consumo di ossigeno (VO₂) espresso in ml/min/Kg di massa corporea. I valori submassimali acquistano maggiore rilevanza per l'attività quotidiana e dovrebbero essere espressi come consumo massimo di ossigeno alla soglia anaerobica (VAT). La standardizzazione dei dati è importante per la riproducibilità e comparazione dei dati nel follow-up.

La performance fisica risulta significativamente compromessa in pazienti sottoposti ad interventi palliativi, mentre si osserva un notevole miglioramento in

seguito ad intervento correttivo completo. Nel follow-up post intervento, la valutazione è resa complessa dall'eterogeneità della popolazione dei rTdF. L'insufficienza polmonare residua o l'ostruzione residua dell'RVOT non condizionano un'importante compromissione della tolleranza allo sforzo se di grado lieve. Al contrario l'insufficienza polmonare di grado maggiore ha effetti deleteri, in particolare se associata a ostruzione del tratto di efflusso o dei rami polmonari. In questi pazienti il deterioramento della funzione ventricolare si riflette in una limitazione della performance fisica, oggettivabile mediante test ergometrico. Vari studi hanno dimostrato una correlazione tra il grado di insufficienza polmonare, la disfunzione ventricolare destra e la riduzione della capacità di esercizio (30,43). La risposta cronotropa, indicativa della capacità di adattamento del sistema cardiovascolare allo sforzo, è risultata ugualmente compromessa, sia durante sforzo massimale che submassimale, nella maggior parte degli studi in pazienti rTdF, a fronte di una normale frequenza cardiaca a riposo. I meccanismi responsabili di un'alterata risposta cronotropa durante sforzo non sono ancora ben definiti, ma verosimilmente la causa è multifattoriale, ed i meccanismi implicati possono essere diversi, da una disfunzione sinusale, alla disregolazione autonoma, l'aumento compensatorio del tempo di riempimento diastolico, inadeguatezza del precarico del ventricolo destro durante sforzo, disturbi di conduzione (blocco di branca destra).

Il test da sforzo può essere utile anche per la valutazione dei disturbi del ritmo, in particolare le aritmie sia ventricolari che sopraventricolari, che rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità in pazienti rTdF.

LE ARITMIE

LA MORTE IMPROVVISA

La correzione chirurgica completa, eseguita per la prima volta da Lillehei nel 1954 e divenuta pratica comune in tutti i centri di riferimento nei primi anni '60, ha radicalmente modificato la storia naturale della TdF. Mentre in epoca pre-intervento solo $\frac{1}{4}$ dei pazienti sopravviveva oltre la prima decade di vita, in seguito vengono riportate percentuali di sopravvivenza dell'86% e 85% ad un follow-up rispettivamente di 32 (23) e 36 anni (24). La sopravvivenza a lungo termine, tuttavia, per quanto eccellente, è ancora inferiore rispetto alla popolazione generale.

Murphy e coll., in una cohorte di pazienti operati fra il 1955 e il 1960, quindi in epoca precoce, hanno riportato una sopravvivenza a 32 anni dell'86%, con una percentuale attesa in un gruppo di controllo sano del 96%. La causa di decesso più frequente è rappresentata dalla morte improvvisa, con un'incidenza globale del 6%, seguita dallo scompenso cardiaco e dalla morte accidentale (23).

La segnalazione di morte improvvisa è pressoché ubiquitaria nei report post-correzione TdF, con un'incidenza variabile, da 1.2% (44) a 6%(23), in relazione alla numerosità del campione, all'epoca dell'intervento, alla durata del follow-up. L'incidenza e i fattori di rischio per morte improvvisa sono stati oggetto di numerosi studi , tuttavia i risultati sono difficilmente comparabili, a causa della disomogeneità nel disegno del lavoro, nella definizione e lunghezza del follow up, età dei pazienti all'epoca dell'intervento correttivo e tecnica chirurgica. Ad ogni modo una metanalisi di 39 studi coinvolgente 4.583 pazienti, riporta un'incidenza di 1.8% ad un follow-up di 8.3 anni dopo intervento correttivo completo. Se l'ottimizzazione delle tecniche chirurgiche, con la possibilità di correzione precoce (45,36) e il miglioramento delle tecniche di protezione miocardica, hanno probabilmente contribuito alla riduzione del rischio di morte improvvisa osservato nei report più recenti, alcune evidenze suggeriscono che l'incidenza aumenti nel corso del follow-up. In un accurato lavoro, condotto da Nollert e coll. su una popolazione di 490 pazienti, operati per TdF o stenosi polmonare tra il 1958 ed il 1977, nonostante una

sopravvivenza a 36 anni dell'85%, gli autori segnalano un drastico aumento della mortalità annua oltre i 25 anni di follow-up, passando da 0,24% a 0,94% per anno, essendo la morte improvvisa la più comune causa di morte (24).

In uno studio retrospettivo condotto su una popolazione pediatrica, costituita da 3.589 pazienti di età compresa tra 1 e 19 anni ed affetti da cardiopatia congenita corretta chirurgicamente, l'incidenza di morte improvvisa era di 1.2% ad un follow-up di 10 anni, con un'incidenza cumulativa di 2.2% a 20 anni. Tuttavia l'incremento dell'incidenza di morte improvvisa a 4% e 6%, rispettivamente a 25 e 30 anni di follow-up, evidenzia in qualche modo un aumento progressivo del rischio di morte improvvisa tempo-dipendente, prospettando una problematica di dimensioni crescenti, in relazione al miglioramento della sopravvivenza a lungo termine, soprattutto nella popolazione adulta dei pazienti affetti da TdF (46).

In questa popolazione, la morte improvvisa, pur essendo un fenomeno percentualmente limitato e meno frequente rispetto ad altre cardiopatie congenite, quali la trasposizione dei grossi vasi ed il ventricolo destro a doppia uscita, rappresenta un evento devastante, in relazione alla giovane età dei pazienti ed all'ottimo outcome emodinamico, che consente una qualità di vita soddisfacente. Attualmente la maggior parte delle complicanze emodinamiche, possono essere agevolmente trattate mediante correzione chirurgica o percutanea, con ottimi risultati a medio termine. Nel lavoro di Murphy (23), circa il 94% dei pazienti presentavano un'ottima classe funzionale ad un follow-up minimo di 29 anni (77% in NYHA I, 17% in NYHA II), per quanto la valutazione della capacità funzionale fosse basata sui soli criteri clinici.

Inizialmente, si pensava che la causa di morte improvvisa nella maggior parte di questi pazienti fosse dovuta alla comparsa di blocco atrio-ventricolare completo, date le peculiarità della correzione chirurgica, ovvero la stretta relazione tra i difetti anatomici, in particolare il DIV, e il sistema di conduzione (47). In realtà, benché il blocco atrio-ventricolare certamente possa costituire la causa del decesso in alcuni pazienti, esso non è implicato nella maggior parte dei casi di morte improvvisa (48). Alcuni studi, già negli anni '80, stabilivano una correlazione tra l'insorgenza di aritmie e la morte improvvisa (49,50). Nel già citato lavoro di Silka, la TdF risultava la malformazione più frequente nei pazienti morti improvvisamente, e la causa della

morte era di natura aritmica in 30 su 41 pazienti (46).

La problematica aritmica in pazienti affetti da TdF od alcune patologie correlate, come la stenosi polmonare o il ventricolo destro a doppia uscita, rappresenta un modello peculiare ed estremamente complesso, in virtù delle interazioni delle aritmie con molteplici aspetti della patologia, quali le alterazioni strutturali sottostanti, l'età del paziente, il tipo e gli esiti della correzione chirurgica, in relazione anche all'età in cui essa è stata effettuata. Peraltro esso può essere considerato un modello utile anche per la gestione di pazienti con malformazioni cardiache congenite differenti, che sviluppino aritmie ventricolari in relazione ad esiti chirurgici (ventricolotomia) o disfunzione emodinamica, od entrambe.

Numerose problematiche rimangono tuttora controverse, in particolare l'identificazione dei vari fattori di rischio per aritmie ventricolari e morte improvvisa, l'effettiva relazione tra aritmie ventricolari e morte improvvisa, il ruolo dello studio elettrofisiologico ed altre procedure nella stratificazione del rischio, e, soprattutto, la corretta gestione del paziente rTdF con aritmie ventricolari. Se si considera che solo recentemente, grazie al contributo di trial multicentrici su larga scala, è stato possibile definire il ruolo della terapia antiaritmica e dell'impiego dei defibrillatori impiantabili nella prevenzione della morte improvvisa in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, è facile comprendere come sia estremamente più difficoltoso affrontare la problematica in una popolazione numericamente limitata ed eterogenea come quella dei pazienti rTdF.

ANATOMIA E TECNICA CHIRURGICA

Una adeguata conoscenza dell'anatomia sottostante e delle tecniche di correzione chirurgica deve costituire la base per un corretto approccio alla problematica aritmica, di qualsivoglia natura.

Questo rappresenta un aspetto di fondamentale importanza ed una delle peculiarità dell'elettrofisiologia nel campo delle cardiopatie congenite, in virtù della complessa relazione che intercorre tra aritmia, substrato anatomico, atto chirurgico ed assetto emodinamico. La consapevolezza dell'evoluzione che la tecnica chirurgica ha subito nel corso degli anni, ad esempio, spiega l'importanza dell'età del paziente,

dell'età al momento dell'intervento e della tecnica chirurgica nel condizionare il rischio aritmico.

La TdF è stata la prima cardiopatia congenita complessa ad essere sottoposta ad intervento correttivo completo. I fondamenti dell'intervento sono la chiusura del DIV mediante patch, l'esclusione dell'aorta dalla circolazione polmonare, la riduzione della ostruzione infundibolare mediante resezione o by-pass. Questi principi basilari sono rimasti immutati, sin dal primo intervento effettuato nel 1954. Tuttavia alcuni aspetti anatomici e chirurgici sono andati incontro ad importanti modifiche nel corso degli anni, condizionando sia l'outcome a lungo termine che le sequele elettrofisiologiche.

Nelle prime decadi, a causa di una mortalità perioperatoria elevata in età infantile, l'intervento veniva effettuato non prima dei 5-6 anni, talora nella seconda o anche terza decade di vita, consentendo lo sviluppo di un'importante ipertrofia e la progressione dell'ostruzione infundibolare, secondari al sovraccarico di pressione cronico. Inoltre l'intervento tardivo esponeva il paziente a cianosi progressiva per diversi anni, rendendo spesso necessario un intervento palliativo in attesa della correzione definitiva. Il ricorso agli shunt palliativi, tuttavia, comporta un'ulteriore sovraccarico di volume del ventricolo e spesso causa una distorsione dell'anatomia dei vasi polmonari, con stenosi e kinking. A partire dagli anni '70, grazie ai progressi delle tecniche chirurgiche e di protezione miocardica, e dell'assistenza post-operatoria, molti centri hanno preferito eseguire la correzione in età infantile, possibilmente in un unico intervento (36). La correzione precoce tuttavia necessitava frequentemente di un'ampia resezione muscolare dell'infundibulo e dell'impiego di patch, limitati al tratto di efflusso oppure estesi oltre l'anello valvolare polmonare (trans-anulare), esitando spesso in un'insufficienza polmonare di vario grado. L'evidenza degli effetti deleteri dell'insufficienza polmonare, di cui si è discusso nel precedente capitolo, ha portato all'attuale approccio, che predilige la correzione in età precoce, cercando tuttavia di consentire per quanto possibile, una maturazione dell'albero polmonare e limitando il ricorso all'impiego di patch od a generose resezioni infundibolari.

La chiusura del DIV può esser realizzata mediante un approccio trans-ventricolare, che richiede una ventricolotomia a livello dell'infundibolo, oppure un

approccio combinato trans-atriale/trans-polmonare. Nelle cohorti operate in epoca precoce, a causa della correzione tardiva, l'ipertrofia marcata comportava la necessità di ampie resezioni infundibolari, richiedendo solitamente il ricorso ad una ventricolotomia longitudinale ed allargamento con patch.

La presenza di anomalie associate, come un'origine e decorso anomalo della coronaria sinistra (3-5%), può precludere l'incisione del tratto di efflusso, per cui l'ostruzione viene trattata mediante il posizionamento di un condotto ventricolo destro-arteria polmonare. Il difetto interatriale, spesso presente, può esser chiuso con sutura diretta o mediante patch.

I dettagli chirurgici relativi alla sede ed estensione delle incisioni, che possono variare in relazione al chirurgo, all'epoca dell'intervento ed alle varianti anatomiche, sono particolarmente preziosi per l'elettrofisiologo. Le incisioni atriali sono in genere a livello dell'auricola destra o della parete inferiore, sedi frequenti di cannulazione, e sono un po' più lunghe nei pazienti in cui si sceglie un approccio trans-atriale oppure sia necessaria la chiusura di un DIA. Peraltro nei pazienti con cannulazione bicavale le incisioni nell'atrio possono essere del tutto assenti.

Quando l'anello polmonare, ipoplasico o stenotico, necessita di un allargamento mediante patch, la ventricolotomia si estende longitudinalmente dall'infundibulo al tronco dell'arteria polmonare, creando una linea di blocco di conduzione. Quando non è necessario alcun patch, la ventricolotomia può limitarsi ad un'incisione trasversale, oppure longitudinale, ma di dimensioni contenute. All'altro estremo, l'approccio trans-atriale/trans-polmonare può, in alcuni casi, evitare la necessità di tagli sull'infundibulo ventricolare.

Nel corso del follow-up post-operatorio è comune lo sviluppo di complicanze, quali un blocco di branca destra, presente in oltre il 90% dei pazienti, dovuto sia all'eventuale resezione infundibulare, sia alla chiusura del difetto interventricolare. Nel 6% dei pazienti può associarsi un emblocco anteriore sinistro e in una percentuale inferiore al 3% si sviluppa un blocco atrio-ventricolare completo. La quasi totalità dei pazienti sottoposti a correzione chirurgica di tetralogia di Fallot presenta difetti emodinamici residui, in genere ben tollerati per lunghi periodi. Un'ostruzione all'efflusso di grado lieve-moderato può residuare nel 38% dei casi, spesso correlata a stenosi distale dei rami polmonari, ed è di comune riscontro

un'insufficienza polmonare di vario grado. Nei casi in cui venga posizionato un condotto ventricolo destro-arteria polmonare, l'eventuale ostruzione dello stesso può richiedere un reintervento. Infine può persistere un minimo shunt interventricolare, da difetti muscolari aggiuntivi o distacco parziale del patch (51). Le conseguenze emodinamiche e/o elettrofisiologiche di tali complicanze possono rendere necessario un nuovo intervento nel corso del follow-up, qualora si osservi un peggioramento delle condizioni cliniche, oppure segni obiettivi di disfunzione ventricolare destra, spesso associati ad aritmie ventricolari o sopraventricolari. Le indicazioni più comuni sono rappresentate dalle complicanze del tratto di efflusso, quali l'insufficienza polmonare, soprattutto se associata a dilatazione aneurismatica del tratto di efflusso, l'ostruzione del condotto o stenosi distale dei rami polmonari, DIV residuo (52).

LE ARITMIE VENTRICOLARI

Prevalenza e fattori di rischio

Già i primi lavori su pazienti sottoposti a correzione di tetralogia di Fallot avevano individuato un'elevata prevalenza di aritmia extrasistolica ventricolare, sia in forma isolata che complessa, e spesso asintomatica. Nel lavoro di Chandar e coll. (53), la prevalenza di aritmie ventricolari, documentate mediante ECG-Holter, in un campione di 359 rTdF è del 48% ad un follow-up medio di circa 7 anni, con il riscontro di tachicardia ventricolare sostenuta nel 9% dei pazienti. Reputando questo reperto quale marker di instabilità elettrica, vari autori hanno tentato di individuare le caratteristiche anagrafiche ed emodinamiche dei pazienti a rischio; i fattori che hanno mostrato una maggiore correlazione sono: l'età al momento dell'intervento correttivo, la durata del follow-up, la presenza di ostruzione residua al tratto di efflusso e di insufficienza polmonare di grado significativo. Lo studio di Chandar stabiliva una correlazione significativa tra l'aritmia extrasistolica e la correzione tardiva del difetto, la lunghezza del follow-up, e pressioni sistoliche del ventricolo destro superiori a 60 mmHg. Tuttavia la bassa prevalenza di morte improvvisa non consentiva di individuare degli indicatori prognostici statisticamente significativi

(53). Nel lavoro di Deanfield e coll. (49), invece, condotto su una popolazione di 145 pazienti di cui 60 non sottoposti ad intervento correttivo (età media 12 anni) e 85 sottoposti a correzione chirurgica completa ad un'età media di 13 anni, l'incidenza di aritmie ventricolari risultava fortemente condizionata dal timing dell'intervento, ovvero l'età tardiva, piuttosto che dall'epoca dell'intervento, dalla lunghezza del follow-up o dalle condizioni emodinamiche. Gli autori pongono in relazione i loro risultati con il riscontro, emerso in corso di studi autoptici, di un grado marcato di fibrosi miocardica in pazienti adulti non sottoposti a correzione di tetralogia di Fallot, non presente in pazienti di più giovane età. L'aumento della fibrosi miocardica può rappresentare il substrato istopatologico per la formazione di multipli circuiti di rientro, che spiegherebbero la maggiore propensione allo sviluppo di aritmie ventricolari osservata sia nei pazienti adulti non corretti, rispetto ai pazienti sottoposti a correzione chirurgica in età tardiva. Numerosi studi, tuttavia, hanno sottolineato l'importanza delle condizioni emodinamiche come fattore predisponente l'instabilità elettrica del ventricolo destro. Garson e coll. (50), in una casistica di 488 pazienti sottoposti a correzione chirurgica completa di tetralogia di Fallot, ha dimostrato, ad un follow-up a medio termine, una significativa correlazione tra la morte improvvisa ed la comparsa di aritmie ventricolari, nel contesto di una condizione emodinamicamente compromessa, caratterizzata da aumento delle pressioni ventricolari destre (Pressione Sistolica >60mmHg). Anche in questo lavoro viene confermata l'importanza del timing dell'intervento e della lunghezza del follow-up nel condizionare l'outcome, tuttavia il disegno dello studio non consente di valutare il ruolo, suggerito da altri autori, di altre alterazioni emodinamiche, quali l'insufficienza polmonare e la dilatazione ventricolare, in grado di determinare una disfunzione del ventricolo destro. In uno studio prospettico (54), condotto su 59 pazienti sottoposti a correzione completa per TdF in età inferiore agli 11 anni, Zahka e coll. hanno dimostrato che l'insufficienza polmonare di vario grado correla con le dimensioni del ventricolo destro e con la frequenza e la complessità delle aritmie ventricolari. La mancanza di eventi fatali nel corso del follow-up, non ha consentito di stabilire il peso prognostico di tali reperti, tuttavia numerosi studi hanno in seguito confermato i risultati di Zahka ed enfatizzato il ruolo dell'insufficienza polmonare.

L'insufficienza polmonare, è una complicanza in genere ben tollerata per

lunghi periodi, tuttavia, in virtù del sovraccarico di volume cronico, come abbiamo visto nel precedente capitolo, determina una progressiva dilatazione del ventricolo destro. È stato proposto che la deformazione strutturale della camera ventricolare destra, insieme allo “stretch” a livello della parete miocardica ed ai fenomeni di fibrosi, possa creare, insieme agli esiti chirurgici, i presupposti per l’instaurarsi di aritmie da macrorientro. La presenza di ampie aree di conduzione rallentata, inoltre, potrebbe favorire la degenerazione della tachicardia ventricolare in fibrillazione ventricolare.

Marie e coll., nei primi anni 90’, già avevano dimostrato una correlazione tra l’inducibilità di tachicardia ventricolare mediante studio elettrofisiologico e l’aumento del volume telediastolico del ventricolo destro, potenzialmente correlato con l’insufficienza polmonare (55). Più recentemente Gatzoulis e coll. (25) hanno focalizzato l’attenzione sulla problematica aritmica, quale uno dei punti cruciali nella gestione del follow-up del paziente operato per tetralogia di Fallot. In un elegante analisi prospettica condotta su una casistica di 41 pazienti, per un follow-up minimo di 15 anni, gli autori hanno evidenziato come la durata del QRS, in questi pazienti, sia correlata con le dimensioni del ventricolo destro (valutate mediante indice cardiotoracico), la fisiologia diastolica e la propensione aritmica. La presenza di un pattern di riempimento di tipo restrittivo, presente in circa la metà dei pazienti, sembra limitare l’insufficienza polmonare, condizionando un minor grado di dilatazione ventricolare. Questi pazienti hanno anche minore durata del QRS. Al contrario, con la progressiva dilatazione del ventricolo osservata negli altri pazienti, si osserva un aumento di durata del QRS. Una durata del QRS >180 msec identifica una popolazione a rischio di aritmie ventricolari potenzialmente fatali con una sensibilità del 100% ed una specificità del 94%. Questo dimostra come le proprietà meccaniche ed elettriche del ventricolo destro siano intimamente correlate e come la dilatazione marcata del ventricolo possa rivestire un ruolo causale nella genesi di aritmie ventricolari maligne.

La prevalenza della tachicardia ventricolare sostenuta varia in relazione alla selezione del campione ad al profilo di rischio della popolazione in esame. Nel lavoro di Marie e coll. il 33% dei pazienti risultava inducibile allo studio elettrofisiologico, ma solo due pazienti avevano manifestato la tachicardia

ventricolare clinicamente (55). Nel lavoro di Chandar, forme sostenute di tachicardia ventricolare erano state individuate nel 9 % dei pazienti mediante monitoraggio ECG Holter (53). In un recente studio multicentrico retrospettivo (18) condotto su una popolazione costituita da 793 pazienti adulti sottoposti a correzione completa di tetralogia di Fallot, solo 33 pazienti avevano tachicardia ventricolare sostenuta documentata clinicamente, e 16 pazienti erano morti improvvisamente. In accordo con i report precedenti l'insufficienza polmonare è emersa, anche in questo lavoro, quale condizione emodinamica principale predisponente lo sviluppo di aritmie ventricolari, verosimilmente per il rimodellamento strutturale e morfologico che determina a livello del ventricolo destro. La durata del QRS si confermava come un sensibile indicatore prognostico in questo gruppo di pazienti, tuttavia un valore aggiuntivo nella stratificazione del rischio può derivare dalla variazione del QRS nel tempo. Immediatamente dopo l'intervento, oltre il 90% dei pazienti sviluppa un blocco completo di branca destra, in seguito il QRS si stabilizza e la durata va incontro ad un graduale aumento nel corso del follow-up. La comparsa di aritmie ventricolari sostenute è spesso preceduta da un rapido aumento tardivo della durata del QRS, che riflette un'altrettanto rapida dilatazione della camera ventricolare. L'impiego di patch transanulari per la ricostruzione del tratto di efflusso costituisce un fattore di rischio nella misura in cui crea il presupposto anatomico per lo sviluppo di insufficienza polmonare significativa. L'ostruzione all'efflusso ventricolare destro, per esempio a livello dei rami polmonari, non rappresenta un fattore di rischio indipendente, ma è anch'esso correlato al ben noto effetto deleterio che una stenosi distale esercita su un'insufficienza polmonare. L'insufficienza tricuspide, che spesso si osserva in questi pazienti, è in genere secondaria alla dilatazione della camera ventricolare, e rappresenta la lesione emodinamica prevalente in pazienti con aritmie atriali. Lo stesso lavoro ha dimostrato una forte sovrapposizione tra il gruppo dei pazienti con aritmia ventricolare sostenuta e quelli morti improvvisamente, in particolare per ciò che attiene le caratteristiche emodinamiche ed elettrocardiografiche. La differenza principale che distingue il gruppo di pazienti con morte improvvisa è un'età più tardiva al momento dell'intervento correttivo, che può aver creato i presupposti per alterazioni strutturali e di substrato. Questo, potendo coinvolgere anche il ventricolo sinistro, può condizionare l'outcome o una diversa

risposta nell'ambito di una tachicardia ventricolare, favorendo ad esempio la degenerazione in fibrillazione ventricolare.

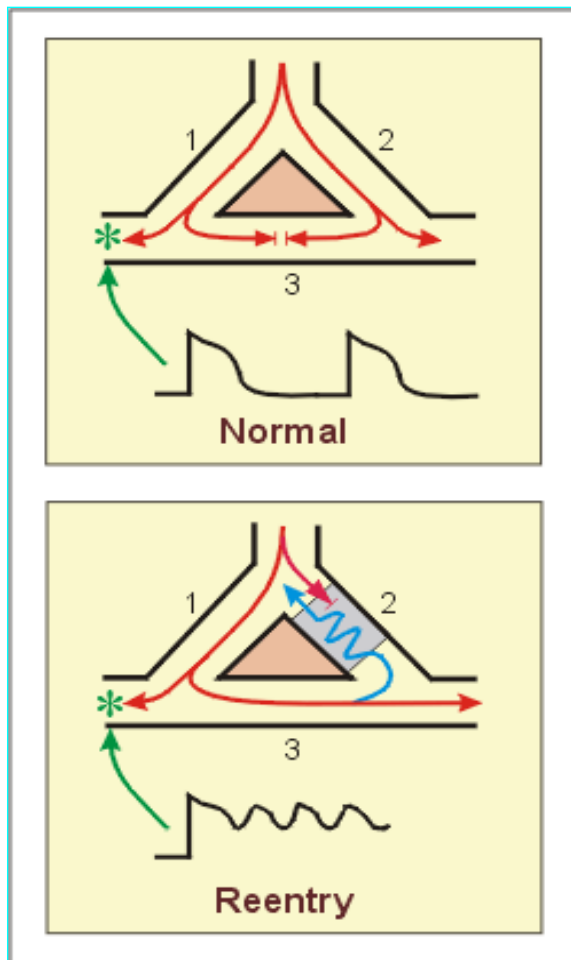
Altri studi hanno ugualmente confermato la correlazione tra alcuni indici non invasivi, quali il volume telediastolico del ventricolo destro e la dispersione dell'intervallo QT, nella stratificazione del rischio di aritmie potenzialmente fatali in rTdF (56).

L'aritmia extrasistolica ventricolare è un reperto comune in rTdF, documentata fino al 48% mediante monitoraggio Holter (53), tuttavia il significato prognostico dell'extrasistolia ventricolare asintomatica rilevata in corso di ECG-Holter è tuttora controverso. Se in alcuni studi essa è risultata un marker di instabilità elettrica tanto da rappresentare un end-point terapeutico (50), altri lavori non hanno mostrato alcuna correlazione tra l'aritmia extrasistolica asintomatica, sia pure frequente o complessa, e l'inducibilità di tachicardia ventricolare sostenuta durante SEF, né è stato evidenziato un valore predittivo sul rischio di tachicardia ventricolare clinica o morte improvvisa (18).

Questi dati pertanto non supportano l'impiego routinario del monitoraggio Holter per la stratificazione del rischio di tachicardia ventricolare morte improvvisa, mentre le caratteristiche elettrocardiografiche possono essere di ausilio, insieme ad un'accurata valutazione emodinamica, nell'identificazione dei soggetti a maggior rischio.

Il meccanismo

L'esatto meccanismo delle tachicardie ventricolari nei pazienti sottoposti a correzione chirurgica per tetralogia di Fallot è ancora, in parte, oggetto di dibattito. I dati dei primi studi sperimentali su modelli animali suggerivano inizialmente un'eziologia focale, correlata ad attività triggerata. Tuttavia gli studi clinici, basati sui



dati emersi in corso di studio elettrofisiologico o mappaggio intraoperatorio, supportano fortemente il rientro come meccanismo responsabile della tachicardia.

Un circuito di rientro richiede la presenza di tre condizioni: la presenza di due vie, un blocco unidirezionale (differente refrattarietà), e la conduzione rallentata lungo una delle due vie (Fig 1). Una delle caratteristiche del rientro è la presenza di un gap eccitabile, che consente di entrare nel circuito della tachicardia stimolando ad una frequenza maggiore rispetto al ciclo della

tachicardia, senza interromperla: è il cosiddetto "entrainment". Una prima conferma del rientro come meccanismo elettrofisiologico delle tachicardie ventricolari nei pazienti rTdf, deriva proprio dalle osservazioni emerse in corso di studio elettrofisiologico, con la possibilità di documentare l'entrainment transitorio della tachicardia, con fusione costante a ciclo di stimolazione fisso, e fusione progressiva a ciclo più rapido. L'analisi dell'intervallo post-pacing, inoltre, dimostra in genere il tratto di efflusso del ventricolo destro come parte del circuito di rientro. La registrazione di potenziali frammentati nella stessa zona, ugualmente suggerisce la

presenza di aree di conduzione rallentata, che favoriscono la formazione di circuiti di rientro. Horowitz e coll. (57), hanno dimostrato la presenza di potenziali frammentati nel tratto di efflusso del ventricolo destro, in corrispondenza della cicatrice chirurgica, in pazienti con tachicardia ventricolare clinica e inducibile allo studio elettrofisiologico, mediante stimolazione ventricolare programmata. La stimolazione prematura produce, a livello dell'RVOT, una progressiva frammentazione dell'elettrogramma, ovvero un progressivo rallentamento della conduzione. Raggiunto un grado di rallentamento critico, tale da consentire il rientro dell'impulso, l'attività frammentata diviene continua ed inizia la tachicardia.

Il ruolo della cicatrice chirurgica nel produrre un blocco anatomico attorno al quale può instaurarsi un circuito di rientro, è controverso. Numerosi autori ritengono che la tachicardia rientri attorno ad un'area di blocco anatomico rappresentata dalla cicatrice chirurgica o dal patch. Ciò potrebbe realizzarsi nei casi in cui non è presente un patch trans-anulare e la ventricolotomia non si estende sino alla valvola polmonare. Inoltre, benché nella stragrande maggioranza dei pazienti rTDF la ventricolotomia e la resezione miocardica forniscano il presupposto anatomico per la tachicardia ventricolare, questo è un evento poco comune in questa popolazione. Le ragioni per l'instaurarsi dell'aritmia solo in determinati pazienti non sono chiare. Mediante accurato mappaggio intraoperatorio, endocardico ed epicardio, Downar e coll. (58) hanno dimostrato in tutti i casi una tachicardia ventricolare dovuta ad un macrorientro endocardico, con attivazione by-stander dell'epicardio. Il circuito si sviluppa attorno ad aree di blocco *funzionale*, piuttosto che anatomico, a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro. In questo modo, un circuito di rientro può instaurarsi anche in pazienti sottoposti a correzione trans-anulare, laddove una ventricolotomia verticale, estesa dalla base dell'infundibolo sino all'anello valvolare o distalmente in arteria polmonare, crea una linea di blocco continuo. Nella maggior parte dei lavori il rientro è localizzato a livello del tratto di efflusso, tuttavia alcuni autori hanno riportato altre sedi di più precoce attivazione, evidenziate in corso di studio elettrofisiologico, quali per esempio il versante settale del tratto di afflusso (59). Nel lavoro di Downar e coll., seppure il circuito di rientro fosse localizzato nell'infundibolo, l'esatta sede di origine variava considerabilmente tra la parete libera ed il setto interventricolare. Queste osservazioni supportano ulteriormente la

tesi che un blocco funzionale possa instaurarsi in presenza di aree caratterizzate da un rallentamento critico della conduzione, indipendentemente dal riscontro di esiti cicatriziali che determinino un blocco anatomico fisso, e sottolineano l'importanza di un accurato mappaggio del circuito della tachicardia come guida all'ablazione. Studi istopatologici hanno documentato la presenza di fibrosi e *disarray* delle fibrocellule miocardiche a livello del tratto di efflusso, evidenziando il possibile substrato per il rallentamento e la disomogeneità della conduzione, e supportando la necessità di una correzione precoce.

Il sovraccarico di volume cronico, secondario ad insufficienza polmonare, e la dilatazione aneurismatica del tratto di efflusso del ventricolo destro, sono ormai riconosciuti come possibile causa di aritmie ventricolari e morte improvvisa. L'esatto meccanismo attraverso il quale l'insufficienza polmonare possa facilitare l'insorgenza di tachicardia ventricolare non è del tutto chiaro, tuttavia è ragionevole considerare che la dilatazione ventricolare ed il conseguente stretch miocardico possano costituire un substrato favorevole per aritmie ventricolari. Babuty e Lab (60), basandosi sulla teoria del feed-back meccanoelettrico (61), dimostrata sperimentalmente sia in modelli animali che umani, ha suggerito come lo stretch, che si sviluppa nel contesto di un sovraccarico di volume cronico, possa modificare le proprietà elettriche e conduttive della fibrocellula miocardica, creando dei presupposti per il rientro, quali il rallentamento della velocità di conduzione e l'accorciamento della refrattarietà. I meccanismi attraverso i quali lo stretch meccanico è in grado di alterare le proprietà elettriche cellulari sono differenti, potendo influenzare i *flussi ionici transmembrana* direttamente o indirettamente, in virtù delle modificazioni indotte sulle proteine del citoscheletro, o sulle miofibrille e sul reticolo sarcoplasmatico, determinando un sovraccarico intracellulare di calcio. La più comune alterazione elettrofisiologica prodotta dal sovraccarico di volume cronico nei modelli sperimentali è rappresentata dall'allungamento del potenziale d'azione. La morte cellulare mediata da apoptosi, favorita dall'attivazione del sistema renina-angiotensina, che si osserva già a poche ore dall'instaurarsi di una condizione di sovraccarico, contribuisce alla fibrosi ed all'eterogeneità elettrica del miocardio. La dispersione della ripolarizzazione ugualmente può contribuire alla genesi aritmica, e l'osservazione, documentata in modelli sperimentali di scompenso,

che lo strain non è distribuito omogeneamente nel muscolo cardiaco, suggerisce che il feed-back meccanoelettrico possa in parte contribuire anche alla dispersione della ripolarizzazione. Il sovraccarico cronico di volume può determinare, inoltre, una riduzione della velocità di conduzione dell'impulso elettrico, attraverso un meccanismo non ancora chiaro, che verosimilmente è correlato ad un aumento di resistenza a livello delle giunzioni intercellulari.

La dilatazione aneurismatica del tratto di efflusso sembra fornire un substrato ideale per la genesi di aritmie in questi pazienti. Gli studi istopatologici hanno confermato la presenza di nuclei isolati di cellule miocardiche vitali circondate da abbondante fibrosi, ai confini del patch sul tratto di efflusso e la giunzione con la parete libera del ventricolo destro (62-63). Queste alterazioni riflettono quelle osservate in cuori ischemici ai margini della zona cicatriziale aneurismatica, substrato ben noto per aritmie ventricolari. Le anomalie di conduzione osservate in pazienti con tachicardia ventricolare rTDF, possono rappresentare la manifestazione funzionale dei rilievi istopatologici descritti. Benché tali reperti possano rappresentare l'evoluzione nella storia naturale della cardiopatia congenita, diverse evidenze sottolineano il ruolo della correzione chirurgica, come dimostrato da Dietl et al. (64), che hanno comparato l'outcome di due diversi approcci: transatriale e transventricolare. Benché il confronto riguardasse due gruppi di pazienti consecutivi e non randomizzati, i risultati hanno evidenziato una significativa riduzione delle aritmie ventricolari utilizzando l'approccio trans-atriale/trans-polmonare, con risparmio della competenza valvolare e funzione ventricolare. Gli autori attribuivano il maggior rischio aritmico osservato con l'approccio trans-ventricolare agli esiti cicatriziali della ventricolotomia, tuttavia altri fattori, quali la dilatazione aneurismatica dell'infundibolo, potrebbero rivestire un ruolo importante nel condizionare un differente outcome in questo gruppo di pazienti.

La stratificazione del rischio: il ruolo dello studio elettrofisiologico

La stimolazione ventricolare programmata, a partire dalla sua introduzione nella pratica clinica nel 1972, si è evoluta nel tempo divenendo, da semplice procedura diagnostica, un utile strumento per la gestione dei pazienti con aritmie potenzialmente fatali. Durante stimolazione ventricolare diversi parametri possono essere modificati dall'operatore, relativamente alla modalità di stimolazione (durata, ciclo di drive, numero ed intervallo di accoppiamento delle stimolazioni ventricolari anticipate -extrastimolo-) o alla sede di stimolazione (apice, tratto di efflusso del ventricolo destro, ventricolo sinistro). Altri fattori sono indipendenti dall'operatore, ma devono essere presi in considerazione nella scelta della stimolazione ventricolare programmata e nell'interpretazione dei risultati. I più importanti sono: la presenza, le caratteristiche e l'eziologia dell'aritmia clinica, la frequenza a riposo, l'influenza dello stato autonomo sull'aritmia clinica e sulla risposta alla stimolazione ed ai farmaci somministrati, le proprietà elettrofisiologiche del substrato aritmico, le conseguenze emodinamiche della stimolazione e della somministrazione di farmaci.

Nel corso degli anni si è assistito ad una graduale evoluzione da protocolli di stimolazione relativamente semplici, che impiegavano uno o due extrastimoli da un'unica sede di stimolazione (apice), a protocolli più aggressivi, con tre o quattro extrastimoli con ciclo di accoppiamento più breve, più cicli di stimolazione basale (drive), più sedi di stimolazione. Il significato dello studio elettrofisiologico dipende inoltre dal tipo di aritmia ventricolare indotta, in relazione alle variabili di cui si è appena detto ed al contesto clinico. I dati più consistenti sul ruolo della stimolazione ventricolare programmata nel management del paziente con aritmie ventricolari derivano dall'applicazione nel campo della cardiopatia ischemica, in virtù della numerosità della popolazione e delle caratteristiche cliniche. Mediante protocollo di stimolazione non aggressivo è possibile riprodurre la tachicardia clinica nel 70-90% dei pazienti che hanno presentato tachicardia ventricolare monomorfa dopo infarto miocardico; questa percentuale sale al 93% mediante protocollo di stimolazione più aggressivo, con terzo extrastimolo, tre cicli di drive, due sedi di stimolazione. La capacità della stimolazione ventricolare programmata nell'indurre la tachicardia

clinica dipende tuttavia dalla causa dell'aritmia. L'aritmia può essere riprodotta in laboratorio nella quasi totalità dei pazienti con cardiopatia ischemica, dal 75 al 90% dei pazienti con tachicardia ventricolare idiopatica, e dal 50 al 60% dei pazienti con cardiomiopatia (65). Nell'ambito delle cardiopatie congenite il ruolo dello studio elettrofisiologico, purtroppo, non è ancora chiaro.

Come discusso prima, i parametri riportati in letteratura, per predire quali pazienti rTdF siano a rischio di tachicardia ventricolare sostenuta o morte improvvisa, hanno o bassa sensibilità, come i markers emodinamici, o bassa specificità e valore predittivo positivo, come i markers elettrocardiografici. Le aspettative riposte nello studio elettrofisiologico, nella prospettiva che l'inducibilità della tachicardia ventricolare potesse rappresentare un gold standard nella stratificazione del rischio in questi pazienti, come nei pazienti con cardiopatia ischemica, sono rimaste purtroppo deluse. Dai dati a disposizione sembrerebbe che il problema dei falsi negativi e dei falsi positivi osservato nella cardiopatia ischemica, sia solo amplificato nei rTdF.

La stimolazione ventricolare programmata è stata utilizzata in numerosi centri, in casistiche selezionate, tuttavia i tentativi di stabilire il valore predittivo della metodica sono limitati dalla bassa numerosità del campione e dalla scarsa prevalenza di eventi.

Fra gli anni 1970 e 1980, sulla base dell'elevata prevalenza di aritmie ventricolari (sia semplici che complesse) e della possibile correlazione tra aritmie ventricolari e morte improvvisa, era pratica comune l'esecuzione dello studio elettrofisiologico in una larga proporzione di pazienti rTdF, anche asintomatici, come guida alla terapia antiaritmica. I risultati dello studio elettrofisiologico in una popolazione di pazienti non selezionati, sono tuttavia controversi e talora fuorvianti, e possono condurre ad eccesso di trattamento. Probabilmente il miglior esempio di basso valore predittivo dello studio elettrofisiologico è dato dal lavoro di Chandar e coll. (53), che ha riportato l'esperienza di 359 pazienti rTdF, sottoposti a valutazione elettrofisiologica. La tachicardia ventricolare risultava inducibile nel 17% dei pazienti, nel 9% in forma sostenuta, negli altri in forma non sostenuta monomorfa (7%) e polimorfa (2%). Tuttavia lo studio, data la natura multicentrica e retrospettiva, ha il grosso limite di non prevedere una standardizzazione del

protocollo di stimolazione ventricolare, e solo il 15% dei pazienti è stato sottoposto ad un protocollo di induzione aggressivo con terzo extrastimolo. Dei 5 pazienti (1.4%) morti improvvisamente al follow-up, nessuno presentava tachicardia ventricolare inducibile allo studio elettrofisiologico, tuttavia nessuno era stato sottoposto ad un protocollo di stimolazione aggressivo (terzo extrastimolo). Marie et al. (55) avevano riportato un tasso di indicibilità (28%) più elevato con l'impiego di un protocollo di stimolazione che prevedeva l'impiego del terzo extrastimolo, ma la mancanza di eventi al follow-up non consente delle conclusioni circa il valore predittivo dello studio. Nei pazienti adulti con cardiopatia acquisita l'impiego di protocolli più aggressivi aumenta la sensibilità ma può ridurre la specificità del test. Alexander e coll. (66) hanno riportato i risultati dello studio di irritabilità ventricolare in 130 pazienti affetti da cardiopatia congenita, un terzo dei quali con rTDF, sintomatici per cardiopalmo o con evidenza alla valutazione non invasiva di aritmie ventricolari complesse. In nessuno dei pazienti la valutazione elettrofisiologica è stata proposta come semplice screening. Pur utilizzando un protocollo aggressivo, con terzo extrastimolo e minimo accoppiamento secondo refrattarietà ventricolare o 180 msec, il valore predittivo dello studio elettrofisiologico non è risultato incoraggiante. Il valore predittivo negativo era del 93%, ed aumentava al 97% quando il risultato negativo dello studio elettrofisiologico veniva considerato insieme ad altre caratteristiche cliniche, quali la manifestazione clinica di tachicardia ventricolare monomorfa, la presenza di sintomi, le condizioni cliniche. Ad ogni modo, il valore predittivo positivo della stimolazione ventricolare considerata singolarmente era solo del 20% ed aumentava al 24% quando combinato con i dati clinici. Nonostante il valore predittivo relativamente basso della stimolazione ventricolare, quando veniva considerato l'end-point combinato della tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta e non sostenuta, e della tachicardia polimorfa, la stimolazione ventricolare positiva prediceva un rischio di mortalità da tutte le cause del 40% circa e di morte improvvisa del 20% circa, comparato con una mortalità rispettivamente del 10% e 5% per lo studio negativo. Benché la mortalità fosse maggiore in pazienti inducibili allo studio elettrofisiologico, l'elevata percentuale di falsi-negativi rende lo studio negativo non completamente rassicurante. Quando i risultati della valutazione elettrofisiologica vengono combinati con quelli derivanti

dall'ECG e dalla valutazione emodinamica, discussi prima, è evidente che, se la probabilità di eventi fatali è bassa in pazienti con studio di irritabilità ventricolare negativo, buona emodinamica ed assenza di eventi aritmici alla valutazione non invasiva, nessun parametro clinico può essere utilizzato per escludere con ragionevole margine di sicurezza questi eventi in molti pazienti con rTdF. Tuttavia, è importante sottolineare come le conclusioni del gruppo di Boston fossero limitate dall'eterogeneità del campione, rappresentato da pazienti con differenti diagnosi di cardiopatia congenita, con diversa storia naturale e meccanismi differenti di morte improvvisa.

Recentemente sono stati riportati i risultati di uno studio multicentrico retrospettivo condotto su 252 pazienti con rTdF, sottoposti a valutazione elettrofisiologica con protocollo di stimolazione ventricolare aggressivo, e seguiti per un follow-up medio di 18.5 ± 9.6 anni e 6.5 ± 4.5 anni dall'intervento correttivo e, rispettivamente, dallo studio elettrofisiologico (67). In questa popolazione una tachicardia ventricolare monomorfa è stata indotta nel 30.2% dei pazienti; se si considera anche l'induzione di forme polimorfe, la percentuale di indicibilità (34.5%) riproduce le percentuali riportate nel post-infarto in pazienti con $FE \leq 40\%$ (34.8%). Inoltre il significato diagnostico (sensibilità 77.4%, specificità 79.5%, accuratezza 79%) e prognostico (RR 4.7 per outcome combinato tachicardia ventricolare e morte improvvisa) correla positivamente con i risultati riportati nella cardiopatia post-infartuale. Nonostante diverse variabili cliniche e strumentali possano identificare un rischio, la valutazione elettrofisiologica ha dimostrato un ruolo indipendente nel predire eventi futuri. Nei pazienti con cardiopatia ischemica l'induzione di tachicardia ventricolare polimorfa è considerata un marker non specifico di instabilità elettrica. Tuttavia trial recenti hanno incluso la tachicardia ventricolare polimorfa nella definizione di indicibilità. È interessante notare che in questa popolazione di pazienti con rTdF, la tachicardia ventricolare polimorfa si è dimostrata un potente predittore di eventi futuri (RR 12.9) e la sua inclusione nella definizione di indicibilità potenzierebbe il valore diagnostico dello studio elettrofisiologico. Una comparazione diretta tra tachicardia ventricolare monomorfa e polimorfa non è stata possibile a causa della scarsa numerosità del secondo gruppo, cionondimeno essa dovrebbe essere presa in considerazione nella valutazione del

rischio globale nel contesto clinico. Pur avendo dimostrato il valore della valutazione elettrofisiologica come marker di rischio in rTdF, rimangono da definire lo selezione dei pazienti e il timing e la frequenza dello studio. Benché la sensibilità, specificità e likelihood ratio siano indipendenti dalla prevalenza e non mostrino significative differenze tra pazienti con o senza indicazione clinica allo studio, il valore predittivo è influenzato dalla probabilità pre-test. Una stratificazione del rischio basata su parametri clinici o non invasivi può essere utile nella selezione dei pazienti da sottoporre ad ulteriore valutazione mediante stimolazione ventricolare programmata.

Lo studio elettrofisiologico può pertanto contribuire in maniera significativa alla stratificazione del rischio di pazienti rTdF, nell'ambito di algoritmi decisionali finalizzati alla scelta di strategie terapeutiche volte alla prevenzione delle aritmie ventricolari e della morte improvvisa.

LE ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI

Il contributo delle aritmie sopraventricolari alla morbilità e mortalità post-operatoria è universalmente riconosciuto per i pazienti sottoposti a switch atriale per trasposizione dei grossi vasi o per i pazienti sottoposti a intervento di Fontan per ventricolo funzionalmente unico; viceversa l'insorgenza di aritmie atriali in pazienti con altro di tipo di cardiopatia congenita, sottoposta a correzione chirurgica, ha ricevuto minore attenzione. Tuttavia, una storia di aritmie atriali è documentabile nel 34% dei pazienti affetti da tetralogia di Fallot, più spesso in forma di flutter atriale o fibrillazione atriale (23%), rispetto ad altre forme di tachicardia sopraventricolare (11%) (68). È comune il riscontro di aritmie sopraventricolari in pazienti fortemente sintomatici, essendo state documentate, in casistiche monocentriche (50), in oltre il 40% dei pazienti con TdF resuscitati da arresto cardiaco o con sincope cardiovascolare. Per tale ragione sono da considerarsi un potenziale meccanismo di morte improvvisa, in pazienti con compromissione emodinamica e buona conduzione atrio-ventricolare. I fattori predisponenti lo sviluppo di aritmie sopraventricolari sono l'età avanzata al momento della correzione chirurgica completa, precedenti interventi palliativi, la necessità di reintervento, la presenza di insufficienza tricuspide (18), suggerendo che gli esiti di pregresse anastomosi, l'approccio trans-atriale e un outcome chirurgico sub-ottimale siano implicati nell'aritmogenesi atriale.

Mediante studi sia sull'animale che sull'uomo, è stato dimostrato come anche le aritmie atriali, nei pazienti con cardiopatia congenita sottoposta a chirurgia, siano riconducibili ad un meccanismo elettrofisiologico di rientro. Gli ostacoli anatomici e funzionali alla propagazione dell'attivazione atriale sono di cruciale importanza nella genesi e nel mantenimento di questo tipo di aritmie. I fattori che, nello specifico, predispongono al rientro atriale in questi pazienti, sono diversi: 1) aree cicatriziali esito dell'atriotomia o linee di sutura, o infiammazione pericardica; 2) stress di parete ed ipertrofia secondari all'aumento della pressione atriale media e delle dimensioni atriali; 3) alterazioni anatomiche associate alla cardiopatia di base; 4) modificazioni nella refrattarietà atriale associata a concomitante disfunzione sinusale e marcata bradicardia. In alcuni gruppi di pazienti, come i pazienti post-switch atriale o Fontan, l'anatomia atriale ed il substrato elettrofisiologico sono estremamente complessi,

infatti spesso è presente più di un circuito di rientro. In altri pazienti, come i pazienti con tetralogia di Fallot o difetto interatriale, il circuito della tachicardia può essere unico, attorno ad un ostacolo chirurgico, quali la cicatrice chirurgica o il patch sul setto interatriale, od anatomico, come la valvola tricuspide. Purtroppo la complessità elettrofisiologica dell'atrio si riflette sulla difficoltà al trattamento di queste aritmie mediante terapie volte ad alterarne il substrato anatomico, come l'ablazione trans-catetere.

LA GESTIONE TERAPEUTICA

I pazienti operati di TdF sono a rischio di morte improvvisa. Benché le aritmie ventricolari probabilmente predominino il profilo di rischio di questi pazienti, le aritmie atriali sono frequenti e possono, in alcuni casi, rivestire un ruolo nel determinare eventi potenzialmente fatali, soprattutto in pazienti con disfunzione ventricolare e buona conduzione atrio-ventricolare.

Se l'obiettivo terapeutico è la prevenzione della morte improvvisa, o la severa compromissione emodinamica (sincope) secondaria a tachicardia ventricolare o sopraventricolare a conduzione rapida, è tuttora difficoltoso identificare i pazienti a rischio, che potrebbero beneficiare di un trattamento più aggressivo. In un recente lavoro, relativo all'esperienza di un centro di terzo livello su una popolazione di pazienti adulti con cardiopatia congenita sottoposti ad impianto di ICD, Dore et al, pur ribadendo l'importanza dei fattori di rischio descritti in letteratura, ed in particolare la disfunzione ventricolare, nel predire la possibilità di eventi aritmici maggiori, hanno osservato come in alcuni pazienti (31%), completamente asintomatici, nessun fattore di rischio fosse stato identificato (69).

Le opzioni terapeutiche comprendono la terapia medica, l'ablazione del substrato aritmico mediante ablazione trans-catetere o ablazione chirurgica, l'impianto del defibrillatore automatico (ICD). Il vero problema, tuttavia, non è tanto *quale terapia*, ma *a quali pazienti* essa debba essere rivolta.

Il ruolo della terapia medica e della terapia elettrica

La consapevolezza del rischio di morte improvvisa in pazienti rTdF e della possibile relazione della stessa con aritmie ventricolari, ha portato, in alcuni centri, al trattamento con farmaci antiaritmici dei pazienti con evidenza di extrasistolia ventricolare (Lown>II) al monitoraggio Holter, indipendentemente dalla presenza di sintomi. Tuttavia, per quanto l'extrasistolia ventricolare possa evidenziare una maggiore suscettibilità allo sviluppo di aritmie potenzialmente fatali, l'efficacia di un tale approccio nella prevenzione della morte improvvisa non è stata mai validata. Il lavoro di Garson e coll, che dimostrava una riduzione dell'incidenza di morte improvvisa nei pazienti trattati con terapia antiaritmica (mexiletina, fenitoina e

propranololo) guidata dal monitoraggio Holter, è limitato dall'impiego di un gruppo di controllo storico, non randomizzato, sottoposto a correzione chirurgica in epoca pionieristica (70). Studi successivi non hanno peraltro confermato una correlazione tra aritmia extrasistolica ventricolare asintomatica, semplice o complessa, all'Holter, e inducibilità allo studio elettrofisiologico (18). Inoltre, alla luce dei risultati dello studio CAST in pazienti adulti dopo infarto miocardico, l'impiego routinario di terapia antiaritmica in pazienti a basso rischio può essere più nocivo del non trattamento. Pertanto, non avendo a disposizione dei trial prospettici che dimostrino l'efficacia e la sicurezza della terapia medica, in alcun gruppo di pazienti post-intervento, nella prevenzione della morte improvvisa, farmaci come la chinidina, la flecanide ed il sotalolo non sono consigliabili per la maggior parte dei pazienti asintomatici.

Se l'obiettivo terapeutico è la prevenzione di recidive di tachicardia ventricolare clinica, il ricorso ad una terapia antiaritmica guidata dall'inducibilità allo studio elettrofisiologico, può essere ragionevole. La scelta del farmaco deve considerare l'efficacia nella soppressione dell'aritmia, ma anche i rischi connessi al potenziale effetto proaritmico. Flecainide, propafenone e chinidina hanno dimostrato una discreta efficacia nel controllo dell'aritmia, tuttavia risultano gravati da un rischio proaritmico non trascurabile, soprattutto in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, e così anche il sotalolo. Questi farmaci, pertanto, dovrebbero essere utilizzati con estrema cautela in pazienti rTdF con disfunzione ventricolare sinistra. L'amiodarone, farmaco di nota efficacia, ha il vantaggio di un più sicuro impiego anche in pazienti con disfunzione ventricolare, tuttavia, lo sviluppo di importanti effetti collaterali correlati all'assunzione sul lungo periodo, ne limitano l'utilizzo in pazienti giovani e bambini.

Queste problematiche e la necessità di una protezione antiaritmica a tempo indeterminato, portano naturalmente a considerare delle strategie terapeutiche non farmacologiche.

Nel 1980 Mirowski pubblicava il successo dei primi *defibrillatori impiantabili* (ICD) nel trattamento di aritmie ventricolari maligne nell'uomo. Da allora, l'ICD ha rivoluzionato il trattamento e la prognosi di un gran numero di pazienti adulti a rischio di morte improvvisa, con particolare beneficio in presenza di una buona

funzione ventricolare sinistra, laddove sia remota la possibilità di morte da altre cause. I dati nella popolazione pediatrica e nei pazienti con cardiopatia congenita sono limitati. In un lavoro multicentrico sull'impiego dell'ICD in una popolazione di età inferiore ai 20 anni, con documentazione di cardiopatia congenita nel 18% dei casi, Silka e coll. (44) riportano un intervento appropriato del device nel 76% dei casi, e nel 68% nel sottogruppo di pazienti con cardiopatia congenita, con una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente di 90% e 95%. L'evoluzione tecnologica degli ultimi anni, ha consentito un notevole miglioramento sia della tecnica di impianto, con la disponibilità di sistemi transvenosi che consentono una riduzione della soglia di defibrillazione ed evitano l'approccio toracotomico più demolitivo, sia del funzionamento del device, con l'introduzione di sistemi bicamerali ed algoritmi di pacing e riconoscimento più sofisticati. In particolare la possibilità, grazie all'impiego del catetere atriale, di riconoscere gli episodi di aritmie sopraventricolari e flutter atriale è importante nei pazienti con cardiopatia congenita, in quanto limita il numero di interventi inappropriati dell'ICD. Nel già citato lavoro di Silka, la percentuale di interventi inappropriati era del 20%.

Pertanto gli ICD sono diventati una strada percorribile per la prevenzione della morte improvvisa in pazienti con cardiopatia congenita corretta e tachicardia ventricolare documentata. Se sussiste un certo consenso nell'impiego degli stessi in prevenzione secondaria, rimane controversa la selezione dei pazienti in prevenzione primaria. A differenza della cardiopatia ischemica, dove la conclusione di diversi trial di adeguate dimensioni, ha consentito di individuare un rischio aumentato di morte improvvisa in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ($FE < 35\%$), nell'ambito delle cardiopatie congenite i dati sono limitati ad esperienze monocentriche o retrospettive. Inoltre, se è vero che la disfunzione ventricolare moderato-severa è emersa come un importante determinante prognostico in pazienti rTdF, designando un profilo di rischio aumentato per morte improvvisa, purtroppo lo stesso evento può incorrere in pazienti completamente asintomatici, con buona emodinamica ed assenza di fattori di rischio aritmico. Gli stessi fattori di rischio descritti in letteratura, come visto prima, sono spesso troppo sensibili, e l'impianto dell'ICD in tutti i soggetti a rischio non appare opportuno, avendo presente il rischio di complicanze correlate all'impianto di materiale protesico o al rischio di shock

inappropriati, che, per quanto ridotto nei device di ultima generazione, non risulta completamente abolito. Il rischio di complicanze correlate all'impianto di ICD, inoltre, è maggiore nei pazienti con cardiopatia congenita, sia per difficoltà tecniche correlate alle caratteristiche anatomiche (maggiore prevalenza di anomalie venose, quali la persistenza di vena cava superiore sinistra) che per la presenza di disturbi di conduzione atrio-ventricolare o intraventricolare (blocco di branca destra), che rende più difficoltoso il corretto riconoscimento degli episodi aritmici, soprattutto in presenza di aritmie sopraventricolari.

L'ablazione trans-catetere e chirurgica

Aritmie sopraventricolari

L'inadeguatezza della terapia farmacologica nel prevenire le recidive, ha condotto alla ricerca di strategie alternative per il management dei pazienti con cardiopatia congenita ed aritmia da macrorientro intra-atriale. L'ablazione trans-catetere rappresenta una soluzione curativa per la maggior parte delle aritmie sopraventricolari in cuore sano. Recentemente, l'impiego della radiofrequenza è stato esteso anche al trattamento delle aritmie in pazienti con cardiopatia congenita, con risultati interessanti. Inizialmente due approcci venivano proposti per l'ablazione. Nel primo, il target è rappresentato da un istmo protetto, delimitato da barriere anatomiche o esito di cicatrice chirurgica, identificato mediante la ricerca di un potenziale atriale diastolico durante tachicardia, e la cui partecipazione al circuito dell'aritmia è confermata mediante entrainment. Nel secondo, il presupposto è che l'aritmia si sviluppi attorno alla cicatrice chirurgica, per cui l'ablazione viene eseguita confezionando una lesione lineare tra la cicatrice ed un ostacolo anatomico (la valvola tricuspide, l'ostio della vena cava inferiore o l'ostio della vena cava superiore) (71,72). In entrambi i casi, nonostante un successo in acuto variabile dal 73% al 93%, una recidiva era riportata nel 33%-53% dei pazienti con beneficio in acuto. Recentemente Nakagawa (73) e coll., hanno presentato un elegante lavoro basato sull'impiego di un sistema di mappaggio tridimensionale (CARTO) come guida all'ablazione in 16 pazienti con cardiopatia congenita corretta chirurgicamente, di cui 4 con diagnosi di TdF. La ricostruzione elettroanatomica della camera atriale ha

fornito preziose ed interessanti informazioni circa le caratteristiche anatomiche ed elettrofisiologiche del circuito dell'aritmia e del tessuto atriale coinvolto nella formazione dello stesso. Nella quasi totalità dei pazienti (15) l'aritmia era dovuta ad un circuito di macrorientro, localizzato in tutti i casi all'interno di un'ampia area di basso voltaggio, contenente uno stretto "canale" (< 2.7 cm) di tessuto con capacità conduttive, delimitato da due cicatrici dense (segnale di ampiezza < 0.1 mV), o una cicatrice densa e una linea di blocco (doppi potenziali) a livello della parete libera. Le linee di blocco registrate individuate durante tachicardia erano presenti anche in corso di stimolazione atriale post-ablazione, dimostrando un blocco anatomico piuttosto che funzionale. Il substrato aritmico era confinato a livello della parete libera, e non del setto interatriale, anche nei pazienti sottoposti a correzione di difetto interatriale. Il perché si formino delle zone di basso voltaggio ("miopatia atriale") non è completamente chiaro. Esse possono dipendere da un'alterazione dell'apporto ematico come da un'inadeguata protezione del miocardio durante cardioplegia. Le cicatrici sono più spesso conseguenza dell'insulto chirurgico e degli esiti del processo di cicatrizzazione, e possono dipendere dall'atriotomia, sede di canulazione venosa, precedenti anastomosi, o atto chirurgico di qualunque natura.

L'identificazione di tutti i canali e l'erogazione di radiofrequenza a questo livello si traduceva nella interruzione dell'aritmia e nella non indicibilità della stessa dopo ablazione: "*no channel, no tachicardia*". La ricostruzione di una mappa ad alta densità e l'impiego di un criterio restrittivo per la definizione di cicatrice, sono cruciali per la corretta identificazione di tutti i canali, che, essendo localizzati in aree di basso voltaggio, sarebbero misconosciuti qualora si applicassero dei criteri arbitrariamente meno sensibili. Mentre diversi canali sono stati individuati nei pazienti sottoposti a intervento di Fontan, nei pazienti rTdF e post-correzione di difetto interatriale (DIA), il canale era unico.

La combinazione del potenziale atriale diastolico e la dimostrazione di un concealed entrainment (con PPI-TCL <30 msec), utilizzata precedentemente per l'identificazione del target ideale d'ablazione, si è rivelata di scarsa utilità nell'esperienza di Nakagawa. Il target dell'ablazione, infatti, è il canale, a livello del quale il potenziale atriale può essere registrato a qualsiasi livello del ciclo cardiaco, non solo in diastole. Al contrario, a causa dell'ampiezza delle aree di basso

voltaggio, diversi punti possono soddisfare i requisiti elettrofisiologici classici, ma essere all'esterno del canale, quindi l'ablazione a quel livello risulterà inefficace. Poichè nessuna caratteristica dell'elettrogramma, nè la morfologia, né il timing, né l'entrainment, è in grado di distinguere un punto all'interno da uno all'esterno del canale, ed inoltre l'entrainment può interrompere la tachicardia, gli autori concludono che, in presenza di una mappa elettroanatomica ad alta densità, non sono necessarie ulteriori manovre elettrofisiologiche per l'identificazione della corretta sede di ablazione. Mediante questo approccio, gli autori riportano un successo in acuto superiore al 90%, confermato ad un follow-up medio di 13 mesi.

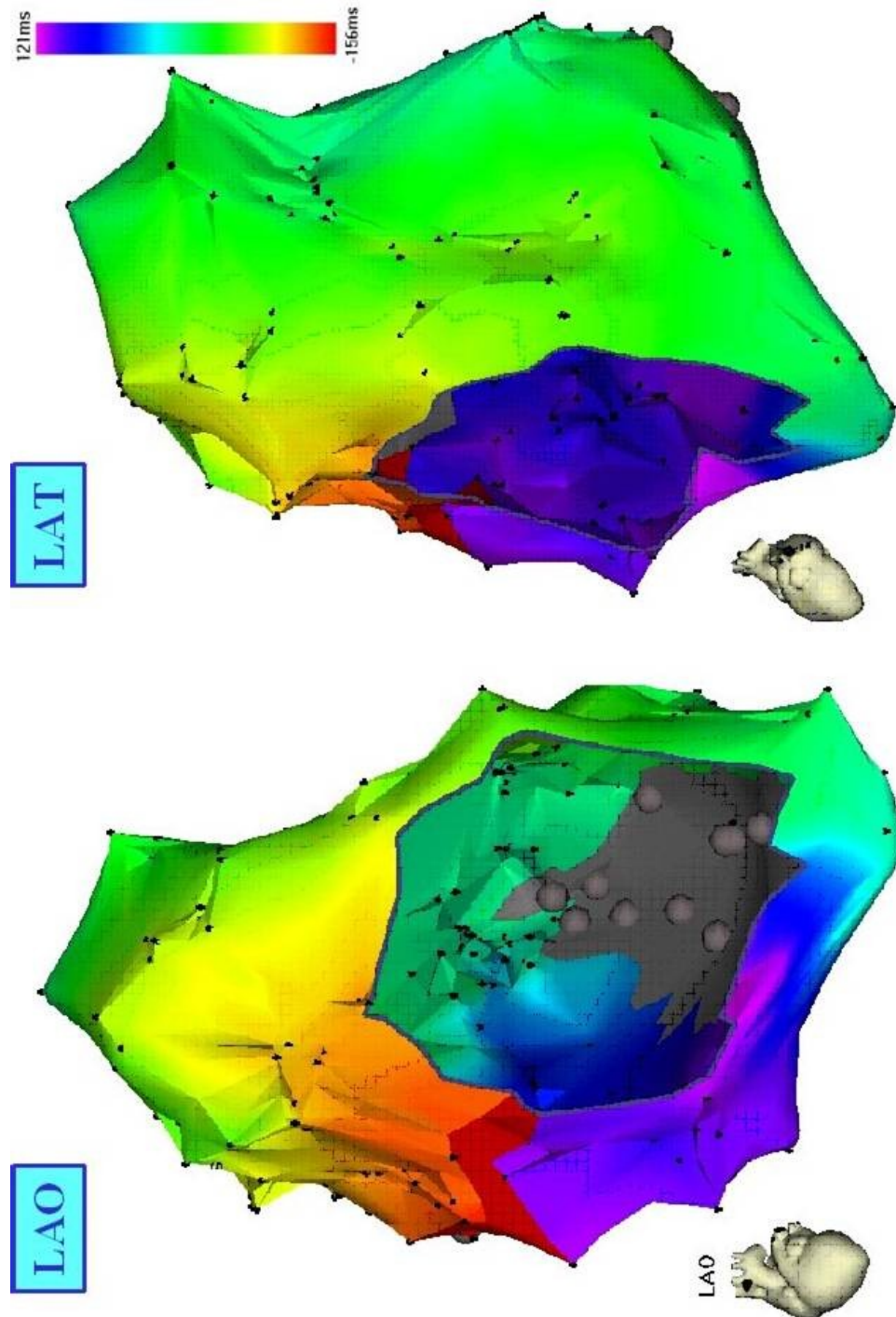


Fig. 2. Mappa elettroanatomica (CARTO) di attivazione dell' atrio destro in corso di TA di un paziente con TdF corretta chirurgicamente in età infantile. I. attivazione è codificata secondo la scala di colore nella barra in alto a destra.
 A proiezione laterale obliqua sinistra
 B proiezione laterale dal setto interatriale.

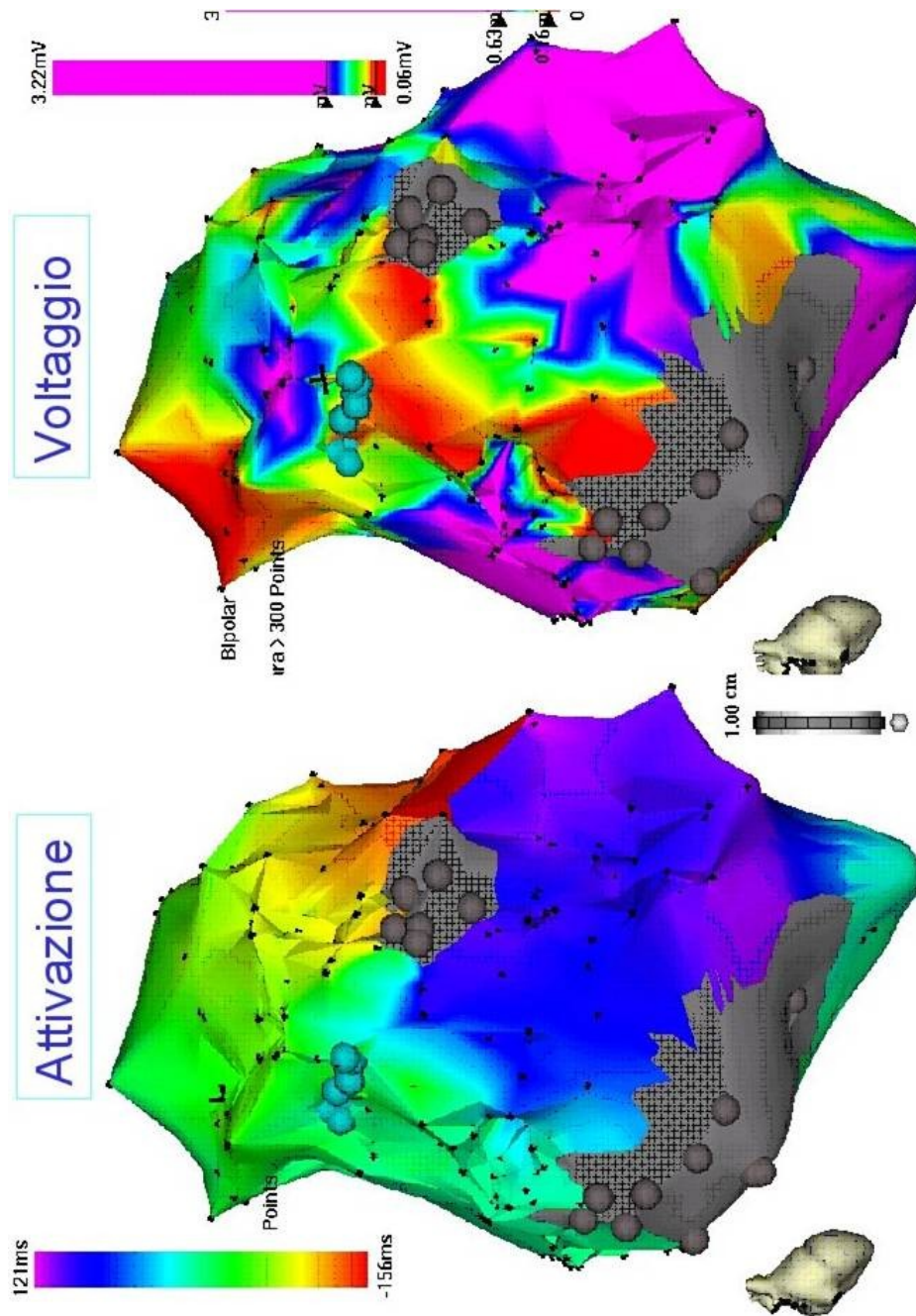


Fig. 3. Stesso paziente della fig. 2. Proiezione laterolaterale da parete laterale. A: mappa di attivazione in corso di TA, il LAT (local activation time) è codificato secondo una scala colore mostrata nella barra. B: mappa di voltaggio, l'ampiezza del segnale bipolare è codificato secondo una scala colore mostrata nella barra, il rosso definisce tessuto patologico identificato da segnali con ampiezza <math>< 0,5\text{mV}</math>. Il grigio corrisponde alle zone nelle quali non viene registrato nessun segnale elettrico (scar). I Tag blu indicano zone di blocchi di conduzione identificati da potenziali doppi separati da una linea isoelettrica; tali blocchi di conduzione sono generalmente riconducibili a sedi di atriotomia in corso di cardiocirurgia.

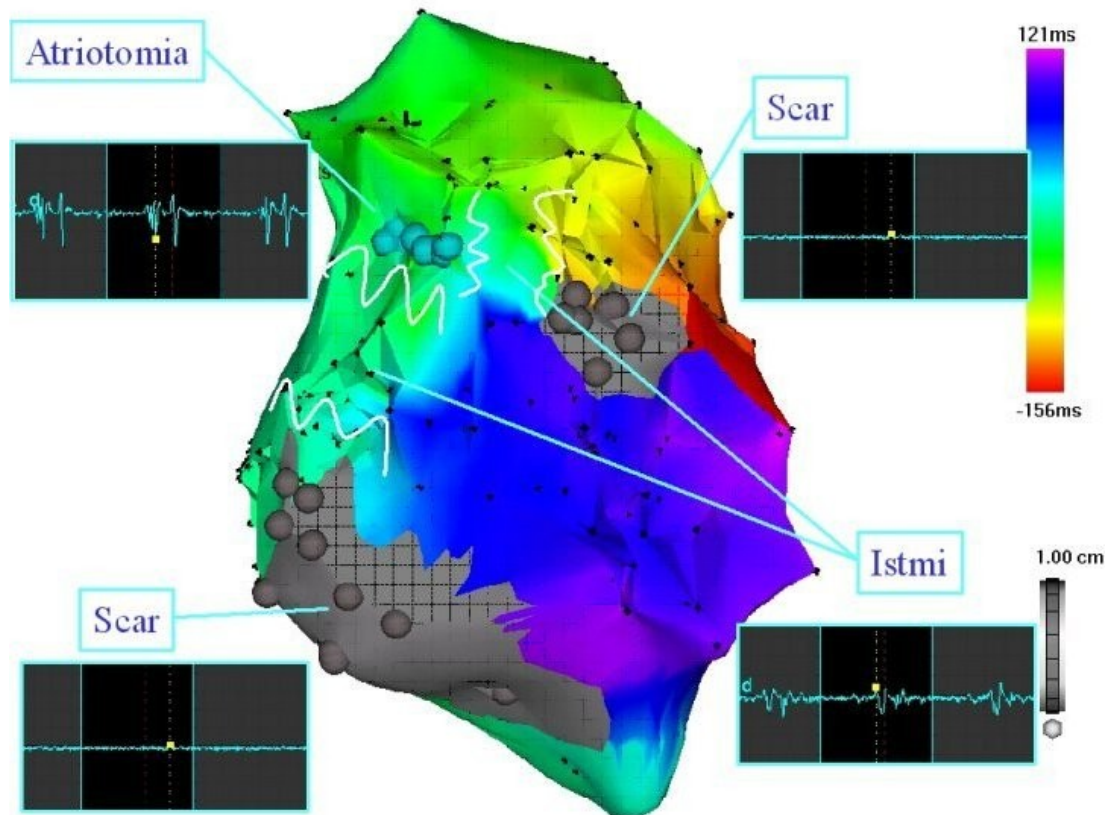


Fig. 4. Stesso paziente della fig. 2. Mappa elettroanatomica (CARTO) di attivazione dell'atrio destro in corso di TA in una proiezione laterolaterale da parete laterale. L'attivazione è codificata secondo la scala di colore nella barra in alto a destra; l'area grigia corrisponde alle zone nelle quali non viene registrato nessun segnale elettrico (scar), i Tag blu indicano zone di blocchi di conduzione identificati da potenziali doppi separati da una linea isoelettrica. Nei box sono rappresentati alcuni degli elettrogrammi utilizzati per la ricostruzione della mappa. In questa proiezione sono apprezzabili, una cicatrice a livello della base posteriore dell'atrio e una a livello della parte anteriore della parete laterale alta a livello delle quali non si registra alcun segnale elettrico (c, d). Nella parete laterale si identifica anche una zona di doppi potenziale probabile sede di progressa atriotomia (a). Nell'istmo tra le cicatrici e l'atriotomia si registrano potenziali frammentati caratterizzati da rallentamento di conduzione (c). Le zone delimitate dalle righe bianche per le loro caratteristiche anatomiche ed elettrofisiologiche rappresentano possibili istmi critici di un circuito di rientro. L'ablazione TC-RF a livello dell'istmo tra l'atriotomia e la cicatrice inferiore ha determinato l'interruzione della TA in corso di erogazione di RF; dopo il completamento di due linee di blocco a livello degli istmi protetti nessuna aritmia atriale è risultata inducibile.

L'entusiasmo animato da questo lavoro deve essere interpretato con cautela, tenendo conto della estrema difficoltà ad ottenere una dettagliata ricostruzione elettroanatomica, in pazienti con un substrato particolarmente complesso, e della lunghezza dei tempi procedurali, anche in centri di grande esperienza.

Spesso questa popolazione di pazienti sviluppa delle aritmie atriali in associazione ad alterazioni emodinamiche, in particolare l'insufficienza tricuspидale, che rendono necessaria la correzione chirurgica. Il substrato aritmico può essere trattato nel contesto del medesimo intervento. Diversi lavori hanno riportato risultati soddisfacenti mediante ablazione intraoperatoria secondo intervento di Cox Maze III modificato, ovvero limitato al solo atrio destro (*Right Side Maze*), anche in pazienti con cardiopatia congenita. L'applicazione di questa tecnica si è rivelata vantaggiosa, in merito alla riduzione dei tempi procedurali e del rischio di sanguinamento, alla maggiore semplicità di esecuzione ed al recupero funzionale dell'atrio, ed efficace, con una riduzione dell'incidenza di aritmie sopraventricolari dell'83% ad un follow-up massimo di 17 mesi (74). I risultati potrebbero inoltre essere più incoraggianti, se si considera che spesso le recidive vengono documentate in una fase precoce, quando il processo di riparazione dell'atrio può condizionare l'insorgenza di fenomeni aritmici di natura irritativa.

Aritmie ventricolari

L'implicazione della VT come possibile meccanismo di morte improvvisa nei rTdF, ha destato particolare interesse circa i meccanismi e le possibili strategie terapeutiche delle aritmie ventricolari in questa popolazione. L'esperienza maturata nel corso degli studi endocavitari ed intraoperatori, ha il limite di basarsi su casistiche poco numerose e disomogenee, non comparabili per caratteristiche dei pazienti e metodica di mappaggio, a loro volta condizionate dall'epoca in cui l'indagine viene svolta. Le evidenze ad oggi a disposizione confermano uniformemente un meccanismo da macrorientro alla base dell'aritmia, coinvolgente il ventricolo destro, a livello del setto interventricolare, in corrispondenza del precedente difetto interventricolare, o della parete libera dell'infundibolo, in corrispondenza della ventricolotomia. Dati intraoperatori suggeriscono, in alcuni pazienti rTdF con TV, un substrato istopatologico caratterizzato da diffusa

sostituzione fibro-adiposa (>50%) in corrispondenza di aree di rallentata conduzione adiacenti alla cicatrice chirurgica sul tratto di efflusso, attorno alla quale si sviluppa il macrorientro (63). Queste osservazioni sembrano confermare che la genesi del substrato aritmico sia strettamente correlata alle caratteristiche della precedente chirurgia, tuttavia, come discusso prima, alcuni autori riportano la presenza di aree critiche di rallentamento in regioni diverse dal tratto di efflusso, lasciando ipotizzare meccanismi diversi responsabili dell'aritmogenesi in alcuni pazienti (59). Le ragioni di questa “*miopatia ventricolare destra*” non sono note. È possibile che una condizione di cianosi cronica protrattasi per diversi anni prima dell'intervento, un'eventuale alterazione dell'apporto ematico post-correzione, oppure un'inadeguata protezione del miocardio durante cardioplegia, ed il sovraccarico di lavoro cronico, possano essere implicati. Queste osservazioni confermano la necessità di ulteriori indagini volte a chiarire diversi aspetti circa il meccanismo delle tachicardie ventricolari ancora controversi.

L'ipotesi che le aritmie ventricolari nei rTdF, siano, al di là delle sostanziali differenze anatomiche, in qualche modo assimilabili da un punto di vista elettrofisiologico alle tachicardie ventricolari post-infarto miocardico, ugualmente correlate ad un macrorientro, ha condotto ai primi tentativi di ablazione trans-catetere. In pazienti con tachicardia ventricolare stabile e tollerata emodinamicamente l'ablazione trans-catetere rappresenta un tentativo terapeutico ragionevole. Diversi lavori hanno riportato risultati incoraggianti, tuttavia limitati a case report o piccole serie di pazienti. L'ausilio dei nuovi sistemi di navigazione, quali il mappaggio elettroanatomico o non-contact, si è rivelato prezioso sia per la migliore definizione anatomica di un substrato così complesso e una più accurata delimitazione delle aree cicatriziali, sia come guida all'ablazione trans-catetere consentendo il confezionamento di lesioni lineari continue (75). L'impiego di cateteri irrigati ha dimostrato la possibilità di lesioni più profonde, senza una sostanziale differenza nelle complicanze. Tuttavia l'esperienza nel campo dell'ablazione trans-catetere nei pazienti con TdF è, come già detto, relativamente recente, relativa a casistiche numericamente limitate e monocentriche, che non dispongono di un follow-up sufficientemente lungo da poter escludere la recidiva o la formazione di nuovi circuiti di rientro. Ciò non toglie che la problematica rappresenti un campo di

ricerca estremamente attuale ed un'affascinante sfida per l'elettrofisiologia moderna.

Fattori emodinamici come l'insufficienza valvolare polmonare, o l'ostruzione residua del tratto di efflusso, sono spesso associati ad aritmie ventricolari e necessitano di correzione chirurgica. In questi pazienti l'ablazione del substrato aritmico può essere eseguita contestualmente all'intervento cardiocirurgico, non comportando un significativo aumento delle complicanze, né dei tempi procedurali. Al momento attuale non esiste per le aritmie ventricolari una standardizzazione della tecnica ablativa intraoperatoria, come è invece per le aritmie sopraventricolari (Maze), pertanto essa deve essere guidata dal mappaggio elettroanatomico (intraoperatorio o endocavitario). I dati relativi a questo approccio sono ancora limitati. Dati preliminari suggeriscono un miglioramento emodinamico e funzionale, tuttavia una riduzione del rischio di morte improvvisa non è stato ancora dimostrato, nonostante in alcune casistiche si sia osservata una riduzione delle aritmie dopo intervento. Allo stesso tempo, come osservato da Oechslin (52), l'aritmia può osservarsi dopo l'intervento in pazienti precedentemente asintomatici, suggerendo un potenziale ruolo proaritmico del reintervento stesso, peraltro indipendente dal ripristino di uno stato emodinamico soddisfacente. In realtà il disegno dello studio (assenza di una valutazione elettrofisiologica basale), non consente delle affermazioni conclusive, tuttavia propone un importante interrogativo per ulteriori lavori volti a indagare il substrato aritmico prima e dopo intervento in pazienti con emodinamica compromessa, e dirimere la complessa interrelazione fra le alterazioni morfologiche e funzionali di un ventricolo sottoposto ad anni di sovraccarico di pressione e/o volume e le conseguenze della chirurgia, nel condizionare i presupposti per la genesi delle aritmie. I risultati di questa ricerca possono costituire la base per un approccio globale e potenzialmente più efficace nella gestione delle complicanze tardive in pazienti sottoposti a correzione chirurgica di tetralogia di Fallot, nonché di tutte le patologie congenite caratterizzate da ostruzione all'efflusso ventricolare destro.

UN APPROCCIO MULTI DISCIPLINARE: LA VAT

L'insufficienza polmonare rappresenta la principale causa di reintervento in pazienti adulti sottoposti, in età infantile, a correzione chirurgica di ostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro (RVOTO). La cardiopatia di base è rappresentata, nella maggioranza dei casi, dalla tetralogia di Fallot, e, meno frequentemente, da altre condizioni quali la stenosi polmonare, l'atresia polmonare con setto intervertricolare integro e l'atresia polmonare con difetto interventricolare. Le conseguenze dell'insufficienza polmonare cronica sono state precedentemente descritte in una sezione dedicata. Qui ricordiamo che il sovraccarico di volume cronico determina una dilatazione del ventricolo destro con distorsione della geometria della camera e conseguente deterioramento funzionale. Sul piano clinico ciò si traduce in una ridotta tolleranza allo sforzo, nell'insorgenza di aritmie e in un aumentato rischio di morte improvvisa.

Il trattamento di scelta è rappresentato, tradizionalmente, dalla sostituzione valvolare polmonare, che, a fronte di un basso rischio operatorio, si è dimostrata efficace nel ripristinare un'emodinamica discreta, con un impatto positivo sullo stato clinico, condizionando una riduzione delle dimensioni e un miglioramento funzionale del ventricolo destro (52). Una problematica controversa è il timing dell'intervento. Therrien e coll hanno osservato come la sostituzione polmonare non sia in grado di garantire un recupero contrattile del ventricolo destro se la compromissione funzionale è già avanzata al momento dell'intervento (76). La sostituzione valvolare può essere insufficiente a favorire un recupero funzionale del ventricolo destro, soprattutto nei pazienti in cui l'insufficienza polmonare si associa ad acinesia o dilatazione aneurismatica a livello dell'infundibolo. Le conseguenze deleterie della dilatazione ventricolare destra secondaria ad acinesia/aneurisma dell'infundibolo sono ampiamente descritte in letteratura (13). La presenza di una zona acinetica o aneurismatica interrompe l'integrità strutturale della parete libera, con inevitabili ripercussioni funzionali, in quanto altera il fisiologico pattern di contrazione "peristaltica" del ventricolo destro, strettamente dipendente dalla geometria della camera, e causa una perdita di energia nell'eiezione di sangue. Inoltre sia Harrison (41) che Therrien (40) hanno identificato nella dilatazione

ventricolare destra un potenziale meccanismo alla base dell'aritmogenesi del ventricolo destro, correlata ad aritmie ventricolari spesso emodinamicamente non tollerate ed a morte improvvisa. Partendo da queste premesse, Frigiola et al. (39) hanno recentemente riportato l'esperienza preliminare maturata su una casistica di 16 pazienti con insufficienza polmonare severa e dilatazione aneurismatica del tratto di efflusso del ventricolo destro, sottoposti ad un trattamento globale della patologia del ventricolo destro, non limitato alla sola sostituzione valvolare. Parallelamente a quanto già descritto per il ventricolo sinistro, laddove aree non funzionali e peraltro potenzialmente aritmogene (77) vengono rimosse ed il ventricolo rimodellato (plastica ventricolare sinistra), gli autori hanno descritto una nuova tecnica che, attraverso l'asportazione del tessuto aneurismatico associata ad "infundibuloplastica", migliora la funzione del tessuto muscolare "sano" in quanto modifica le caratteristiche architettoniche del ventricolo destro deformato, ripristinando una geometria più fisiologica. I principi che caratterizzano questo approccio sono tre: a) la riduzione di volume della cavità ventricolare destra; b) ricostruzione della parete libera e del setto; c) preservare l'efflusso ventricolare evitando un'ostruzione residua. I primi due obiettivi vengono realizzati attraverso l'asportazione del patch (trans-anulare o infundibolare) e dell'area acinetica od aneurismatica a livello del tratto di efflusso, mentre ai limiti del tessuto muscolare sano si porta un filo di sutura continuo in Goretex, le cui estremità vengono fissate a livello dell'anulus polmonare, per il rimodellamento dell'infundibolo. La plastica del ventricolo, promuovendo un movimento di trazione e di torsione della parete libera verso l'anulus della polmonare, determina contemporaneamente una riduzione volumetrica del ventricolo destro e uno spostamento del setto verso una posizione più mediana. Le estremità del filo di Goretex vengono fissate a livello dell'anulus polmonare, dove viene precedentemente posizionata la valvola protesica o un condotto valvolato; un dilatatore Hegar 26 viene utilizzato in questa fase per evitare una plastica troppo restrittiva che provocherebbe un'ostruzione all'efflusso. Rimosso il dilatatore, l'intervento viene concluso attraverso il posizionamento di un patch di Dacron a livello dell'infundibolo e dell'arteria polmonare, a seconda dei casi.

L'approccio globale promosso dagli autori, non si limita alla correzione della complicanza predominante, ovvero l'insufficienza polmonare e la deformazione della

camera ventricolare, ma comprende il trattamento delle eventuali complicanze associate, quali l'insufficienza tricuspide, le aritmie, sia ventricolari che sopraventricolari, il difetto interventricolare residuo, ed eventuali altre alterazioni. In quattro pazienti il "ventricolo", le "aritmie" e la "tricuspide" sono stati trattati contestualmente all'intervento di sostituzione valvolare polmonare, per cui è stato coniato il termine VAT (V= ventricolo, A= aritmie, T= tricuspide).

L'approccio, apparentemente aggressivo, al trattamento dell'insufficienza tricuspide, è in realtà ormai ampiamente condiviso, in relazione alle conseguenze emodinamiche sulla funzione sistolica del ventricolo destro ed agli effetti a livello atriale, dove determina un aumento delle pressioni medie, delle dimensioni della camera e, in ultimo, dello stress di parete, ed è pertanto implicata nelle genesi di un substrato predisposto allo sviluppo di aritmie sopraventricolari.

Le aritmie, come abbiamo visto, sono un'importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti con cardiopatia congenita, e sono spesso di difficile gestione con le convenzionali terapie farmacologiche. L'ablazione intraoperatoria ha dato risultati incoraggianti sia per il trattamento delle aritmie sopraventricolari che ventricolari, per quanto ancora non si disponga di un follow-up adeguato. Nel corso del programma VAT, tre pazienti sono stati sottoposti ad ablazione di aritmia ventricolare, ed un quarto paziente a Right Size Maze. Nessuno dei pazienti ha avuto recidive aritmiche nel corso del follow-up, e nei pazienti sottoposti ad ablazione ventricolare, uno studio di irritabilità ventricolare post-intervento è risultato negativo. Tuttavia la selezione dei pazienti candidati all'ablazione si basava su criteri esclusivamente clinici, per cui nessuno dei pazienti disponeva di una valutazione elettrofisiologica basale, né di un mappaggio pre-operatorio del circuito aritmico che servisse come guida all'ablazione ventricolare.

Nell'ambito di questa esperienza, l'equipè di San Donato ha descritto una tecnica semplice, completa ed efficace nel trattamento dell'insufficienza polmonare in pazienti con marcata dilatazione del ventricolo destro e deformazione strutturale del tratto di efflusso. Una riduzione dei volumi ventricolari e un miglioramento della funzione ventricolare è stata documentata nei 13 pazienti valutati al follow-up, mediante RMN e misura dell'IVA al TDI, metodiche di provata affidabilità per la valutazione morfologica e funzionale del ventricolo destro. Il trend positivo

evidenziato dai dati strumentali si riflette nel miglioramento clinico, ovvero della classe funzionale, in tutti i pazienti sottoposti ad intervento.

I dati preliminari di questo lavoro sono pertanto incoraggianti, ma necessitano di un'estensione della casistica e del follow-up per esser confermati.

SCOPO DELLO STUDIO

Presupposti

Le aritmie rappresentano la maggiore causa di ospedalizzazione di adulti con cardiopatia congenita condizionandone in modo significativo la morbilità e mortalità.

Nel cardiopatico congenito adulto, in presenza di buon compenso emodinamico della malattia di base, vi è una incidenza significativa di morte improvvisa su verosimile base aritmica. Inoltre le aritmie atriali, spesso mal tollerate emodinamicamente, possono manifestarsi con un quadro di scompenso emodinamico oppure come sincope o presincope.

Il substrato aritmico è potenzialmente correlato con la precedente chirurgia (cicatrice anatomica), con le alterazioni emodinamiche intrinseche alla cardiopatia congenita (sovraccarico di volume in presenza di shunt artero-polmonari) e/o correlate con lo stato post-chirurgico (dilatazione del ventricolo destro secondaria a insufficienza polmonare, insufficienza tricuspide).

La correzione delle alterazioni condizionanti un'emodinamica sfavorevole richiede spesso un nuovo intervento chirurgico.

Le evidenze disponibili in letteratura su questa popolazione sono ancora scarse perché siamo di fronte alla prima generazione di cardiopatici congeniti arrivati alla età adulta. Il nostro Istituto rappresenta un punto di riferimento per la popolazione, in continuo aumento, dei pazienti con cardiopatia congenita corretta chirurgicamente. La gestione collegiale da parte dell'elettrofisiologo, del cardiologo pediatra e del cardiocirurgo, delle problematiche specifiche di questi pazienti permette di ottimizzare il beneficio clinico della cura.

Nei pazienti con cardiopatia congenita corretta l'efficacia della ablazione transcateretere è limitata da difficoltà tecniche legate alla peculiare anatomia. In particolare il tessuto cardiaco presenta diverse aree di blocco o rallentamento di conduzione secondarie alle incisioni chirurgiche o al rimodellamento progressivo dovuto ai difetti emodinamici; questa condizione rappresenta un substrato complesso per forme multiple di aritmia. Alcune zone critiche per il circuito della aritmia possono risultare non accessibili con il catetere per la presenza di protesi o patch.

L'efficacia dell'ablazione transcatetere è inoltre limitata dalla difficoltà ad ottenere una lesione transmurale in un tessuto miocardico spesso caratterizzato da ispessimento e parziale fibrosi; la profondità della lesione è anche limitata dalle basse energie che è possibile erogare in queste zone per la frequente presenza di scarso flusso ematico per il raffreddamento del catetere.

La ablazione transcatetere in questi pazienti è oggi resa possibile grazie alle recenti acquisizioni nell'ambito dell'elettrofisiologia: in particolare l'implementazione di accurati sistemi di mappaggio elettroanatomico che permettono di caratterizzare substrati aritmogeni complessi; inoltre l'introduzione di cateteri ad erogazione di radiofrequenza con sistemi di irrigazione, per ottenere il raffreddamento dell'interfaccia catetere/tessuto in modo da ottimizzare la formazione di lesione riducendo la formazione di trombi.

Seppure tecnicamente possibile l'ablazione transcatetere è caratterizzata da una percentuale di successo ancora non soddisfacente.

L'ablazione intraoperatoria supera molti dei limiti della procedura transcatetere, infatti la possibilità di avere un accesso e contatto ottimale con il tessuto e la possibilità di erogare energia sufficiente permette di ottenere lesioni transmurali. L'ablazione intraoperatoria tuttavia è limitata dalla impossibilità di essere mirata ad un substrato specifico. I disegni dell'ablazione sono standard e mirati a ottenere delle linee di blocco tra zone di tessuto ritenute critiche per possibili meccanismi di rientro.

Dall'esperienza dell'ablazione transcatetere abbiamo imparato che ogni paziente presenta un substrato del tutto peculiare caratterizzato sia dal tipo di interventi subiti ma anche al successivo rimodellamento del tessuto miocardico.

Riteniamo che un'adeguata caratterizzazione elettrofisiologica del singolo paziente e successivo disegno personalizzato dell'ablazione intraoperatoria possa ottimizzare il risultato finale.

Obiettivi

L'obiettivo di questo lavoro è quello di caratterizzare il profilo di rischio di aritmie ventricolari e sopraventricolari in una popolazione omogenea di adulti con cardiopatia congenita corretta chirurgicamente e difetti emodinamici residui (insufficienza polmonare e dilatazione del ventricolo destro) con indicazione a intervento chirurgico. Lo studio si propone inoltre di caratterizzare il substrato aritmico in fase pre-operatoria mediante mappaggio elettroanatomico, fornendo il razionale per l'ablazione intra-operatoria, e di valutare l'efficacia della ablazione intraoperatoria nella modificazione della storia naturale delle aritmie in questi pazienti. Infine, lo studio si propone di stimare il valore dello studio elettrofisiologico post-operatorio nel predire eventi clinici al follow-up.

MATERIALI E METODI

Casistica

La popolazione è costituita da 43 pazienti, di età superiore ai 15 anni, con insufficienza polmonare e dilatazione aneurismatica del ventricolo destro conseguente a intervento di correzione di tetralogia di Fallot, stenosi polmonare, atresia polmonare con setto interventricolare integro e atresia polmonare con difetto interventricolare. Tutti i pazienti, valutati prospetticamente, sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare polmonare, e 10 a rimodellamento del ventricolo destro, in un periodo compreso tra ottobre 2005 e ottobre 2009, presso il Centro di Cardiochirurgia pediatrica e Cardiopatie congenite dell'adulto del Policlinico San Donato. L'intervento è stato eseguito dalla medesima equipè in tutti i pazienti. La valutazione strumentale invasiva è stata ugualmente realizzata nel medesimo Istituto da parte dei medesimi operatori in tutti i pazienti.

Valutazione basale

Valutazione clinica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica basale nell'ambito della quale particolare attenzione è stata dedicata alla ricostruzione dell'anamnesi clinica e chirurgica del paziente, in merito alla definizione della cardiopatia di base e presenza di lesioni associate, numero di interventi palliativi precedenti la correzione completa (BTS, BTM, Waterston, Potts, valvuloplastica, etc) e tipo di intervento su RVOT al momento della correzione completa (resezione muscolare dell'infundibolo, patch transanulare, valvulotomia), esordio dell'insufficienza polmonare (se disponibile), interventi successivi alla correzione della TdF (angioplastica del patch su arteria polmonare, plastica tricuspide, dilatazione RVOT con patch, correzione DIA, sostituzione valvolare aortica, CABG, etc.), procedure associate con la sostituzione valvolare polmonare (plastica tricuspide, dilatazione RVOT con patch, correzione DIA, sostituzione valvolare aortica, Maze procedure, riparazione aorta ascendente, etc.). Lo stato funzionale (NHYA), la presenza di sintomi aritmici ed

eventuale terapia farmacologia in corso, sono stati definiti per ogni paziente.

Valutazione strumentale non invasiva

È stato inoltre eseguito, in regime di ricovero o ambulatorialmente, un test ergometrico (Treadmill o cicloergometro) e un ECG-Holter/24 ore basale al fine di documentare una riduzione della tolleranza allo sforzo e, rispettivamente, alterazioni del ritmo cardiaco, asintomatiche.

Al momento del ricovero tutti i pazienti sono stati sottoposti dosaggio ANP/BNP pre-operatorio, elettrocardiogramma basale (BBD, durata del QRS, intervallo PR) e radiografia del torace ($CR < 0.5$ o > 0.5), ed ecocardiogramma transtoracico pre-intervento con valutazione morfologica e funzionale - LVEF, RVEF- del ventricolo destro e sinistro, valutazione dimensioni anulus e arteria polmonare, annulus tricuspide, doppler trans-valvolare a livello della valvola tricuspide, polmonare, aortica e mitrale, studio tissue doppler del ventricolo destro.

Una dettagliata descrizione morfologica e funzionale è stata poi eseguita in tutti i pazienti mediante RM, che attualmente rappresenta la metodica gold standard per la valutazione del ventricolo destro, in particolare in pazienti con cardiopatia congenita complessa.

Valutazione strumentale invasiva

Cateterismo cardiaco

I pazienti sono stati poi sottoposti a cateterismo cardiaco con studio completo delle caratteristiche anatomiche e funzionali, con particolare attenzione alla valutazione del tratto di efflusso ed arteria polmonare, pressioni del ventricolo destro, arteria polmonare e rami polmonari (laddove sia presente un gradiente), nelle proiezioni antero-posteriore e latero-laterale.

Studio elettrofisiologico endocavitario

Tutti i pazienti sono stati sottoposti, previo consenso informato, a protocollo di stimolazione standardizzato, come descritto di seguito. Lo studio elettrofisiologico è stato eseguito in condizioni basali di wash-out farmacologico (sospensione dei farmaci antiaritmici per un tempo superiore alle 5 emivite, amiodarone 2-3 mesi), sotto sedazione farmacologica (midazolam, fentanyl, propofol). Nei pazienti in cui, per ragioni cliniche, non è stato ritenuto opportuno o necessario procedere alla sedazione, lo studio è stato eseguito con paziente sveglio ed è stato segnalato.

- **Aritmie ventricolari.** Lo studio di irritabilità ventricolare è stato condotto mediante stimolazione ventricolare programmata, al doppio della soglia di cattura, dalle due sedi (apice e tratto di efflusso del ventricolo destro), due cicli (CL 440-500 msec) di drive (8 battiti), fino al terzo extrastimolo con prematurità crescente, fino al minimo intervallo di accoppiamento di 180 msec o refrattarietà ventricolare. Il test è considerato positivo se si induce una tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa o polimorfa. Forme di tachicardia ventricolare non sostenuta, anche polimorfa, sono state considerate quali reperti potenzialmente aspecifici. Lo studio viene sospeso in presenza di complicanze o condizioni che pongano a rischio l'incolumità del paziente, ed il protocollo di stimolazione interrotto qualora venga indotta un'aritmia sostenuta. I pazienti con studio di irritabilità ventricolare positivo sono stati sottoposti a chirurgia ed ablazione intraoperatoria. In questi pazienti durante lo studio è stata ricostruita una mappa elettroanatomica della camera ventricolare destra mediante sistema di mappaggio 3D CARTO (CARTO, Biosense, Webster), come guida all'ablazione intraoperatoria. I pazienti con studio di irritabilità ventricolare negativo sono stati sottoposti al solo intervento chirurgico.
- **Aritmie atriali.** un protocollo di induzione atriale è stato eseguito in tutti i pazienti con aritmie atriali documentate, e, a partire dal 10° paziente, in tutti i pazienti. Il protocollo prevede una stimolazione atriale decrementale e programmata aggressiva, a ciclo di drive 440

msec, sino al terzo extrastimolo, con intervallo di accoppiamento sino alla refrattarietà atriale o 200 msec. Nei pazienti inducibili è stata realizzata un'ablazione a livello atriale secondo la metodica codificata della Right Side Maze modificata.

Mappaggio elettroanatomico da contatto: CARTO (Biosense-Webster)

Questo sistema utilizza l'acquisizione di punti mediante catetere a contatto con la superficie endocardica e per ogni sede registra la posizione e l'elettrogramma endocavitario. La posizione del catetere è determinata grazie ad un campo elettromagnetico esterno a bassa frequenza e a un sensore contenuto nella sua punta. L'elettrogramma viene utilizzato per definire il voltaggio del segnale in ogni punto e il suo tempo di attivazione rispetto a un momento scelto come riferimento. Le informazioni vengono elaborate in tempo reale e permettono la ricostruzione in tre dimensioni della camera cardiaca con la mappa di voltaggio e quella di attivazione, che vengono rappresentate attraverso una scala di colori. L'utilizzo del CARTO oltre a garantire una definizione anatomica assai più precisa di quella ottenuta con la sola fluoroscopia permette di visualizzare contemporaneamente le caratteristiche elettriche di tutta la camera analizzata permettendo la ricostruzione del circuito di aritmie complesse e la definizione del substrato aritmico durante il mappaggio in ritmo sinusale (79,80).

Chirurgia

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervento di sostituzione valvolare polmonare, secondo il nuovo approccio chirurgico globale, recentemente descritto (39) e, in alcuni pazienti, è stato applicato l'approccio definito dall'acronimo VAT (*Ventricular remodelling, Arrhythmia radiofrequency, Tricuspid repair*). L'intervento prevede l'impianto della valvola polmonare protesica biologica o di un condotto valvolato, e ricostruzione del tratto di efflusso mediante rimozione del

tessuto aneurismatico, associato a una plastica della camera ventricolare destra nei pazienti in cui sia presente acinesia/discinesia. Nei pazienti con aritmie ventricolari sostenute inducibili, si procede, sulla base della ricostruzione elettroanatomica della camera ventricolare e del circuito dell'aritmia, ad ablazione intraoperatoria a radiofrequenza a livello della zona target mediante catetere unipolare irrigato (massima potenza 50 W). Nei pazienti con induzione di aritmie atriali si procede invece ad ablazione atriale destra secondo tecnica standardizzata (*Right Side Maze*).

Follow-up

Una valutazione clinica con ECG basale ed ecocardiogramma trans-toracico di controllo, e un ECG-Holter/24 ore sono previsti a 1 e 6 mesi dopo l'intervento.

A 6 mesi è prevista inoltre l'esecuzione della radiografia del torace, test ergometrico, ECG Holter e studio elettrofisiologico. Lo studio elettrofisiologico viene ripetuto con protocollo identico allo studio basale nel singolo paziente, per verificare gli effetti della chirurgia isolata e, nei pazienti in cui è stata eseguita, dell'ablazione associata all'intervento sul substrato aritmico, in termini di proprietà elettrofisiologiche del muscolo cardiaco ed inducibilità.

Infine il successivo follow-up è stato valutato su base anamnestica e clinica, in relazione a classe funzionale, uso di farmaci, ospedalizzazioni, sintomi e/o episodi aritmici, necessità di nuovi interventi. L'assetto emodinamico e funzionale viene rivalutato a distanza di un anno mediante una valutazione non invasiva comprensiva di valutazione clinica con ECG basale ed ecocardiogramma trans-toracico, radiografia del torace, test ergometrico, prelievo per ANP/BNP.

Analisi Statistica

L'analisi descrittiva è stata fatta utilizzando la media +/- la deviazione standard (DS) per le variabili continue. Le variabili discrete sono state espresse come percentuali rispetto al totale del campione preso in esame. Le medie delle

refrattarietà ventricolari sono state confrontate utilizzando il test T di Student (errore alfa $\alpha = 0.05$). Le variabili non continue sono state confrontate utilizzando il test del Chi-Quadro (errore alfa = 0.05).

RISULTATI

Caratteristiche anagrafiche

Il campione è costituito da una popolazione di 43 pazienti, di cui 25 di sesso maschile e 18 di sesso femminile, con un rapporto M: F di 4:3. L'età media dei pazienti è di 31 ± 11 anni (range 15-50 anni, con una mediana pari a 29 anni). La cardiopatia di base era rappresentata da Tetralogia di Fallot per 31 pazienti, Stenosi Polmonare in 6 pazienti, Trilogia di Fallot in 3 pazienti, Ventricolo Destro a Doppia Uscita (VDDU) in 1 paziente, Atresia Polmonare con DIV in una paziente, e Pseudotruncus in una paziente. È comune la presenza di malformazioni associate a livello cardiaco: forame ovale pervio, atresia o stenosi valvolare polmonare, ipoplasia dei rami polmonari, persistenza di vena cava superiore, origine anomala della arteria discendente anteriore da coronaria destra, pervietà del Dotto di botallo, valvola polmonare bicuspid e displasia delle tricuspide tipo Ebsten (Tabella 1). In due pazienti la cardiopatia si associava a ulteriori malformazioni congenite non cardiache: Sdr di Klippel Feil e lieve ritardo mentale in un caso, atresia vaginale ed esofagea e rene ipoplasico nell'altro.

Tabella 1. *Malformazioni associate.*

Malformazioni associate		N° pz
Cardiaca	FOP/DIA	14
	PS /PA	8
	VCSS	3
	AOIVA	4
	DA	1
	VP bicuspid	1
	M. Ebsten	1
	Destrocardia	1
	Azygos continuation	1
	Arco aortico destro destro	1
Non Cardiaca	Klippel-Feil	1
	Atresia Vaginale	1
	Atresia esofagea	

Il numero complessivo di interventi cui i pazienti sono stati sottoposti era mediamente di $1,81 \pm 1,91$. Ventitre pazienti (54%) hanno ricevuto almeno un intervento palliativo prima della correzione chirurgica completa, di questi 13 sono stati sottoposti a intervento di Blalock-Taussing (classico e modificato), e 7 a derivazione di Waterson. L'età all'epoca della prima palliazione varia considerevolmente da 1 a 156 mesi, con una media di 23 ± 39 mesi ed una mediana di 11,5 mesi. L'intervento correttivo è stato eseguito in età relativamente precoce nella maggior parte dei pazienti; l'intervento più tardivo è stato eseguito, in un caso, all'età di 39 anni a causa di una diagnosi misconosciuta, in un altro paziente l'intervento è stato eseguito all'età di 26 anni. Pertanto l'età media all'epoca dell'intervento risulta essere di 7 ± 8 anni (con mediana pari a 4 anni) se si considera l'intero campione, ed è invece di 3 ± 1 anno se non viene incluso il paziente sottoposto a correzione in epoca abnormemente tardiva. L'intervento correttivo è stato eseguito in un'epoca compresa tra il 1972 ed il 1995. Una descrizione dettagliata dell'intervento era disponibile in 34 pazienti, mentre era parziale nei rimanenti. L'approccio chirurgico, descritto in tutti i casi tranne uno, si è realizzato attraverso un'atriotomia destra in 17 pazienti ed una ventricolotomia destra in 28, in un caso è stato impiegato un approccio trans-atriale/trans-polmonare. L'ostruzione al tratto di efflusso ha richiesto una valvulotomia polmonare in 29 pazienti, con il posizionamento di un patch trans-anulare nella maggioranza dei pazienti (61%), limitato all'infundibolo solo in 9 casi. Eventuali anomalie cardiache associate (forame ovale pervio, dotto di Botallo, etc.) sono state corrette al momento dell'intervento. Nel corso del follow-up 13 pazienti (30%) hanno necessitato di reintervento, sia trans-catetere (3 pazienti) che cardiocirurgico (9 pazienti). La causa è rappresentata nella quasi totalità dei casi da ostruzione residua all'efflusso, più spesso a livello polmonare, sia del tronco che dei rami polmonari.

Valutazione clinica

Tutti i pazienti presentavano una riduzione della classe funzionale, con una NYHA II nella maggior parte di essi, spesso misconosciuta in virtù di una graduale

autolimitazione allo sforzo fisico, ma evidenziata da un'attenta raccolta anamnestica e dal test ergometrico, ed una NYHA III in 6 pazienti. Nove pazienti avevano presentato episodi clinici di scompenso cardiaco acuto, in 6 casi precipitati da causa aritmica (sopraventricolare o ventricolare). Il 76% circa dei pazienti (33/43) riferiva sintomi aritmici, prevalentemente in forma di cardiopalmo extrasistolico sporadico o, in alcuni casi, frequente. Nove pazienti hanno riportato un episodio di sincope, in 3 casi con documentazione di tachicardia ventricolare, mentre 5 pazienti riferivano lipotimia, in un caso con caratteristiche vasovagali. Tre pazienti presentavano FA cronica. Tre pazienti avevano riportato un disturbo della conduzione AV in esiti di intervento correttivo, in due casi rappresentato da BAV totale con necessità di stimolazione ventricolare permanente, in un altro paziente si trattava di un BAV II grado tipo 1 con alcuni episodi di tipo II, e non era stato impiantato il pace-maker in ragione dell'assenza di sintomi e della stabilità del disturbo di conduzione. Dei pazienti sintomatici per cardiopalmo 9 riferivano storia di tachicardia sopraventricolare recidivante con documentazione di flutter atriale e, in un caso, di TPSV, non chiaramente circostanziata. In tutti i casi l'aritmia era responsabile di sintomi di scompenso, riflettendo una compromissione dello stato emodinamico. Quattro pazienti erano stati sottoposti a tentativo inefficace di ablazione transcatetere (per tachicardia da rientro nodale nel caso 6 e per flutter atriale o tachicardia atriale negli altri casi) per inefficacia della terapia antiaritmica nel controllo delle recidive. Scarso beneficio dalla terapia medica veniva riferito anche dai pazienti sintomatici per cardiopalmo extrasistolico, sia con documentazione ECG di ectopia sopraventricolare (caso 3), che di extrasistolia ventricolare (caso 13). L'extrasistolia ventricolare complessa rappresentava, per alcuni pazienti, il motivo in ragione del quale venivano riferiti presso il nostro Centro. Otto pazienti hanno manifestato un episodio clinico di tachicardia ventricolare, in 3 casi associata a sintomi suggestivi di ipoperfusione ma non sincope, negli altri casi a sincope. In 7 pazienti l'aritmia è stata terminata mediante cardioversione elettrica, in un caso mediante infusione di amiodarone. Cinque di questi pazienti sono stati sottoposti ad impianto di ICD per TV/arresto cardiaco resuscitato, gli altri due erano stati riferiti presso il nostro Centro in ragione dell'evento aritmico.

Altri sintomi riportati meno frequentemente sono acrocianosi saltuaria in due

casi, ipertensione polmonare in un paziente, lipotimia di verosimile natura vasovagale (caso 13), amenorrea (caso 9) e TIA recidivanti e/o ischemia cerebrale in tre pazienti, epatopatia in 2 pazienti (Tabella 2). In un paziente con storia di embolia cerebrale ripetuta veniva riportata storia di flutter atriale comune persistente, refrattario a terapia antiaritmica, e forame ovale pervio. Non è chiara la genesi degli eventi embolici, per quanto l'aritmia possa rappresentare un fattore importante, in un quadro di labile compenso come descriveremo fra breve. Una paziente aveva portato a termine senza complicanze due gravidanze. Un altro paziente riportava storia di leiomiomasarcoma.

Tabella 2. *Caratteristiche cliniche della popolazione.*

SINTOMO	N° pazienti	%
Ridotta capacità funzionale	43	100
NYHA III	6	14
Cardiopulmo	33	76
Sincope	9	21
Lipotimia	5	12
Scompenso	9	21
Acrocianosi	2	5
Amenorrea	1	2,2
TIA/Ictus	3	7
Epatopatia	2	5
Ipertensione polmonare	1	2,2
Gravidanza	1	2.2

Al momento della valutazione clinica 20 pazienti, ovvero il 47%, assumevano terapia antiaritmica, sia per la comparsa di sintomi aritmici, presenti, come si è visto, nel 76% del campione, sia per evidenza strumentale di aritmia sopraventricolare o

ventricolare asintomatica, in forma isolata, ma frequente, oppure in forma complessa o ripetitiva (brevi corse di battiti ectopici ventricolari). Cinque pazienti erano portatori di ICD per aritmia ventricolare maggiore. Un paziente era portatore di pacemaker per blocco atrio-ventricolare post-chirurgico. I farmaci più utilizzati sono stati, in ordine di frequenza, il sotalolo (13 pazienti), il cordarone (8 pazienti), farmaci IC (mexiletina, propafenone, flecainide) in 4 pazienti, verapamil (1 paziente). Sette pazienti assumevano terapia beta-bloccante a scopo antiaritmico (in genere extrasistolia ventricolare frequente e/o complessa). Sette pazienti avevano sperimentato più di due farmaci antiaritmici per inadeguata risposta terapeutica. Altre terapie sono state utilizzate meno frequentemente (13 pazienti) ad evidenziare una condizione di compenso emodinamico globalmente conservata. Cinque pazienti erano in terapia con diuretico, digitale. Sei pazienti assumevano terapia antiaggregante e tre pazienti assumevano terapia anticoagulante (FA).

Dati strumentali

ECG basale

L'ECG basale documentava un ritmo sinusale in tutti i pazienti ed un disturbo di conduzione interventricolare tipo blocco completo di branca destra, con una durata media del QRS di 177 ± 32 msec (range 110-230 msec). Le caratteristiche elettrocardiografiche della popolazione sono riassunte nella tabella 3. Solo 9 pazienti presentavano, in condizioni basali, un ritardo della conduzione atrio-ventricolare ($PR > 200$ msec), ed è interessante notare che, pur essendo una popolazione selezionata, ovvero pazienti ad alto rischio, in virtù dell'insufficienza polmonare, e candidati a correzione chirurgica, la durata del QRS era uguale o superiore a 180 msec in 26 pazienti (60%).

Tabella 3. *ECG basale*

PARAMETRI	MEDIA (msec)	DS (msec)	RANGE (msec)
Intervallo PR	170	49	110-345
Durata QRS	177	32	110-240

ECG holter /24

Un ECG holter/24 ore era disponibile per 26 dei 43 pazienti. Dodici pazienti erano in terapia antiaritmica al momento della registrazione, con farmaci beta bloccanti o, in un caso, con amiodarone. In tutti i pazienti era presente una normale escursione della frequenza cardiaca, per quanto i pazienti in terapia beta-bloccante risentissero di una limitazione iatrogena della frequenza. Due pazienti erano portatori di PM per BAV completo post-chirurgico; un paziente presentava una compromissione della conduzione atrio-ventricolare caratterizzata da BAV di II grado tipo 1 e 2. Nessun paziente ha mostrato pause patologiche o altri segni di disfunzione sinusale. La maggioranza dei pazienti presentava evidenza di extrasistolia sopraventricolare isolata (73%). Solo due pazienti (18%) hanno evidenziato un'extrasistolia sopraventricolare ($>100/h$) o ventricolare ($Lown > II$)

significativa, mentre in altri otto pazienti (18%) sono stati documentati brevi run (>4 battiti) di tachicardia ventricolare non sostenuta. È importante ricordare che i pazienti sintomatici, o con precedente evidenza di aritmie significative, erano in terapia al momento della registrazione ambulatoriale.

Test ergometrico

I risultati del test ergometrico sono disponibili per 23 su 43 pazienti. Complessivamente il test ha evidenziato una buona capacità funzionale in 12 pazienti, ridotta in 9 e severamente compromessa in 2 pazienti. La comparsa di aritmia extrasistolica ventricolare è stata segnalata in 6 pazienti, in quattro dei quali in forma isolata, mentre negli altri due l'esame è stato sospeso per l'evidenza di forme complesse (run di tre battiti) durante lo sforzo. Anche nei pazienti con ectopia isolata, questa viene riferita prevalentemente durante lo sforzo.

Imaging

La valutazione morfofunzionale è stata realizzata mediante l'ausilio dell'ecocardiografia e della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), che rappresenta attualmente il gold standard nella valutazione del ventricolo destro, in particolare in pazienti con cardiopatia congenita. Nell'ambito dell'attuale lavoro, le informazioni derivanti dall'applicazione delle due metodiche sono state integrate, utilizzando tuttavia la risonanza come riferimento per la valutazione sia morfologica che funzionale del ventricolo destro, in virtù del maggiore potere diagnostico ampiamente dimostrato in letteratura.

In relazione alla combinazione delle informazioni derivanti dai due esami, la popolazione si caratterizzava nel seguente modo: tutti i pazienti presentavano una insufficienza polmonare significativa ad eccezione di due, l'insufficienza polmonare era di grado moderato in 2 pazienti (FR 16-30%), severo in 22 pazienti (FR 31-45%) e severissimo in 16 pazienti (FR > 45%). Nove pazienti presentavano un certo grado di stenosi polmonare associata, in particolare essa era di grado severo in 3 pazienti, moderato nei rimanenti. Tre pazienti presentavano invece stenosi polmonare in assenza di insufficienza significativa, in un caso di grado severo, negli altri due di

grado moderato. Infine in sette pazienti veniva segnalata insufficienza tricuspидale di grado almeno severo. Una dilatazione del ventricolo destro di grado moderato era presente in 33 pazienti, mentre risultava di grado severo in 9 pazienti. In 29 pazienti era presente un'importante dilatazione dell'infundibolo destro, con caratteristiche aneurismatiche in 8 di essi. Il paziente sottoposto a correzione in età tardiva (39 anni) presentava un'importante ipertrofia ventricolare destra in assenza di importante dilatazione, come prevedibile in relazione ai dati clinici. Una disfunzione ventricolare destra si evidenziava in 37 pazienti, in un caso di grado severo, mentre la funzione ventricolare sinistra era conservata nella maggioranza del campione, infatti una disfunzione ventricolare sinistra veniva segnalata solo in 10 pazienti.

Cateterismo cardiaco

Lo studio emodinamico ha consentito un'ulteriore caratterizzazione dei dati noti sulla base della valutazione non invasiva, in particolare circa la presenza e caratteristiche di anomalie associate emodinamicamente o clinicamente significative, la presenza, estensione ed entità delle stenosi associate all'insufficienza polmonare e le conseguenze emodinamiche. Le pressioni ventricolari destre erano mediamente aumentate con pressione sistolica di 46 ± 21 mm Hg (range 24-98 mm Hg) nell'intero campione. Tuttavia il dato deve essere interpretato alla luce della eterogeneità del campione, nell'ambito del quale i pazienti con steno-insufficienza polmonare o stenosi polmonare hanno chiaramente pressioni ventricolari destre maggiori rispetto ai pazienti con sola insufficienza polmonare. Nei pazienti con stenosi polmonare il gradiente ventricolo destro-arteria polmonare era di 42 ± 18 mm Hg. La stenosi era localizzata a livello valvolare polmonare, a livello dell'inserzione di eventuali homograft (2 pazienti), a livello sopravalvolare, e infine distalmente, a livello dei rami polmonari (2 pz). In un altro paziente veniva descritta una stenosi del ramo polmonare destro con proliferazione intrastent, con gradiente trans-valvolare polmonare di 15 mm Hg.

Lo studio elettrofisiologico

Studio basale

Lo studio elettrofisiologico è stato eseguito in sedazione farmacologica in 8 pazienti e in condizioni basali in 35 pazienti.

Uno studio della conduzione atrio-ventricolare è stato eseguito inizialmente solo in pazienti con evidenza di disturbi della conduzione atrio-ventricolare (blocco AV di I grado) ed in tutti a partire dal 10° paziente. Nel corso del lavoro, infatti, è cresciuta la consapevolezza delle aritmie sopraventricolari e della conduzione nodale quali potenziali condizioni di rischio anche in pazienti asintomatici. La conduzione atrio-ventricolare è stata valutata in tutti i pazienti a partire dal settimo, ed ad eccezione dei pazienti in FA, pertanto essa è stata valutata complessivamente in 33 pazienti. Una compromissione della conduzione atrio-ventricolare è stata evidenziata in tre pazienti, tuttavia in assenza di blocchi a livello infra o sotto-hissiano. Negli altri pazienti che presentavano un BAV di primo grado è stato documentato un ritardo della conduzione intra-atriale in tutti i casi tranne uno, nel quale lo studio è stato interrotto per l'insorgenza di gravi complicanze respiratorie correlate alla sedazione, prima che la conduzione fosse stata valutata.

Tabella 4. *SEF: parametri basali.*

	PR	QRS	AH	HV	PLW
MEDIA (msec)	170	177	79	47	333
DS	49	32	48	15	180
MEDIANA	170	180	80	360	360

Ad eccezione di un paziente in cui si sono presentate gravi complicanze respiratorie correlate con la sedazione, regredite immediatamente mediante sospensione della stessa e supporto ventilatorio in maschera, non si sono verificate complicanze correlate allo studio elettrofisiologico.

Aritmie ventricolari

Il protocollo di stimolazione ventricolare è stato condotto, come descritto nella sezione precedente, sino al terzo extrastimolo e sino ad un minimo intervallo di accoppiamento di 180 msec (o refrattarietà ventricolare). Le refrattarietà medie valutate sul primo e sul terzo extrastimolo, sui due drive e le due sedi, sono riassunte nelle tabelle 8 e 9. Una tachicardia ventricolare sostenuta è stata indotta in 9 su 43 pazienti, mediante stimolazione dal tratto di efflusso in tre casi, e dall'apice nei rimanenti.

Tabella 5. *SEF: refrattarietà S2.*

	RVA		RVOT	
	S1 500 msec	S1 440 msec	S1 500 msec	S1 440 msec
	S2	S2	S2	S2
MEDIA msec	229	216	242	235
DS	28	26	36	20

Tabella 6. *SEF: refrattarietà S4.*

	RVA		RVOT	
	S1 500 msec	S1 440 msec	S1 500 msec	S1 440 msec
	S4	S4	S4	S4
MEDIA msec	183	179	189	186
DS	16	18	20	18

Fra i nove pazienti inducibili, cinque avevano sperimentato un episodio clinico, sintomatico per cardiopalmo e ipoperfusione periferica e/o sincope, con documentazione di tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta. Degli altri quattro pazienti risultati inducibili durante SEF, uno riportava un episodio sincopale a regressione spontanea, di natura non specificata. Un altro paziente era sintomatico

per cardiopalmo con documentazione ECG-Holter di TVNS. Gli altri due non presentavano sintomi aritmici di rilievo. In un paziente è stata indotta una tachicardia ventricolare polimorfa non sostenuta (6 sec) in corso di stimolazione a livello dell'apice (RVA). Nello stesso paziente lo studio è stato interrotto per l'insorgenza di gravi complicanze respiratorie correlate alla sedazione e non è stato possibile eseguire il terzo extrastimolo da RVOT a drive di 440 msec. Altre due pazienti risultavano inducibili per TVNS, una di esse riportava un episodio clinico di tachicardia a QRS largo (vedi seguito). Sulla base dei criteri descritti all'inizio del protocollo, questo reperto non è stato considerato positivo in quanto potenzialmente aspecifico.

In tre pazienti che avevano presentato episodi clinici di aritmia presumibilmente ventricolare, l'aritmia non è stata riprodotta in laboratorio in forma sostenuta. Due di essi avevano presentato tachicardia ventricolare a QRS largo con compromissione emodinamica, trattata mediante CVE in un caso, e mediante cardioversione farmacologica nel secondo caso. Il primo paziente è stato riferito presso il Centro in ragione dell'evento aritmico, la seconda è stata sottoposta ad impianto di defibrillatore e, l'anno successivo, riferita al Centro in ragione delle alterazioni emodinamiche (stenosi polmonare) evidenziate in sede di rivalutazione.

Il terzo paziente, invece, aveva presentato un episodio di FV in corso di disionia (ipokaliemia) ed era stato sottoposto ad impianto di defibrillatore.

In tutti i pazienti inducibili è stata indotta una tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa, ad eccezione di una sola paziente nella quale è stata indotta FV. La tachicardia ventricolare mostrava una morfologia tipo blocco di branca sinistra con asse inferiore in quattro casi, blocco di branca destra con asse inferiore in un caso, e blocco di branca destra con asse indeterminato nei restanti tre pazienti. L'aritmia risultava non tollerata sul piano emodinamico in sei dei nove pazienti, ed è stata interrotta mediante overdrive in quattro di essi, mediante CVE nei restanti. In un altro paziente è stata indotta una tachicardia ventricolare polimorfa non sostenuta (6 sec) in corso di stimolazione a livello dell'apice (RVA). Sulla base dei criteri descritti all'inizio del protocollo, questo reperto non è stato considerato positivo in quanto potenzialmente aspecifico. Nello stesso paziente lo studio è stato interrotto per l'insorgenza di gravi complicanze respiratorie correlate alla sedazione e non è

stato possibile eseguire il terzo extrastimolo da RVOT a drive di 440 msec. In tutti i pazienti inducibili è stata realizzato un mappaggio elettroanatomico della camera ventricolare in ritmo sinusale ed è stata eseguita un'ablazione intraoperatoria mirata a livello dell'istmo critico. Nessuna complicanza si è verificata nel corso dello studio elettrofisiologico, ad eccezione del paziente nel quale lo studio è stato interrotto per complicanze respiratorie (vedi sopra).

Descriveremo in dettaglio alcuni casi.

Caso 1

Il primo paziente era un giovane di 27 anni affetto da tetralogia di Fallot e ipoplasia delle arterie polmonari. Sottoposto a correzione chirurgica completa all'età di 3 anni (atriotomia destra e ventricolotomia longitudinale, resezione infundibolare e patch di transanulare), dopo 3 anni ha necessitato di plastica di allargamento delle arterie polmonari. In seguito sono esitate stenosi delle arterie polmonari con redistribuzione del flusso polmonare distrettuale, per cui nel 1995 è stato sottoposto a impianto di stent all'origine della arteria polmonare destra e nel 2005 a dilatazione omosede per proliferazione intrastent. Dal 2004 riscontro di insufficienza polmonare moderata, asintomatica. È giunto presso il nostro centro con un quadro di steno-insufficienza polmonare moderato-severa (FR 40% alla RM), ventricolo destro dilatato, con volume telediastolico (VTD) di 170 ml (VTD ventricolo sinistro 100 ml), e discinetico (FE 41%); pressione ventricolare destra ai limiti con gradiente intrastent di 25 mm Hg circa. Asintomatico, buona tolleranza all'esercizio (13 Mets, 90% della FMT), non evidenza di aritmie salvo alcune extrasistoli ventricolari durante lo sforzo. Nessuna terapia. All'ECG basale si documentava normale conduzione atrio-ventricolare, con blocco completo di branca destra e durata del complesso QRS di 190 msec (Tracciato 1). Previo consenso informato, in corso di sedazione farmacologica, è stato eseguito protocollo di stimolazione ventricolare con induzione di tachicardia ventricolare monomorfa, sostenuta, a ciclo 280 msec (210 bpm), con morfologia tipo blocco di branca sinistra (BBS) e concordanza positiva nelle derivazioni precordiali (V1-V6) (Tracciato 2). L'aritmia, non tollerata emodinamicamente, è stata interrotta con CVE (Tracciato 3). La tachicardia è stata

indotta mediante doppio extrastimolo, ad un ciclo di accoppiamento di 190 msec, su drive di 500 msec, a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) (Tracciato 4). L'intervallo tra lo stimolo e il QRS, superiore a 50 msec sul drive, è indicativo di rallentata conduzione (78). Aumentando la precocità dello stimolo (extrastimolo), la conduzione rallenta ulteriormente fino a raggiungere un livello critico che consente il rientro dell'attivazione, indi l'aritmia. Lo stesso fenomeno può essere facilmente osservato nella registrazione endocavitaria, dove l'intervallo fra lo stimolo ed il segnale ventricolare endocavitario (S1-EGM) aumenta con la precocità dell'extrastimolo confermando un rallentamento locale della conduzione (Tracciato 5).

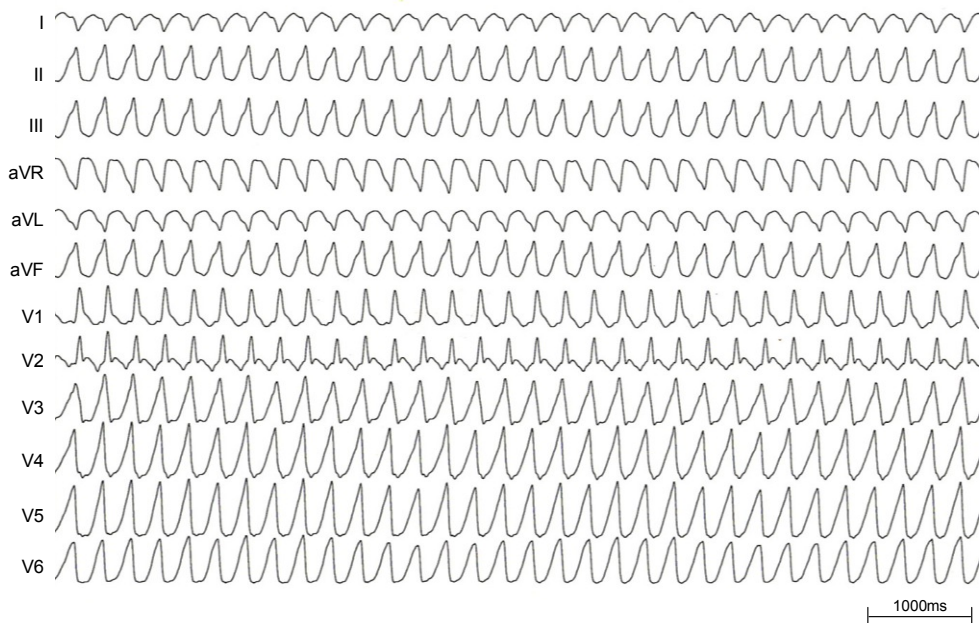
Un tentativo di overdrive dal RVOT a ciclo di 230 msec è risultato inefficace nell'interrompere l'aritmia, ma ha consentito di "catturare la tachicardia", ovvero di entrare nel circuito di rientro. Nei tracciati 6 e 7 si può osservare il concealed entrainment durante stimolazione dal tratto di efflusso. La presenza di concealed fusion, ovvero di una sovrapposizione morfologica (in questo caso confermata su 12 derivazioni) del complesso stimolato con il complesso della tachicardia, dimostra che lo stimolo è penetrato nel circuito di rientro, tuttavia ciò non significa che siamo all'interno del circuito, in quanto è possibile avere "*concealed fusion*" anche in sedi diverse, attivate by-stander.

L'intervallo post-pacing può aiutare nel discriminare il circuito di rientro rispetto a sedi attivate by-stander (*post-pacing interval*) (78). In questo caso, il *post-pacing interval*, valutato in relazione al ciclo della tachicardia (PPI-TCL < 30 msec), conferma che la sede di stimolazione è all'interno del circuito. L'intervallo Stimolo-QRS (S-QRS) durante entrainment e l'intervallo tra l'elettrogramma ventricolare ed il QRS (EGM-QRS) di superficie durante tachicardia, sono ugualmente utili ad individuare la sede del circuito nelle tachicardie ventricolari ischemiche come suggerito da Stevenson (78). L'intervallo S-QRS esprime il tempo impiegato dall'impulso stimolato per propagarsi dalla sede di stimolazione verso l'uscita del circuito. Tanto più le due sedi sono vicine, tanto minore è l'intervallo, viceversa sedi di stimolazione più prossimali comporteranno tempi di conduzione più lunghi. Quando, durante entrainment, si realizza una fusione completa, allora il confronto tra l'intervallo S-QRS e EGM-QRS può aiutare a distinguere una sede by-stander da una

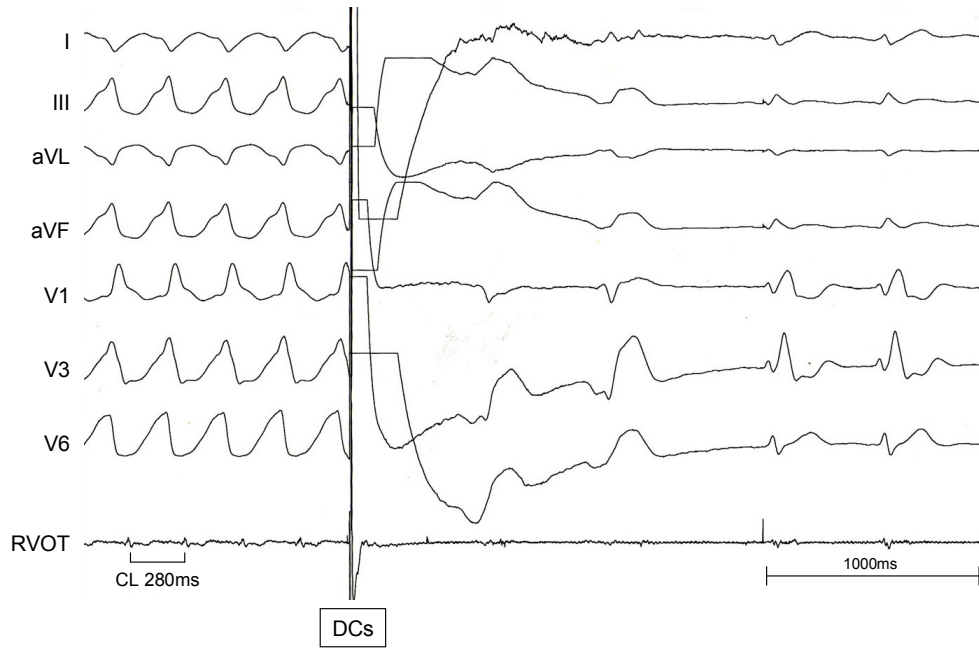
sede all'interno del circuito. In quest'ultimo caso l'intervallo S-QRS è simile all'intervallo EGM-QRS, per quanto vi siano alcune eccezioni. L'impiego dell'intervallo S-QRS, espresso in percentuale rispetto al ciclo della tachicardia, consentirebbe di definire la posizione rispetto all'uscita del circuito (78) (Figura 2.4). Nel nostro caso l'intervallo S-QRS di 82 msec e l'intervallo EGM-QRS di 86 msec fornisce un'ulteriore conferma che la sede del circuito di rientro è localizzata a livello della sede di stimolazione, ovvero dell'RVOT. La tachicardia è stata interrotta mediante CVE esterna, in quanto non tollerata emodinamicamente, ed una mappa elettroanatomica del ventricolo destro è stata realizzata in ritmo sinusale mediante sistema Carto. Il mappaggio elettroanatomico ha evidenziato un tessuto elettricamente sano, ad eccezione del patch trans-anulare ed il patch sul difetto interventricolare. Il tessuto compreso tra le due aree elettricamente inerti, caratterizzato da un rallentamento della conduzione, è stato individuato come istmo critico del circuito di rientro e come target dell'ablazione intraoperatoria. Al controllo a distanza, circa sei mesi dopo l'intervento, lo stesso protocollo di stimolazione è stato eseguito per verificare il risultato dell'ablazione associata alla chirurgia. L'aritmia non è risultata più inducibile.



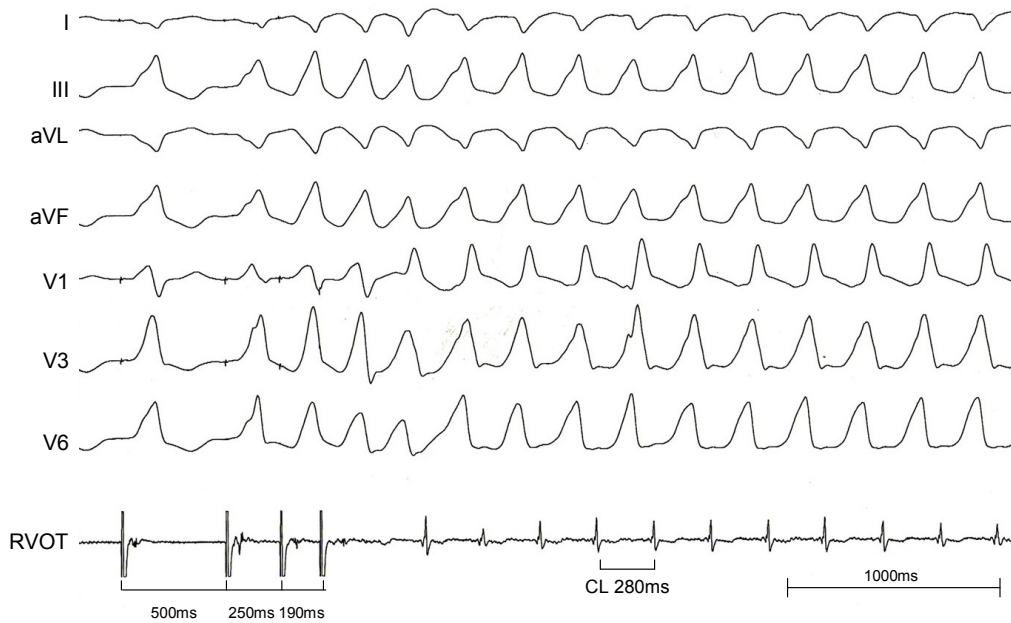
Tracciato 1. Caso 1: ECG in ritmo sinusale. La durata del QRS è di 190 msec



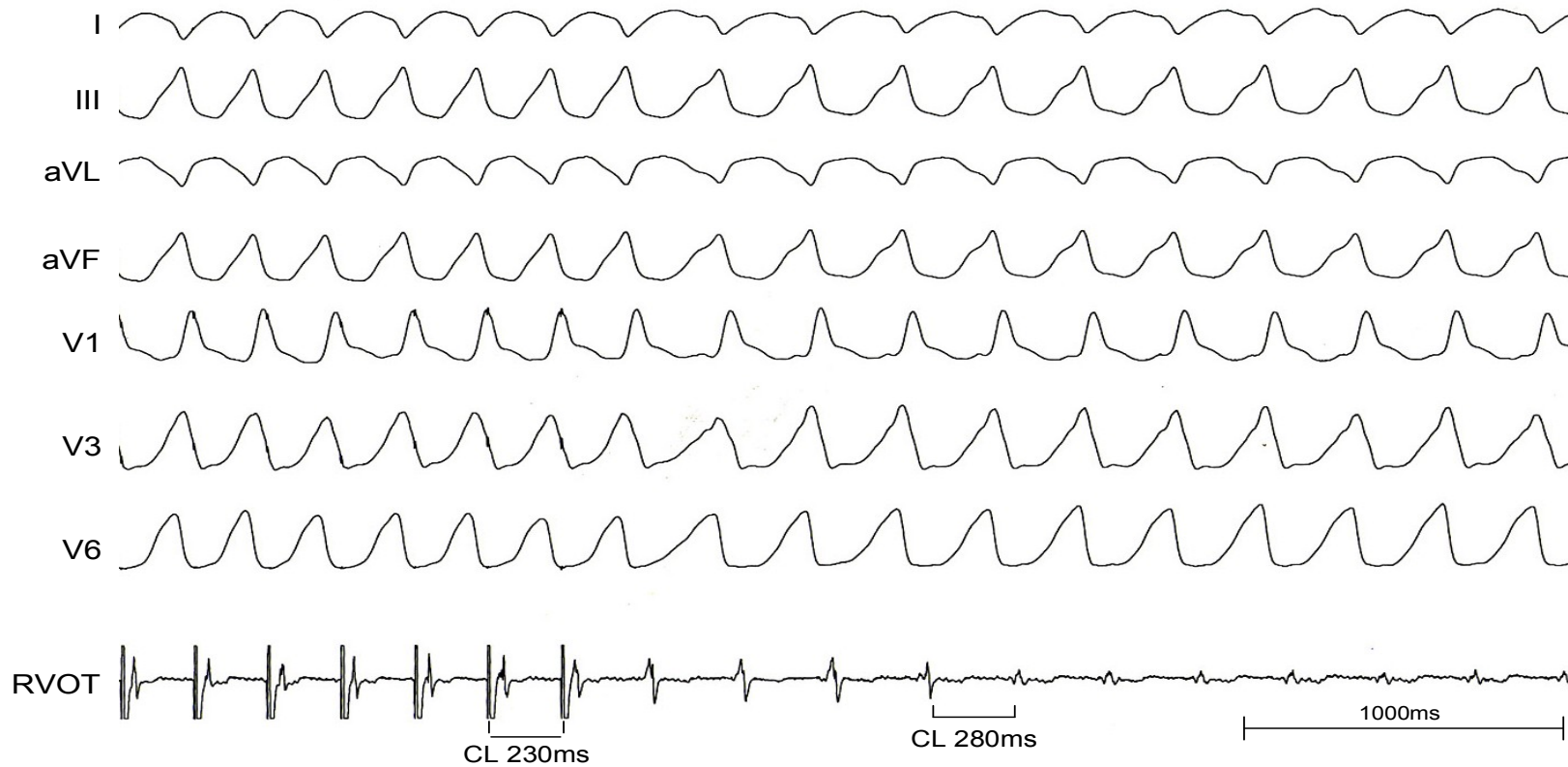
Tracciato 2.Caso 1: tachicardia ventricolare indotta durante SEF



Tracciato 3. Caso 1: Interruzione della TV mediante CVE.



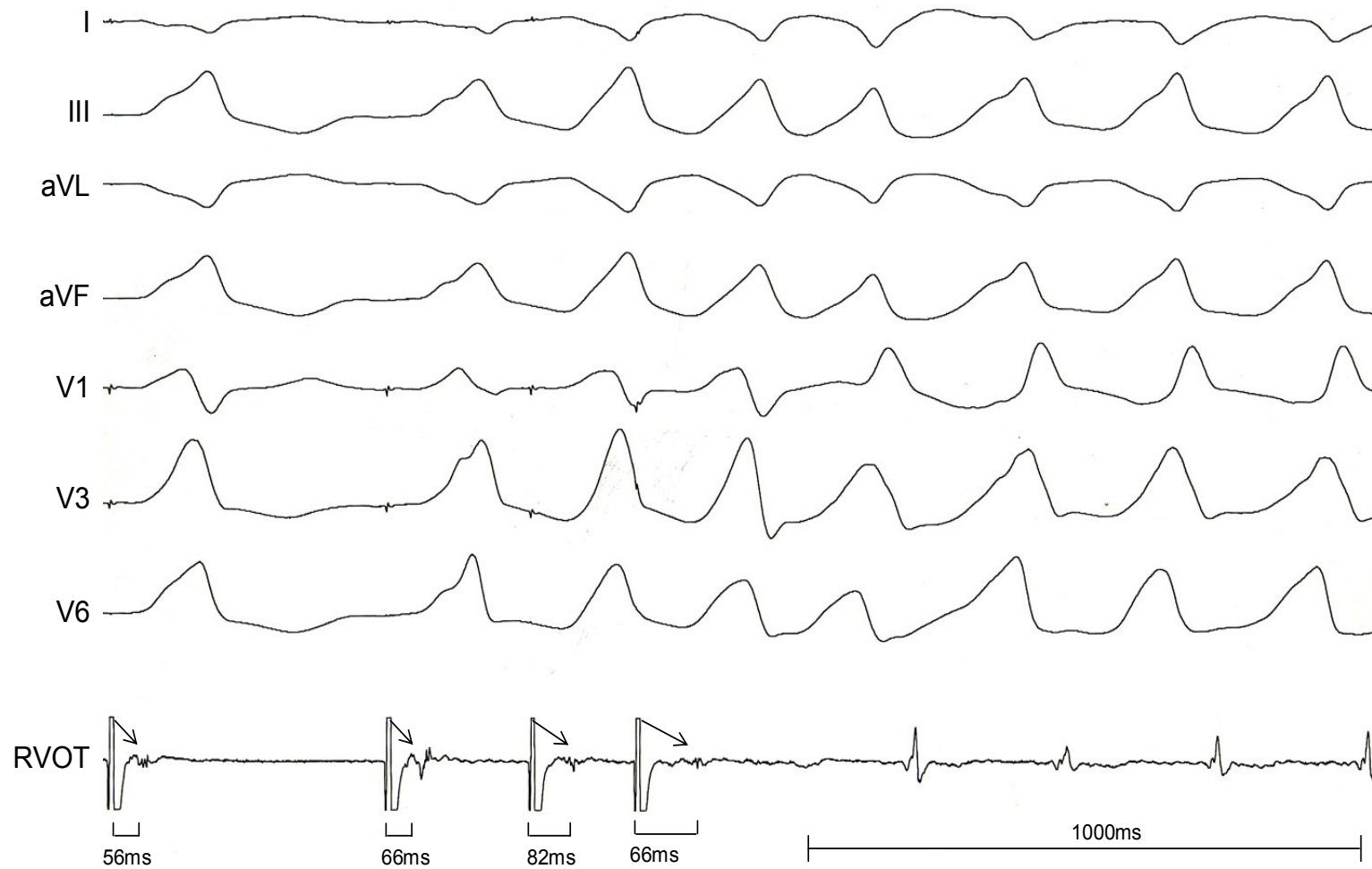
Tracciato 4. Caso 1: induzione della TV dal tratto di efflusso del VD.



Tracciato5. Caso 1: induzione ventricolare: intervalli S-EGM. (Vedi testo)

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

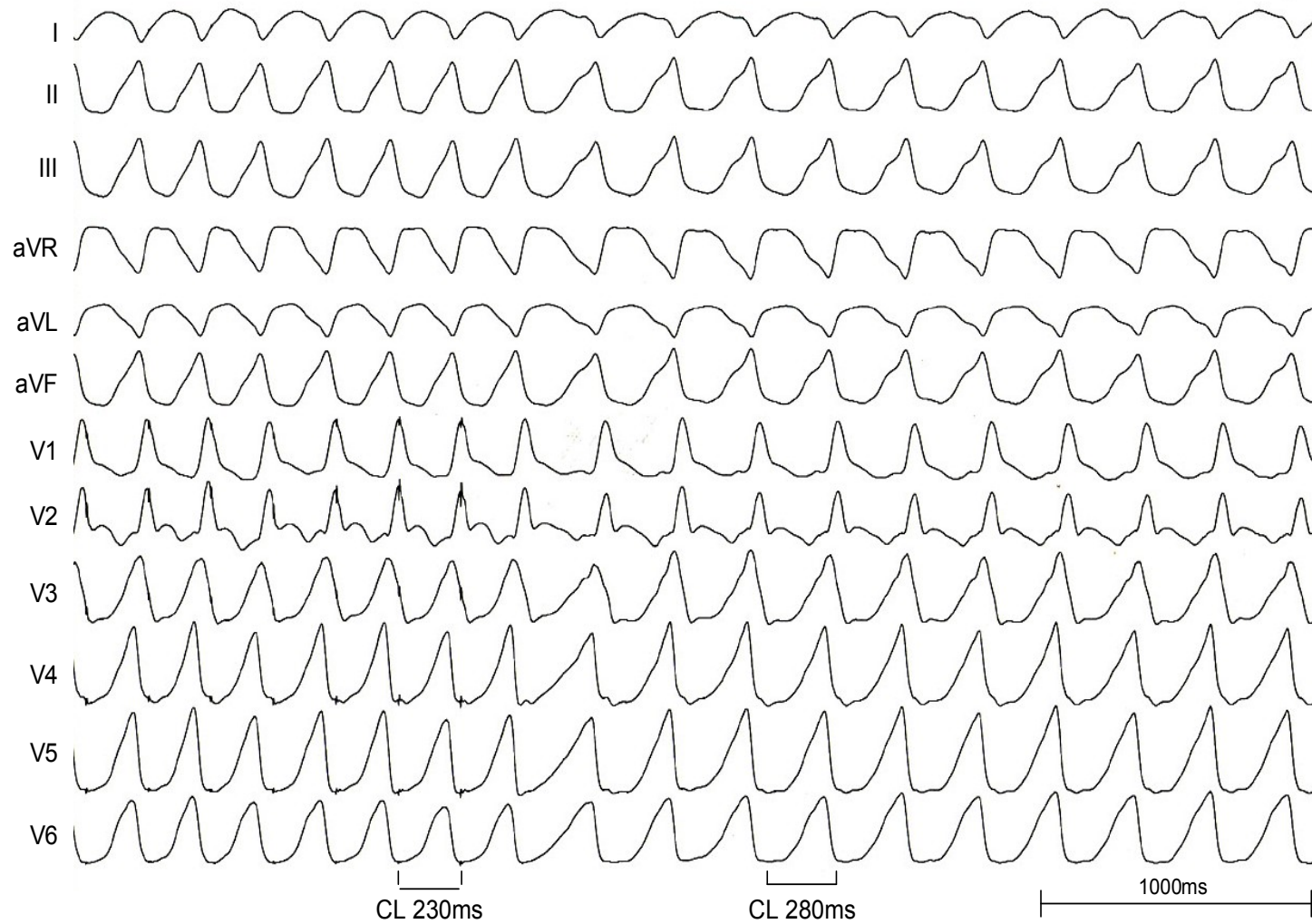
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari



Tracciato 6. Caso 1: Entrainment ventricolare

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari



Tracciato 7.Caso 1: Concealed entrainment.

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

Caso 2

Il secondo paziente è un giovane di 21 anni affetto da tetralogia di Fallot associata ad ipoplasia dell'anello valvolare e del tronco dell'arteria polmonare, e forame ovale pervio. La correzione chirurgica completa è stata realizzata all'età di due anni mediante approccio trans-atriale con posizionamento di un patch transanulare esteso sino alla biforcazione dell'arteria polmonare, e complicato in acuto da sindrome da bassa portata. Il paziente ha avuto un normale accrescimento, con buona tolleranza agli sforzi fisici, ed è stato sempre asintomatico fino ad ottobre 2005, quando, in concomitanza di importante stress emotivo, lamenta la comparsa improvvisa di cardiopalmo e dispnea. All'ECG documentazione di tachicardia a complessi larghi di origine ventricolare, come confermato dalla dimostrazione di dissociazione atrio-ventricolare alla registrazione transesofagea, frequenza cardiaca 205 bpm, con morfologia tipo blocco di branca sinistra ed asse inferiore, mal tollerata emodinamicamente (pressione sistolica 50 mm Hg). Alla valutazione strumentale veniva evidenziata un'insufficienza polmonare severa (FR 45%) (nota da almeno due anni) con ventricolo destro dilatato (VTD 168 ml/m²) e funzione sistolica conservata (58%), discreta tolleranza allo sforzo (10 Mets) in test submassimale (FCM 78%), in terapia con sotalolo. In corso di registrazione holter (in terapia) non si osservavano eventi aritmici di rilievo. Il cateterismo confermava l'assenza di ostruzione significativa all'efflusso ventricolare (gradiente 15 mm Hg) e la dilatazione infundibolare. In previsione dell'intervento chirurgico, il paziente è stato sottoposto allo studio elettrofisiologico. In basale si documentava normale conduzione atrio-ventricolare con PR 130 msec, e disturbo della conduzione interventricolare con blocco di branca destra e durata del QRS di 165 msec (Tracciato 8). Mediante stimolazione programmata ventricolare, in corso di sedazione farmacologica, si è indotta una tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta, con morfologia sovrapponibile all'episodio clinico (BBS ed asse inferiore) e ciclo di 300 msec (200 bpm), non tollerata emodinamicamente, ed interrotta con overdrive a un ciclo di 230 msec, corrispondente al 75% del ciclo della tachicardia (Tracciato 9 e 11). Anche in questo paziente la stimolazione dall'apice, nonostante

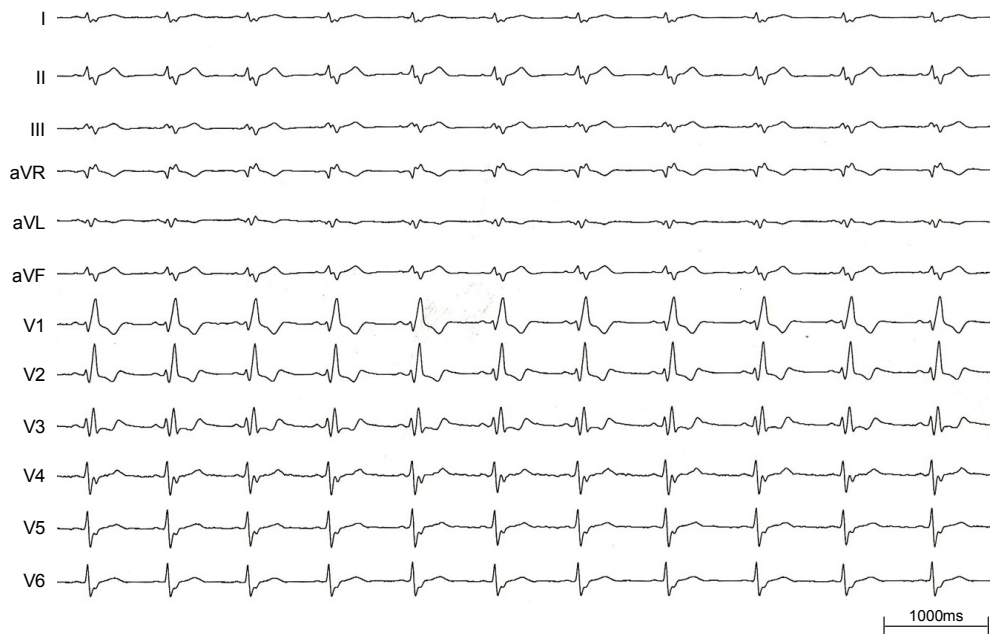
refrattarietà ventricolari inferiori a 200 msec, non è stata efficace nell'indurre

Maria Cristina Tavera - Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-

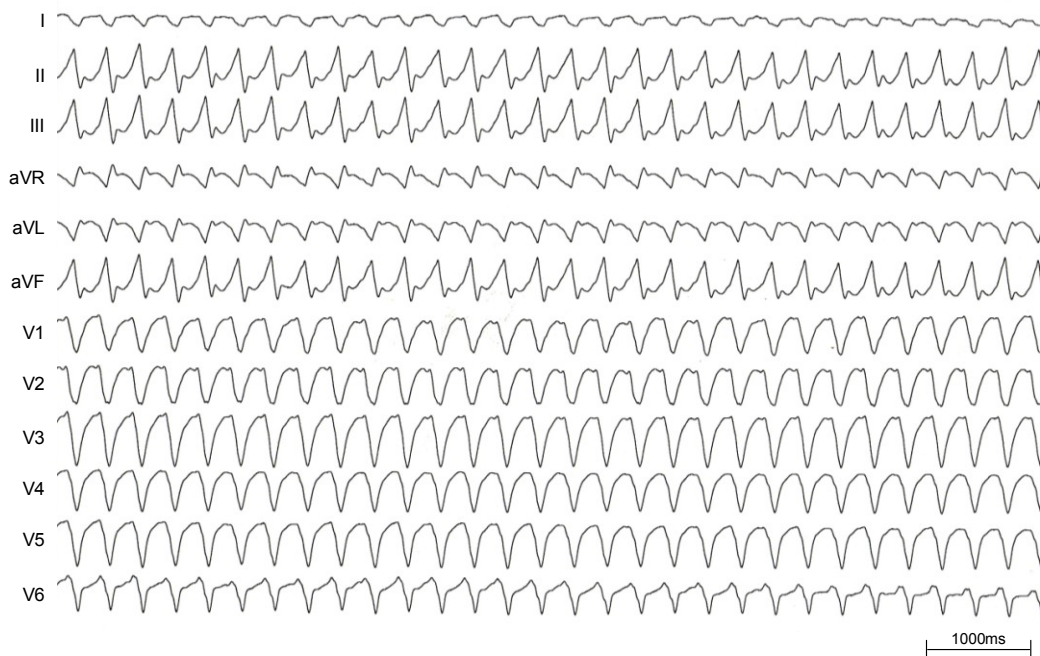
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

l'aritmia. La tachicardia è stata indotta mediante stimolazione dal tratto di efflusso del ventricolo destro, mediante un protocollo non particolarmente aggressivo (un solo extrastimolo su drive di 500 msec, con ciclo di accoppiamento di 220 msec) (Tracciato 10).

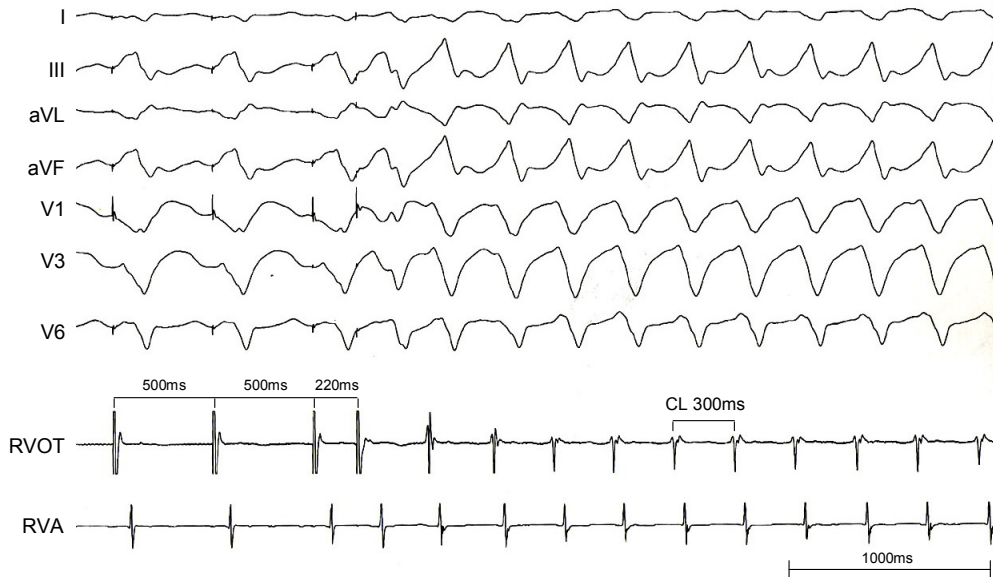
Un ulteriore tentativo, dalla medesima sede, è stato efficace nell'indurre la medesima tachicardia, confermando la riproducibilità dell'induzione. La ricostruzione elettroanatomica della camera ventricolare è stata realizzata, analogamente al precedente caso, mediante sistema di mappaggio tridimensionale CARTO (Fig.5), con dimostrazione dell'istmo critico del circuito di rientro, sempre a livello del tratto di efflusso, fra il patch posizionato sul DIV e quello sulla valvola polmonare, ed il patch sul DIV e la valvola tricuspide (Fig. 6). L'analisi dei potenziali dimostra, a livello del tessuto compreso fra le due aree elettricamente inerti (patch), la presenza di potenziali patologici, frammentati, espressione di rallentata conduzione. I potenziali registrati nelle restanti porzioni della camera ventricolare sono invece potenziali "rapidi", espressione di un tessuto con normali proprietà eccito-conduttive. La mappa di voltaggio, inoltre, dimostra dei potenziali di basso voltaggio, indi patologici, solo a livello dell'area compresa tra le due cicatrici, mentre conferma la presenza di tessuto elettricamente sano negli altri segmenti ventricolari (Fig 7). La presenza di tessuto patologico, caratterizzato da un rallentamento della conduzione, in un "corridoio" compreso tra due aree di blocco anatomico, identifica in questa sede l'istmo critico del circuito di rientro, target dell'ablazione intraoperatoria.



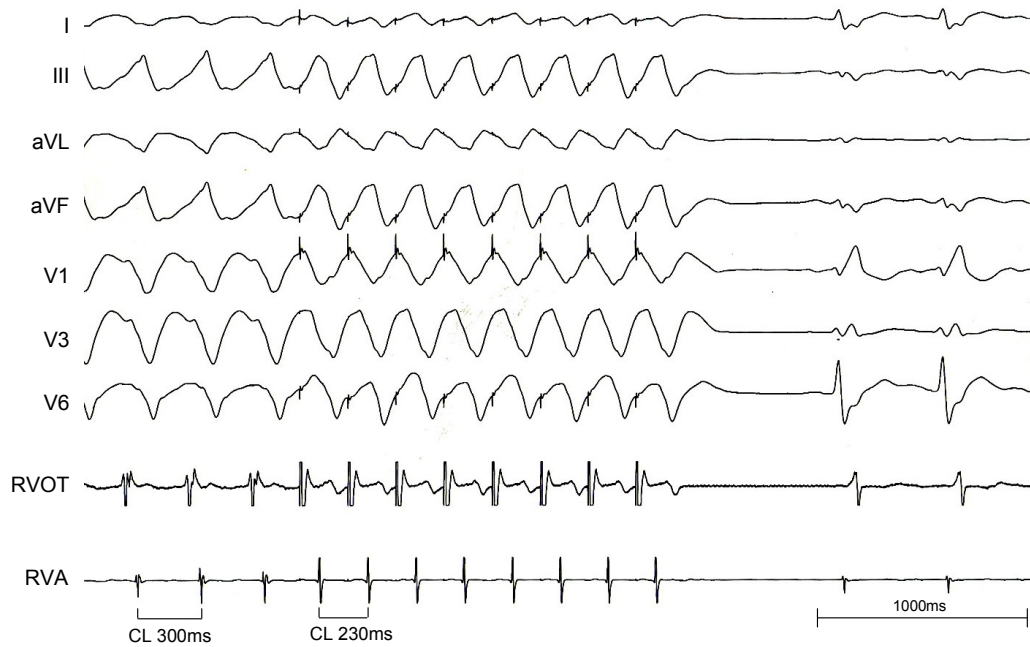
Tracciato 8. ECG in ritmo sinusale del caso 2. Il QRS è di 165 msec



Tracciato 9. Caso 2: ECG in corso di tachicardia ventricolare (CL 300 msec)



Tracciato 10. Caso 2: induzione di tachicardia ventricolare.



Tracciato 11. Caso 2: interruzione di tachicardia ventricolare con overdrive

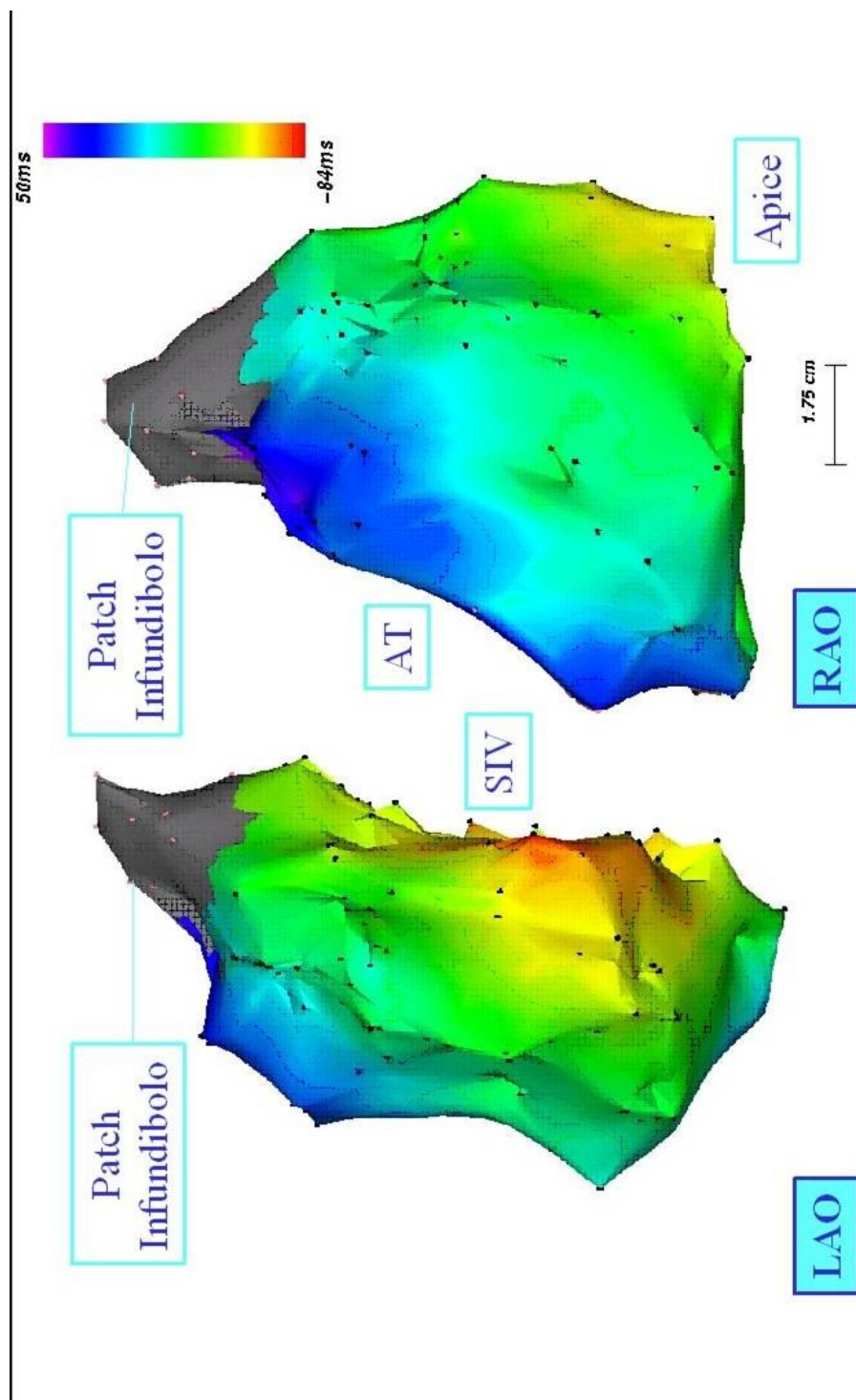


Fig. 5 Mappa elettroanatomica (CARTO) di attivazione del ventricolo destro del caso 2 in corso di RS. L'attivazione è codificata secondo la scala di colore nella barra in alto a destra; l'area grigia corrisponde alle zone nelle quali non viene registrato nessun segnale elettrico (scar), in queste immagini è apprezzabile il patch RVOT. A: proiezione laterale obliqua sinistra. B: proiezione laterale obliqua destra.

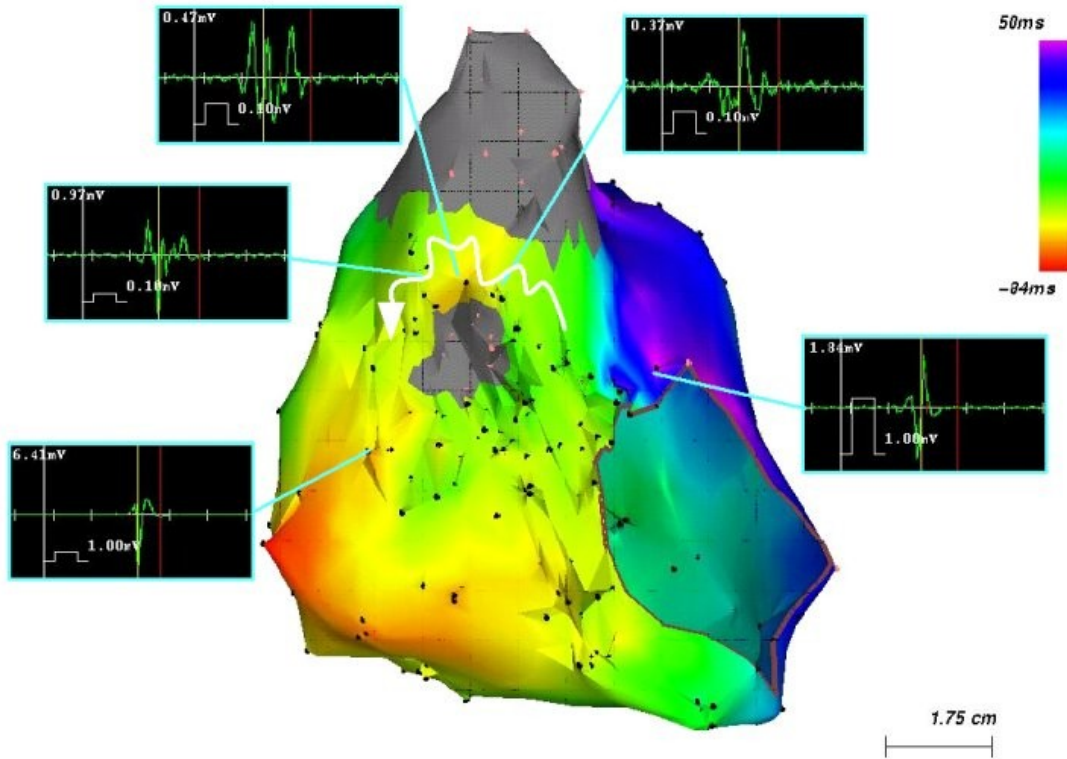


Fig. 3. Mappa elettroanatomica (CARTO) di attivazione del ventricolo destro del caso 2 in corso di RS. L'attivazione è codificata secondo la scala di colore nella barra in alto a destra; l'area grigia corrisponde alle zone nelle quali non viene registrato nessun segnale elettrico (scar), in questa proiezione da dietro sono apprezzabili, l'anello tricuspide, il patch RVOT e il patch sul DIV sottoaortico. Nei box sono rappresentati alcuni degli elettrogrammi utilizzati per la ricostruzione della mappa. Nell'istmo tra i due patch si registrano potenziali frammentati caratterizzati da rallentamento di conduzione (b,c,d); posteriormente e anteriormente a questa zona i segnali sono più rapidi e di maggiore ampiezza con caratteristiche che identificano tessuto sano con normale velocità di conduzione (a,e). La zona dove è segnata la freccia bianca, per le sue caratteristiche anatomiche ed elettrofisiologiche, rappresenta l'istmo critico di un circuito di rientro e quindi il target dell'ablazione intraoperatoria.

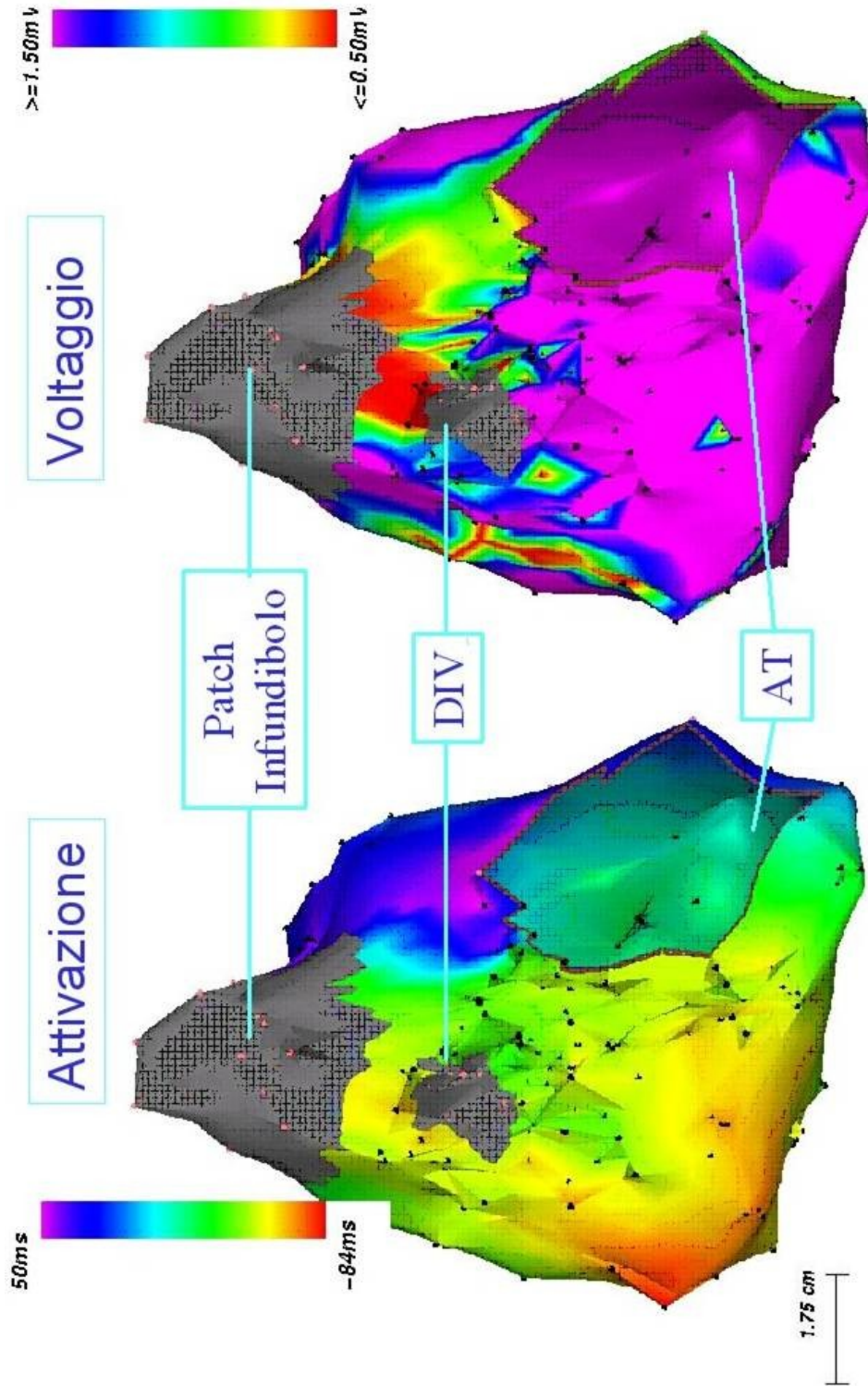


Fig. 7. Mappa elettroanatomica (CARTO) del ventricolo destro del caso 2. In una proiezione disassata da dietro e' apprezzabile l'anello tricuspideale, il patch in RVOT e il patch su DIV sottoaortico. A: mappa di attivazione in corso di RS, il LAT (local activation time) e' codificato secondo una scala colore mostrata nella barra. B: mappa di voltaggio, la ampiezza del segnale bipolare e' codificato secondo una scala colore mostrata nella barra, il rosso definisce tessuto patologico identificato da segnali con ampiezza $< 0,5\text{mV}$. Il grigio corrisponde alle zone nelle quali non viene registrato nessun segnale elettrico (scar).

Il mappaggio elettroanatomico

In tutti i pazienti inducibili, come detto, è stato effettuato un mappaggio elettroanatomico del ventricolo destro in ritmo sinusale. Il mappaggio è stato effettuato anche in una paziente non inducibile (TVNS) in ragione della storia clinica, ovvero episodio clinico di TV con successivo impianto di ICD. Come esemplificato nei due casi esposti a carattere dimostrativo, la mappa elettroanatomica ha consentito di caratterizzare il circuito di rientro identificando gli istmi critici dello stesso, ovvero le aree di rallentata conduzione elettrica che consentono l'instaurarsi ed il perpetuarsi dell'aritmia ventricolare. Gli istmi critici di conduzione risultavano compresi, in tutti i pazienti, tra aree di blocco anatomico (anello valvolare) ed esiti della chirurgia correttiva (patch). In 6 su 9 pazienti l'istmo critico è stato localizzato tra il patch sul difetto interventricolare e la valvola tricuspide, e tra la valvola tricuspide e la valvola polmonare (Fig. 8). In due pazienti, sottoposti all'epoca della correzione chirurgica ad allargamento dell'efflusso destro mediante patch non transanulare, l'istmo critico del circuito di rientro veniva localizzato tra la valvola polmonare ed il patch di allargamento sul tratto di efflusso destro (Fig. 9). Questi siti sono stati proposti come sedi per l'ablazione intra-operatoria, al fine di interrompere il circuito di rientro che sostiene l'aritmia. Infine, in due pazienti con importante dilatazione aneurismatica del tratto di efflusso del ventricolo destro, in esiti di intervento correttivo mediante patch trans-anulare, il tessuto aritmogeno caratterizzato da importante rallentamento di conduzione è stato localizzato a livello del tessuto malacico che circondava in patch trans-anulare (Fig. 10). In questo caso non è stata effettuata un'ablazione intra-operatoria in quanto il tessuto malacico è stato completamente asportato chirurgicamente durante l'intervento di sostituzione valvolare polmonare e rimodellamento ventricolare destro (vedi chirurgia).

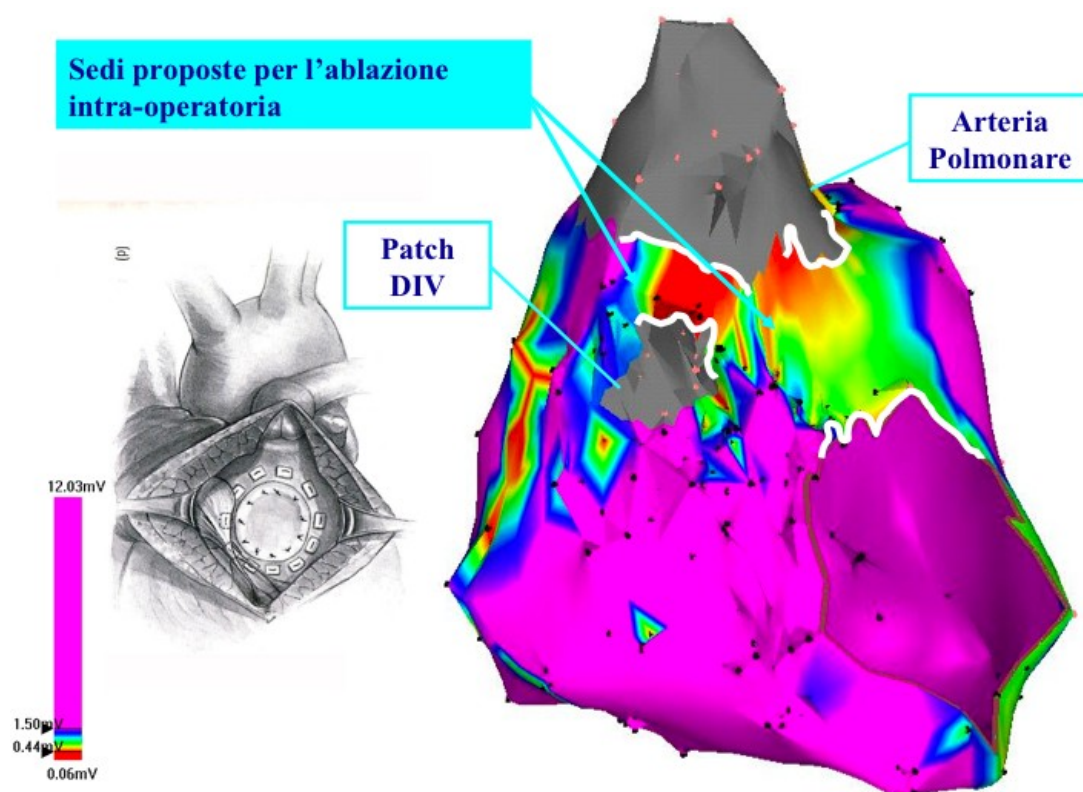


Fig. 8. Mappa di voltaggio della camera ventricolare destra vista da una posizione disassata, da dietro, che espone la valvola tricuspide, il tratto di efflusso, il setto interventricolare con il patch sul DIV sottoaortico. L'ampiezza del segnale bipolare è espressa secondo una mappa di colore. Il rosso rappresenta segnali di basso voltaggio, < 0.5 mV, di significato patologico. Il grigio rappresenta le aree di cicatrice (scar). A sinistra la rappresentazione grafica dell'intervento con il patch sul DIV. Sono rappresentati due istmi critici di conduzione lenta, tra la valvola tricuspide e la valvola polmonare, e tra il DIV e la valvola tricuspide. Tali siti sono stati proposti per l'ablazione intra-operatoria.

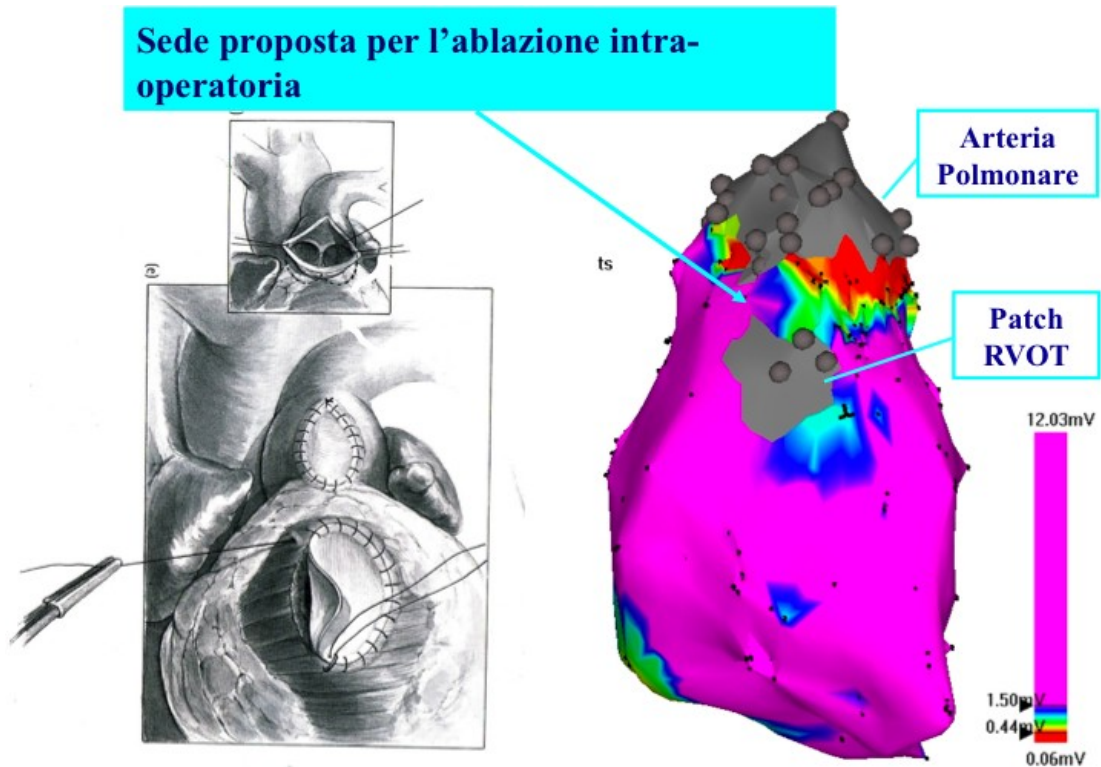


Fig.9. Mappa di voltaggio del ventricolo destro in una paziente (caso 3) con stenosi polmonare, sottoposta ad allargamento dell'efflusso destro mediante patch non trans-anulare. L'ampiezza del segnale bipolare è codificata secondo una scala di colore, il colore rosso identifica il tessuto patologico con ampiezza < 0.5 mV. Il colore grigio identifica le aree elettricamente inerti, ovvero di cicatrice (*scar*) o materiale protesico. A lato, rappresentazione grafica dell'intervento chirurgico di allargamento dell'infundibolo. L'area caratterizzata da tessuto patologico è stata proposta per l'ablazione intra-operatoria.

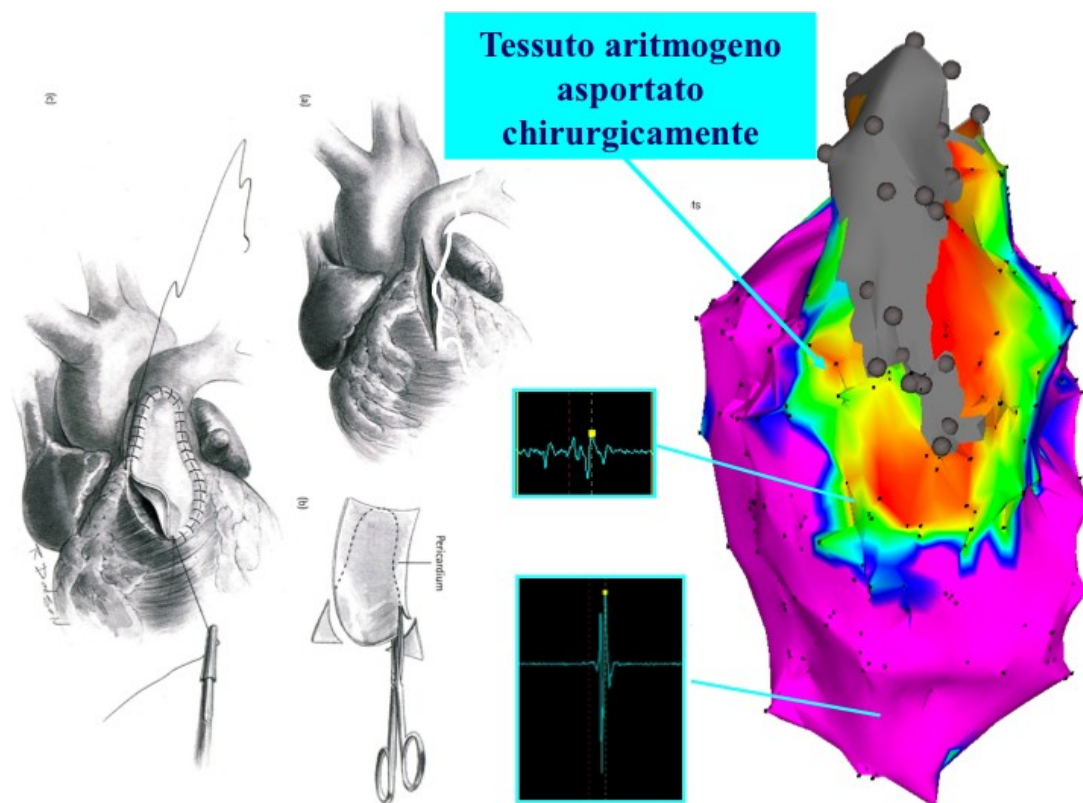


Fig 10. Mappa di voltaggio del ventricolo destro vista da una proiezione disassata dal davanti, che espone il tratto di efflusso del ventricolo destro con il patch di allargamento trans-annulare. L'ampiezza del segnale bipolare è codificata secondo una scala di colore, il colore rosso identifica il tessuto patologico con ampiezza < 0.5 mV, il colore grigio identifica le aree elettricamente inerti, ovvero di cicatrice (*scar*) o materiale protesico. Intorno al patch trans-annulare ed all'infundibolo aneurismatico si osserva un'area circonferenziale di tessuto patologico, caratterizzato da potenziali frammentati e di basso voltaggio. Le restanti porzioni della camera ventricolare presentano, come si osserva, tessuto elettricamente sano. Di fianco la rappresentazione schematica dell'intervento di allargamento del tratto di efflusso ventricolare destro mediante patch trans-annulare.

Aritmie atriali

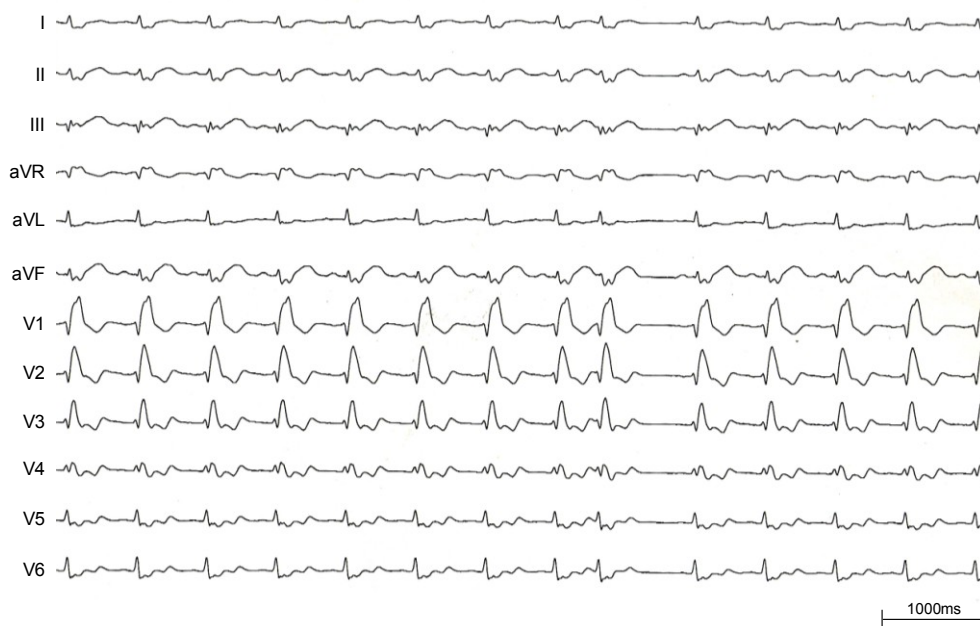
Il protocollo di induzione atriale è stato eseguito inizialmente solo in pazienti con storia di aritmie sopraventricolari o sintomatici per cardiopalmo, ed in tutti, indipendentemente dalla presenza dei sintomi, a partire dal 10° paziente, ad eccezione di un paziente in cui lo studio è stato interrotto per complicanze respiratorie, e dei pazienti che in basale presentavano fibrillazione atriale o tachicardia atriale. Nel corso del lavoro, infatti, è maturata la consapevolezza delle aritmie sopraventricolari quali potenziali condizioni di rischio, soprattutto in pazienti asintomatici con buona conduzione nodale. Un'aritmia sopraventricolare è stata indotta in 13 su 28 pazienti in cui il protocollo di induzione atriale è stato eseguito. Tutti i pazienti sintomatici per cardiopalmo sono stati inducibili. In 6 pazienti è stato indotto flutter atriale, e di essi 3 avevano episodi clinici. In 5 pazienti è stata indotta tachicardia atriale destra, e di essi due riportavano episodi clinici. Infine in due pazienti è stata indotta un'aritmia da rientro nodale ed in un paziente una tachicardia atriale sinistra. Nei 2 pazienti con documentazione ECG Holter di extrasistolia sopraventricolare frequente, talora organizzata in forme ripetitive di breve durata, sono state indotti flutter atriale comune anti-orario (CI 240-255 msec) in un caso (caso2) e tachicardia da rientro intra-atriale destro (CL 240 msec) nel secondo (caso11). Una paziente riportava invece episodi clinici di tachicardia sopraventricolare parossistica, interpretata in passato come tachicardia da rientro atrio-ventricolare o nodale, in paziente con displasia della tricuspide tipo Ebsten associata a stenosi polmonare congenita (caso 6). Nel corso dello studio è stata esclusa la presenza di conduzione su via accessoria atrio-ventricolare, mentre si documentava una fisiologia da doppia via nodale ed un marcato ritardo intraatriale. Mediante stimolazione atriale asincrona e programmata, in basale ed in corso di infusione di isoproterenolo, non sono state evidenziate aritmie da rientro nodale, viceversa è stato riproducibilmente indotto un flutter atriale anti-orario istmo-dipendente (CL 280-320 msec), degenerato in tachicardia atriale (CL 210 msec) e fibrillazione atriale in corso di tentativo di overdrive. Nei pazienti con tachicardia atriale inducibile è stata posta indicazione ad ablazione intraoperatoria atriale destra

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

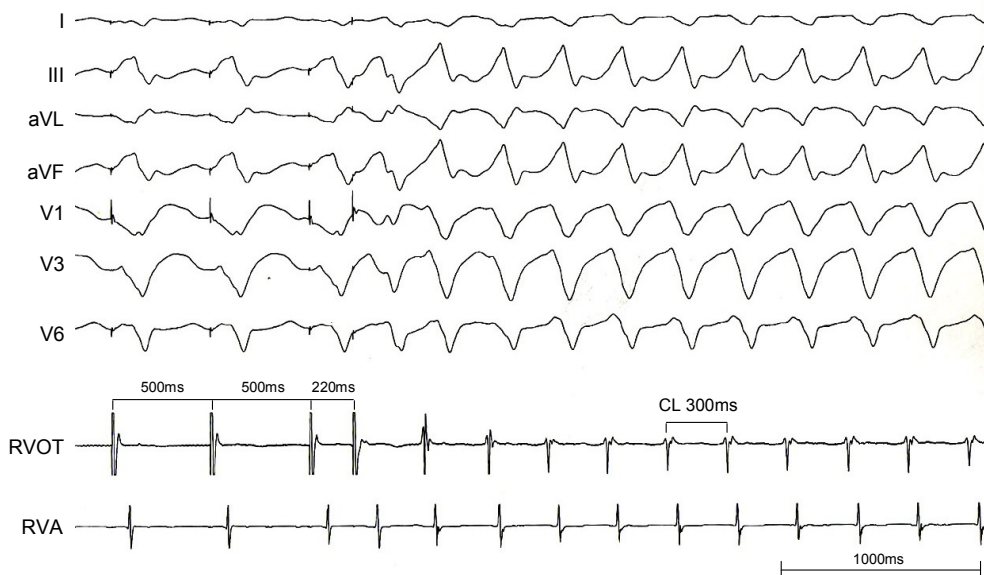
(Right Side Maze).

Tracciato 12. ECG in ritmo sinusale (caso 3). Extrasistolia sopraventricolare.





Tracciato 13. ECG di superficie (caso 3). Flutter atriale indotto durante SEF



Tracciato 14. Induzione di flutter atriale (caso 3). Tracciato endocavitario.

Chirurgia

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare polmonare con protesi valvolare biologica nell' 84% del campione o condotto valvolato (16%). L'intervento è stato eseguito dopo un intervallo medio, dalla correzione completa, di circa 25 ± 8 anni (mediana 26 anni). Ricordiamo che 9 pazienti (28%), nel corso del follow-up, hanno necessitato di reintervento, sia trans-catetere (3 pazienti) che cardiocirurgico (9 pazienti), prevalentemente per ostruzione all'efflusso a livello polmonare (valvolare o dei rami polmonari). L'intervallo di tempo medio intercorso a partire dall'ultimo reintervento (trans-catetere o cardiocirurgico) in questi pazienti è di 9 ± 8 anni (range 0-15 anni).

In 28 pazienti (71%) è stata realizzata una ricostruzione del tratto di efflusso mediante asportazione del tessuto necrotico e *plicatio* della parete libera secondo la tecnica descritta, ed in 26 di essi è stata necessaria l'applicazione di un patch in pericardio e/o dacron sull'infundibolo. Quindici procedure associate sono state eseguite: plastica della tricuspide in 21 pazienti, chiusura forame ovale pervio in 4 pazienti, riduzione atrio destro in 2 pazienti, plastica riduttiva dell'arteria polmonare in 1 paziente, chiusura DIV sotto-aortico residuo mediante posizionamento di Amplatzer in 1 paziente.

L'ablazione dell'aritmia ventricolare è stata eseguita in 9 pazienti a livello degli istmi critici di conduzione individuati mediante mappaggio elettroanatomico. Uno dei pazienti sottoposto ad ablazione ventricolare era risultato non inducibile durante SEF (induzione di TVNS), tuttavia veniva comunque eseguito mappaggio della camera ventricolare e successiva ablazione intraoperatoria in considerazione della storia clinica (tachicardia ventricolare documentata e successivo impianto di ICD). In due pazienti, nei quali il mappaggio elettroanatomico aveva localizzato la sede del circuito aritmico in corrispondenza del tessuto malacico ed aneurismatico sul tratto di efflusso, il trattamento dell'aritmia ventricolare è stato realizzato mediante asportazione chirurgica del tessuto aneurismatico e successivo

posizionamento di patch trans-anulare, rendendo non necessaria l'ablazione (Fig. 11). L'ablazione delle aritmie sopraventricolari (Right Side Maze) è stata eseguita in 12 pazienti.

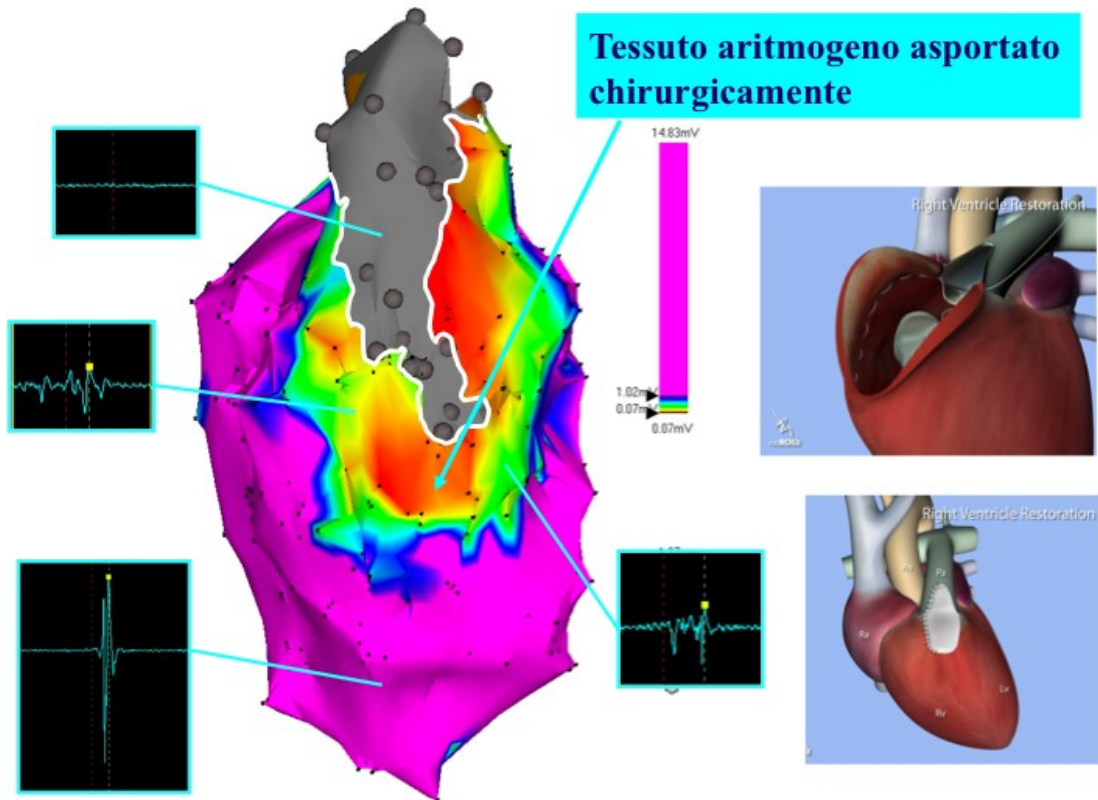


Fig 11. Mappa di voltaggio del ventricolo destro vista da una proiezione disassata dal davanti, che espone il tratto di efflusso del ventricolo destro con il patch di allargamento trans-anulare. L'ampiezza del segnale bipolare è codificata secondo una scala di colore, il colore rosso identifica il tessuto patologico con ampiezza < 0.5 mV, il colore grigio identifica le aree elettricamente inerti, ovvero di cicatrice (scar) o materiale protesico. Intorno al patch trans-anulare ed all'infundibolo aneurismatico si osserva un'area circonferenziale di tessuto patologico, caratterizzato da potenziali frammentati e di basso voltaggio. Le restanti porzioni della camera ventricolare presentano, come si osserva, tessuto elettricamente sano. Di fianco, la rappresentazione schematica dell'intervento di rimodellamento ventricolare destro. Il tessuto aneurismatico e il tessuto malacico attorno sono rimossi chirurgicamente come previsto dalla tecnica dell'intervento.

Follow-up

I dati circa il follow-up a 6 mesi sono disponibili attualmente per 35 dei 43 pazienti per quanto attiene alla valutazione elettrofisiologica. Una paziente è stata esclusa dallo studio per la comparsa di restenosi precoce a livello dell'Homograft pomonare con necessità di reintervento. Tutti i pazienti con aritmia ventricolare clinica e/o inducibile durante studio elettrofisiologico basale sono stati sottoposti a SEF di controllo post-operatorio. L'esiguità numerica del campione non consente un confronto statistico affidabile, considerando la variabilità dei dati basali.

Aritmie

I dati relativi all'ECG Holter erano disponibili per 16 pazienti e sono stati considerati ad integrazione dei dati clinici nella valutazione del follow-up aritmico.

Un paziente è stato sottoposto in fase precoce post-operatoria (entro un mese) ad impianto di pace-maker bicamerale per blocco atrio-ventricolare completo. Lo stesso paziente presentava già in basale un'importante compromissione della conduzione atrio-ventricolare (BAV II grado tipo 1 e 2) in esiti dell'intervento correttivo eseguito in età infantile.

Un altro paziente è stato sottoposto ad impianto di defibrillatore bicamerale nel post-operatorio. Tale paziente riportava un episodio clinico di tachicardia a QRS largo, di natura verosimilmente ventricolare, ed era risultato non inducibile alla valutazione elettrofisiologica pre-operatoria. Per tale motivo non era stato sottoposto ad ablazione intra-operatoria. Tuttavia, in considerazione del contesto clinico è stato sottoposto ad impianto di defibrillatore.

Tre pazienti hanno presentato un episodio clinico di tachicardia atriale sintomatica, in un caso interrotto da overdrive (ICD). Tre pazienti lamentavano cardiopalmo extrasistolico con documentazione ECG Holter di extrasistolia sopraventricolare. In un caso, infine, è stato documentato un episodio di TVNS asintomatica mediante ECG Holter. Extrasistolia ventricolare significativa (Lown 2) veniva riportata in un paziente. Infine un paziente che in basale presentava fibrillazione atriale cronica, al follow-up ha mostrato ripristino spontaneo del ritmo

sinusale. Nessun paziente riferiva episodi clinici o aritmici maggiori quali tachicardia ventricolare, sincope o morte improvvisa. Dieci pazienti assumevano terapia antiaritmica, rappresentata da sotalolo in cinque pazienti, amiodarone in tre pazienti, sospeso dopo un mese in un caso, sostituito con sotalolo negli altri due, in previsione di SEF.

Dati strumentali

Nella tabella riportiamo i dati preliminari sull'ECG basale (Tabella 7). È interessante notare che non sembra esservi una differenza significativa nella durata del QRS tra l'ECG basale prima e dopo l'intervento.

Tabella 7. *ECG basale*

PARAMETRI ECG	PR		QRS	
	PRE	POST	PRE	POST
MEDIA±DS (ms)	170±49	181±50	177±32	181±29
RANGE (ms)	110-345	120-310	110-240	90-230

I dati relativi al test ergometrico erano disponibili solo per sei pazienti, ed evidenziavano una buona capacità funzionale in tutti i casi tranne uno (invariato rispetto al basale). Nessuno dei pazienti ha presentato aritmie ventricolari durante il test da sforzo a sei mesi. L'esiguità dei numeri non consente al momento un confronto statistico affidabile.

I dati morfo-funzionali sono al momento disponibili per 16 pazienti, e confermano una riduzione delle dimensioni del ventricolo destro in tutti i pazienti, con normali dimensioni in 6 pazienti, lieve dilatazione in 8 pazienti e dilatazione moderata in una paziente. La funzione ventricolare destra risultava invece adeguata in 10 pazienti e moderatamente ridotta in sei pazienti. La funzione ventricolare sinistra si mostrava conservata in tutti i pazienti tranne uno. Nessun paziente

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

mostrava insufficienza polmonare residua di grado significativo, in un caso si evidenziava stenosi moderata all'efflusso destro a livello dell'Homograft, per cui la paziente è stata successivamente ri-operata ed è stata pertanto esclusa dal protocollo.

Lo studio elettrofisiologico

Lo studio elettrofisiologico è stato ripetuto in 35 pazienti a distanza di 6 mesi dall'intervento. Durante lo studio basale, in 8 di essi era stata indotta una tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa ed in 1 paziente fibrillazione ventricolare, pertanto sono stati sottoposti ad ablazione intraoperatoria durante l'intervento, guidata dal mappaggio elettro-anatomico endocavitario. Un'altra paziente, pur non risultando inducibile durante lo studio elettrofisiologico in relazione ai criteri di positività stabiliti all'inizio del lavoro, è stata comunque sottoposta a mappaggio elettro-anatomico ed ablazione intra-operatoria in considerazione della storia clinica (tachicardia ventricolare con compromissione emodinamica e successivo impianto di ICD).

Allo studio elettrofisiologico post-intervento non sono state rilevate alterazioni significative della conduzione atrio-ventricolare, pur confermandosi il ritardo soprahissiano di conduzione atrio-ventricolare in due pazienti.

I dati relativi alle refrattarietà sono riassunte nelle tabelle 8 e 9.

Inducibilità ventricolare

Un'aritmia ventricolare monomorfa è stata riproducibilmente indotta in cinque pazienti. In un caso, l'aritmia non era risultata inducibile in corso di SEF basale, mentre gli altri quattro pazienti erano stati indotti durante valutazione pre-operatoria ed erano stati sottoposti ad ablazione intra-operatoria. Di essi due avevano avuto episodi clinici pre-operatori ed erano pertanto portatori di ICD. Nei sei mesi dopo l'intervento nessuno di essi aveva riportato episodi clinici di aritmia ventricolare.

Pazienti con SEF basale negativo: solo in uno dei pazienti con inducibilità basale negativa è stata indotta un'aritmia ventricolare durante valutazione post-operatoria. La paziente risultava asintomatica per sincope, cardiopalmo o lipotimia, o equivalenti aritmici, sia nel pre- che nel post-operatorio. In esiti di re-intervento, inoltre, non risultavano a sei mesi di distanza difetti emodinamici residui e la valutazione strumentale evidenziava una buona capacità funzionale e compenso emodinamico. Per tale motivo, ed in considerazione della natura sperimentale del

lavoro in corso, in assenza di dati conclusivi circa il valore predittivo dello studio elettrofisiologico, la paziente è stata posta in terapia antiaritmica con sotalolo e lo studio di inducibilità ventricolare è stato ripetuto per valutare l'efficacia dell'antiaritmico, risultando negativo.

Pazienti con SEF basale positivo: come detto, due di questi pazienti erano portatori di ICD impiantati in prevenzione secondaria a seguito di un episodio clinico di tachicardia ventricolare. Per quanto riguarda invece gli altri due pazienti, in un caso le caratteristiche elettrofisiologiche dell'aritmia indotta (stessa morfologia rispetto all'aritmia indotta nel pre-operatorio, con ciclo più lento) suggerivano un'ablazione intra-operatoria incompleta. In considerazione, inoltre, della giovane età del paziente, della clinica negativa per aritmie ventricolari ma positiva per sincope (pre-operatoria), il paziente è stato sottoposto a tentativo di ablazione TC-RF risultato inefficace (al termine induzione di aritmie ventricolari polimorfe). Si procedeva pertanto ad impianto di defibrillatore bicamerale endocavitario. Infine, nell'ultimo paziente, si procedeva ugualmente ad impianto di ICD in ragione della positività dello studio elettrofisiologico.

Nei pazienti non inducibili allo studio di controllo è stata sospesa la terapia antiaritmica.

Nelle tabelle 8 e 9 riportiamo i dati relativi alle refrattarietà ventricolari nei 35 pazienti sottoposti a controllo. Come già detto per gli altri parametri, l'esiguità del numero non consente al momento di trarre delle conclusioni statisticamente significative, tuttavia i dati preliminari suggeriscono la sostanziale assenza di una differenza significativa circa la refrattarietà ventricolare, mentre l'inducibilità risulta modificata, evidenziando un trend incoraggiante.

Tabella 8. *SEF. Refrattarietà al primo extrastimolo (S2).*

	RVA		RVOT	
	S1 500 msec	S1 440 msec	S1 500 msec	S1 440 msec
	S2	S2	S2	S2
Basale	236±28	228±29	249±14	239±13
FU	239±25	226±19	247±23	237±26

Tabella 9. *SEF. Refrattarietà al terzo extrastimolo (S4).*

	RVA		RVOT	
	S1 500 msec	S1 440 msec	S1 500 msec	S1 440 msec
	S4	S4	S4	S4
Basale	183±16	179±18	189±21	187±18
FU	180±25	173±15	181±18	179±12

Aritmie atriali

Un protocollo di stimolazione atriale è stato ripetuto solo nei pazienti sottoposti al medesimo protocollo nel corso dello studio basale. In basale, si ricorda, 13 pazienti erano risultati inducibili. In due casi, trattandosi di AVNRT, non era stata eseguita l'ablazione; in tutti gli altri casi, trattandosi di tachicardia atriale destra, è stata eseguita una maze chirurgica durante l'intervento cardiocirurgico.

La valutazione post-operatoria è stata eseguita in 9 dei 13 pazienti inducibili in basale. Aritmie sopraventricolari risultavano ancora inducibili in quattro pazienti, ed erano rappresentate da flutter atriale istmo-dipendente in tre pazienti, e tachicardia da rientro nodale (AVNRT) in due pazienti. In una paziente, infatti, sono state indotte entrambe le forme.

In un caso la paziente, avendo riportato episodi clinici al follow-up post-intervento, è stata sottoposta ad ablazione TC-RF di tachicardia atriale in ragione della forte sintomaticità e refrattarietà alla terapia antiaritmica.

Confronti

La numerosità del campione non consente, come anticipato, un confronto statisticamente significativo. Ad ogni modo, i due gruppi di pazienti distinti in relazione alla diversa risposta allo studio elettrofisiologico, sono stati confrontati in relazione alle caratteristiche cliniche e strumentali che in letteratura hanno dimostrato maggiore correlazione con il rischio aritmico. Trattandosi di una

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

popolazione già selezionata in relazione alle condizioni emodinamiche, ovvero candidata ad intervento di sostituzione valvolare polmonare per insufficienza valvolare, associata o meno a stenosi, severa, le variabili ecocardiografiche non sono state incluse nel confronto tra i due gruppi.

L'unica variabile che, al momento, presenta una correlazione significativa con l'inducibilità di aritmie ventricolari è la presenza di episodi clinici di tachicardia ventricolare.

Tabella 10. *Confronto variabili clinico-strumentali tra pazienti con SEF basale positivo e negativo.*

	Induzione TV	Non induzione TV	P (<0.05)
Età	34±13	31±9	0,452 n.s.
TV clinica	4/8	3/35	0,004
QRS>180	6/8	18/15	0,29 n.s.
Età alla correzione	9±8	6±7	0,310 n.s.
Follow-up	25±7	30±9	0,160 n.s.
Durata QRS	190±22	170±35	0,108 n.s.
Refrattarietà S4	192±18	186±17	0,432 n.s.

Follow-up clinico

Attualmente il follow-up successivo è mediamente di 28±13 mesi (range 6-48). Due pazienti sono state escluse dallo studio per complicanze emodinamiche con necessità di reintervento. Un'altra paziente ha deciso di interrompere il follow-up. Allo stato attuale tutti i pazienti sono viventi. L'intero campione riferisce una classe funzionale soddisfacente, con una NYHA I nel 21% dei pazienti, ed una classe NYHA II nel 78%. Due su 40 pazienti hanno presentato un episodio di scompenso cardiaco, in entrambi i casi precipitato da un'aritmia sopraventricolare. Nel primo

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

caso l'aritmia si è presentata in fase post-operatoria precoce, nel secondo caso a distanza di un anno. Il 40% dei pazienti assume terapia farmacologica, costituita da farmaci antiaritmici in 9 pazienti, beta-bloccanti in 2 pazienti, e terapia non antiaritmica (prevalentemente diuretici/sartani) in 11 pazienti. Due pazienti hanno portato a termine una gravidanza senza complicanze (una di esse rientra tuttavia tra i tre pazienti attualmente fuori dallo studio).

Sei pazienti sono andati incontro ad ospedalizzazione. Le ospedalizzazioni sono state complessivamente 9, di cui 3 precoci (entro 3 mesi dall'intervento), due entro il primo anno, quattro tardive. La causa del ricovero è stata chirurgica in due casi, entrambi in fase precoce post-intervento, ed aritmica in cinque casi, in un caso con scompenso e bassa portata con necessità di intubazione oro-tracheale e assistenza in terapia intensiva. In due casi il motivo di ricovero era rappresentato da sintomi vaghi, quali lipotimia o malessere generale, e gli accertamenti eseguiti non hanno individuata una causa specifica. Al monitoraggio elettrocardiografico non venivano evidenziate condizioni patologiche specifiche.

La sintomatologia aritmica ha rappresentato la problematica più frequente riferita al follow-up (16 pazienti). Il sintomo più comune è rappresentato da cardiopalmo (14 pazienti), di tipo extrasistolico in 8 pazienti, correlato ad extrasistolia sopraventricolare in 5 casi ed extrasistolia ventricolare in 3 pazienti. Quattro pazienti riportavano invece episodi di cardiopalmo sostenuto con documentazione di tachicardia atriale destra. Un paziente è stato ricoverato per un episodio di tachicardia a QRS largo compatibile con fibrillazione atriale ad elevata conduzione ventricolare, in condizioni di disonia, determinante sindrome da bassa portata con necessità di supporto rianimatorio. Nessun paziente ha riportato episodi clinici di TPSV da rientro nodale, seppur inducibile in tre pazienti durante la valutazione elettrofisiologica di controllo post-operatorio.

Due pazienti hanno invece manifestato un episodio clinico di tachicardia ventricolare interrotto dall'intervento del defibrillatore automatico. Entrambi erano infatti portatori di ICD, in un caso impiantato in fase pre-operatoria in prevenzione secondaria (episodio clinico di TV), nell'altro caso impiantato a sei mesi

Maria Cristina Tavera - Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

dall'intervento cardiocirurgico in prevenzione primaria, per positività del SEF di controllo post-intervento per aritmie ventricolari e tentativo inefficace di ablazione trans-catetere. In tutti i pazienti che hanno avuto episodi clinici di tachicardia ventricolare, lo studio elettrofisiologico post-operatorio era risultato positivo per aritmie ventricolari sostenute.

Infine due pazienti hanno lamentato un episodio lipotimico. Una delle due pazienti stata sottoposta a SEF di controllo post-operatorio risultato positivo per aritmie ventricolari, e successiva terapia antiaritmica. L'episodio era stato correlato ad intolleranza alla terapia in corso, successivamente sospesa. A distanza di due anni è asintomatica ed in buon compenso emodinamico in assenza di terapia.

Nel corso del lavoro, a seguito dell'intervento, due pazienti sono stati sottoposti ad ablazione trans-catetere di tachicardia atriale destra; un paziente a tentativo inefficace di ablazione trans-catetere di tachicardia ventricolare; un paziente è stato sottoposto ad impianto di PM per BAV post-operatorio; tre pazienti sono stati sottoposti ad impianto di ICD.

Lo studio di inducibilità ventricolare di controllo è risultato positivo in cinque pazienti, quattro dei quali sottoposti ad ablazione intra-operatoria. Complessivamente i pazienti sottoposti ad ablazione intra-operatoria erano stati dieci, nove dei quali presentavano positività al SEF di induzione ventricolare pre-operatorio. Di essi quattro risultavano ancora inducibili al controllo post-operatorio. Fra i pazienti con SEF di inducibilità ventricolare post-operatorio positivo, uno ha riportato un intervento appropriato dell'ICD per tachicardia ventricolare interrotta da overdrive (ATP), il secondo ha sperimentato quattro episodi di TV, di cui tre interrotti con ATP ed uno mediante shock. In un altro paziente l'interrogazione dell'ICD ha rivelato un intervento mediante ATP del device su tachicardia atriale con interruzione della stessa. Non sono stati riportati shock inappropriati del device.

Lo studio di inducibilità atriale è risultato positivo in quattro pazienti, con inducibilità di tachicardia atriale destra in tre pazienti e tachicardia da rientro nodale in due pazienti. In basale, aritmie atriali erano risultate inducibili in 13 pazienti, di

cui tachicardia da macrorientro atriale destro in 10 pazienti, tachicardia da rientro nodale in 2 pazienti e fibrillazione atriale aspecifica in due pazienti. Un'ablazione chirurgica con tecnica standardizzata (Right Side Maze) è stata eseguita in 12 pazienti. Dei quattro pazienti inducibili al SEF di controllo post-operatorio, tre erano stati sottoposti ad ablazione chirurgica. L'ablazione chirurgica è stata efficace, pertanto, nel 75% dei pazienti. Al follow-up successivo abbiamo riscontrato episodi clinici di tachicardia atriale in quattro pazienti, di cui due erano positivi allo studio elettrofisiologico basale ed erano stati sottoposti ad ablazione chirurgica, mentre due erano negativi in basale e non avevano beneficiato dell'ablazione chirurgica. Due pazienti sono stati successivamente sottoposti ad ablazione trans-catetere efficace in acuto.

DISCUSSIONE

Nel corso dell'attuale ricerca abbiamo voluto caratterizzare il profilo di rischio di aritmie ventricolari e sopraventricolari in una popolazione omogenea di adulti con cardiopatia congenita corretta chirurgicamente e difetti emodinamici residui (insufficienza polmonare e dilatazione del ventricolo destro) con indicazione a intervento chirurgico. L'altro importante obiettivo dello studio è quello di valutare l'efficacia dell'ablazione intraoperatoria, guidata da mappaggio elettrofisiologico, nella modificazione della storia naturale delle aritmie in questi pazienti ed il valore predittivo dello studio elettrofisiologico post-operatorio. La percentuale di pazienti con sintomi aritmici è di circa il 40%, ma la prevalenza di aritmie in questa popolazione è superiore al 60% se si considerano anche i pazienti asintomatici. Le aritmie ventricolari sono considerate con maggiore premura e pertanto trattate in maniera più aggressiva rispetto alle aritmie atriali, tuttavia queste ultime hanno spesso un impatto clinico invalidante, essendo fortemente sintomatiche, talora responsabili di scompenso ed ospedalizzazione, e frequentemente refrattarie alla terapia medica.

Tutti i pazienti nei quali sono state indotte delle *aritmie atriali* in laboratorio avevano sintomi clinici, con documentazione di aritmia sostenuta o frequenti battiti extrasistolici sopraventricolari. L'aritmia indotta è sostenuta, nella maggioranza dei casi, da un macrorientro limitato all'atrio destro, in due casi istmo-dipendente, ed in un caso da tachicardia da rientro nodale. Solo in tre pazienti si è osservata una fase di fibrillazione atriale aspecifica, in seguito a tentativo di overdrive che ha accorciato il ciclo dell'aritmia e ne ha favorito la degenerazione in una forma non organizzata. Nessuno di questi pazienti riportava episodi documentati di fibrillazione atriale. In tutti i casi è stata posta indicazione ad ablazione intra-operatoria con approccio limitato all'atrio destro.

Le aritmie da macrorientro si associavano ad un'insufficienza tricuspide moderato-severa e/o atriomegalia, per cui sono stati sottoposti ad approccio combinato VAT, con plastica della tricuspide e ablazione delle aritmie atriali

associata, in due casi, a riduzione dell'atrio destro. Il dato conferma il ruolo, ben noto, dell'insufficienza tricuspide come possibile trigger aritmico; anche in letteratura l'insufficienza della tricuspide rappresenta la lesione emodinamica prevalente in pazienti con aritmie atriali. In questi pazienti l'intervento sulla valvola atrio-ventricolare in combinazione con la sostituzione polmonare è indicato, per tale motivo, anche per gradi di insufficienza moderati. In 9 pazienti, pur essendo talora sintomatici per cardiopalmo extrasistolico, con evidenza di extrasistolia sopraventricolare, le aritmie sopraventricolari non erano inducibili al controllo post-intervento, neanche a protocolli di stimolazione più aggressivi rispetto al basale. Essendo l'aritmia sostenuta il principale determinante la prognosi *quod ad vitam* e *quod ad valetudinem* per questi pazienti, questo risultato è stato considerato positivamente. In altri quattro pazienti invece, pur essendo evidente un miglioramento clinico, nel corso dello studio di controllo è stato indotto flutter atriale con conduzione AV 2:1 in tre pazienti, ed AVNRT in altri due, non documentate clinicamente. Al successivo follow-up due di essi hanno presentato episodi clinici di tachicardia atriale, che in un caso è stata sottoposta ad ablazione. Un paziente, non inducibile allo studio elettrofisiologico di controllo (basale non eseguito), ha presentato aritmie sopraventricolari nel follow-up post-intervento ed è stato sottoposto ad ulteriore studio elettrofisiologico con ablazione TC-RF di aritmie atriale focale, istmo cavo-tricuspidale e tachicardia da rientro nodale. Lo stesso paziente, riportava una storia clinica pre-chirurgica di frequenti episodi di tachicardia sopraventricolare ed era stato sottoposto a Maze destra durante l'intervento cardiocirurgico. È difficile dire se il risultato parziale sia dovuto ad un outcome subottimale dell'intervento (insufficienza tricuspide residua di grado moderato), ad un assetto emodinamico compromesso a causa di complicanze post-operatorie, o se piuttosto sia legato ad una lesione ablativa non completamente trans-murale o ancora alla formazione di nuovi circuiti di rientro in esiti di chirurgia.

L'impiego del mappaggio elettroanatomico della tachicardia atriale come guida all'ablazione intraoperatoria, non è riportato in letteratura. L'ablazione standardizzata consente risultati soddisfacenti, inoltre l'intervento stesso produce a livello atriale un'evoluzione cicatriziale non sempre prevedibile. La valutazione

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

elettrofisiologica pre-operatoria, in grado di caratterizzare il circuito di rientro e definirne la sede, condiziona la strategia operatoria in relazione alla sede dell'aritmia. Questa informazione è preziosa per il chirurgo, in quanto un'ablazione limitata all'atrio destro è di più semplice e rapida esecuzione, rispetto ad un disegno ablativo completo che, coinvolgendo l'atrio sinistro, richiede un'approccio chirurgico differente, la cardioplegia, ed allunga i tempi di intervento ed il rischio di complicanze. In pazienti con aritmie ad origine dall'atrio sinistro, tuttavia, una strategia limitata all'atrio destro non è sufficiente a garantire una percentuale di successo soddisfacente. Un lavoro pubblicato recentemente sull'outcome di un tale approccio in pazienti con cardiopatia congenita, riporta risultati incoraggianti, ma limitati da una percentuale di recidive pari al 17% , rappresentate prevalentemente da fibrillazione atriale (74). Una caratterizzazione in sottogruppi manca nel lavoro in esame, così come non è presente una valutazione elettrofisiologica prima e dopo l'intervento che definisca il substrato. La nostra ipotesi è che i pazienti con aritmia sopraventricolare ad origine dall'atrio sinistro possano beneficiare di un approccio ablativo esteso all'atrio sinistro, non necessario in pazienti che invece presentino un circuito aritmico confinato all'atrio destro. La caratterizzazione del substrato e, soprattutto, la definizione della sede prima dell'intervento, può ottimizzare la tecnica chirurgica, individuando i pazienti nei quali è ragionevole un approccio limitato alle camere destre, con buone prospettive di successo e limitazione dei tempi procedurali e del rischio di complicanze. Essa inoltre permette di documentare le caratteristiche elettrofisiologiche del substrato e l'inducibilità prima e dopo l'intervento, e quindi definire in maniera metodologicamente più accurata il ruolo dell'ablazione standardizzata nel modificare la storia naturale dell'aritmia. L'esperienza, estremamente recente e ancora limitata, maturata nell'ambito dell'ablazione trans-catetere delle aritmie atriali nei pazienti con cardiopatia congenita, sembra suggerire l'esistenza di circuiti di rientro indipendenti dalla presenza di aree di blocco anatomiche, e la cui sede dipende dal processo di guarigione post-chirurgica, assolutamente variabile ed imprevedibile nel singolo paziente. Allo stesso tempo è vero che, nel sottogruppo di pazienti con tetralogia di Fallot, la maggior parte delle aritmie sopraventricolari sono dovute ad un circuito di macro-rientro dipendente

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

dall'istmo cavo-tricuspidale. Sulla base dei risultati a lungo termine di questo lavoro sarà possibile valutare l'outcome dell'ablazione chirurgica standardizzata, guidata dalla valutazione elettrofisiologica tradizionale, ed eventualmente creare i presupposti per una ricerca volta a valutare l'utilità di una caratterizzazione elettroanatomica della camera atriale come guida ad una nuova strategia ablativa intraoperatoria mirata anche in questi pazienti. Attualmente, nel nostro laboratorio, è già in corso un'esperienza analoga nell'ambito di cardiopatie congenite complesse, quali i pazienti con status post-chirurgico Fontan, o switch atriale (Mustard e Senning). In questi pazienti, dove la complessità della struttura atriale supporta spesso multipli circuiti di rientro, la caratterizzazione elettroanatomica consente una terapia ablativa mirata, sia intraoperatoria che trans-catetere.

I pazienti con *aritmia ventricolare* inducibile sono stati nove, è interessante notare che cinque, fra questi pazienti, avevano documentato un precedente episodio di aritmia ventricolare clinica. Nello studio i pazienti che riportavano episodi clinici di aritmia ventricolare sono stati complessivamente 8, e tre di essi sono risultati non inducibili durante SEF basale. In un caso l'aritmia ventricolare era verosimilmente correlata a condizioni di disionia (ipokaliemia), per quanto il paziente fosse stato comunque sottoposto ad impianto di ICD; negli altri due casi veniva documentata tachicardia a QRS largo associata ad instabilità emodinamica senza perdita di coscienza. L'aritmia clinica, al momento, è l'unica variabile che ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con l'inducibilità durante SEF. Questo dato deve essere considerato con estrema cautela data la scarsa numerosità del campione. Ad ogni modo, esso confermerebbe una buona capacità dello studio elettrofisiologico nel riprodurre l'aritmia clinica.

Una paziente, con SEF basale negativo, è stata sottoposta comunque ad ablazione intra-operatoria ventricolare in considerazione della storia clinica. Allo studio elettrofisiologico post-ablazione la paziente non risultava inducibile, tuttavia i risultati in questo caso devono essere valutati separatamente e dipendono principalmente dal follow-up clinico. Quattro dei nove pazienti con inducibilità ventricolare basale positiva e sottoposti ad ablazione intra-operatoria risultavano ancora inducibili al controllo post-operatorio. Di essi due hanno manifestato episodi

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

clinici di TV al follow-up. Uno dei due pazienti aveva riportato episodi documentati di TV in anamnesi pre-operatoria, il secondo aveva un'anamnesi positiva per sincope. È da considerarsi la possibilità che l'episodio potesse essere su base aritmica. La casistica così limitata non consente al momento delle conclusioni statisticamente significative. Allo stesso tempo, si possono fare delle prime considerazioni che portano ad interpretare criticamente alcune recenti proposte riguardo la gestione di questi pazienti.

La durata del QRS, che in letteratura emerge quale marker prognostico sensibile nella stratificazione del rischio aritmico, con una sensibilità riportata del 100% se >180 msec, non raggiunge una significatività statistica nel nostro campione, forse in relazione alla discrepanza numerica fra i due campioni che limita l'affidabilità della comparazione statistica. Ad ogni modo, soprattutto fra i pazienti più giovani, anche pazienti con episodi clinici di tachicardia ventricolare presentavano QRS di durata inferiore a 180 msec. L'aritmia può rappresentare il primo sintomo importante, e potenzialmente fatale, in pazienti per il resto asintomatici, nonostante un'insufficienza polmonare severa ed una marcata dilatazione del ventricolo destro con aneurisma infundibolare.

La presenza di aritmia ventricolare significativa o TVNS alla valutazione non invasiva, non appare correlata né con l'inducibilità durante lo studio elettrofisiologico né con eventi aritmici maggiori nel corso del follow-up.

Solo uno tra i pazienti inducibili presentava una funzione ventricolare sinistra lievemente ridotta. La compromissione funzionale del ventricolo sinistro è riportata in letteratura come un fattore di rischio, tuttavia nel nostro campione dei dieci pazienti che presentavano una riduzione della funzione ventricolare sinistra, solo un paziente mostrava un grado marcato di disfunzione. In questo paziente è stata indotta una tachicardia ventricolare polimorfa non sostenuta dall'apice del ventricolo destro mediante protocollo di stimolazione aggressivo, e lo studio è stato interrotto precocemente per l'insorgenza di complicanze. Le caratteristiche cliniche ed anamnestiche di questo paziente (intervento tardivo, marcata ipertrofia ventricolare destra, scarsa capacità funzionale, storia di aritmie atriali recidivanti e TIA recidivanti) unitamente alla disfunzione ventricolare sinistra, denotano un quadro di

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

maggiore compromissione rispetto al resto della popolazione in esame. Peraltro al successivo follow-up il paziente ha manifestato aritmie sopraventricolari recidive, trattate mediante ablazione trans-catetere. Fra i restanti 9 pazienti, nei quali veniva segnalata una lieve riduzione della funzionalità ventricolare sinistra, solo in due casi l'inducibilità ventricolare è risultata positiva, e si trattava in entrambi i casi di pazienti con età avanzata rispetto alla media del campione, che testimonia di una storia clinica più lunga ed esposta a complicanze emodinamiche più impegnative. Di essi solo uno riportava episodi clinici. La funzione ventricolare sinistra non è pertanto da considerarsi come parametro a sé stante, ma in associazione ai dati clinici ed emodinamici e, soprattutto, alle condizioni morfologico-funzionali del ventricolo destro, che conferma, anche sotto il profilo aritmico, un ruolo determinante nella clinica dei soggetti con Tetralogia di Fallot.

Queste considerazioni pongono inquietanti dubbi sull'utilità della valutazione non invasiva nella stratificazione del rischio, quantomeno in questa popolazione di pazienti, ad alto rischio per la presenza di difetti emodinamici post-chirurgici (insufficienza e stenosi polmonare) e le conseguenti alterazioni morfo-funzionali del ventricolo destro.

Lo studio elettrofisiologico pre-operatorio, si è dimostrato in grado di riprodurre in laboratorio l'aritmia clinica in 5 degli 8 pazienti che avevano riportato episodi clinici di aritmia ventricolare. I dati dello studio post-operatorio (4 pazienti inducibili) unitamente al follow-up successivo, hanno evidenziato eventi aritmici maggiori in due dei cinque pazienti inducibili. L'impiego dello studio di induzione ventricolare nella stratificazione del rischio in pazienti con tetralogia di Fallot, è supportato dai dati presenti in letteratura, grazie soprattutto al recente contributo di uno studio multicentrico su una popolazione numericamente consistente. I nostri numeri sono ancora molto limitati, ed hanno pertanto un valore indicativo, tuttavia lo studio elettrofisiologico è stato in grado di predire una recidiva aritmica in una percentuale discreta di pazienti a circa due anni di follow-up. Nessuno dei pazienti con studio elettrofisiologico negativo ha manifestato episodi aritmici maggiori al follow-up. Solo un paziente ha riportato un episodio aritmico con importante compromissione emodinamica, di natura verosimilmente sopraventricolare aberrante,

Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

in condizioni di disionia. Per cui, al momento, il SEF sembra confermare un discreto valore predittivo negativo. La limitata numerosità del campione, impone, ad ogni modo, la dovuta cautela nel trarre affermazioni conclusive.

Lo sforzo di individuare dei criteri che consentano una stratificazione del rischio aritmico in pazienti con Tetralogia di Fallot è costante da parte della ricerca scientifica, ma è purtroppo limitato dalla numerosità di variabili che possono influenzare la prognosi di questi pazienti e dalla bassa prevalenza di eventi maggiori in una popolazione estremamente limitata. E' verosimile che la stratificazione del rischio aritmico non possa basarsi su un unico parametro discriminante, ma che piuttosto lo sforzo della ricerca scientifica debba indirizzarsi verso l'individuazione di uno score aritmico multiparametrico, nell'ambito del quale, in relazione ai dati del nostro lavoro, l'inducibilità allo studio elettrofisiologico e la clinica potrebbero avere un peso considerevole.

Nei pazienti con tachicardia ventricolare inducibile, la ricostruzione della camera ventricolare mediante mappaggio elettroanatomico ha evidenziato un substrato differente da quanto atteso sulla base dell'esperienza maturata, nell'ambito dell'ablazione trans-catetere, con le aritmie atriali e le tachicardie ventricolari su base ischemica. Il circuito di rientro, in tutti i pazienti, si realizza in virtù di un rallentamento critico della conduzione all'interno di una zona di tessuto vitale compresa tra aree di cicatrice densa, esito della chirurgia correttiva, ovvero il patch sul DIV o il patch sul tratto di efflusso, e aree di blocco anatomico (anelli valvolari). Nonostante la marcata deformazione e la compromissione funzionale della camera ventricolare, non sono state evidenziate aree di potenziali patologici, espressione di alterazione delle proprietà eccito-conduttive del tessuto cardiaco, in altre sedi. Questo dato, in realtà sorprendente sulla base dei presupposti clinici e fisiopatologici, qualora confermato in un numero sufficiente di pazienti, verrebbe a dimostrare un ruolo predominante della cicatrice chirurgica e degli esiti correttivi nel creare i presupposti per il circuito di rientro, mentre avrebbe un significato secondario l'alterazione patologica del tessuto cardiaco. In questa prospettiva questo lavoro potrebbe rappresentare la base per la descrizione di un nuovo approccio chirurgico globale, standardizzato, per i pazienti affetti da tetralogia di Fallot con aritmie

Maria Cristina Tavera - Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-

Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

ventricolari ed insufficienza polmonare con indicazione chirurgica. Il circuito di rientro, caratterizzato da un “istmo protetto” compreso tra due aree di blocco anatomico, post-chirurgico (patch o ventricolotomia) o anatomico (valvola tricuspide), costituisce un target facilmente accessibile per il chirurgo. L’ablazione intraoperatoria a questo livello, non comporta un sensibile aumento dei tempi procedurali e rappresenta una tecnica di semplice esecuzione e riproducibile. Inoltre un aumento delle complicanze correlato all’ablazione non è descritto in letteratura, né è stato osservato nella nostra esperienza. La conferma, su un’adeguata casistica, di un substrato aritmico correlato invariabilmente alla chirurgia sull’infundibolo, consentirebbe il disegno di una tecnica di ablazione intra-operatoria standardizzata per il trattamento delle aritmie ventricolari in pazienti selezionati con indicazione chirurgica, qualora vengano confermati i dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine.

In questo lavoro gli istmi critici identificati per l’ablazione intraoperatoria sono stati cinque: 1) fra il DIV e la valvola polmonare, 2) fra il DIV e la tricuspide, 3) fra la valvola polmonare e la tricuspide, 4) fra il patch sull’infundibolo e la polmonare, 5) attorno all’aneurisma dell’infundibolo. Questi dati concordano con i risultati di un recente lavoro, retrospettivo, sul mappaggio ed ablazione trans-catetere di aritmie ventricolari in pazienti con cardiopatia congenita, la maggior parte dei quali era affetta da Tetralogia di Fallot (81).

Al controllo dopo ablazione la tachicardia ventricolare è stata riprodotta in quattro dei nove pazienti inducibili in basale, e dei dieci pazienti sottoposti ad ablazione intraoperatoria. Mentre nella fase iniziale dello studio i dati suggerivano un trend favorevole dei risultati operatori, con la prosecuzione dello studio e l’ampliamento della casistica abbiamo riportato risultati che invitano ad una dovuta prudenza e riflessione critica della metodica.

I fattori che devono esser considerati come potenzialmente implicati nel fallimento osservato in quattro pazienti, sono: incompletezza dell’ablazione intraoperatoria, limitata accuratezza del mappaggio elettro-anatomico, ruolo pro-arritmico della chirurgia e/o dell’ablazione intra-operatoria, formazione di nuovi circuiti in esiti del nuovo assetto emodinamico. L’incompletezza dell’ablazione intra-

operatoria, suggerita in alcuni pazienti dall'inducibilità di un'aritmia con morfologia sovrapponibile al basale ma con caratteristiche elettrofisiologiche che suggerivano una modifica incompleta del circuito, può esser legata all'operatore, o alla tecnica, ovvero impiego di radiofrequenza unipolare piuttosto in luogo della pinza bipolare. Tuttavia le diverse sedi degli istmi critici mal si prestano all'impiego della pinza bipolare. Il mappaggio elettro-anatomico ha confermato un'ottima affidabilità nel riprodurre le caratteristiche anatomiche, post-chirurgiche ed elettriche della camera ventricolare. E' da considerarsi, tuttavia, che l'implementazione del mappaggio elettro-anatomico con la ricostruzione mediante risonanza magnetica nucleare della camera ventricolare (CARTO MERGE) può sicuramente aumentare l'accuratezza del mappaggio stesso e dovrà esser preso in considerazione nella prosecuzione dello studio. La realizzazione del mappaggio elettro-anatomico in fase pre-operatoria, e quindi non contestualmente all'intervento chirurgico, potrebbe rappresentare un limite teorico all'accuratezza dell'ablazione intra-operatoria. Nel nostro lavoro, tuttavia, tutti le sedi identificate come istmi critici di conduzione lenta ed oggetto di ablazione intra-operatoria erano comprese tra ostacoli anatomici o materale protesico ben identificabile in sede intra-operatoria. Infine, un fattore che riveste verosimilmente un ruolo non trascurabile, è che il lavoro descrive una nuova tecnica, mai applicata prima, e pertanto deve esser considerata la curva di apprendimento degli operatori.

L'impatto positivo dell'intervento di sostituzione polmonare sull'assetto emodinamico è invece un dato oramai consolidato in letteratura; la correzione dell'insufficienza polmonare si associa ad una riduzione dei volumi ventricolari, che si riflette positivamente sulla funzione ventricolare destra con miglioramento della tolleranza allo sforzo. Tuttavia esistono pochi dati sull'impatto dell'intervento sulla propensione aritmica in questa popolazione di pazienti. Alcuni autori suggeriscono un possibile effetto pro-aritmico dell'intervento, tuttavia il disegno del loro lavoro non consentiva di verificarlo data la mancanza di una valutazione elettrofisiologica basale. Anche tale fattore pertanto deve essere considerato in relazione ai risultati dello studio di controllo, così come il potenziale pro-aritmico dell'ablazione intra-operatoria (non transmuralità della lesione). Per tale motivo riteniamo prematuro, al

momento, una standardizzazione della tecnica chirurgica che includa l'ablazione intra-operatoria, ed ancor più l'estensione dell'ablazione a tutti i pazienti sottoposti a re-intervento, indipendentemente dalla presenza di aritmie ventricolari cliniche o di un substrato documentato. E' necessario, al contrario, considerare con estrema serietà il potenziale ruolo pro-aritmico dell'ablazione stessa e di conseguenza ricorrere alla stessa in maniera selettiva e documentando il substrato aritmico pre- e post-intervento, al fine da verificare il risultato.

Un limite importante del lavoro è rappresentato dalla impossibilità di randomizzare i pazienti, e quindi la mancanza di un gruppo di controllo sottoposto al solo intervento senza ablazione. Questo non è stato possibile a causa della bassa numerosità del campione e della bassa prevalenza di eventi, e pregiudica la possibilità di definire in maniera inequivocabile il ruolo aggiunto dell'ablazione nel modificare la storia naturale di questi pazienti, rispetto al solo intervento. Un solo studio, precedente il nostro, mediante un'analisi retrospettiva, ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di aritmie ventricolari e sopraventricolari nei pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare associato a crioablazione intra-operatoria rispetto ai pazienti sottoposti a semplice intervento. Il limite di questo lavoro risiede nella sua natura retrospettiva, e nella mancanza di una valutazione elettrofisiologica basale. Il nostro lavoro, per la prima volta, si propone di definire la propensione aritmica e la caratterizzazione del substrato sia prima che dopo l'intervento. Lo studio elettrofisiologico basale consente di caratterizzare il substrato aritmico pre-operatorio, ma non possiamo trarre informazioni circa il suo valore predittivo se non su base retrospettiva (pregressi eventi), in quanto il successivo intervento modifica la storia naturale della cardiopatia. Al contrario il valore predittivo dello studio elettrofisiologico di controllo viene ad essere valutato al follow-up successivo. Al momento i dati, sebbene siano limitati, supportano una buona correlazione tra l'inducibilità allo studio elettrofisiologico con protocollo aggressivo di induzione e gli eventi aritmici al follow-up a breve-medio termine. E' necessaria un'ulteriore estensione della popolazione e del follow-up al fine di confermare tale dato.

I risultati ottenuti, se confermati da un'adeguata casistica, potranno supportare un approccio globale e fornire una risposta adeguata ad una problematica così complessa come quella del paziente adulto con Tetralogia di Fallot.

Tale modello, inoltre, può costituire un paradigma per il trattamento di altre cardiopatie congenite complesse. La nostra esperienza conferma, infatti, la necessità di un approccio integrato per la gestione ottimale del paziente adulto con cardiopatia congenita, nel quale problematiche di diversa natura sono spesso intimamente correlate e richiedono pertanto una gestione multidisciplinare

CONCLUSIONI

Questo lavoro ha consentito di valorizzare il ruolo della valutazione elettrofisiologica nella gestione multidisciplinare del paziente adulto con cardiopatia congenita.

Lo studio elettrofisiologico si è dimostrato in grado di individuare un substrato predisponente aritmie potenzialmente fatali in pazienti asintomatici con insufficienza polmonare moderato-severa. In pazienti con storia di aritmia clinica, lo studio ha consentito di riprodurre l'aritmia e definire le caratteristiche della tachicardia, la sede e le proprietà elettrofisiologiche del circuito di rientro, e guidare la strategia terapeutica. La ricostruzione della camera ventricolare mediante mappaggio elettroanatomico ha evidenziato, per le aritmie ventricolari, un substrato differente da quanto atteso sulla base dell'esperienza maturata con le aritmie atriali e le tachicardie ventricolari ischemiche. Il circuito di rientro, in questi pazienti, si realizza infatti in zone di tessuto vitale comprese tra aree di cicatrice densa, esito della chirurgia correttiva, e aree di blocco anatomico (anelli valvolari), mentre non sono stati evidenziate, fino ad ora, aree di potenziali patologici in altre sedi. La caratterizzazione del circuito di rientro ha consentito un'ablazione mirata, che si è dimostrata efficace nella modificazione del substrato e della storia naturale dell'aritmia nel 40% dei pazienti. Lo studio elettrofisiologico di controllo ha dimostrato un buon valore predittivo positivo e negativo verso eventi aritmici al follow-up a breve-medio termine.

I dati esposti rappresentano i risultati preliminari di uno studio tuttora in corso. Il trend evidenziato nell'ambito di questo lavoro iniziale è positivo, e supporta un ruolo della valutazione elettrofisiologica nella stratificazione del rischio aritmico e nella guida ad una strategia terapeutica mirata sul substrato. Un'estensione della casistica e del follow-up sono necessarie al fine di verificare la validità delle attuali conclusioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Davlouros PA, Niwa K, Gatzoulis MA, The right ventricle in congenital heart disease. *Heart* 2006; 92 (Suppl I) i27-i38.
2. Yacoub M.H. Two hearts that beat as one. *Circulation* 1995; 92:152-7
3. Kirklin, Baratt, Boyes. Cardiac Surgery 3rd ed. *Anatomy, dimensions, and terminology*. Vol I. Pagg 5-12.
4. Santamore W.P., L.Dell'Italia. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Progress cardiovascular disease* 1998; 40: 289-306.
5. Vogel M., Schmidt MR, Kristiansen SB et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as novel index of right ventricular contractility. Comparison with ventricular pressure-volume relation in animal model. *Circulation* 2002; 105:1693.
6. Braunwald, Zipes, Libby. *Malattie del cuore* (VI edizione) edito Elsevier; Vol I, pagg.525-32.
7. Valdes-Cruz LM. Anomalies of the right ventricular outflow tract and pulmonary arteryies. In: Valdes-Cruz LM, Cayre RO, eds. *Echocardiographic diagnosis of congenital heart disease. An embryologic and anatomical approach*. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1999; 325-48
8. Dore A. Pulmonary stenosis. In: Gazoulius M, Webb G, Daubeney P, eds. *Diagnosis and management of adult congenita heart disease*. Philadelphia, Churchill, Livingstone, 2003;299-303
9. Fallot E. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie blue (cyanose cardiaque). *Marseille Med.*1888; 25:77
10. Shimazaki Y, Blackstone EH, Kirklin JW, et al. The dimensions of right ventricular outflow tract and pulmonary arteries in tetralogy of Fallot and pulmonary stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:692

11. Rigby ML. Atrial septal defect. In: Gazoulius M, Webb G, Daubeney P, eds. Diagnosis and management of adult congenita heart disease. Philadelphia, Churchill, Livingstone, 2003; 163-70
12. Shimazaki. The natural history of isolated congenital pulmonary valve incompetence: surgical implication. *Thorac Cardiovasc Surgery* 1984; 32:257-259
13. Davlorous PA, Kilner PJ, Hornung TS. Right ventricular function in adults with repaired Tetralogy of Fallot assessed with Cardiovascular Magnetic resonance: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right to left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2044-52
14. Abd El Rahaman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M, et al. Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patient with Tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair. *Heart* 2000; 84:416-420
15. Vliegen HW, Van Straten A, de Roos A. Magnetic resonance imaging to assess the effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of Tetralogy of Fallot. *Circulation* 2002; 106: 1703-1707
16. Fogel Mark A., Rychik J. Right ventricular function in congenital heart disease: pressure and volume overload. *Progress cardiovasc disease* 1998; 343-356
17. Gatzoulis MA, Till JA, Redington AN, et al. Depolarization-repolarization inhomogeneity after reparaire of tetralogy of Fallot: a substrate for malignant ventricular tachycardia. *Circulation* 1997; 95: 401-404
18. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA. Risk factors for arrhythmia and sudden death late after reparaire of tetralogy of Fallot: a multicenter study. *Lancet* 2000; 356: 975-981
19. Bouzas B. Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. *European Heart J* 2005; 26: 433-439
20. Hayes C.J., Gersony WM, Driscoll DJ et al. Second natural history study of Congenital Heart Defects. Results of treatment of patients with pulmonary

- valvar stenosis. *Circulation* 1993; 87: 128-137
21. Gatzoulis MA. Tetralogy of Fallot. In: Gazoulius M, Webb G, Daubeney P, eds. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. Philadelphia, Churchill, Livingstone, 2003;315-32
 22. 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 the first ten cases. *Ann Surg* 1955; 142: 418.
 23. Murphy JC, Gersh BJ, Mair DD, et al. Long term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Eng J Med* 1993; 329:593-9
 24. Nollert G., Fischlein T., Bouterwek S, et al. 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.
 25. Gatzoulis MA, Till JA, Sommerville J. et al. Mechanoelctrical interactions in Tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995; 92: 231-7
 26. Waie SA, Liu PP, Ross BL, Williams WG, Webb GD, McLaughlin PR. Serial follow-up of adulte with repaired Tetralogy of Fallot. *Am Coll cardiol* 1992; 20: 295-300.
 27. Gazoulius MA, Murphy DJ. The adult with Tetralogy of Fallot. The ISAAC monograph series.
 28. Ilbawi MN, Idriss FS, De Leon SY. Factors that exaggerate the deleterious effects of polmonary insufficiency on the right ventricle after Tetralogy repair. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1987; 93: 36-44
 29. Frigiola A., Redington AN, Cullen S, et al. Pulmonary regurgitation is an important determinant of ventricular contractile dysfunction in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2004; 110 (Suppl II): II-153-II-157
 30. Calvaho JS, Shinebourne EA, Busst C. Exercise capacity after complete repair of Tetralogy of Fallot: the deleterious effects of residual pulmonary

- regurgitation. *Br Heart J* 1992; 67: 470-473
31. Gazolius MA, Elliot TJ, Guru V, et al. Right and left systolic ventricular function late after repair of Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2000; 86:1352-1357
 32. Helbing WA, Niezen RA, Le Cessie S, et al. Right ventricular diastolic function in children after repair of Tetralogy of Fallot: volumetric evaluation by magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1827-35
 33. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, et al. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of Tetralogy of Fallot: Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation* 1995; 91: 1775-1781
 34. Katz N.M., Blackstone E.H., Kirlin J.W. et al. Late survival and symptoms after repair of Tetralogy of Fallot. *Circulation* 1982; 65:403-10
 35. Wessel UH, Cunningham WJ, Paul MH, et al. Exercise performance in Tetralogy of Fallot after intracardiac repair. *Pediatric Cardiol* 1980; 80:582-593
 36. Castaneda A.R., Freed M.D., Williams R.G., et al. Repair of Tetralogy of Fallot in infancy. Early and late results. *J of Thorac and Cardiovasc Surg.* 1977; vol.74:372-381.
 37. Di Donato RM, Jonas RA, Lang P, et al. Neonatal repair of Tetralogy of Fallot with and without pulmonary atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;101:126-137
 38. Buckberg GD, Coghlan HC, Hoffmann JL, Torrent-Ghuasp F. The structure and function of the elical heart and its buttress wrapping. VII. Critical importance of septum for right ventricular function. *Semin Thorac Cardivasc Surg* 2001; 13(4): 402-16
 39. Frigiola A, Giamberti A., Chessa M. et al. Right ventricular restoration during pulmonary valve implantation in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 295: S279-S285
 40. 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
41. Harrison DA Harris L., Siu S., et al. Sustained Ventricular tachycardia in adult patients after reparation of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1368-1373
 42. Fraser CD. Tetralogy of Fallot: surgical management individualized to the patient. *Ann Thoracic Surg* 2001; 71: 1556-63
 43. Wessel HU, Paul MH. Exercise study in Tetralogy of Fallot: a review. *Pediatric Cardiol* 1999; 20:39-47
 44. MJ Silka, J Kron, A Dunnigan et al. Sudden Cardiac Death and the Use of Implantable Cardioverter-Defibrillators in Paediatric Patients. *Circulation* 1993;87;800-807
 45. Emile A. Bacha, MD, Albertus M. Scheule, MD, David Zurakowski, PhD Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2001; 122 154-61
 46. MJ Silka, B.G. Hardy, VD Menashe, et al A population-based prospective evaluation of sudden cardiac death after operations for common congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:245-51
 47. TG Quattlebaum, J Varghese, CA Neill and JS Donahoo. Sudden death among postoperative patients with tetralogy of Fallot: a follow-up study of 243 patients for an average of twelve years. *Circulation* 1976;54;289-293
 48. Zipes. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. Saunders. 3rd ed. Ventricular tachycardia in congenital heart disease.
 49. Deanfield J, McKenna WJ, Presbitero P, et al. Ventricular arrhythmia in unrepaired tetralogy of Fallot. *Br Heart J* 1984; 52: 77-81
 50. Garson A., Randal DC, McNamara, et al. Sudden death in pediatric cardiology population, 1958 to 1983: relation to prior arrhythmias. *J am Coll Cardiol* 1988; 5:134B-137B
 51. Saul JP, Alexander ME. Preventing sudden death after repair of Tetralogy of Fallot: a complex therapy for complex patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10 1271-1287
 52. Oechslin E.N., Harrison D.A., Harris L., et al. Reoperation in adult with
- Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

- Tetralogy of Fallot: Indication and outcomes. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 1999; 118:245-251
53. Chandar JS, Wolff GS, Garson EP, et al. Ventricular arrhythmias in post-operative Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 1990; 65: 655-651
 54. Zahka KG, Horneffer PJ, Rowe SA. Long term valvular function after total repair of Tetralogy of Fallot. Relation to ventricular arrhythmias. *Circulation*, 1988; 78 (Suppl III): III-14_ III-19.
 55. Marie PY, Marcon F, Brunotte F, et al. Right ventricular overload and ventricular tachycardia in operatively "repaired" tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1992; 69:785-789
 56. Daliento L, Rizzoli G, Baratella MC, et al. Accuracy of elettrocardiography and echocardiographic indices in predicting life threatening ventricular arrhythmias in patients operated for tetralogy of Fallot. *Heart* 1999; 81:650-655.
 57. Horowitz LN, Vetter VL, Harkern AH. Electrophysiologic characteristics of sustained ventricular tachycardia occurring after reparaire of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1980; 46:446-452.
 58. Downar E, Harris L, Kimber S. Ventricular tachycardia after surgical reparaire of tetralogy of Fallot: results of intraoperative mapping studies. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:648-55.
 59. Kugler JD, Pinsky WW, Cheatham JP, et al. Sustained ventricular tachycardia after repair of tetralogy of Fallot: new electro-physiologic findings. *Am J Cardio.* 1983; 51:1137–1143
 60. Babuty D, Lab MJ. Mechanoelctric contributions to sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 2001; 50 (2): 270-9
 61. Hansen DE, Craig S, Hondeghem. Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. *Circulation* 1990; 81:1094-1105
 62. Deanfield JE, McKenna W, Rowland E. Local abnormalities of right ventricular depolarization after repair of tetralogy of Fallot: a basis for ventricular arrhythmia. *Am J Cardiol* 1985;55:522–5.
 63. Misaki T, Tsubota M, Watanabe G, et al. Surgical treatment of ventricular
- Maria Cristina Tavera - *Ruolo della valutazione elettrofisiologica nella guida all'ablazione intraoperatoria in soggetti con cardiopatia congenita ed indicazione ad intervento di rimodellamento ventricolare destro-*
Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Indirizzo in Fisiopatologia Medica – Università degli Studi di Sassari

- tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1994;90: 264–71.
64. Dietl CA, Cazzaniga ME, Dubner SJ, et al. Life-threatening arrhythmias and sudden death after surgical repair of tetralogy of Fallot: comparison between trans-atrial and trans-ventricular approaches. *Circulation* 1994; 90(Suppl):II-7-12.
65. HJ Wellens, P Brugada and WG Stevenson. What is the correct stimulation protocol? Ventricular arrhythmias: what is the significance of induced arrhythmias and Programmed electrical stimulation of the heart in patients with life-threatening. *Circulation* 1985;72:1-7
66. Alexander, Walsh, Saul et al. Value of programmed ventricular stimulation in patients with congenital heart disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1999; 10: 1033-1044.
67. P. Khairy, M.J. Landzberg, M.A. Gatzoulis et al. Value of programmed ventricular stimulation after Tetralogy of Fallot Repair. *Circulation* 2004; 109: 1994-2000.
68. Roos-Hesselink J, Perlroth MG, McGhie J, Spitaels S. Atrial arrhythmias in adults after repair of tetralogy of Fallot. Correlations with clinical, exercise and echocardiographic findings. *Circulation* (1995) 91:2214–2219.
69. Dore A, Santagata P, Dubuc M, et al. Implantable cardioverter defibrillators in adults with congenital heart disease: a single center experience. *Pace* 2004; 27: 47-51
70. Garson, Randall DC, McNamara, et al. Prevention of sudden death after repair of tetralogy of Fallot: treatment of ventricular arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology* 1985; 221-7
71. Kalman JM, VanHare GF, Olgin JE, et L. Ablation of “incisional” reentrant atrial tachycardia complication surgery for congenital heart disease. *Circulation* 1996; 93:502-12
72. Baker BM, Lindsay BD, Bromberg B, et al. Catheter ablation of intraatrial reentrant tachycardias resulting from previous atrial surgery: location and transecting the critical isthmus. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:411– 417.

73. H. Nakagawa, MD, PhD; N. Shah, MD; K. Matsudaira, MD, et al. Characterization of Reentrant Circuit in Macroreentrant Right Atrial Tachycardia After Surgical Repair of Congenital Heart Disease: Isolated Channels Between Scars Allow “Focal” Ablation. *Circulation*. 2001;103:699-709.
74. D.A.Theodoro, MD, G. K. Danielson, MD, C. J. Porter, MD, et al. Right-Sided Maze Procedure for Right Atrial Arrhythmias in Congenital Heart Disease. *Ann Thorac Surg* 1998;65:149 -54.
75. Rostock T, Willems S, Ventura R. Radiofrequency catheter ablation of macroreentrant ventricular tachycardia late after surgical repair of tetralogy of Fallot using electroanatomic mapping (CARTO). *Pace* 2004; 27 (Pt. I): 801-804
76. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, et al. 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.
77. Di Donato M, Sabatier M, Buckberg SA, et al. Ventricular arrhythmias after LV remodelling: surgical ventricular restoration or ICD? *Hert Fail Rev* 2005; 9(4): 299-306.
78. E. Delacretaz and W. Stevenson. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients with Coronary Heart Disease. Part I: Mapping. *J of Pacing and Clinical Electrophysiol*, Volume 24, No. 8, August 2001
79. Gebsten. A novel method for nonfluoroscopic catheter based electroanatomical mapping of the heart. *Circulation* 1997; 95: 1611-1622.
80. Ben-Haim SA, Osadchy D, Schuster I, et al. Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. *Nat Med*."1996; 2:1393-1395
81. Zeppenfeld K, Shalij MJ, Bartelings MM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation* 2007; 116(20): 2241-52

