



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di

SCIENZE CARDIOTORACOVASCOLARI

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN: MEDICINA SPECIALISTICA "G.B.MORGAGNI"

CURRICOLO: SCIENZE CARDIOTORACOVASCOLARI

CICLO 30°

**ACCURATEZZA DIAGNOSTICA E IMPLICAZIONI PROGNOSTICHE DELLA FIBROSI VENTRICOLARE
DESTRA EVIDENZIATA TRAMITE RISONANZA MAGNETICA CARDIACA IN PAZIENTI ADULTI CON
TETRALOGIA DI FALLOT CORRETTA**

Coordinatore: Ch.ma Prof. ssa Annalisa Angelini

Supervisore: Ch.ma Prof.ssa Annalisa Angelini

Co-Supervisore: Ch.ma Prof. ssa Martina Perazzolo Marra

Dottorando : Veronica Spadotto

Sommario

Sommario	3
Riassunto	6
Abstract	9
Background	9
Material and Methods.....	9
Results	10
Conclusions	11
Introduzione	12
Il cardiopatico congenito adulto e il rischio aritmico.....	12
La tetralogia di Fallot	13
Storia e definizione	13
Epidemiologia e cause	14
Embriologia e anatomia.....	16
Fisiopatologia e clinica.....	18
Aspetti istopatologici.....	20
Diagnosi prenatale	21
Diagnosi postnatale.....	22
Terapia	26
L'adulto con tetralogia di Fallot corretta.....	32

"Hot topics" nella gestione del paziente adulto con Tetralogia di Fallot operata	42
Risonanza magnetica cardiaca: breve descrizione della metodica e sua applicazione nel cardiopatico congenito adulto	52
Il ruolo generale della risonanza magnetica cardiaca nella Tetralogia di Fallot operata	55
Risonanza magnetica cardiaca e stratificazione del rischio aritmico nella tetralogia di Fallot operata.....	56
Scopi dello studio.....	60
Materiali e Metodi.....	61
Prima parte dello studio	61
Selezione della popolazione	61
Analisi delle immagini di risonanza magnetica	61
Post-processing delle immagini.....	62
Analisi anatomopatologica.....	62
Seconda e terza parte dello studio.....	63
Selezione della popolazione	63
Acquisizione delle immagini di risonanza magnetica.....	64
Post-processing delle immagini.....	66
Studio elettrofisiologico invasivo e mappaggio elettroanatomico	69
Integrazione dei dati di CMR con le mappe elettroanatomiche	74
Follow up.....	74
Analisi statistica	76
Risultati	77

Prima parte dello studio	77
Caratteristiche della popolazione	77
Caratteristiche di 2D LGE CMR	77
Validazione istologica.....	78
Seconda e terza parte dello studio.....	80
Caratteristiche della popolazione	85
Risultati dello studio elettrofisiologico invasivo con mappaggio elettroanatomico	86
Risultati dell'esame di CMR e comparazione con i risultati derivanti da studio elettrofisiologico e mappaggio elettroanatomico	86
Eventi al follow up	90
Discussione	95
Conclusioni	99
Bibliografia	100

Riassunto

Introduzione

I pazienti con tetralogia di Fallot corretta (RToF) presentano alterazioni funzionali e strutturali del ventricolo destro (VD) che possono rappresentare un substrato per aritmie ventricolari potenzialmente letali. La stratificazione del rischio aritmico di questi pazienti è tuttora fonte di dibattito clinico. Numerosi studi hanno dimostrato che il late gadolinium enhancement (LGE) del ventricolo sinistro evidenziato mediante risonanza magnetica cardiaca (CMR), che riflette la presenza di tessuto fibroso miocardico, correla con la prognosi aritmica in diverse cardiopatie. Tuttavia, la sensibilità ed il valore prognostico della presenza di LGE nel VD non sono altrettanto definiti, ed in particolare rimane da dimostrare il ruolo di tale reperto nella stratificazione del rischio aritmico nei pazienti RToF.

Scopi dello studio

Gli scopi del presente studio sono:

- 1) confrontare l'accuratezza della CMR nella identificazione della cicatrice ventricolare destra nei pazienti RTOF rispetto ai reperti anatomopatologici su cuore intero
- 2) validare l'uso della CMR tridimensionale (3D-CMR) per l'identificazione e la quantificazione del LGE del VD nei pazienti con RToF utilizzando come gold standard la mappa elettroanatomica invasiva
- 3) valutare se l'estensione e/o la localizzazione del LGE nel VD correlino con l'inducibilità di aritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico (SEF) e con l'outcome durante follow-up.

Materiali e metodi

1) Ricercando nel database di CMR dell'Ospedale Universitario di Padova, che raccoglie gli esami di CMR da Gennaio 2004 ad oggi, sono stati selezionati tutti i pazienti con diagnosi di Tetralogia di Fallot corretta chirurgicamente e maggiorenni all'epoca della CMR (fino a maggio 2018); tutte le relative immagini includenti LGE ventricolare destro sono state analizzate e incrociate con i

nominativi del Registro della Collezione Anatomica di Cardiopatie Congenite dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Padova, includendo cuori con cardiopatia congenita dal 2004 ad oggi, allo scopo di effettuare l'analisi macroscopica e istopatologica per la valutazione della cicatrice ventricolare destra nei cuori precedentemente sottoposti a CMR in vivo.

2) e 3) Tra i pazienti afferenti al centro terziario per le cardiopatie congenite dell'adulto del Royal Brompton Hospital (London, UK) sono stati arruolati prospetticamente, dal 2009, pazienti consecutivi con RToF, che sono stati sottoposti sia a 3D-CMR con LGE che a studio elettrofisiologico invasivo (SEF) con mappa di voltaggio del VD (sistema CARTO®) e stimolazione ventricolare programmata. La presenza ed estensione del LGE del VD sono state valutate con un software dedicato e correlate con i risultati dello studio elettrofisiologico e con l'incidenza di eventi maggiori (morte improvvisa, fibrillazione ventricolare/tachicardia ventricolare sostenuta documentata ed interventi appropriati dell'ICD) durante il follow-up.

Risultati

1) Tra i 16 pazienti >18 anni con rTOF emersi dalla ricerca nel database, 15 (11 maschi, 57.5%; età mediana 36 anni, 23-42) avevano delle immagini di VD LGE di qualità sufficiente all'analisi.

L'analisi semiquantitativa dell'LGE 2D ha mostrato un VD LGE mediano di 27.22 (12.2-40.8) g, rappresentante una percentuale di 22.5 (10.1-29.9) % del miocardio ventricolare destro. L'incrocio dei nominativi con il Registro di Patologia Cardiovascolare ha portato all'identificazione di un singolo paziente, affetto da TOF e canale atrioventricolare completo, trattato con intervento correttivo a 10 anni, sottoposto a CMR a 39 anni. E'emersa una chiara correlazione tra le aree di fibrosi del VD dimostrate in vivo tramite CMR e il pezzo anatomico (cuore intero).

2) e 3) Tra i 63 pazienti inizialmente arruolati, 55 hanno eseguito sia un SEF completo sia una 3DLGE CMR con immagini analizzabili (35 maschi, 63.6%; età mediana 38 anni, 30-51). La 3D-CMR ha rivelato la presenza di LGE del VD in tutti i pazienti con un estensione mediana di 23.8 (15-32.2) cm³. Il LGE è stato identificato nel tratto di efflusso del VD in tutti pazienti (55, 100%); in 29 pazienti (52.7%) il LGE era presente anche a livello delle trabecole ventricolari destre, in 27

(49%) a livello della regione anterolaterale, in 6 (10.9%) a livello inferobasale, in 15 (27.3%) a livello del setto interventricolare, in 3 (5.5) a livello apicale; 16 (29%) pazienti avevano anche LGE ventricolare sinistro di tipo non-chirurgico. La concordanza tra la distribuzione regionale del LGE del VD e le aree di basso voltaggio al mappaggio elettroanatomico endocardico è risultata elevata (88%, $\kappa= 0.73$, $p<0.001$). L'estensione del LGE del VD correlava significativamente con l'inducibilità di aritmie ventricolari ($p=0.005$). Nel corso di un follow-up medio di $5,8\pm 2,8$ anni, 11 su 55 (20%) pazienti hanno avuto un evento maggiore (TV/FV e/o morte per causa cardiaca). 9 degli 11 pazienti con eventi (81-8%) presentavano alla 3D-CMR un'estensione del LGE del VD >30 cm³, contro 11 dei 44 (25%) pazienti senza eventi ($p=0.001$). Non è emersa correlazione tra inducibilità di aritmie o eventi durante il follow-up e parametri funzionali del VD quali grado di dilatazione e disfunzione o localizzazione del LGE ventricolare destro.

Conclusioni

Nel singolo paziente adulto con rTOF in cui abbiamo potuto correlare i reperti macroscopici e microscopici su cuore intero con i risultati della LGE CMR eseguita in vivo, abbiamo confermato la localizzazione e la quantità della fibrosi ventricolare destra evidenziata mediante CMR.

Il LGE del VD valutato con 3D-CMR appare uno strumento accurato per l'identificazione delle cicatrici del VD se confrontato con il mappaggio elettroanatomico invasivo (gold standard attuale). L'estensione del LGE, ma non la sua localizzazione o i parametri morfo-funzionali del VD, correlano nel nostro studio con l'inducibilità di aritmie ventricolari o eventi nel corso del follow-up. La 3D-CMR con LGE appare quindi un utile strumento non invasivo per la stratificazione del rischio aritmico nei pazienti con RToF. Ulteriori studi prospettici su popolazioni più ampie di pazienti sono necessari per la validazione di tali risultati.

Abstract

Background

Repaired Tetralogy of Fallot (RToF) patients show structural and functional right ventricular (RV) changes which can act as substrates for malignant ventricular arrhythmias. Arrhythmic risk stratification for these patients remains a clinical challenge. Several studies validated the role of left ventricular late gadolinium enhancement (LGE) detected by cardiac magnetic resonance (CMR) imaging, which reflects underlying scar tissue, as predictor of malignant ventricular arrhythmias in a variety of cardiac diseases. However, the sensitivity and prognostic value of RV-LGE is less well established and its role for risk stratification of RToF patients is still unproven.

The aims of our study were:

- 1) To compare the accuracy of RV scar detection in RToF between CMR and histological findings on whole heart specimens
- 2) To validate the use of three-dimensional CMR (3D-CMR) for RV scar detection/quantification in RTOF using invasive electroanatomic mapping as gold standard
- 3) To assess whether the extent and/or location of RV LGE significantly correlates with ventricular tachycardia inducibility during electrophysiological study (EPS) and with outcomes at follow-up

Methods

1) Searching the CMR database of Padua University Hospital, which collects CMR scans from January 2004 to present, patients with diagnosis of repaired Tetralogy of Fallot aged >18 years at the time of scan (up to May 2018) were selected; all available RV LGE images were then analysed, quantifying the amount of LGE with a dedicated software. These patients were then cross-matched within the Registry of the Anatomical Collection of Congenital Heart Diseases

(CHD) (Cardiovascular Pathology of the University of Padua), including CHD hearts from 2004 to present, in order to perform macroscopical and histopatological analysis on those hearts which underwent LGE CMR in vivo.

2 and 3) Among adults with congenital heart disease followed up at Royal Brompton Hospital (London, UK), the study prospectively enrolled, since 2009, consecutive patients with RToF who underwent both 3D-CMR evaluation with LGE and electrophysiological study with RV voltage mapping (CARTO® system) and programmed ventricular stimulation. The presence and amount of RV LGE were assessed with a dedicated software and correlated with the results of the electrophysiological study and the occurrence of major events (cardiac death, ventricular fibrillation - VF, sustained ventricular tachycardia - SVT- and appropriated ICD intervention) during follow up.

Results

1) Among the 16 adult patients with rTOF scanned, 15 patients (11 males, 57.5%; median age 36 years, 23-42) with RV LGE suitable for analysis were identified. Semiquantitative 2D LGE analysis showed a median RV LGE of 27.22 (12.2-40.8) g, with a percentage of 22.5 (10.1-29.9) % of the RV myocardium. Cross-matching with the Cardiovascular Pathology Registry lead to the identification of a single patient, affected by TOF and atrioventricular septal defect, corrected at the age of 10; CMR scan was performed at the age of 39. Clear correlation was seen of areas of RV fibrosis demonstrated in vivo by CMR and the whole heart specimen.

2) and 3) Among the 63 patients initially enrolled, 55(35 males, 63.6%; median age 38.3 years, 29.6-50.9) both underwent full EP study and had 3D LGE CMR suitable for analysis. 3D CMR imaging revealed the presence of RV LGE in all patients, with a median extent of 23.8 (15-32.2) cm³. In all patients LGE was found in RV outflow tract (55, 100%). In 29 patients (52.7%) LGE was present also in RV trabeculations, in 27 (49%) in the anterolateral wall, in 6 (10.9%) in the inferobasal wall, in 15 (27.3%) in the interventricular septum, in 3 (5.5%) in the apex; 16 (29%) patients also had non-surgical related left ventricular LGE. Concordance between

regional distribution of RV LGE and low-voltage area at endocardial voltage mapping was high (88%, $\kappa = 0.73$, $p < 0.001$), and the extent of RV LGE significantly correlated with VF/SVT inducibility ($p = 0.005$). During a mean follow up of $5,8 \pm 2,8$ years, 11 patients out of 55 (20%) experienced major cardiac events (VT/VF and/or cardiac death).

9 out of 11 patients (81.8%) with events at follow up had a RVLGE ≥ 30 cm³, compared to 11/44 (25%) without events ($p = 0.001$). There was no association between morphofunctional parameters such as RV volumes and function or RV LGE localization and major events during follow-up.

Conclusions

In the single adult rTOF patient in whom we were able to correlate morphological and histological findings on the whole heart after in vivo LGE CMR, we could validate the RV LGE CMR findings with the location and the amount of fibrosis at the post-explant pathological study.

Evaluation of RV-LGE by 3D-CMR appears to be an accurate technique for assessment of RV scars in patient with RToF compared to current invasive gold-standard (electroanatomic voltage mapping). The extent of RV-LGE, but not its location nor RV morphofunctional parameters, predicted arrhythmia inducibility and major events during follow up. Hence, 3D-CMR appears to be a useful tool for non-invasive risk stratification in RToF population. Further follow-up studies on larger population of patients are required to validate the prognostic role of RV-LGE in this setting.

Introduzione

Il cardiopatico congenito adulto e il rischio aritmico

Le cardiopatie congenite rappresentano il difetto congenito più frequente alla nascita, con un'incidenza del ~1% dei nati vivi. I progressivi sviluppi della cardiocirurgia correttiva/palliativa delle cardiopatie congenite hanno reso possibile la sopravvivenza fino all'età di individui che, in assenza di intervento, non supererebbero il periodo neonatale o infantile. Il conseguente sviluppo di una popolazione GUCH (Grown-Up with Congenital Heart Disease) ha reso evidente la necessità di definizione di problematiche specifiche ad essa correlate e di identificazione di percorsi diagnostico-assistenziali ad essa dedicati (1).

E' oramai ampiamente riconosciuto come la maggior parte dei pazienti affetti da cardiopatia congenita, pur ottenendo un radicale miglioramento della propria prognosi grazie all'atto chirurgico, subisca un tipo di intervento correttivo e non curativo. Molti pazienti GUCH vanno incontro, nell'arco della vita, a nuovi interventi, eventi aritmici, complicanze e, soprattutto se il loro *management* non risulta adeguato, a scompenso cardiaco e morte prematura (2).

In particolare, numerosi adulti con cardiopatia congenita presentano un aumentato rischio di morte improvvisa (3-4), che in molti può rappresentare il sintomo d'esordio.

Sebbene si ritenga che le proprietà elettrofisiologiche del cardiomiocita nel soggetto affetto da cardiopatia congenita siano simili a quelle dei soggetti sani, diversi fattori, tra cui le alterazioni anatomiche, la variabilità delle condizioni emodinamiche, i fattori di stress ambientale e la presenza di cicatrici miocardiche perlomeno chirurgiche, concorrono a produrre un substrato aritmogeno. Ne risulta, anche nei giovani GUCH, una frequenza di episodi aritmici decisamente più alta che in quella dei soggetti sani di pari età. Si può pertanto affermare che la presenza di una cardiopatia congenita aumenti il rischio aritmico e la sua potenziale severità (5). Come già accennato, la morte improvvisa rappresenta l'estrema manifestazione del fenomeno aritmico nel soggetto GUCH, ma non è da sottovalutare nemmeno l'effetto di deterioramento emodinamico e

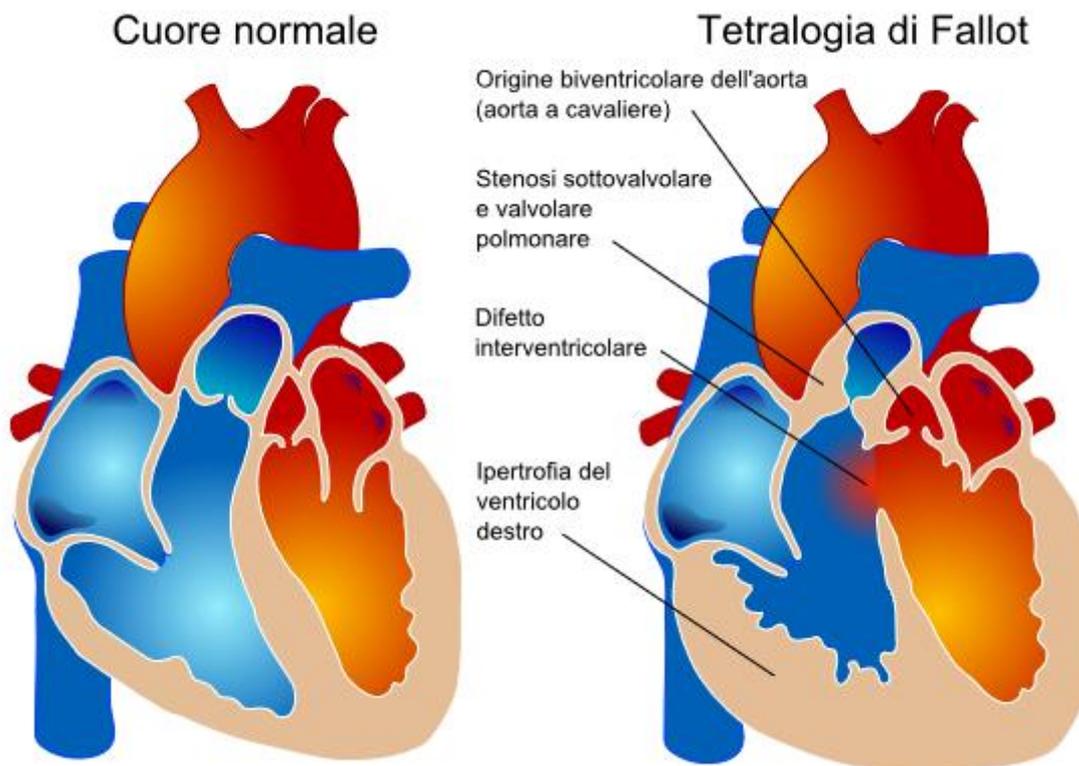
aumentato rischio tromboembolico potenzialmente causato da aritmie croniche e/o incessanti. I sintomi aritmia-correlati, le necessità di ospedalizzazione e gli effetti collaterali dei farmaci antiaritmici incidono significativamente sulla qualità di vita, come d'altronde nel paziente non GUCH, ma ad essi va aggiunta l'oggettiva difficoltà di una corretta stratificazione del rischio aritmico dei pazienti GUCH, legata alla numerosità relativamente ridotta rispetto ad altre popolazioni di cardiopatici e alla diversità dei quadri anatomici e fisiopatologici(6).

La tetralogia di Fallot

Storia e definizione

La tetralogia di Fallot (ToF) fu inizialmente descritta da Niels Stenson nel 1671, nonostante una precisa descrizione anatomica sia stata brillantemente fornita da William Hunter alla St Georges Hospital Medical School di Londra nel 1784: "*...the passage from the right ventricle into the pulmonary artery, which should have admitted a finger, was not so wide as a goose quill; and there was a hole in the partition of the two ventricles, large enough to pass the thumb from one to another. The greatest part of the blood in the right ventricle was driven with that of the left ventricle into the aorta, or great artery, and so lost all the advantage which it ought to have had from breathing*"(7-8). Tale descrizione di un importante difetto del setto interventricolare a livello infundibulare associato a stenosi subpolmonare e della valvola polmonare, con le relative conseguenze fisiopatologiche, fu poi ripresa da Etienne-Louis Fallot nel 1888, con la sua descrizione de *L'anatomie pathologique de la maladie bleu*, sebbene il termine "tetralogia di Fallot" sia stato utilizzato per la prima volta solo nel 1924 dalla canadese Maude Abbott, ad indicare una condizione patologica caratterizzata da quattro elementi: difetto del setto interventricolare, aorta a cavaliere, ostruzione all'efflusso ventricolare destro e ipertrofia ventricolare destra(9) (10).

Figura 1 Cuore normale (a sinistra) e Tetralogia di Fallot (a destra) con i quattro elementi caratterizzanti la tetralogia: difetto del setto interventricolare, aorta a cavaliere, ostruzione all'efflusso ventricolare destro e ipertrofia ventricolare destra.



Ciononostante, la malformazione rappresenta un continuum morfologico. Può risultare infatti difficile la distinzione tra un cuore affetto da ToF da un cuore con difetto del setto interventricolare, aorta a cavaliere e minima stenosi polmonare, mentre all'altro estremo dello spettro compare l'atresia polmonare con difetto del setto interventricolare. Ciò che contraddistingue morfologicamente la ToF è comunque la deviazione anterocefalica del setto infundibolare rispetto alla restante porzione muscolare del setto interventricolare (9, 11) (vedasi sezione "Embriologia e anatomia").

Epidemiologia e cause

La tetralogia di Fallot è diagnosticata nel 3-10% dei nati con cardiopatia congenita, con uguale distribuzione tra maschi e femmine o lieve prevalenza maschile a seconda degli studi (11-12). L'eziologia precisa non è, come peraltro per la maggior parte delle cardiopatie congenite, ancora

definita; circa l'ereditarietà, la maggior parte dei casi sembra essere sporadica, sebbene il rischio di ricorrenza nella prole sia del 3% circa in assenza di altri familiari di primo grado affetti, e probabilmente più alto se è la madre ad essere affetta da ToF (11, 13).

L'ipotesi di un substrato genetico è comunque supportata dal fatto che il 15- 25% dei pazienti affetti presenta una microdelezione a carico della regione q11 del cromosoma 22 (14-15), ed è più frequente nei pazienti con arco aortico destro, stenosi valvolare polmonare (20%), atresia polmonare (40%) e collaterali aorto-polmonari(13). La microdelezione 22q11.2, generalmente sporadica ma con rischio di trasmissione alla prole del 50%, è correlata nelle varianti più severe alla sindrome di DiGeorge, riassunta nell'acronimo CATCH 22 (*Cardiac defect, Abnormal facies, Thymic Hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia, 22 deletion*) o, in una variante meno severa, alla sindrome velocardiofacciale (sindrome di Shprintzen); tale delezione, tuttavia, comporta uno spettro fenotipico che non è sempre associato al difetto cardiaco (13).

La TOF può inoltre essere associata a trisomia 21, e meno frequentemente trisomia 13 e 18 (13), a mutazioni di JAG1 (*jagged1 gene*, cromosoma 20, mutazione 20p12) causa della sindrome di Alagille (16). In un 4% di pazienti ToF non sindromici sono invece emerse mutazioni a carico del gene *NK2 homeobox 5* (NKX2.5), il quale mappa sulla regione q35 del cromosoma 5 (17). Altre mutazioni genetiche notamente ToF-associate coinvolgono i seguenti geni: zinc finger protein multitype 2 (ZFPM2) (18); growth differentiation factor 1 (GDF1) (19); GATA4 (20); cripto, Frl1, criptic 1 (CFC1) and forkhead box transcription factor (FOXH1) (21); GATA6 (22); teratocarcinoma-derived growth factor 1 (TDGF1) and nodal (NODAL) (23). Infine anche l'aploinsufficienza di LPP (lipoma preferred partner) protein, una proteina della famiglia delle zixine, sarebbe in grado di determinare lo sviluppo della Tetralogia di Fallot (24).

Circa invece le mutazioni de novo, sono state individuate mutazioni nelle regioni 1q21.1, 3p25.1, 7p21.3 e 22q11.2(25).

Embriologia e anatomia

Nel normale sviluppo embriologico, durante il primo mese di gestazione, si assiste alla formazione del tubo cardiaco primitivo, che comprende, in senso cefalo-caudale, il seno atriale, il ventricolo primitivo, il *bulbus cordis* e il tronco arterioso. Al secondo mese di gestazione, tale tubo si piega su se stesso e si duplica per formare due sistemi paralleli, ciascuno con due camere e una grande arteria. I due atri si sviluppano dal seno atriale, il canale atrioventricolare è diviso dai cuscinetti endocardici nei due orifizi tricuspidalico e mitralico, e dal ventricolo primitivo e dal *bulbus cordis* si sviluppano i ventricoli destro e sinistro. La crescita differente delle cellule miocardiche determina lo spostamento del tubo cardiaco verso destra e il ripiegamento su se stesso della porzione bulbo ventricolare del tubo, portando i ventricoli fianco a fianco. La migrazione del canale atrioventricolare verso destra e del setto interventricolare verso sinistra porta ad allineare ciascun ventricolo con la propria valvola atrioventricolare. All'estremità distale del tubo cardiaco, il *bulbus cordis* si divide in un cono muscolare subaortico e in un cono muscolare subpolmonare; il cono subpolmonare si allunga mentre il cono subaortico si riassorbe, permettendo così all'aorta di spostarsi posteriormente e di connettersi con il ventricolo sinistro(26).

Il malallineamento della porzione infundibolare del setto interventricolare è la malformazione chiave della tetralogia di Fallot; nei cuori affetti da ToF, infatti, la porzione infundibolare del setto, nella sua discesa, subisce uno spostamento anomalo in direzione anteriore e verso l'alto e ciò determina la formazione del difetto interventricolare, del restringimento dell'efflusso ventricolare destro – il cui calibro quindi è strettamente dipendente dall'entità della deviazione del setto, potendo variare tra gli estremi del *Fallot rosa* nei casi di blanda ostruzione, alla completa atresia polmonare – e della rotazione antioraria con spostamento anteriore del bulbo aortico. L'ostruzione all'efflusso ventricolare destro favorisce poi l'ipertrofizzazione della parete ventricolare destra, costituente il quarto elemento della tetralogia.

Il difetto del setto interventricolare nella tetralogia di Fallot è praticamente sempre ampio e di tipo non restrittivo (eccetto in rarissimi casi in cui il suo bordo ventricolare destro è parzialmente ricoperto da tessuto valvolare tricuspidalico accessorio(26-27) o in cui vi è una ipertrofia settale particolarmente accentuata), facendo sì che le pressioni tra i due ventricoli siano equalizzate.

L'immane stenosi dell'infundibolo ventricolare destro, causata dalla deviazione del setto infundibolare sopra descritta, può essere accompagnata da una stenosi "sottoinfundibolare" dovuta a ipertrofia della banda moderatrice e delle trabecolazioni apicali; la valvola polmonare è inoltre displastica nella maggior parte dei casi.

Raramente il ventricolo destro presenta gradi estremi di ipertrofia, al punto da obliterare la cavità ventricolare, come invece accade nei pazienti con stenosi valvolare polmonare o atresia polmonare a setto interventricolare intatto; il ventricolo destro è pertanto sempre di dimensioni adatte ad un approccio riparativo di tipo biventricolare(11).

Frequentemente (fino al 50% dei casi) vi è inoltre ipoplasia delle arterie polmonari, generalmente localizzata all'origine dei due rami principali subito dopo la biforcazione del tronco, e non rara è la completa assenza dell'origine di una arteria polmonare (tipicamente la sinistra) dal tronco polmonare, situazione in cui la restante porzione di arteria polmonare è collegata all'arco aortico dal dotto arterioso(11). L'ipoplasia estrema delle arterie polmonari è invece un elemento che può rendere il paziente che ne è affetto, anche se raramente, inelleggibile all'intervento correttivo.

Il cavalcamento aortico può essere di grado variabile, con una connessione al ventricolo destro che va dal 5% al 95%. Al di sopra del 50%, pertanto, tale condizione coesiste con quella del ventricolo destro a doppia uscita, e dal punto di vista chirurgico rende necessario un *patch* di chiusura del difetto da malallinamento di dimensioni molto maggiori (11).

Le lesioni anatomiche associate alla ToF includono il difetto del setto interatriale, un secondo difetto del setto interventricolare di tipo muscolare, il difetto della giunzione atrioventricolare (di solito nei pazienti affetti da sindrome di Down).

Frequentemente l'arco aortico è destro. Inoltre, circa il 3% dei pazienti ToF presenta anomalie dell'origine e decorso delle coronarie, la cui variante più frequente è la discendente anteriore con origine dall'arteria coronaria destra e che incrocia il tratto di efflusso ventricolare destro, motivo per cui talora durante l'atto chirurgico si rende necessario il posizionamento di un condotto ventricolo destro-arteria polmonare (11).

Riguardo il sistema di conduzione, il nodo atrioventricolare è nella sua usuale collocazione; se il difetto del setto interventricolare è perimembranoso, il fascio di His penetra a livello del margine posteroinferiore del difetto nell'area della continuità mitrotricuspidalica. Generalmente il fascio e la branca sinistra proseguono poi lungo il lato sinistro del difetto, e più occasionalmente sulla cresta, motivo per cui all'atto della chiusura del difetto del setto interventricolare le suture vengono posizionate sul lato destro del difetto. Se diversamente il difetto è muscolare, ovvero vi è interruzione muscolare tra la continuità fibrosa aortotricuspidalica, il fascio scorre sul bordo anterosuperiore del difetto, per cui il bordo inferiore può essere sede di sutura. Inoltre, il tessuto di conduzione non si trova mai lungo il setto infundibulare, per cui quest'ultimo è resecabile senza rischio di blocchi iatrogeni (11).

Fisiopatologia e clinica

Come già illustrato, il difetto del setto interventricolare nella ToF è non restrittivo e fa sì che le pressioni ventricolari destre siano sistemiche sin dalla nascita. Il sangue riversato in aorta (che riceve l'intera gittata del ventricolo sinistro e parte di quella del ventricolo destro) risulta caratterizzato da una riduzione della saturazione d'ossigeno, mentre la restante porzione della gittata del ventricolo destro raggiunge il circolo polmonare attraverso un ristretto tratto d'efflusso; il flusso polmonare sarà quindi ridotto in varia misura e, in casi estremi (atresia polmonare), favorente lo sviluppo di anastomosi tra le arterie bronchiali e i rami delle arterie polmonari.

La cianosi è un elemento invariabile nella ToF; tuttavia, la direzione prevalente e l'ampiezza del flusso attraverso il difetto interventricolare dipendono dalla severità dell'ostruzione all'efflusso

ventricolare destro; qualora questa sia elevata o, all'estremo, in caso di atresia, si verificherà un ampio shunt destro-sinistro con scarso flusso ematico polmonare e grave cianosi richiedente un intervento precoce alla nascita (28-29). La variante meno grave della ToF è rappresentata dal cosiddetto "Fallot rosa", in cui l'ostruzione all'efflusso polmonare è lieve e i pazienti presentano una cianosi minima. La maggior parte dei pazienti (forma "classica") riceve solitamente un adeguato flusso sanguigno polmonare alla nascita, ma va incontro a progressiva cianosi durante le prime settimane-mesi di vita; il bambino inizia a presentare segni di ridotto flusso polmonare intorno al terzo, quarto mese di vita extrauterina per l'incremento ponderale, la maggior capacità di muoversi ed il conseguente aumento del tono simpatico che peggiora l'entità della stenosi dell'efflusso ventricolare destro. E' proprio in questo periodo, e con maggior frequenza tra i 2 mesi ed i 2 anni di vita, che possono manifestarsi gravi attacchi ipossici e sincopi. Si ritiene che numerosi fattori possano essere responsabili della loro genesi: infezioni, attività fisica, eccitazione, paura. La loro durata è variabile da pochi minuti a molte ore, si manifestano con irritabilità e pianto, incremento della cianosi e tachipnea con possibile evoluzione verso sincope, convulsioni e morte. I farmaci utilizzati in acuto durante una crisi asfittica sono i betabloccanti, insieme a morfina, e benzodiazepine (29).

Altro elemento caratteristicamente descritto è l'incapacità a tollerare lo sforzo anche in assenza di cianosi, fatto estrinsecato nello *squatting*, situazione nella quale il bambino, che ha appena iniziato a camminare, improvvisamente cessa tutte le attività e si accovaccia sulle proprie gambe. Con lo *squatting* il bambino esercita una pressione a carico dell'aorta addominale e delle arterie femorali, riducendo di conseguenza lo shunt destro-sinistro (26).

Le classiche stimate della tetralogia di Fallot, quali cianosi severa, crisi asfittiche, *squatting* e altre conseguenze della marcata riduzione del flusso polmonare, si osservano ormai raramente nei paesi con livelli ottimali di assistenza pediatrica cardiologica, grazie a una diagnosi precoce e possibilità di procedure palliative o riparo completo entro i primi mesi di vita.

Circa lo sviluppo di ipertensione polmonare, l'ostruzione all'efflusso ventricolare destro sembra sufficiente a proteggere il circolo polmonare; fanno tuttavia eccezione le forme di atresia polmonare con sviluppo di collaterali aorto-polmonari dal flusso non restrittivo, che possono portare a ipertensione polmonare segmentaria (30).

Aspetti istopatologici

L'architettura del miocardio ventricolare destro è diversa nei pazienti con TOF rispetto ai controlli sani.

Il normale miocardio ventricolare destro include uno strato intermedio di fibre circonferenziali unicamente a livello del tratto di efflusso; nei cuori con Tetralogia di Fallot tale strato pare estendersi a tutto il ventricolo destro; inoltre le fibre circonferenziali sono sicuramente più rappresentate a livello dell'infundibolo sottopolmonare(31-32). La presenza di questo strato circonferenziale intermedio potrebbe giustificare la ridotta compliance ventricolare destra nei TOF.

Inoltre, poiché le fibre subendocardiche del ventricolo destro e sinistro sono connesse tra loro attraverso il setto interventricolare, e allo stesso modo le fibre miocardiche sono condivise tra i due ventricoli a livello subepicardico, il sovraccarico cronico di pressione e/o volume ventricolare destro altera le proprietà meccaniche del setto interventricolare, andando a coinvolgere spesso anche la funzione ventricolare sinistra(33).

Lo spazio miocardico extracellulare, costituito da tessuto connettivo formante endomisio e perimisio, se iperrappresentato o dalle proprietà modificate può andare a irrigidire il miocardio e ridurre la compliance ventricolare. La fibrosi miocardica potrebbe essere identificata come il risultato finale di un processo fisiopatologico che accomuna un ampio spettro di condizioni cardiache, congenite e non.

La fibrosi può essere sostitutiva o interstiziale. La fibrosi sostitutiva è un processo irreversibile che consegue ad un insulto miocitario, tipicamente l'ischemia; tale tipo di fibrosi, anche detta focale, può generalmente essere evidenziata mediante LGE-CMR. La fibrosi interstiziale, detta anche

endoperimisiale, risulta invece dall'aumento della deposizione del collagene nella matrice extracellulare (ECM) come risposta a un sovraccarico anomalo delle fibre miocardiche, fenomeno tipico nel paziente con cardiopatia congenita. Tale fibrosi, detta anche diffusa, può essere evidenziata solo con tecniche di CMR tipo T1 mapping e misure dello spazio extracellulare in quanto difficilmente isolabile visivamente dal miocardio circostante(34).

Diagnosi prenatale

Come per molte cardiopatie congenite complesse, è possibile diagnosticare la presenza della tetralogia di Fallot già in utero, intorno alla 12^a settimana di gestazione, grazie all'ecocardiografia fetale. Le alterazioni ecografiche suggestive per effettuare la diagnosi prenatale sono osservabili principalmente a livello del tratto d'efflusso del ventricolo destro nelle proiezioni cosiddetta *3-vasi* (vena cava-aorta-arteria polmonare) ed asse corto. Il difetto interventricolare è l'alterazione più evidente, generalmente quasi sempre di grandi dimensioni, usualmente perimembranoso e osservabile nelle proiezioni esploranti il tratto d'efflusso del ventricolo destro(35).

Il cavalcamento dell'aorta è evidente soprattutto nelle proiezioni che guardano il tratto d'efflusso del ventricolo sinistro: lo spostamento anteriore e verso destra dell'aorta ascendente e la dislocazione posteriore dell'arteria polmonare risulteranno in una proiezione *3-vasi* anomala. L'ostruzione del ventricolo destro da parte del setto infundibolare deviato è particolarmente apprezzabile in asse corto(35).

Altro aspetto caratteristico è la sproporzione dimensionale tra le due grandi arterie, evidente già ad una pura osservazione nella proiezione *3-vasi* ed ulteriormente confermata dal rapporto tra i diametri delle stesse, dove l'arteria polmonare appare spesso ipoplasica mentre l'aorta ascendente risulta allargata. Le due arterie, tuttavia, non presentano queste alterazioni *ab initio*; spesso negli stadi iniziali della gravidanza i diametri delle stesse, sono normali; focalizzandosi poi sul ritmo di sviluppo dell'arteria polmonare, in particolare del tronco, si vede come essa subisca una

decelerazione nella sua crescita. Un ulteriore reperto riscontrabile è rappresentato dalla destroposizione dell'arco aortico, sospettabile quando l'aorta discendente appare posizionata anteriormente alla superficie anteriore destra delle vertebre nelle proiezioni 3-vasi o quattro camere (35).

Anche la morfologia del dotto arterioso risulta alterata nei feti con tetralogia di Fallot; esso appare infatti di dimensioni estremamente ridotte a causa dallo scarso flusso sanguigno attraverso lo stesso, e avrà un flusso normodiretto in caso di lieve-moderata ostruzione ventricolare destra, inverso in caso di importante ostruzione (35).

Diagnosi postnatale

All'auscultazione cardiaca il II tono si presenta quasi sempre unico, di esso si riesca ad apprezzare la sola componente aortica, di intensità usualmente normale. La componente polmonare è decisamente ritardata ma non valutabile clinicamente a causa della bassa pressione polmonare. A livello del focolaio polmonare è possibile udire un soffio sistolico da eiezione legato al restringimento a carico dell'efflusso ventricolare destro, che raggiunge il massimo d'intensità nella prima metà della sistole e se legato ad un'ostruzione lieve può essere abbastanza intenso ed accompagnato ad un fremito. Al contrario non è generalmente avvertibile il reperto auscultatorio del difetto interventricolare, per l'ampiezza della comunicazione tra le due camere (26, 29).

All'ECG il reperto più tipico è rappresentato dall'ipertrofia ventricolare destra, aspetto più evidente in grazie a un onda R prominente, una conformazione di tipo rR', o, ancora, un'uncinatura o un rallentamento a carico della branca ascendente. Questo quadro ipertrofico, tuttavia, appare decisamente più "blando" di quello osservabile nella stenosi polmonare serrata in quanto il ventricolo destro raggiunge pressioni sistemiche, ma mai sovrasistemiche, motivo per il quale le onde T nelle derivazioni esploranti il suddetto ventricolo, appaiono in genere positive. Altro aspetto che differenzia la Tetralogia di Fallot dalla stenosi polmonare serrata è la presenza delle cosiddette "P polmonari", decisamente rare rispetto alla pura stenosi polmonare e sicuramente più comuni nei

pazienti più anziani. Considerando l'asse del QRS si evince come questo sia deviato a destra, tra $+90^\circ$ e $+150^\circ$ (36).

Anche le derivazioni esploranti il ventricolo sinistro possono fornire utili indicazioni in merito all'entità del flusso polmonare e conseguentemente del ritorno sanguigno al ventricolo sinistro e quindi del suo sviluppo: nelle forme caratterizzate da un grave ipoafflusso polmonare, infatti, in V6 si potrà osservare un aspetto rS, indicativo del fatto che la camera è poco sviluppata e da origine a vettori di piccola ampiezza, al contrario nelle forme in cui il flusso polmonare è relativamente buono, ci si aspetterà di trovare in V6 complessi RS o Rs abbastanza elevati, indice degli ampi vettori prodotti dalla cavità ventricolare sinistra normalmente sviluppata (36).

Alla radiografia del torace, che non di rado soprattutto in età infantile può apparire assolutamente normale, il cuore assume la caratteristica conformazione "a zoccolo" dovuta alla combinazione dell'ipertrofia ventricolare destra che ne solleva l'apice dal diaframma combinata ad un posizionamento più alto della punta del ventricolo sinistro rispetto all'apice del destro. La finestra polmonare appare ampia a causa dell'ipoplasia dell'arteria polmonare e la circolazione polmonare appare povera. L'arco aortico, se destroposto, può dare origine ad una bozza al di sopra dell'atrio destro (36).

Un'adeguata valutazione anatomica è cruciale, particolarmente nelle cardiopatie congenite, per la programmazione di qualsiasi atto terapeutico; a tale riguardo l'ecocardiografia rappresenta la tecnica diagnostica non invasiva che meglio coniuga la capacità di valutazione morfofunzionale con la rapida disponibilità e accessibilità da parte dell'operatore. Nell'ambito della Tetralogia di Fallot, essa è in grado di valutare l'anatomia di base, le varianti patologiche, la presenza di difetti associati, la funzione biventricolare, la funzione valvolare, permettendo così di ottimizzare la gestione del paziente dal punto di vista medico e chirurgico (35).

L'utilizzo di un approccio segmentario riproducibile e metodico permette la valutazione di condizioni anatomiche anche complesse.

Il difetto del setto interventricolare, tipicamente nella regione perimembranosa, può essere visualizzato in proiezione sottocostale asse corto, parasternale asse corto e, apicale quattro camere o apicale cinque camere; da questa proiezione, ruotando di circa 45 gradi verso destra, con una proiezione non convenzionale, è possibile visualizzare il setto infundibolare con la sua deviazione anteriore verso il tratto di efflusso ventricolare destro (35). Solitamente, inoltre, i difetti del setto interventricolare si trovano al di sotto del lembo settale della valvola tricuspide e si estendono anteriormente alla valvola aortica; raramente, come già descritto, possono essere parzialmente occlusi da tessuto valvolare aneurismatico della tricuspide, e possono avere un'estensione verso l'*inlet* o l'*outlet* ventricolare destro. La visione quattro camere apicale permette di escludere un difetto addizionale dell'*inlet*, mentre la proiezione parasternale asse corto può escludere che si tratti dell'estensione del primo difetto. Se si tratta effettivamente di un doppio difetto, il setto infundibolare può essere di dimensioni molto ridotte, e va cercato fino ai margini dell'annulus polmonare. L'uso del Color Doppler è utile per valutare il difetto e per evidenziare eventuali addizionali difetti interventricolari di tipo muscolare, che possono essere visibili in tutte le proiezioni; l'ecocardiografista neonatale deve peraltro tenere a mente che questi difetti possono non essere evidenti fino a che le resistenze polmonari non iniziano a calare.

Il grado di cavalcaimento aortico è visibile nella proiezione parasternale asse lungo e apicale cinque camere, e nella prima è possibile visualizzare la continuità mitroaortica per assegnare il ventricolo sinistro all'aorta; nel caso di doppia uscita ventricolare destra, è spesso possibile invece individuare un infundibulo subaortico nella stessa proiezione (35).

Il tratto di efflusso ventricolare destro e la restante morfologia ventricolare destra sono visualizzati al meglio nella proiezione parasternale asse corto e nelle proiezioni sottocostali.

Il tratto di influsso ventricolare sinistro e la valvola tricuspide sono visibili al meglio nelle proiezioni parasternali e apicali modificate per la visualizzazione del ventricolo destro.

Il grado di ipertrofia ventricolare può essere valutato utilizzando le proiezioni sottocostale asse lungo, parasternale asse corto e apicali. Il setto infundibolare e le regioni infundibulari si vedono al

meglio utilizzando l'asse lungo sottocostale e l'asse corto parasternale. L'uso del Doppler può aiutare a valutare la presenza e la sede di ostruzioni al tratto di efflusso ventricolare destro. La presenza di un'accelerazione prossimalmente alla valvola polmonare permette di porre diagnosi di ostruzione dell'infundibolo. Il Doppler pulsato può inoltre dimostrare e valutare eventuali ostruzioni dinamiche dell'efflusso ventricolare destro, specialmente dall'asse lungo sottocostale.

Le dimensioni di valvola polmonare, tronco polmonare e rami polmonari principali possono essere visualizzati in sezioni parasternali o soprasternali asse corto, così come la presenza di un dotto arterioso pervio.

Circa la valutazione di anomalie associate, i difetti del setto interatriali sono identificabili al meglio nelle proiezioni sottocostali asse lungo o asse corto; la proiezione sottocostale asse corto permette di distinguere difetti del setto interatriale di tipo ostium secundum da quelli di tipo seno venoso.

Il lato dell'arco aortico viene valutato dalla proiezione soprasternale; l'arteria anonima si trova a destra quando l'arco è sinistro, e viceversa; va valutata la corretta biforcazione in arteria carotide e succlavia, ai fini cardiocirurgici (esclusione di arteria succlavia destra aberrante).

La proiezione parasternale asse corto permette di visualizzare l'origine delle arterie coronarie, di cruciale importanza.

La presenza di una vena cava superiore sinistra persistente che drena in seno coronarico può essere suggerita dalla dilatazione del seno coronarico, visibile dalla proiezione quattro-camere apicale con angolazione posteriore o dall'asse lungo parasternale, e può essere direttamente visibile in proiezione soprasternale o parasternale alta (35).

L'ecocardiogramma tridimensionale si è dimostrato eccellente per la valutazione dei difetti del setto interventricolare e del tratto di efflusso ventricolare destro, nonché di dimensioni e funzione biventricolare (35); riduce inoltre significativamente il tempo di acquisizione diretta dell'immagine, vantaggio non trascurabile nel paziente pediatrico. Altre analisi effettuabili sono il doppler tissutale e lo speckle tracking con misurazione dei valori di strain e strain rate (35, 37).

Metodiche di imaging di secondo livello nel paziente pediatrico sono la risonanza magnetica cardiaca, la CT, l'angiografia, la scintigrafia polmonare perfusoria, che vengono utilizzate secondo un approccio paziente-specifico. Nella sezione "Valutazione clinico-strumentale del paziente con Tetralogia di Fallot corretta" sarà comunque descritto l'utilizzo di tali tecniche strumentali nel paziente con Tetralogia di Fallot operata.

Terapia

Nell'era pre-chirurgica, circa il 50% dei pazienti affetti da tetralogia di Fallot andava incontro a decesso nei primi anni di vita, e raramente sopravviveva oltre i 30 anni (38).

Attualmente, pressochè tutti i pazienti nati con ToF sono eleggibili ad una correzione chirurgica che li porti a sopravvivere fino all'età adulta. Raramente all'attenzione del clinico possono arrivare pazienti che non abbiano ricevuto un trattamento correttivo; per tali pazienti una procedura riparativa è ancora possibile, e il rischio perioperatorio, a meno di significanti comorbidità, non è diverso da quello delle serie pediatriche, a fronte di risultati gratificanti (14); tuttavia la mortalità e il tasso di eventi avversi a lungo termine sono maggiori nei pazienti operati più tardivamente, a causa della maggior incidenza in questi ultimi di disfunzione ventricolare, scompenso cardiaco destro e morte improvvisa cardiaca (39).

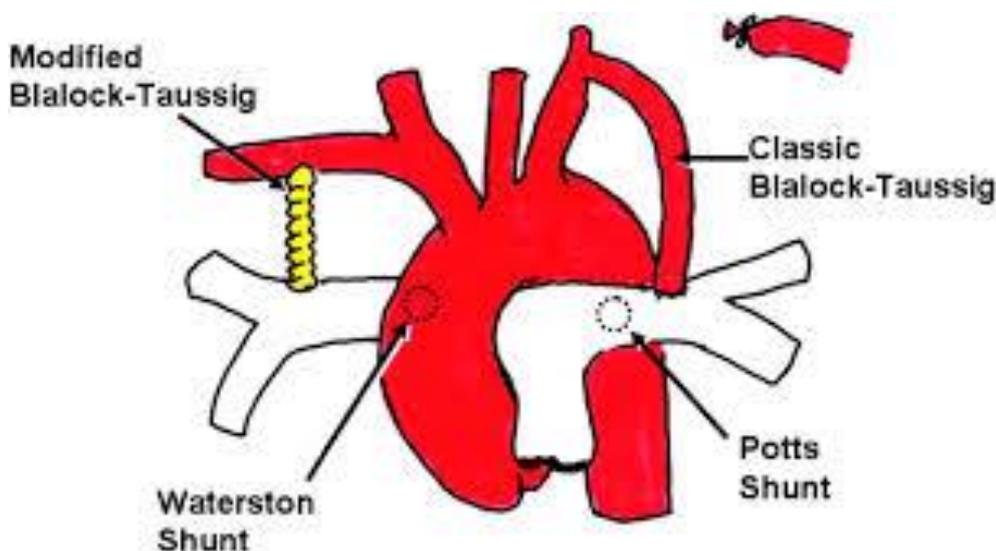
Tra gli interventi a carattere palliativo per i pazienti affetti da Tetralogia di Fallot vanno inclusi quei tipi di intervento volti ad incrementare il flusso polmonare anterogrado, al fine di incrementare sia l'ossigenazione sistemica sia la crescita delle arterie polmonari, mediante la creazione di una comunicazione tra un'arteria sistemica ed una del circolo polmonare.

Il più utilizzato tra questi interventi palliativi è quello di Blalock – Taussig, la cui versione originale prevedeva la congiunzione di arteria succlavia e arteria polmonare omolaterali mediante anastomosi termino-laterale; tale intervento è attualmente effettuato in una versione modificata, mediante l'apposizione di un tubo di materiale protesico tra le due arterie, con l'enorme vantaggio di

mantenere un'adeguata perfusione d'arto e non interrompendo ne' l' arteria succlavia ne' continuità dei rami polmonari (figura 2).

Altri interventi “palliativi” sono i cosiddetti *shunts centrali*, dove la comunicazione è creata tra l'aorta ascendente (shunt secondo Waterston) o discendente (shunt secondo Pott) e l'arteria polmonare (figura 2), oggi non più praticati a causa delle importanti problematiche di iperafflusso polmonare, alterazione della circolazione polmonare e della difficile reversibilità di un successivo intervento correttivo (40).

Figura 2 Interventi palliativi classici della Tetralogia di Fallot. Da (41)



Sono stati descritti anche interventi palliativi per via transcatetere (42-43), come dilatazione e posizionamento di stent a livello dell'efflusso ventricolare destro.

Sin dai primi interventi di correzione chirurgica radicale, descritti nel 1955 (44), l'età ideale del paziente candidato ad intervento primario a carattere correttivo è andata progressivamente riducendosi.

La maggior parte dei centri preferisce attualmente operare pazienti di 3-6 mesi (45), riservando una chirurgia più precoce a pazienti che presentino anche in periodo perinatale cianosi severa o crisi asfittiche. Sebbene alcuni centri (42-43) continuino ad offrire un intervento palliativo iniziale per ritardare l'età della chirurgia correttiva, permettendo così un ulteriore sviluppo del piccolo paziente

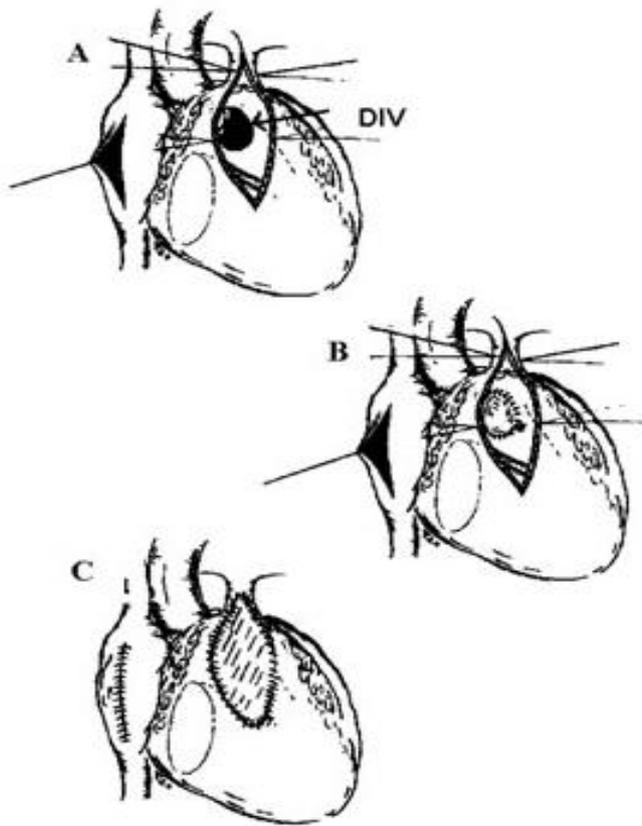
(che possa evitare lesioni tricuspidaliche, al tessuto di conduzione e al ventricolo destro oltre ad una generale riduzione del rischio operatorio) e posticipando l'esposizione cerebrale alla circolazione extracorporea, tale approccio espone il ventricolo destro a un sovraccarico pressorio di lunga durata, così come permette l'instaurarsi di una cianosi persistente, contribuendo alla degenerazione dei cardiomiociti, alla fibrosi interstiziale con possibili esiti in disfunzione miocardica e aritmie ventricolari (46).

Gli interventi precoci di correzione radicale permettono al contrario di ottenere una rapida diminuzione sia del sovraccarico di volume che di pressione a carico del ventricolo destro, riducendo perciò l'entità della miotomia da eseguire e il danno miocardico ventricolare; promuovono il flusso polmonare e eliminano la cianosi, favorendo il corretto sviluppo non solo dell'arteria polmonare ma anche degli organi in generale; riducono infine il rischio di distorsione a carico dei rami polmonari legata all'esecuzione di interventi palliativi (40).

La chirurgia correttiva ideale dovrebbe raggiungere una completa chiusura del difetto del setto interventricolare, con mantenimento della forma e della funzione ventricolare destra, garantendo un efflusso ventricolare destro privo di ostruzione e che includa una valvola polmonare continente; purtroppo la natura dell'ostruzione subpolmonare complica spesso il raggiungimento di tale obiettivo.

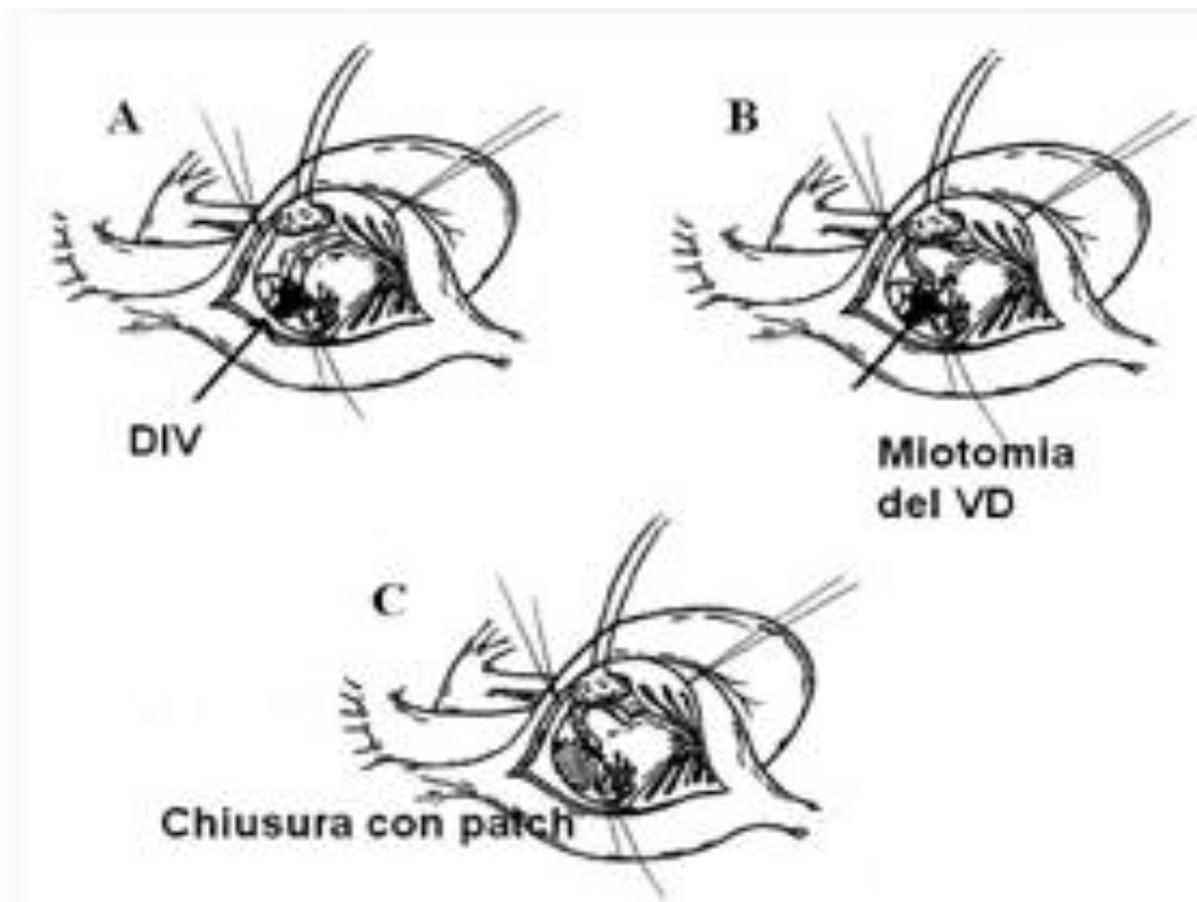
L'approccio correttivo trans-ventricolare prevede una larga incisione longitudinale del ventricolo destro, comprendente l'infundibolo e l'annulus dell'arteria polmonare; una volta evidenziata la comunicazione interventricolare, essa viene chiusa tramite un patch di materiale protesico o di pericardio autologo (figura 3) (40).

Figura 3 Approccio correttivo transventricolare. A) Ventricolotomia ed esposizione del DIV B) Chiusura del DIV attraverso la ventricolotomia con un patch C) allargamento del tratto di efflusso destro con un patch. DIV, difetto del setto interventricolare [33]



La necessità di incisione della parete ventricolare nel succitato tipo di intervento ha portato allo sviluppo di un approccio alternativo, concretizzatosi nel più recente intervento per via trans-atriale, che secondo alcuni studi permetterebbe di ottenere una migliore funzione ventricolare destra a medio termine e un ridotto rischio aritmico (47), oltre a non comportare rischi di lesioni coronariche in caso di origine anomala (vedasi sezione "Embriologia e anatomia"). In questo caso l'incisione viene praticata a livello atriale destro, parallelamente al solco atrio-ventricolare omolaterale; una volta esposta la cavità atriale, la valvola tricuspide viene attraversata per giungere nella camera ventricolare destra ed evidenziare il difetto interventricolare, che viene chiuso tramite un patch di materiale protesico o di pericardio autologo (figura 4) (40).

Figura 4 Correzione transatriale della tetralogia di Fallot. A) Atriotomia ed esposizione del DIV attraverso la tricuspide. B) Allargamento del tratto di efflusso del VD con miotomia ed emicomia attraverso l'atriotomia. C) Chiusura del DIV attraverso l'atriotomia con un patch. DIV, difetto del setto interventricolare; VD, ventricolo destro [33]



In entrambi gli approcci, lo *step* successivo è l'intervento sul tratto d'efflusso ventricolare destro, il quale viene adeguatamente liberato dall'ostruzione esercitata dal tessuto muscolare ostruente mediante resezione dello stesso. A questo proposito, la valutazione attenta di valvola polmonare, tronco e rami polmonari, permette all'operatore di scegliere tra diverse alternative chirurgiche, non mutuamente esclusive;

- valvulotomia polmonare (in quanto spesso la valvola polmonare risulta displastica)
- resezione del muscolo infundibulare (che rappresenta il sito di maggior ostruzione all'efflusso ventricolare destro);
- posizionamento di un patch nell'efflusso ventricolare destro (non compromettente l'integrità dell'annulus della valvola polmonare), combinato con l'infundibulectomia;

- interposizione di un patch transannulare (compromettente l'integrità dell'annulus della valvola polmonare), quando l'annulus della valvola polmonare è restrittivo; questo pone i presupposti per la cosiddetta insufficienza polmonare "libera";
- impianto di valvola polmonare (homograft o bioprotesi), eseguito spesso in adolescenti e giovani adulti che necessitano di riparazione tardiva, poichè apparentemente tollerano peggio l'insufficienza valvolare polmonare causata da altri tipi di approcci;
- interposizione di condotto extracardiaco valvolato dal ventricolo destro all'arteria polmonare (generalmente nei pazienti con atresia polmonare);
- dilatazione con ricostruzione e plastica della valvola polmonare (14).

Nessuno di questi approcci rappresenta tuttavia la formula perfetta, poichè ad esempio, come già accennato, il patch transannulare crea i presupposti per l'insufficienza valvolare polmonare; le tecniche di tipo *valve-sparing* preservano dall'insufficienza valvolare polmonare, ma possono portare a ipertensione ventricolare destra (48); la metodica di creazione di una monocuspide porta a insufficienza valvolare a lungo termine.

Alla luce dei dati di follow up a lungo termine ora disponibili (vedasi oltre), è evidente come l'attuale approccio chirurgico riparativo non possa prescindere da un tentativo di mantenimento dell'integrità e della continenza della valvola polmonare (49-50), anche mediante il posizionamento di una bioprotesi valvolare o addirittura al prezzo di una lieve residua ostruzione dell'efflusso ventricolare destro (14).

Negli ultimi anni sono state introdotte nuove tecniche nell'obiettivo di preservare l'integrità dell'annulus polmonare al momento della riparazione, con l'obiettivo di evitare a lungo termine insufficienza valvolare polmonare severa. Sono stati ottenuti buoni risultati a medio termine con la combinazione dell'approccio transatriale-transpolmonare con la dilatazione della valvola polmonare intraoperatoria con pallone; nei casi più severi è possibile effettuare una plastica della valvola polmonare anche complessa (tecnica di delaminazione) (51). La maggior parte delle valvole polmonari nei TOF sono bicuspidi o tricuspidi (<90%) e questo tipo di anatomia è favorevole alla

plastica chirurgica, anche in caso di marcata displasia delle cuspidi o ipoplasia severa dell'annulus; diversamente, le valvole polmonari unicuspidi non rappresentano un substrato chirurgico ideale per le tecniche valve-sparing (51).

L'adulto con tetralogia di Fallot corretta

La sopravvivenza complessiva dei pazienti beneficianti di una procedura chirurgica correttiva è secondo i dati attuali dell'85% a 35 anni (52), e non è da dimenticare la possibile sovrapposizione di patologie cardiache acquisite o di altra natura nel considerare tale dato. La riparazione tardiva, come già detto, si associa ad una ridotta sopravvivenza a lungo termine (52).

Valutazione clinico-strumentale del paziente con tetralogia di Fallot operata

La maggior parte dei pazienti adulti con ToF operata (repaired Tetralogy of Fallot, rTOF) conduce una vita senza importanti limitazioni. Tra i sintomi ad insorgenza tardiva, vi sono la dispnea da sforzo, il cardiopalmo, la sincope o la morte improvvisa cardiaca (quest'ultima anche in pazienti prima asintomatici). Il follow up del paziente rTOF, con l'obiettivo di preservare la funzione biventricolare e proteggere dalla morte improvvisa, deve essere volto alla ricerca di complicanze a lungo termine, che possono essere così riassunte:

- endocardite;
- insufficienza valvolare aortica e/o dilatazione della radice aortica, legate ad un danneggiamento della valvola aortica durante la chiusura chirurgica del difetto del setto interventricolare o secondarie ad anomalie intrinseche della radice aortica;
- disfunzione ventricolare sinistra, dovuta a inadeguata protezione miocardica durante l'atto chirurgico, sovraccarico di volume ventricolare sinistro prolungato nei pazienti portatori di shunt palliativi per lunghi periodi o con shunt residui a livello del difetto del setto interventricolare, o lesioni coronariche;

- ostruzione residua all'efflusso ventricolare destro, che può essere infundibolare, a livello della valvola polmonare, a livello del tronco polmonare, alla sua biforcazione o a livello dei rami polmonari destro o sinistro;
- insufficienza valvolare polmonare, generalmente ben tollerata se lieve-moderata; un'insufficienza valvolare polmonare severa cronica può tuttavia portare a disfunzione ventricolare destra con effetti deleteri a lungo termine, eventualmente esacerbati da stenosi a livello dell'albero arterioso polmonare;
- disfunzione ventricolare destra, usualmente legata a ostruzione residua del suo efflusso, a insufficienza valvolare polmonare severa cronica e/o a inadeguata protezione miocardica durante l'intervento riparativo;
- ridotta tolleranza allo sforzo, spesso dovuta all'insufficienza valvolare polmonare e alla disfunzione ventricolare destra;
- blocco atrioventricolare tardivo (non comune);
- tachiaritmie atriali (flutter atriale o fibrillazione atriale);
- tachicardia ventricolare sostenuta;
- morte improvvisa cardiaca (14).

La valutazione periodica ideale del paziente adulto con rTOF include di base anamnesi, esame clinico, ECG, ecocardiografia ad ogni accesso ambulatoriale; inoltre periodicamente radiografia del torace, test cardiopolmonare, ECG sec. Holter e qualora possibile risonanza magnetica cardiaca; in pazienti selezionati, cardioTC, scintigrafia perfusoria polmonare, cateterismo cardiaco e/o studio elettrofisiologico. Nel dettaglio:

- all'esame obiettivo e rilevazione dei parametri vitali, la saturazione arteriosa periferica di ossigeno deve essere normale, diversamente va sospettato uno shunt interventricolare residuo; comunemente si apprezza un impulso ventricolare destro; i segni di scompenso cardiaco destro (edemi periferici, turgore giugulare e epatomegalia), se presenti, indicano

spesso una sottostante complicanza emodinamica a carico delle sezioni destre e comportano la necessità di accurati approfondimenti con eventuale soluzione invasiva; frequente è il secondo tono cardiaco singolo per assenza della componente polmonare; un soffio diastolico sul focolaio polmonare è molto comune; altro soffio diastolico udibile può essere legato all'insufficienza valvolare aortica; il riscontro di un soffio olosistolico sul focolaio tricuspidalico, variabile con gli atti respiratori, indica la comparsa di insufficienza tricuspidalica funzionale, segnale che deve portare a prendere in considerazione un intervento di sostituzione valvolare polmonare volto a ridurre il sovraccarico di volume e la dilatazione del ventricolo destro;

- all'elettrocardiogramma a 12 derivazioni vanno valutati la persistenza di ritmo sinusale, la durata dell'intervallo PR, l'allargamento del QRS nel tempo e la dispersione del QT, particolarmente per pazienti ad alto rischio (si veda sezione "Aritmie ventricolari, morte improvvisa e stratificazione del rischio aritmico nel rTOF). La presenza di blocco di branca destra è praticamente sempre rilevabile nei rTOF che hanno subito un intervento riparativo per via ventricolotomica; classicamente il QRS possiede un primo tratto breve e stretto per poi allargarsi e aumentare di ampiezza nella seconda parte (figura 5). Un blocco bifascicolare (generalmente blocco di branca destra con emiblocco anteriore sinistro) si evidenzia nel 15% circa dei pazienti operati, e di per se non pare predire il successivo sviluppo di blocco atrioventricolare completo (a meno che quest'ultimo non sia già transitoriamente comparso nell'immediato postoperatorio, caso in cui vi è indicazione al posizionamento di pace-maker); tuttavia, la comparsa di blocco trifascicolare, quindi con successivo allungamento dell'intervallo PR in un quadro di blocco bifascicolare, può condurre a blocco completo e va quindi presa in considerazione l'eventualità di un impianto di pace-maker dopo attenta valutazione del paziente. In generale è comunque raro osservare un blocco atrioventricolare completo ad insorgenza tardiva.

Figura 5 ECG nella Tetralogia di Fallot Corretta. Si noti il tipico blocco di branca destro con il primo tratto del QRS breve e stretto, che poi si allarga nella seconda porzione. Visibile un battito ectopico ventricolare a probabile origine dal tratto di efflusso ventricolare destro



- la radiografia del torace in proiezione anteroposteriore consente di evidenziare cardiomegalia, presenza di arco aortico destro, dilatazione di aorta ascendente e/o arterie polmonari centrali; in proiezione latero-laterale, la dilatazione ventricolare destra suggerita dall'occupazione dello spazio retrosternale; in entrambe le proiezioni, se presente un condotto extracardiaco ventricolo destro-arteria polmonare, vanno ricercati segni di calcificazione;
- l'ecocardiogramma di base nel rTOF deve fornire la misura dei volumi e della funzione ventricolare destra, poichè, al di là del loro valore assoluto, anche le variazioni nel tempo possono contribuire ad indicare il timing ottimale di un reintervento; va registrato il movimento anomalo del setto interventricolare, con rettilineizzazione in diastole, che rappresenta un segno di sovraccarico di volume ventricolare destro; deve essere valutata la presenza di ipertrofia ventricolare destra; il tratto di efflusso ventricolare destro va attentamente esaminato nelle sue dimensioni e alla ricerca di ostruzioni residue e/o di insufficienza valvolare polmonare, nonchè di segni di fisiologia restrittiva del ventricolo

destro (flusso anterogrado rilevabile a livello dell'arteria polmonare in telediastole); importante è la rilevazione e quantificazione dell'insufficienza tricuspidalica, con stima delle pressioni sistoliche ventricolari destre (che, se elevata, può far sospettare una stenosi delle arterie polmonari, particolarmente poichè il loro tratto distale può essere difficilmente visualizzabile con l'ecocardiografia); mandatoria è l'esclusione di shunt residuo a livello del patch di chiusura del difetto da malallineamento, e, qualora presente, va misurato il gradiente attraverso il difetto con tecnica Doppler; devono essere forniti dati di volume e funzione del ventricolo sinistro, i volumi biatriali; va misurata la radice aortica e valutata un'insufficienza valvolare aortica; vanno infine esclusi shunt interatriali (11, 35);

- il test cardiopolmonare, con valutazione della variazione della capacità funzionale nel tempo, può aiutare a scegliere il timing ottimale per un reintervento (11);
- l'ECG sec. Holter è necessario a valutare la persistenza del ritmo sinusale e la presenza di tachiaritmie atriali e/o ventricolari; raramente, può evidenziare blocchi di conduzione ad insorgenza tardiva (vedasi sopra):
 - circa le tachiaritmie atriali, la tachicardia atriale da rientro, il flutter atriale e la fibrillazione atriale sono piuttosto comuni nel paziente con rTOF; in uno studio monocentrico sono state riscontrate in un terzo dei rTOF adulti e associate ad un aumento di morbilità e mortalità a lungo termine (53). Le tachiaritmie atriali sono apparentemente più frequenti nei pazienti portatori di shunts palliativi per periodi maggiori e/o con chirurgia riparativa più tardiva, e quindi con sovraccarico di volume più prolungato, nei pazienti in cui è stato più precocemente necessario un reintervento, dunque nei quali il risultato chirurgico primario è stato subottimale, e nei pazienti con insufficienza tricuspidalica moderato-severa, quindi ancora per il sovraccarico di volume (4). Generalmente la manifestazione clinica si estrinseca nel cardiopalmo; tuttavia i pazienti possono presentarsi con presincope o sincope, e, in casi di flutter atriale con conduzione atrioventricolare 1:1, con l'arresto cardiaco. I

pazienti con episodi prolungati di flutter o fibrillazione atriali devono essere sottoposti ad un'attenta ricerca di lesioni emodinamiche residue; circa i restanti approcci terapeutici, valgono generalmente gli strumenti utilizzati per la gestione delle tachiaritmie atriali nel cardiopatico non congenito (terapia farmacologica, ablazione transcateretere, ablazione chirurgica);

- le aritmie ventricolari non sostenute sono molto frequenti nel paziente rTOF (fino al 60% dei casi). Allo stato attuale, non si ritiene, diversamente da quanto osservato in studi più remoti, che la frequenza delle ectopie ventricolari possa correlare con il rischio di morte improvvisa, e non è indicata alcuna terapia antiaritmica profilattica per il loro trattamento in condizioni di asintomaticità (4, 54);
- circa le aritmie ventricolari sostenute, si veda successivamente la sezione "Aritmie ventricolari, morte improvvisa e stratificazione del rischio aritmico nel rTOF";
- per la risonanza magnetica cardiaca, si veda successivamente la sezione "CMR in rTOF";
- la cardioTC può essere un valido strumento qualora la finestra ecocardiografica sia scadente e la risonanza magnetica cardiaca non sia disponibile, o sia controindicata, nell'ottica di una valutazione dei volumi ventricolari, dell'anatomia dei rami polmonari e delle arterie coronarie; nei pazienti candidati a impianto di valvola polmonare per via percutanea, tale esame è inoltre in grado di fornire indicazioni sul grado di calcificazione, sulle dimensioni del tratto di efflusso ventricolare destro e dell'arteria polmonare e sul decorso del tratto prossimale delle coronarie (11);
- la scintigrafia polmonare perfusionale quantitativa può essere richiesta nei casi di sospetta stenosi di uno dei rami polmonari, qualora la risonanza magnetica cardiaca non sia effettuabile (11);
- cateterismo cardiaco destro, angiografia dei rami polmonari, cateterismo cardiaco sinistro e coronarografia vanno considerati qualora non sia possibile un'adeguata valutazione dello

stato emodinamico tramite le metodiche non invasive, in vista di interventi per via percutanea e di reinterventi chirurgici (11);

- lo studio elettrofisiologico invasivo va proposto ai pazienti con sospetto di aumentato rischio aritmico (si veda oltre, "Aritmie ventricolari, morte improvvisa e stratificazione del rischio aritmico nella Tetralogia di Fallot operata") (14). Il mappaggio invasivo delle tachicardie ventricolari monomorfe nei pazienti con rTOF ha iniziato a chiarire i multipli circuiti di macrorientro che possono svilupparsi nel ventricolo destro chirurgicamente modificato (55-56); i circuiti più comuni includono:
 - la superficie anteriore del ventricolo destro, attorno all'incisione ventricolotomica (nei pazienti senza patch transannulare);
 - dalla superficie settale alla parete libera del ventricolo destro tramite il setto infundibulare.

Altri circuiti possono essere favoriti dall'alterata anatomia del ventricolo destro, particolarmente quando esso si presenta particolarmente ipertrofico (13).

Indicazioni al reintervento nel paziente adulto con Tetralogia di Fallot operata

Un nuovo intervento chirurgico si rende necessario nel 10% circa dei pazienti andati incontro a chirurgia riparativa, ad un follow up ventennale (57); con l'invecchiamento della popolazione GUCH e l'aumento della durata del follow up, tale percentuale è verosimilmente destinata ad aumentare. Le attuali indicazioni al reintervento chirurgico e/o alla programmazione di un intervento per via percutanea comprendono:

- difetto interventricolare residuo con Qp/Qs maggiore di 1.5, o se minore di 1.5 quando vi sono altre indicazioni operatorie; esso è correggibile generalmente per via chirurgica;
- residua pervietà di shunt sistemico-polmonari (per il sovraccarico di volume sinistro), occludibili con approccio percutaneo o chirurgico;

- stenosi residua all'efflusso ventricolare destro (tratto d'efflusso ventricolare nativo o condotto) con pressioni ventricolari destre uguali o maggiori dei 2/3 delle pressioni sistemiche; può essere trattata con resezione chirurgica o dilatazione e posizionamento di patch transannulare, patch nel tratto di efflusso o condotto valvolato;
- eccessiva dilatazione aneurismatica del tratto d'efflusso ventricolare destro (frequente soprattutto in pazienti con patch transannulare o nel tratto di efflusso e insufficienza valvolare polmonare importante); viene generalmente effettuata in sede di sostituzione valvolare polmonare ma può rappresentare un atto chirurgico indipendente;
- stenosi dei rami polmonari, specialmente se associata a insufficienza valvolare polmonare significativa; può essere trattata, come in età infantile, per via percutanea con angioplastica e stenting o per via chirurgica;
- insufficienza valvolare polmonare di tipo "free" con progressiva dilatazione ventricolare destra, comparsa di insufficienza tricuspidalica, aritmie o sintomi quali la ridotta tolleranza allo sforzo (si veda sezione "Insufficienza valvolare polmonare, sostituzione valvolare polmonare e scompenso cardiaco");
- insufficienza valvolare aortica severa, sintomatica e/o con dilatazione e/o disfunzione ventricolare sinistra, con approccio generalmente chirurgico;
- dilatazione progressiva della radice aortica (con i cut-off descritti per la popolazione generale), con sostituzione per via chirurgica;
- aritmie sopraventricolari clinicamente rilevanti, generalmente flutter atriale (trattabile con crioablazione o ablazione mediante radiofrequenza dell'istmo cavo-tricuspidalico) o fibrillazione atriale (trattabile con procedura chirurgica tipo maze, crioablazione o ablazione mediante radiofrequenza degli osti venosi polmonari) (58);

- aritmie ventricolari sostenute con sottostante substrato emodinamico (dilatazione/ipertrofia ventricolare destra) e possibilità di terapia invasiva (si veda sezione "Aritmie ventricolari, morte improvvisa e stratificazione del rischio aritmico nel rTOF");
- aritmie ventricolari senza evidente substrato emodinamico, con impianto di ICD in prevenzione secondaria (si veda sezione "Aritmie ventricolari, morte improvvisa e stratificazione del rischio aritmico nel rTOF");
- significativa asincronia interventricolare ma soprattutto intraventricolare destra e sintomi di scompenso cardiaco nonostante terapia medica ottimale, con possibilità di pacing biventricolare;
- combinazione di difetto del setto interatriale, difetto del setto interventricolare residuo, residua stenosi polmonare e/o insufficienza valvolare polmonare residua, tutti di entità lieve-moderata ma determinanti nel complesso dilatazione e disfunzione ventricolare destra e/o sintomi (14).

Le indicazioni al reintervento proposte dalle ultime linee guida disponibili emanate dall'European Society of Cardiology sono riportate nella figura 6, assieme a classe di raccomandazione e livello di evidenza.

Altri aspetti nella gestione del paziente adulto con Tetralogia di Fallot operata

Gravidanza

Il rischio correlato alla gravidanza nella paziente con Tetralogia di Fallot operata dipende essenzialmente dalle condizioni emodinamiche; nei soggetti con buona emodinamica sottostante, il rischio di complicanze è basso e praticamente sovrapponibile a quello della popolazione generale, mentre nei pazienti con residua significativa ostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro, severa insufficienza valvolare polmonare ed eventualmente tricuspidalica e disfunzione ventricolare destra, il sovraccarico di volume indotto dalla gravidanza può favorire lo scompenso cardiaco e l'insorgenza di aritmie. Alcuni dati suggeriscono che nelle pazienti con insufficienza valvolare

polmonare e disfunzione ventricolare destra, anche dopo il termine della gravidanza, non vi sia un completo *reverse remodeling* ventricolare allo status pre- gravidico (59). Attenzione particolare va inoltre naturalmente dedicata alle pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, che aumenta il rischio di complicanze durante la gestazione. Tutte le pazienti rTOF in età riproduttiva dovrebbero ricevere un adeguato counseling prenatale, e, in caso di gravidanza, la valutazione ecocardiografica fetale a partire dal secondo trimestre e un adeguato monitoraggio cardiologico oltre che ostetrico (14).

Figura 6 Indicazioni al reintervento nella Tetralogia di Fallot operata secondo le linee guida ESC 2010 (60)

Table 15 Indications for intervention after repair of tetralogy of Fallot

Indications	Class ^a	Level ^b
Aortic valve replacement should be performed in patients with severe AR with symptoms or signs of LV dysfunction	I	C
PVRep should be performed in symptomatic patients with severe PR and/or stenosis (RV systolic pressure >60 mmHg, TR velocity >3.5 m/s)	I	C
PVRep should be considered in asymptomatic patients with severe PR and/or PS when at least one of the following criteria is present: <ul style="list-style-type: none"> • Decrease in objective exercise capacity • Progressive RV dilation • Progressive RV systolic dysfunction • Progressive TR (at least moderate) • RVOTO with RV systolic pressure >80 mmHg (TR velocity >4.3 m/s) • Sustained atrial/ventricular arrhythmias 	IIa	C
VSD closure should be considered in patients with residual VSD and significant LV volume overload or if the patient is undergoing pulmonary valve surgery	IIa	C

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

AR = aortic regurgitation; LV = left ventricle; PR = pulmonary regurgitation; PVRep = pulmonary valve replacement; RV = right ventricle; RVOTO = right ventricular outflow tract obstruction; TR = tricuspid regurgitation; VSD = ventricular septal defect.

Profilassi endocarditica

Secondo le linee guida attuali, i pazienti con Tetralogia di Fallot operata, particolarmente in caso di lesioni emodinamiche residue, dovrebbero sottoporsi a profilassi antibiotica per l'endocardite infettiva prima di procedure odontoiatriche e/o invasive di altro genere (61).

Attività fisica

I pazienti con buon risultato dell'intervento correttivo, conservata funzione biventricolare e lesioni residue di lieve entità non necessitano di limitazione nell'attività fisica; i pazienti con lesioni residue di entità moderata (ovvero pressioni sistoliche ventricolari destre minori di metà delle pressioni sistoliche sistemiche, insufficienza valvolare polmonare di grado moderato o difetto interventricolare residuo) possono svolgere livelli di esercizio moderato; pazienti con lesioni moderato-severe (pressioni sistoliche ventricolari destre maggiori di metà ma minori di due terzi delle pressioni sistoliche sistemiche, insufficienza valvolare polmonare di grado severo) e conservata funzione biventricolare possono svolgere attività fisica di tipo leggero; pazienti con lesioni moderato-severe, dilatazione ventricolare destra progressiva e iniziale disfunzione possono, dopo reintervento e riabilitazione, tornare a praticare attività fisica a seconda dei risultati; pazienti con disfunzione biventricolare severa e aortopatia ascendente devono limitarsi ad attività fisica blanda ed evitare lo sforzo isometrico (14, 62).

"Hot topics" nella gestione del paziente adulto con Tetralogia di Fallot operata

Insufficienza valvolare polmonare e sostituzione valvolare polmonare

L'insufficienza valvolare polmonare severa o un'importante calcificazione valvolare polmonare possono condurre alla necessità di sostituzione valvolare polmonare (SVP), che rappresenta attualmente l'indicazione più comune al reintervento a distanza (63). La SVP, a fronte di un basso rischio operatorio, permette un miglioramento sia dei sintomi sia della funzione ventricolare destra (64). Il *timing* appropriato della SVP nel paziente asintomatico rappresenta tuttora un importante tema di dibattito scientifico; è stato infatti dimostrato come l'insufficienza valvolare polmonare nel

paziente con rTOF, un tempo considerata sequela innocente, si associ con aritmie, scompenso cardiaco e morte improvvisa (4, 65). Il bilancio tra il rischio di tali complicanze e gli svantaggi derivanti dalla durata limitata delle attuali protesi valvolari polmonari è quindi la chiave su cui verte tale dibattito; vi è tuttavia un consenso crescente sul fatto che la SVP sia stata finora attuata troppo tardivamente, e che anticipare la sua esecuzione possa portare a preservare un danno ventricolare destro altrimenti non reversibile (66). Idealmente, la SVP dovrebbe essere effettuata prima dell'insorgenza di franca disfunzione ventricolare destra, evento talora difficile da predire; tra gli attuali fattori presi in esame nel paziente asintomatico (14), vi sono principalmente il progressivo aumento di volume ventricolare destro (67-70), la progressiva disfunzione ventricolare destra (71), la ridotta tolleranza allo sforzo con peggioramento dei risultati del test cardiopolmonare (72); altri elementi generalmente condivisi sono una durata del QRS superiore a 180 ms con aumento progressivo, l'ipertensione ventricolare destra, l'insufficienza tricuspidalica moderato-severa, stenosi importanti dei rami polmonari, tachiaritmie clinicamente rilevanti, voluminosi aneurismi del tratto d'efflusso ventricolare destro (14, 66, 72); infine, elementi minori ma rilevanti includono la progettazione di una gravidanza (59) o la presenza di altre lesioni da correggere (14). E' da segnalare come, sebbene l'insufficienza valvolare polmonare severa si associ ad una peggiore prognosi, non vi è tuttora evidenza conclusiva sul fatto che la SVP aumenti la sopravvivenza libera da aritmie nel paziente rTOF (73).

Circa la scelta della protesi, le opzioni includono:

- bioprotesi *stented*: di materiale porcino o pericardico, hanno una durata simile tra loro e sono posizionate come prima scelta nell'adulto (74-75), specialmente perchè rendono possibile un successivo approccio per via transcatetere;
- protesi bicuspidi in politetrafluoroetilene espanso (PTFE) (76), riguardo le quali non esistono ancora dati di follow up a lungo termine; esse tuttavia non permettono di effettuare un ulteriore intervento per via percutanea;

- *homograft*: la loro durata è superiore se in posizione ortotopica piuttosto che in posizione extracardiaca; diversamente dall'età infantile, la durata nell'adulto è comunque inferiore a quella delle bioprotesi *stented* o *stentless* (77-78)
- condotti extracardiaci (con materiali porcini o bovini): diversamente dall'età infantile, in cui sono largamente utilizzati per la loro relativa buona durata (79) e ampia disponibilità, nel soggetto adulto vengono meno utilizzati;
- protesi di tipo metallico in posizione polmonare sono poco utilizzate per una relativa elevata incidenza di trombosi e disfunzione valvolare precoce, e vengono destinate prevalentemente a pazienti già in terapia anticoagulante per altre ragioni (80);
- protesi valvolari polmonari impiantabili per via percutanea; la protesi valvolare Melody (Medtronic, Inc. Minneapolis, Minnesota) è stata inizialmente indicata per pazienti con condotti ventricolo destro-arteria polmonare di diametro maggiore a 16 mm, *balloon sizing* del punto più ristretto compreso tra 14 e 20 mm, insufficienza moderato-severa o stenosi del condotto (ovvero con gradiente superiore ai 35 mmHg) (81); allo stato attuale è possibile anche il suo utilizzo in situazioni in cui non vi sia un precedente condotto ventricolo destro-arteria polmonare, ma in cui l'anatomia permetta comunque un posizionamento della protesi in tutta la sua circonferenza (per esempio grazie ad impianto di tessuto valvolare polmonare, di stent o grazie ad un restringimento nativo del tratto di efflusso); anche la protesi valvolare Sapien (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, California) è stata in seguito approvata per l'utilizzo. I primi dati di follow up delle valvole Melody avevano segnalato il rischio di potenziale rottura dello stent (81), legato alla sua posizione nel tratto di efflusso ventricolare destro, nell'area contrattile del ventricolo e spesso appena dietro lo sterno; tale complicanza è stata apparentemente ridotta da operazioni di pre-stenting del tratto di efflusso ventricolare destro (82-83).

Nei pazienti in cui vi sia insufficienza tricuspidalica importante, generalmente secondaria a dilatazione del ventricolo destro causata a sua volta dall'insufficienza valvolare polmonare, ma

talora dovuta a danno iatrogeno occorso durante la manovra di accesso al difetto del setto interventricolare o dopo il posizionamento del patch di chiusura dello stesso, è possibile intervenire con un approccio riparativo (annuloplastica con sutura o con anello) o sostitutivo; quest'ultimo può rendersi necessario qualora precedenti tentativi di riparazione siano già stati inefficaci o se i lembi risultano particolarmente danneggiati, ma comporta un rischio operatorio maggiore rispetto alla riparazione valvolare (84).

Aritmie ventricolari, morte improvvisa e stratificazione del rischio aritmico nel rTOF

Nonostante i significativi progressi della chirurgia correttiva in età infantile e un attuale tasso di sopravvivenza a 20 anni maggiore del 90% (39, 52, 85-86), a 35 anni dalla chirurgia riparativa, le incidenze stimate di tachicardia ventricolare sostenuta e morte improvvisa nel paziente con rTOF risultano rispettivamente del 11.9% e 8.3% (4) e la morte improvvisa è la causa cardiaca più frequente di decesso (4, 87-88), con un'incidenza annua dello 0.2% (4, 89-90). Gli eventi di questo tipo sembrano essere legati per la maggior parte ad aritmie ventricolari sostenute, in misura molto minore a aritmie sopraventricolari con conduzione ventricolare di tipo 1:1 e, raramente, blocco atrioventricolare completo (91-92).

Numerosi sono stati gli studi volti a ricercare, nella popolazione rTOF, possibili *markers* indicativi di un aumentato rischio di morte improvvisa, particolarmente nella terza decade di vita (4, 93-96). L'eterogeneità delle condizioni anatomico-cliniche e la relativa scarsa incidenza dell'evento morte improvvisa richiederebbe tuttavia popolazioni ampie, con lunghi periodi di follow up, mentre i risultati di molti degli studi sopracitati sono limitati da piccole coorti di pazienti, operati nel periodo fine anni '50-primi anni '70, periodo in cui le tecniche chirurgiche erano ancora in piena evoluzione, e la capacità di valutare non invasivamente la dimensione e funzione ventricolare destra, fattore essenziale nel monitoraggio dei pazienti rTOF, era limitata e poco precisa (97).

Non sorprendentemente, quindi, il numero di predittori individuati è finora piuttosto esiguo; la figura 7 riporta i risultati degli studi con popolazione più numerosa.

Figura 7 Panoramica degli studi effettuati su ampie popolazioni di pazienti adulti con Tetralogia di Fallot operata e fattori di rischio per morte improvvisa/aritmia ventricolare sostenuta identificati; tratto da (98)

Table 1 Overview of studies investigating predictors of death or clinically relevant ventricular arrhythmias in patients with repaired ToF

Author	Patients (n)	Date of repair	Parameters
Katz <i>et al</i> ¹⁴	414	1967–1977	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Older age at repair ▶ Presence of a Potts anastomosis
Gatzoulis <i>et al</i> ⁴	178	1958–1979	QRS duration
Nollert <i>et al</i> ¹⁵	490	1958–1977	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Date of operation (<1970) ▶ Preoperative polycythaemia ▶ Use of RV outflow tract patch
Berul <i>et al</i> ¹⁶	101	1980–1990	QRS duration
Gatzoulis <i>et al</i> ¹²	793	NA	<ul style="list-style-type: none"> ▶ QRS duration, QRS rate of change ▶ Older age at repair ▶ Pulmonary regurgitation (PR)
Ghai <i>et al</i> ⁸	125	NA	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Moderate or severe PR ▶ QRS duration ≥ 180 ms ▶ Moderate or severe LV syst. dysfunction
Khairy <i>et al</i> ⁵	252	1985–2001	Inducible sustained polymorphic VT
Khairy <i>et al</i> ¹⁷	121 (selected patient population with ICD)	NA	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Prior palliative shunt ▶ Inducible sustained polymorphic VT ▶ QRS duration ≥ 180 ms ▶ Ventriculotomy incision ▶ Non-sustained VT ▶ LVEDP ≥ 12 mm Hg
Diller <i>et al</i> ⁹	413	NA	<ul style="list-style-type: none"> ▶ QRS duration ▶ Right atrial area ▶ RV fractional area change ▶ LV longitudinal dysfunction
Valente <i>et al</i> ¹	873	NA	<ul style="list-style-type: none"> ▶ RV hypertrophy ▶ RV and LV dysfunction ▶ Atrial tachyarrhythmias

ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LVEDP, LV end-diastolic pressure; ToF, Tetralogy of Fallot; VT, ventricular tachycardia.

I fattori di rischio per morte improvvisa cardiaca nel paziente adulto con rTOF attualmente considerati possono essere raggruppati secondo tre grandi categorie: 1) fattori anamnestici individuali (ad esempio, età più avanzata all'epoca dell'intervento correttivo) 2) caratteristiche elettrofisiologiche (es. aumento della durata del QRS) 3) sequelae emodinamiche derivanti da insufficienza valvolare polmonare.

Fattori anamnestici individuali

L'età più avanzata alla chirurgia riparativa, la precedente presenza di shunt palliativi e un precedente anamnestico di sincope sono correlati all'aumento del rischio di morte improvvisa dei pazienti rTOF (99).

Caratteristiche elettrofisiologiche

Un noto studio condotto da Gatzoulis *et al* ha identificato come predittore di aritmia clinicamente significativa e/o morte improvvisa nella popolazione rTOF una durata del QRS superiore a 180 ms (4, 100). Sebbene questa associazione sia stata confermata da studi successivi, è verosimile come il miglioramento delle tecniche chirurgiche e la tendenza al riparo precoce possa compromettere il valore prognostico della durata del QRS o, perlomeno, variare il cut-off di significatività (98). Inoltre, la presenza isolata dell'allargamento QRS è insufficiente ad identificare singoli pazienti con tale incidenza di eventi da giustificare un impianto di ICD in prevenzione primaria (98).

Oltre alla durata del QRS, anche la sua dispersione è considerata un marker di aumentato rischio aritmico; una differente durata del QRS tra le 12 derivazioni riflette probabilmente la presenza di diverse proprietà di conduzione tra i due ventricoli, a sua volta spia di sottostanti alterazioni del tessuto miocardico (94, 101).

Daliento *et al.* hanno inoltre evidenziato la rilevanza clinica della dispersione spaziale e temporale del QT, che riflette la disomogeneità della ripolarizzazione ventricolare, individuando come *cutoff* per aumentato rischio di morte improvvisa o aritmie ventricolari maggiori rispettivamente valori di 65 ms e 80 ms; la dispersione del QT, in tale studio, non era correlata alla presenza di blocco di branca destra né a condizioni funzionali dei due ventricoli. I pazienti con Tetralogia di Fallot non operata, o quelli operati con approccio transatriale, presentavano valori di dispersione del QT significativamente inferiori rispetto ai pazienti operati per via ventricolotomica; alla luce di queste considerazioni, si può ipotizzare che la dispersione del QT rappresenti l'esito del danno chirurgico ventricolotomico (93).

La ricerca dei potenziali tardivi elettrocardiografici rappresenta un metodo più accurato dell'analisi della depolarizzazione ventricolare; dopo l'applicazione del filtro, il QRS può apparire più o meno prolungato, slantizzando la presenza di componenti ad alta frequenza e bassa ampiezza, che possono rappresentare disturbi della conduzione ventricolare potenzialmente responsabili di aritmie da rientro. L'utilizzo di questa tecnica ha evidenziato una prevalenza del 30% dei potenziali tardivi in pazienti con tetralogia di Fallot operata (93), seppur con risultati discordanti circa l'outcome clinico (101).

Come in altre patologie cardiache, vi è nel soggetto con Tetralogia di Fallot corretta il riscontro di anomalie strutturali del sistema nervoso autonomico, come evidenziato da scintigrafie con tecnica MIBG (102), e da metodi meno invasivi come l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (particolarmente mediante la valutazione della deviazione standard degli intervalli RR nelle 24 ore) e dei riflessi barocettoriali (103); la presenza di una dominanza simpatica con ridotto tono vagale è stata associata ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari maggiori e morte improvvisa nei soggetti rToF (104).

La positività dello studio elettrofisiologico per induzione di tachicardia ventricolare è un altro elemento utile alla stratificazione del rischio aritmico (99) diversi studi, tra cui uno multicentrico, hanno dimostrato infatti una prognosi migliore nei pazienti con studio elettrofisiologico negativo (99, 105-106).

Sequelae emodinamiche

Più recentemente rispetto agli studi sopracitati, diversi studi monocentrici hanno evidenziato come una severa dilatazione ventricolare destra e/o disfunzione ventricolare destra e sinistra, misurate mediante CMR, possano predire un outcome sfavorevole (107-108), così come una residua stenosi polmonare.

Tra gli elementi influenzanti il sovraccarico di volume del ventricolo destro e potenzialmente correggibili, l'insufficienza valvolare polmonare è emersa quale fattore di rischio per tachicardia

ventricolare e morte improvvisa, come descritto in precedenza (4); la sostituzione valvolare polmonare riduce drasticamente il sovraccarico di volume ventricolare destro, porta ad un rimodellamento con riduzione dei volumi ventricolari, stabilizza la durata del QRS e può portare a un sostanziale decremento dell'incidenza di tachicardia ventricolare monomorfa (109).

Ad ogni modo, alcuni pazienti rTOF presentano, anche se più raramente, aritmie ventricolari sostenute e morte improvvisa anche in presenza di una valvola polmonare non particolarmente insufficiente (73); e, d'altro canto, l'intervento di PVR nel soggetto rTOF, anche se eventualmente accompagnata ad aneurismectomia del tratto d'efflusso ventricolare destro, ablazione chirurgica o crioablazione della tachicardia ventricolare o ablazione ventricolare transcateretere preoperatoria (89, 110-111), non è in grado di eliminare completamente il substrato aritmico.

Circa la disfunzione ventricolare sinistra, sebbene si possa pensare che la ToF sia una condizione prevalentemente correlata a patologia delle sezioni destre, va ricordato che i pazienti ToF possono subire un'ischemia miocardica prima e durante l'intervento correttivo (112), e che parte delle fibre miocardiche sono condivise dai due ventricoli, così che in caso di elevato sovraccarico di volume e disfunzione ventricolare destra, l'interazione ventricolo-ventricolare può generare una patologia anche a carico delle sezioni sinistre (113). Tuttavia la semplice frazione di eiezione non è sufficientemente sensibile nel rilevare precocemente l'insorgenza di disfunzione ventricolare sinistra e nel predire il rischio aritmico del rTOF; i parametri ecocardiografici di valutazione della deformazione miocardica (come *strain* e *strain rate* ricavati da analisi di tipo *speckle tracking*), risultano patologici nei pazienti rTOF (37, 114) e sono apparsi molto più promettenti nella stratificazione prognostica (115).

Circa la terapia farmacologica delle aritmie ventricolari, essa è stata abbandonata come singolo provvedimento nei pazienti a rischio di aritmia ventricolare/morte improvvisa; nella maggior parte dei pazienti ad alto rischio è raccomandato il posizionamento di un defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD), sebbene procedure ablativo per via transcateretere o chirurgica possano essere utili. Il successo dell'ablazione in acuto è secondo i dati attuali del 90% circa, ma vi è un tasso di

recidiva del 5-20% (56, 116-117), per cui il principale ruolo della procedura ablativa è quello di ridurre il numero di shock appropriati nei portatori di ICD (13). Studi preliminari hanno comunque evidenziato una minor ricorrenza di aritmie ventricolari nei pazienti in cui, contestualmente alla sostituzione valvolare polmonare, erano eseguiti mapping della tachicardia ventricolare e ablazione dei circuiti responsabili (73, 109).

Come si può dedurre dalle precedenti considerazioni, le esatte indicazioni al posizionamento di ICD in prevenzione primaria e secondaria sono tuttora oggetto di continua ricerca e dibattito scientifico, nonostante i pazienti con rTOF siano il sottogruppo GUCH che più è sottoposto a tale procedura (118-119); come già ripetuto, molti degli studi volti alla stratificazione del rischio aritmico sono infatti inficiati da numerosità campionarie ridotte e conseguente scarsità di eventi clinici significativi nella popolazione esaminata.

Khairy *et al*, dopo un'analisi retrospettiva multicentrica di dati riguardanti shock di ICD posizionati sia in prevenzione primaria che secondaria, hanno proposto uno *score* di rischio basato su storia clinica (ovvero precedente presenza di shunt palliativo e intervento correttivo per via ventricolotomica), durata del QRS (con cut-off 180 ms), positività dell'induzione di tachicardia ventricolare allo studio elettrofisiologico invasivo, presenza di tachicardie ventricolari non sostenute e misura invasiva delle pressioni telediastoliche ventricolari sinistre (99); l'applicabilità di tale score è tuttavia fortemente inficiata dalla presenza di ben due parametri ricavabili unicamente da test invasivi, non sempre disponibili nel follow-up di routine del rTOF. È inoltre da sottolineare come i pazienti inclusi nello studio abbiano riportato complicanze derivanti dall'impianto che arrivavano in alcuni centri al 30% dei soggetti e un'incidenza annuale di shock inappropriati del 6% (13, 118).

Il registro multicentrico INDICATOR ha arruolato nel periodo 1997-2010 una coorte di 873 pazienti rTOF proveniente da quattro grossi centri GUCH in USA, Canada e Europa, allo scopo di definire una stratificazione del rischio basata su clinica, parametri elettrocardiografici, capacità

funzionale e dati di risonanza magnetica cardiaca (120), identificando quali fattori predittivi l'ipertrofia ventricolare destra, la disfunzione ventricolare destra e sinistra e le aritmie sopraventricolari, specialmente se in combinazione; uno degli aspetti più nuovi ed interessanti del lavoro è appunto l'associazione tra ipertrofia ventricolare destra o ipertensione ventricolare destra e ridotta sopravvivenza libera da eventi; gli autori riportano che i pazienti che al follow-up avevano sofferto di aritmie ventricolari sostenute o erano deceduti presentavano un gradiente medio del tratto d'efflusso ventricolare destro di 64 mmHg e comunque significativamente maggiore dei restanti pazienti. Al di là dell'ovvio nesso di causa tra sovraccarico pressorio e ipertrofia ventricolare, si può ipotizzare che anche fattori addizionali e/o alternativi, come ad esempio un processo di maladattamento all'insufficienza valvolare polmonare, possano indurre ipertrofia ventricolare destra. Ciò potrebbe portare a riconsiderare gli attuali cut-off di gradiente del tratto di efflusso ventricolare destro considerati come indicazione al reintervento, ovvero superiore a 80 mmHg per i pazienti asintomatici e a 60 mmHg per i pazienti sintomatici (60)(figura 6, pag. 41). Una grossa limitazione di tale studio è tuttavia rappresentata dal fatto che, nell'end-point combinato, la morte improvvisa e/o l'aritmia ventricolare sostenuta non erano distinte dalle altre cause di decesso (si veda oltre, sezione *Risonanza magnetica cardiaca nella stratificazione del rischio aritmico nell'adulto con Tetralogia di Fallot operata*).

In conclusione, le variabili finora considerate nella stratificazione del rischio aritmico nell'adulto con Tetralogia di Fallot operata possiedono un elevato potere predittivo negativo ma solo un debole valore predittivo positivo, e nell'era attuale la definizione di un paziente rTOF come "ad alto rischio" conduce inevitabilmente alla pianificazione di interventi invasivi, come impianto di defibrillatore cardiaco, reintervento chirurgico o ablazione per via transcatetere.

Da tali considerazioni nasce l'esigenza di una più precisa identificazione dei pazienti rTOF a rischio di morte improvvisa, nonostante la precoce correzione chirurgica e la continua sorveglianza clinica.

Risonanza magnetica cardiaca: breve descrizione della metodica e sua applicazione nel cardiopatico congenito adulto

La risonanza magnetica cardiaca (CMR) consente una visualizzazione del cuore e dei grossi vasi che non risente di limiti spaziali e arreca l'indiscutibile vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti. È in grado di fornire, tra le altre, una valutazione della funzione biventricolare, dei flussi, della vitalità miocardica, dell'aspetto angiografico e una fine discriminazione delle componenti tissutali. L'ecocardiografia transtoracica resta l'approccio di prima linea per l'imaging del cardiopatico congenito adulto, riuscendo a fornire per la maggior parte dei pazienti una valutazione non invasiva, relativamente rapida e sufficientemente completa dell'anatomia, della funzione cardiaca e degli indici emodinamici. Tuttavia, la scadente finestra acustica rappresenta una grossa limitazione della tecnica ecocardiografica, particolarmente nei soggetti già sottoposti a chirurgia cardiovascolare, così come la ridotta ampiezza del campo di immagine, l'incapacità di una sottile distinzione delle componenti tissutali e di misure volumetriche dei flussi. Un servizio di CMR rappresenta pertanto uno strumento di cui un centro specializzato nella cura delle cardiopatie congenite, particolarmente in età adulta, non può essere sprovvisto.

La CMR viene effettuata con il corpo del paziente all'interno di un campo magnetico ad alta intensità, tipicamente da 1.5 a 3 Tesla, ed ha una durata di almeno trenta minuti; la claustrofobia è causa di impossibilità all'esecuzione dell'esame nel 5% circa dei pazienti (121). Le immagini sono acquisite attraverso radiofrequenze che attraversano il corpo umano e mettono in risonanza i nuclei di idrogeno contenuti nei tessuti, i cui spin si allineano grazie a gradienti magnetici sovrapposti al campo magnetico basale, e ritornano poi alla posizione iniziale, emettendo radiofrequenze che sono sottoposte ad analisi spettrale e interpretate a seconda degli impulsi e dei gradienti magnetici applicati, per arrivare così all'elaborazione dell'immagine. Sebbene le classiche controindicazioni all'esecuzione degli esami di CMR includano la presenza di oggetti metallici nel corpo e presenza di devices quali pacemaker e defibrillatori, un crescente numero di devices e materiali protesici sono considerati "*MRI safe*", ovvero in presenza dei quali è comunque possibile eseguire l'esame di

CMR, e l'elenco è in continua evoluzione (122); molti materiali però purtroppo, anche se sicuri, creano artefatti di immagine, ad esempio protesi valvolari, stent, devices per l'occlusioni, lacci sternali. Nei pazienti affetti da insufficienza renale severa, inoltre, la somministrazione di gadolinio per via endovenosa durante l'esecuzione dell'esame di CMR, è correlata con il rischio di insorgenza di fibrosi sistemica nefrogenica (123), motivo per cui le sequenze in cui è richiesto tale mezzo di contrasto paramagnetico non sono acquisibili in questa categoria di pazienti.

Le immagini di CMR sincronizzate con il ciclo cardiaco sono acquisite utilizzando sequenze applicate ad intervalli di tempo specifici contati a partire dall'onda R del QRS; la presenza di aritmie può pertanto limitare la qualità dell'immagine, ma non rappresenta una controindicazione.

Le immagini cinetiche (sequenze *cine*) sono in grado di visualizzare il flusso sanguigno e i movimenti delle pareti cardiache e dei grossi vasi; le sequenze cineSSFP (*cine steady-state free processing*) forniscono un buon contrasto sangue-tessuto, che rappresenta un vantaggio per la misurazione di volumi e masse e per la visualizzazione della valvole cardiache e l'effetto di *signal void* causato dalle turbolenze di flusso e ben visibile con le stesse cineSSFP è un ottimo aiuto per la localizzazione di jet di rigurgito o fenomeni ostruttivi (121).

Le sequenze di tipo *phase-contrast*, ottenute mediante tecnica di *velocity mapping*, forniscono, dopo un adeguato *post-processing*, misure accurate di flussi e volumi (124-125). Il loro impiego clinico include la misura della portata cardiaca, degli shunt, dei flussi collaterali, dei volumi di rigurgito; laddove i jet siano di dimensioni adeguate, permettono inoltre di misurare le velocità del flusso attraverso elementi stenotici e talora difficilmente visualizzabili con l'ecocardiografia, come coartazioni aortiche, condotti ventricolo destro-arteria polmonare, stenosi dei rami dell'arteria polmonare, ostruzioni dei tunnel atriali nei pazienti operati con tecnica di Mustard/Senning o delle connessioni cavo-polmonari o atrio-polmonari del soggetto con intervento di Fontan (121); diversamente, non sono accuratamente misurabili mediante CMR le velocità dei jet di rigurgito mitralico o tricuspidalico, spesso di ridotto diametro e con direzione eccentrica.

Acquisizioni tridimensionali di tipo angiografico dopo iniezione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio) sono utili per visualizzare l'albero vascolare e elementi collaterali anche di ridotte dimensioni, con un'acquisizione veloce (generalmente in una singola pausa respiratoria) e una buona risoluzione spaziale (121).

L'acquisizione e l'interpretazione di immagini di tipo *first-pass*, ottenute immediatamente dopo l'iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico, per la valutazione della perfusione miocardica di base e dopo stress farmacologico con adenosina sta assumendo un ruolo importante nella valutazione dell'ischemia anche nel cardiopatico congenito adulto (121).

Acquisizioni tridimensionali di tipo SSFP (3D SSFP) senza l'utilizzo di mezzo di contrasto permettono, mediante acquisizione sincronizzata con il ciclo cardiaco, la visualizzazione di strutture e cavità con un buon contrasto sangue-tessuto (126), sia in una singola pausa respiratoria che utilizzando una tecnica a respiro libero con navigatore diaframmatico, come nello studio oggetto di questa tesi (si veda sezione "Materiali e metodi" per la descrizione dettagliata). Il vantaggio delle sequenze 3D SSFP è particolarmente evidente ad esempio nei soggetti con intervento di Fontan, dove le sezioni cardiache destre (solo il ventricolo destro o atrio e ventricolo destro a seconda del tipo di intervento) sono bypassate dal mezzo di contrasto; le stesse sono inoltre molto utili per evidenziare anomalie di decorso delle arterie coronarie e, sebbene con risoluzione spaziale inferiore alla CT, non comportano, a differenza di quest'ultima, esposizione a radiazioni ionizzanti (121); inoltre le immagini ottenute mediante tali acquisizioni permettono di guidare procedure invasive come ad esempio ablazioni per via transcatetere (127) offrendo dettagli anatomici ad elevata risoluzione, estremamente preziosi per il successo e la sicurezza dell'intervento stesso.

La risonanza magnetica cardiaca (CMR) può infine essere utilizzata per visualizzare regioni fibrotiche a livello cardiaco, mediante acquisizione di immagini in fase tardiva dopo iniezione di gadolinio (*late gadolinium enhancement*, LGE). Il gadolinio, mezzo di contrasto paramagnetico, alla luce della sua distribuzione extracellulare, ha infatti la capacità di accumularsi nelle regioni cicatriziali, dove è visualizzabile a distanza di alcune decine di minuti dalla sua iniezione; tale

peculiarità è già stata documentata e validata in numerosi contesti (caratterizzazione anatomica dell'area di fibrosi, valutazione della vitalità del miocardio acinetico) (128) e patologie cardiache (30), con una dimostrata valenza prognostica nella cardiopatia ischemica (129) e nelle cardiomiopatie strutturali (130-131). Il ruolo della CMR con LGE nella valutazione delle cardiopatie congenite operate è tuttavia ancora campo di ampia ricerca e discussione, nonché oggetto del presente studio per quanto concerne la Tetralogia di Fallot (si veda oltre, "Razionale della ricerca mediante risonanza magnetica cardiaca con late-enhancement del gadolinio nella Tetralogia di Fallot operata").

Il ruolo generale della risonanza magnetica cardiaca nella Tetralogia di Fallot operata

La CMR rappresenta l'attuale gold standard per la valutazione biventricolare di volumi e funzione, la misura dei flussi e della vitalità miocardica nel cardiopatico congenito adulto (132). Gli obiettivi della CMR nel soggetto con TOF includono:

1. valutazione quantitativa di volumi telediastolici, telesistolici, gittata sistolica, frazione d'iezione: nonostante la geometria complessa e la presenza di aumentata trabecolatura del ventricolo destro nel soggetto rTOF, i dati di CMR si sono dimostrati a tale proposito affidabili quanto a riproducibilità intra- e interosservatore (133-134);
2. valutazione di eventuali anomalie della cinetica regionale ventricolare (135);
3. valutazione dell'anatomia del tratto di efflusso ventricolare destro e delle arterie polmonari;
4. valutazione dell'anatomia aortica;
5. ricerca di collaterali aorto-polmonari;
6. valutazione dell'anatomia coronarica;
7. quantificazione dell'entità dell'insufficienza valvolare polmonare;
8. valutazione dell'insufficienza tricuspidaica;

9. ricerca e quantificazione dell'insufficienza valvolare aortica;
10. misurazione indiretta della portata cardiaca e del Qp:Qs per evidenziare shunt residui;
11. ricerca di segni di fibrosi al di là delle regioni direttamente intaccate dall'atto chirurgico (135-136) (si veda paragrafo " Razionale della ricerca mediante risonanza magnetica cardiaca per l'identificazione della fibrosi miocardica nella Tetralogia di Fallot operata").

Sin dalla seconda decade di vita, la CMR è indicata come esame da ripetere periodicamente, particolarmente per il monitoraggio dell'entità del rigurgito polmonare e di volumi e funzioni biventricolari, anche se la cadenza ottimale della valutazione mediante tale metodica non è ancora ben delineata, poichè in molti pazienti i sopracitati parametri restano stabili negli anni, ma in altri vi è un deterioramento che può essere anche piuttosto rapido; appare al momento ragionevole, in attesa di linee guida più dettagliate, ripetere l'esame di CMR ogni tre anni nel soggetto con rTOF (13).

Risonanza magnetica cardiaca e stratificazione del rischio aritmico nella tetralogia di Fallot operata

Gli studi volti a definire i fattori di rischio per aritmia nella popolazione rTOF impieganti metodiche di risonanza magnetica cardiaca sono allo stato attuale limitati nella loro significatività da piccole popolazioni, provenienza da singoli centri e/o da end-point compositi includenti anche il peggioramento sintomatico. Nonostante l'indiscusso ruolo assunto nella valutazione dei pazienti per sostituzione valvolare polmonare (137), la CMR non è ancora parte integrante del gruppo dei principali elementi considerati per la stratificazione del rischio aritmico dei pazienti rTOF, particolarmente nel contesto ambulatoriale. Nel già citato registro INDICATOR (120), che annovera tra i suoi punti di forza la multicentricità e il numero dei pazienti arruolati, parametri ottenibili dall'esame CMR come frazione d'eiezione ventricolare sinistra, frazione d'eiezione ventricolare destra, rapporto massa-volume ventricolare destro superiore a 0.3 g/mL si sono rivelati predittori prognostici all'analisi multivariata; tale studio ha inoltre ribadito come la semplice misura

della frazione di eiezione come indice della disfunzione ventricolare sia limitante, poichè anche lievi riduzioni della stessa si associavano a peggiore prognosi; è purtroppo da sottolineare come l'endpoint di tale studio sia combinato e che più del 50% dei decessi sia ascrivibile a cause ignote o non-cardiache.

Oltre ai tradizionali parametri volumetrici ventricolari, anche i valori di deformazione miocardica (strain) misurati mediante CMR sono stati proposti come indicatori prognostici nei pazienti rTOF, con risultati però controversi (138-139).

Razionale della ricerca mediante risonanza magnetica cardiaca per l'identificazione della fibrosi miocardica nella tetralogia di Fallot operata

Non è ancora completamente chiarito il ruolo del LGE nella valutazione delle cardiopatie congenite. Babu-Narayan *et al.* hanno avviato la valutazione del ventricolo destro con LGE-CMR nei pazienti rTOF, dimostrando una correlazione tra la fibrosi ventricolare destra evidenziata mediante tale metodica, i già noti predittori di rischio clinico, e la presenza di aritmie, suggerendo un potenziale ruolo prognostico della presenza del LGE nei ventricoli destri dei rTOF (136), mentre resta da chiarire il valore del reperto di LGE a livello del ventricolo sinistro. Ulteriori studi hanno poi confermato la presenza di LGE patologico nel ventricolo destro di questi pazienti (135), supportando l'associazione con lo sviluppo di eventi clinicamente rilevanti.

Più recentemente, nell'ambito delle tecniche di CMR, il T1 mapping è stato utilizzato per il calcolo del volume extracellulare (ECV) in diverse condizioni patologiche (140). Tale metodica di risonanza magnetica misura i tempi di rilassamento T1 prima e dopo somministrazione di gadolinio, e permette di determinare l'ECV che riflette la presenza di fibrosi miocardica diffusa (141), con una correlazione eccellente all'esame istopatologico ventricolare sinistro (142), sebbene non sia stato ancora validato istologicamente per il ventricolo destro; l'ECV T1- derivato a livello ventricolare sinistro ha dimostrato un valore prognostico nei pazienti con scompenso cardiaco e aritmie (143).

In tale ottica si colloca la valutazione della fibrosi ventricolare destra con quantificazione dell'ECV nei pazienti con rTOF, che risulta significativamente aumentato rispetto ai controlli sani sia in caso di intervento correttivo in età più avanzata sia nei pazienti con intervento effettuato precocemente secondo l'attuale *standard-of-care* (144-145); l'analisi dell'ECV a livello biventricolare condotta da Chen et al. ha inoltre evidenziato una correlazione diretta tra fibrosi ventricolare sinistra e destra, rinforzando il concetto della disfunzione ventricolare sinistra come risultato dell'interdipendenza dei due ventricoli nel soggetto rTOF, e ha identificato l'ECV ventricolare sinistro come predittore indipendente di aritmia (145). Il gruppo di Chen ha inoltre evidenziato che pazienti con sovraccarico di volume maggiore (insufficienza valvolare polmonare più severa) presentano valori di ECV ventricolare destro superiori rispetto a pazienti con insufficienza valvolare polmonare minore e gradiente transvalvolare residuo, il che potrebbe giustificare il migliore outcome osservato in quest'ultimo gruppo (11, 145).

Gli studi finora citati sono tuttavia studi retrospettivi in cui non è possibile assumere un rapporto di causalità. Sarebbe pertanto auspicabile la realizzazione di uno studio longitudinale in cui la presenza di fibrosi miocardica evidenziata mediante CMR possa essere correlata con il successivo outcome clinico; ciò consentirebbe di identificare più accuratamente pazienti rTOF a maggior rischio aritmico anche mediante il consueto follow up annuale, selezionando i pazienti da sottoporre ad approfondimento diagnostico invasivo ed eventuale impianto di ICD; questo eviterebbe da un lato morti improvvise potenzialmente prevedibili, dall'altro posizionamenti di ICD non necessari, con riduzione dei costi, degli shock inappropriati e del disagio fisico e psicologico del paziente rTOF (146-150).

Circa la rilevazione della cicatrice anatomica mediante imaging non-invasivo, precedenti studi hanno validato l'utilizzo della LGE-CMR con acquisizione delle immagini metodica 3D (di definizione maggiore rispetto al convenzionale 2D) nella popolazione rTOF (151) e, in altre patologie, in comparazione con il mappaggio elettroanatomico invasivo (152); non esistono tuttavia

dati circa la correlazione tra mappa 3D della regione cicatriziale ottenuta mediante LGE-CMR e mappaggio elettroanatomico invasivo in questa popolazione.

Scopi dello studio

Il primo scopo dello studio è validare istologicamente l'uso della risonanza magnetica cardiaca (CMR) con metodica late gadolinium enhancement (LGE) per la determinazione della cicatrice ventricolare destra in una popolazione di pazienti adulti operati di Tetralogia di Fallot

Il secondo scopo del presente studio è quello di validare, in una popolazione di pazienti adulti operati di Tetralogia di Fallot arruolati in modo prospettico, l'uso della CMR con metodica 3D-late gadolinium enhancement (3D LGE) per la determinazione qualitativa e quantitativa della cicatrice anatomica ventricolare destra, tramite comparazione con la metodica "gold standard" in vivo (studio elettrofisiologico invasivo con mappaggio elettroanatomico).

Il terzo scopo del presente studio è valutare, nella stessa popolazione, se le caratteristiche della cicatrice ventricolare destra determinate con metodica 3D-LGE correlino con l'effettivo potenziale aritmico (inducibilità di aritmie ventricolari alla stimolazione endocavitaria e outcome aritmico al follow up)

Materiali e Metodi

Prima parte dello studio

Selezione della popolazione

La prima parte dello studio ha coinvolto la popolazione di soggetti adulti con diagnosi di rTOF sottoposti a risonanza magnetica cardiaca nel Dipartimento di Diagnostica per Immagini e di Radiologia Interventistica dell'Università degli Studi di Padova in collaborazione il Dipartimento di Scienze Cardiotoraciche e Vascolari. Dal database dell'Unità di Risonanza Magnetica Cardiaca sono stati dunque isolati gli studi CMR di tutti i pazienti con età maggiore di 18 anni e diagnosi di rTOF inseriti dalla creazione del database (gennaio 2004) al maggio 2018. Degli esami così ottenuti sono state valutate le immagini acquisite con metodica LGE. Tali nominativi sono stati poi ricercati nel database dell'Istituto di Anatomia Patologica, che include tutti i cuori prelevati (in corso di autopsia o per espianto di cuore in ricevente di trapianto cardiaco) nell'Istituto dal 1966 al momento di redazione della presente tesi, escludendo i casi antecedenti al 2004. I pazienti con esame di CMR con LGE valutabile e corrispettivo anatomopatologico disponibile sono stati impiegati per il primo scopo dello studio.

Analisi delle immagini di risonanza magnetica

Tutti gli esami di CMR valutati in questa parte dello studio sono stati eseguiti con un apparecchio con intensità di campo 1.0 Tesla (Harmony, Siemens, Erlangen, Germania) o 1.5 Tesla (Avanto, Siemens, Erlangen, Germania). Le immagini per la valutazione del LGE sono state acquisite 10 minuti dopo l'iniezione endovenosa di Gadolinio - acido dietilaminopentacetico, Gd-DTPA (0.2 mmol/kg di peso corporeo) tramite sequenze gradient-echo inversion recovery turbo FLASH con le seguenti caratteristiche: ottimizzazione del tempo di inversione per ogni singolo paziente, da 17 a 21 acquisizioni di immagine ogni 2 intervalli R-R dell'ECG (in maniera dipendente dalla

frequenza cardiaca), TE 6 ms, angolo flip 30°, BW 150 Hz/pixel, risoluzione 134 x 256, dimensione approssimativa dei voxel 1.8 x 1.3 x 6-8 mm, trigger delay in diastole.

Post-processing delle immagini

Le immagini ottenute dalle sequenze 2DLGE sono state esportate su una work-station esterna per il *post-processing*, utilizzando il software *cvi42*®, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, AB, Canada.

Tali sequenze sono state utilizzate per la segmentazione manuale delle aree di LGE identificabili a carico della parete del ventricolo destro, con soglia iniziale di tipo "*Autotreshold*" e modifiche dopo consensus ad opera di due osservatori esperti.

La sede del LGE è stata valutata visivamente; le regioni esaminate, come da schema anatomico, sono state il tratto d'efflusso ventricolare destro, la parete libera anterolaterale, la parete libera inferobasale, il setto interventricolare (al di fuori del patch di chiusura del difetto del setto interventricolare), l'apice, le trabecole (incluse nella valutazione).

La presenza di LGE al di fuori della sede dell'intervento correttivo è stata definita come presenza di LGE molto esteso a livello del RVOT (quindi probabilmente maggiore rispetto all'estensione del patch chirurgico) o di qualsiasi entità nelle altre sedi.

Il volume di LGE, in g, è stato poi stimato grazie alla funzione di quantificazione inclusa nel software.

Analisi anatomopatologica

I cuori espantati all'autopsia sono stati conservati in formalina al 10% fino al momento della sezione, che è stata condotta non su piani convenzionali ma in modo conforme ai piani di CMR per la correlazione in vivo-post mortem.

I prelievi istologici sono stati eseguiti in più aree di interesse a livello del miocardio ventricolare destro e del setto interventricolare.

I prelievi sono stati inclusi in paraffina secondo tecnica classica e sono state eseguite sezioni di circa 4-5 um di spessore, colorate con ematossilina-eosina e Azan Mallory. La quantificazione della percentuale di fibrosi è stata eseguita con analisi morfometrica con l'utilizzo del software Image PROClass 6.0 (Mediacybernetics, Silver Spring, MA).

Seconda e terza parte dello studio

Selezione della popolazione

All'interno della popolazione di adulti con rTOF seguiti clinicamente presso l'Unità di Cardiopatie Congenite dell'Adulto (ACHD Unit) del Royal Brompton Hospital e già candidati a studio elettrofisiologico invasivo (SEF) per motivi clinici (tabella 1), sono stati selezionati, a partire dal 2008, tutti i pazienti consecutivi con caratteristiche adeguate all'esecuzione di CMR con utilizzo di gadolinio (dopo esclusione di pazienti portatori di devices non-risonanza magnetica compatibili, pazienti claustrofobici e con grave insufficienza renale - eGFR < 30 ml/min/mq) (123) e che hanno dato il loro consenso all'esecuzione dell'esame di CMR.

Tabella 1 Criteri per l'invio di un paziente rTOF a studio elettrofisiologico invasivo attualmente applicati nella pratica clinica del Royal Brompton Hospital

SEF con stimolazione ventricolare raccomandato	Almeno uno dei seguenti: TV sostenuta o FV clinicamente documentate Storia di sincope cardiogena In corso di procedure per ablazione di aritmie atriali
SEF con stimolazione ventricolare da considerare	Almeno due dei seguenti: QRS > 180 ms Rapido allungamento del QRS al follow up

	<p>Disfunzione ventricolare sinistra associata ad insufficienza valvolare polmonare severa</p> <p>LGE ventricolare sinistro a precedenti studi CMR (eccetto quello <i>vent</i>-correlato)**</p> <p>Severa disfunzione ventricolare destra</p> <p>Aritmie all'ECG sec. Holter in paziente asintomatico</p>
<p>TV, tachicardia ventricolare; FV, fibrillazione ventricolare; LGE, late-gadolinium enhancement; CMR, risonanza magnetica cardiaca</p> <p>**Il LGE in sede apicale ventricolare sinistra descritto come <i>vent</i>-correlato è un reperto ascrivibile all'inserzione di <i>vent</i> apicale sinistra in corso di intervento cardiocirurgico (136).</p>	

Acquisizione delle immagini di risonanza magnetica

L'acquisizione delle immagini di risonanza magnetica è stata effettuata prima dell'esecuzione del SEF, in un range 1-30 giorni (mediana 3,5).

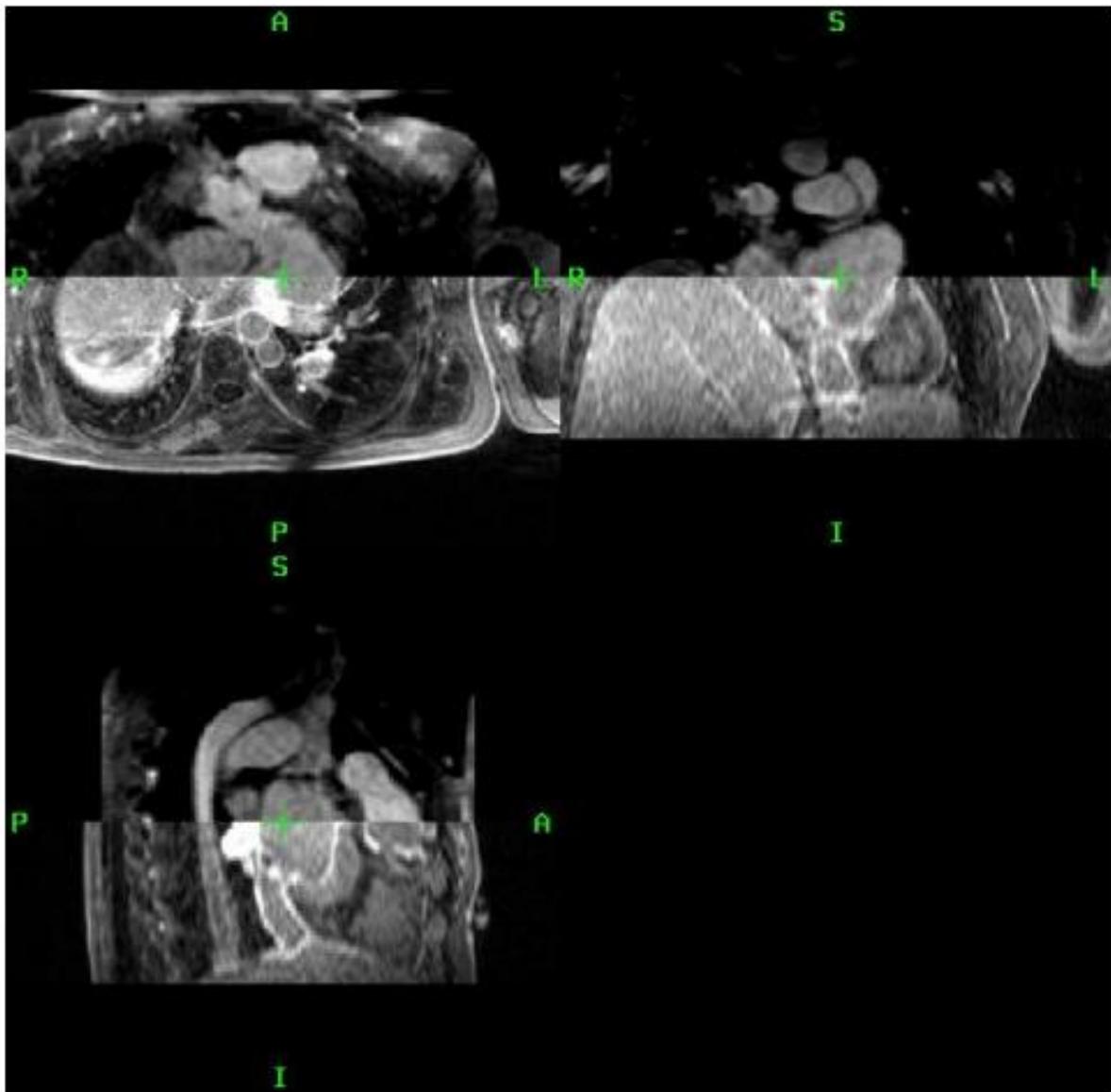
Sono state acquisite immagini di CMR dell'intero cuore di ogni paziente mediante sequenze di tipo 3D-bSSFP (*balance steady state free processing*) con *gating* respiratorio (126) e tecnica a respiro libero (153) (figura 8), possibile grazie all'utilizzo di un navigatore diaframmatico con finestra di tolleranza di 5 mm a livello della pausa tele-espriatoria; tale navigatore è stato generalmente posizionato sulla cupola emidiaframmatica destra, eccetto che in caso di destrocardia o altre difficoltà di posizionamento (nel qual caso è stato posizionato controlateralmente). I dati sono stati acquisiti durante una finestra specifica per ogni paziente, coincidente con il momento di minor movimento dell'arteria coronaria destra determinabile da un'immagine di tipo cine 4 camere (154). Per pazienti con intervallo RR \leq 700 ms (85 bpm), ciò si verificava prevalentemente in sistole; per RR \geq 700 ms, generalmente in proto-mesodiastole. Per pazienti con ritmo instabile, l'acquisizione è

stata effettuata in sistole. La risoluzione spaziale di acquisizione è stata 1 mm x 1 mm x 3 mm (ricostruita a 1 mm x 1 mm x 1.5 dopo *zero-filling*) o 1.3 mm x 1.3 mm x 4 mm (ricostruita a 1.3 mm x 1.3 mm x 2 mm dopo *zero-filling*), quest'ultima utilizzata per limitare la durata dell'acquisizione in pazienti con scarsa efficacia del gating respiratorio. Gli altri parametri delle sequenze utilizzati sono stati: *echo time* 1.6 ms, *repeat time* 3.6 ms, *flip angle* 60°, eccitazioni per ciclo cardiaco 28-42, *slices* 72-104, GRAPPA (*GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions* x 2) con 24 linee di riferimento. Per migliorare il contrasto dell'immagine sono stati utilizzati la *chemical shift fat suppression* e dei pre-impulsi con preparazione T2.

Le immagini di 3D LGE (figura 8) sono state acquisite utilizzando una versione modificata (155) delle sequenze utilizzate da Oakes *et al* (156). Dopo dieci minuti dall'iniezione endovenosa di gadolinio (gadobutrolo 0.1 mmol/kg), sono state acquisite sequenze convenzionali di tipo 2D LGE a respiro trattenuto, con sincronizzazione sul ciclo cardiaco ogni due onde R, per determinare il tempo di inversione (TI) adatto a visualizzare come segnale nullo il miocardio normale; tali scansioni sono state ripetute fino al raggiungimento di un TI sostanzialmente stabile. A tal punto sono state avviate le acquisizioni 3D LGE con l'ausilio del sopracitato navigatore diaframmatico, utilizzando sequenze di tipo *gradient echo* (con *echo time* pari a 1.55 ms) per l'ottenimento di 32–36 slices di 1.5x1.5x4mm, ricostruite poi a 64–72 slices di 0.75x0.75x2 mm, con un *field-of-view* di 380x380 mm, una finestra di acquisizione di 125 ms, sincronizzazione sulla singola onda R, *chemical shift fat suppression*, *flip angle* di 20°, navigatore diaframmatico sulla cupola dell'emidiaframma destro. Il TI utilizzato per le immagini 2D è stato ridotto per l'acquisizione 3D in misura dipendente dalla frequenza cardiaca e dal T₁ miocardico del singolo paziente. Il T₁ miocardico, valutato post contrasto, è stato inizialmente stimato dal TI di riferimento/0.693 e poi modificato in itinere in considerazione della durata dell'intervallo di ripetizione della sequenza alla quale è stata effettuata l'acquisizione del TI di riferimento (2 RR) (155).

La durata delle acquisizioni 3D è stata di 144-160 cicli cardiaci.

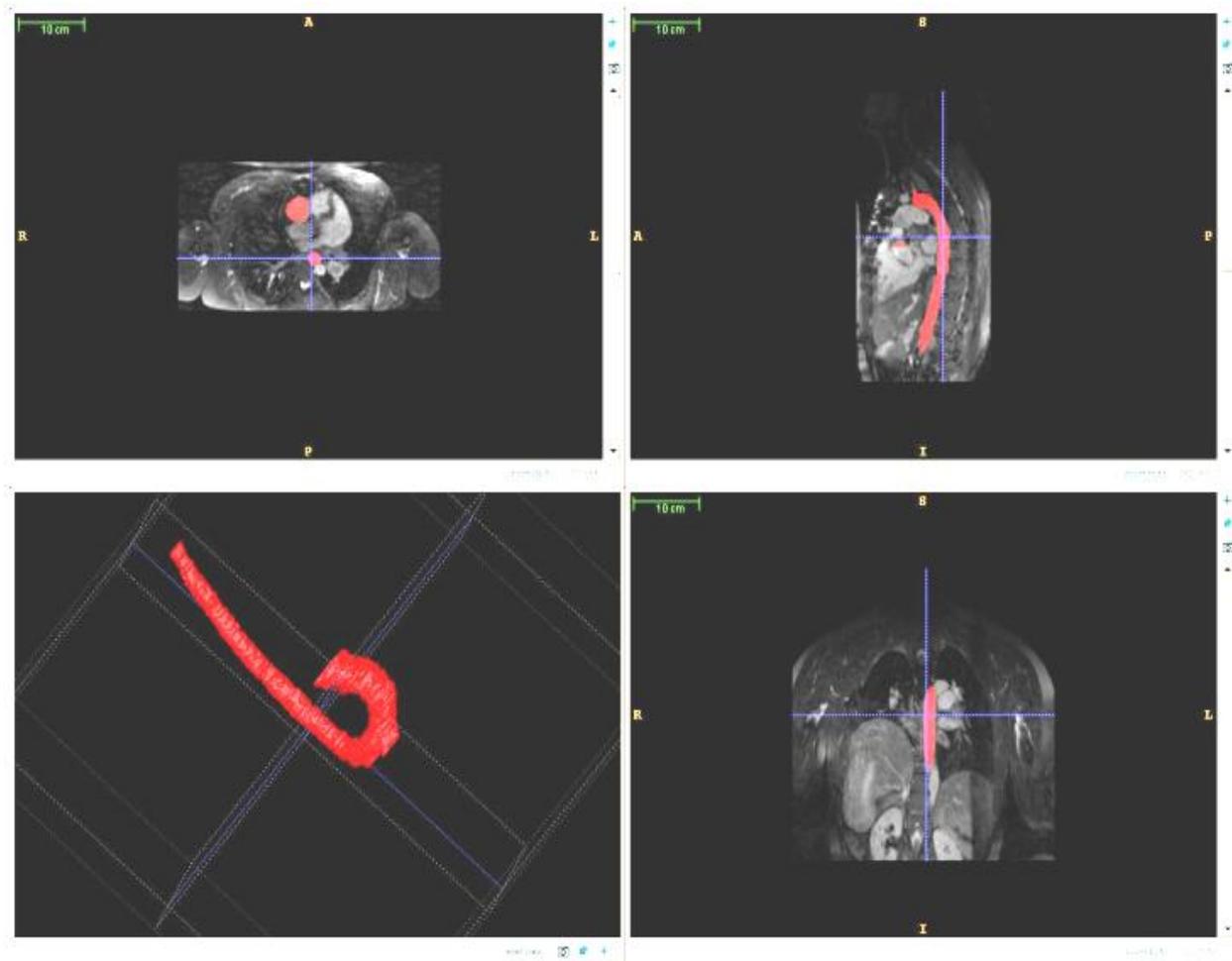
Figura 8 Immagini di 3D CMR; il riquadro in alto a sinistra mostra le immagini sul piano assiale; il riquadro in alto a destra, sul piano coronale; il piano in basso a sinistra, sul piano sagittale. Ogni immagine è mostrata nella metà superiore secondo acquisizione 3DSSFP e nella metà inferiore secondo acquisizione 3D LGE.



Post-processing delle immagini

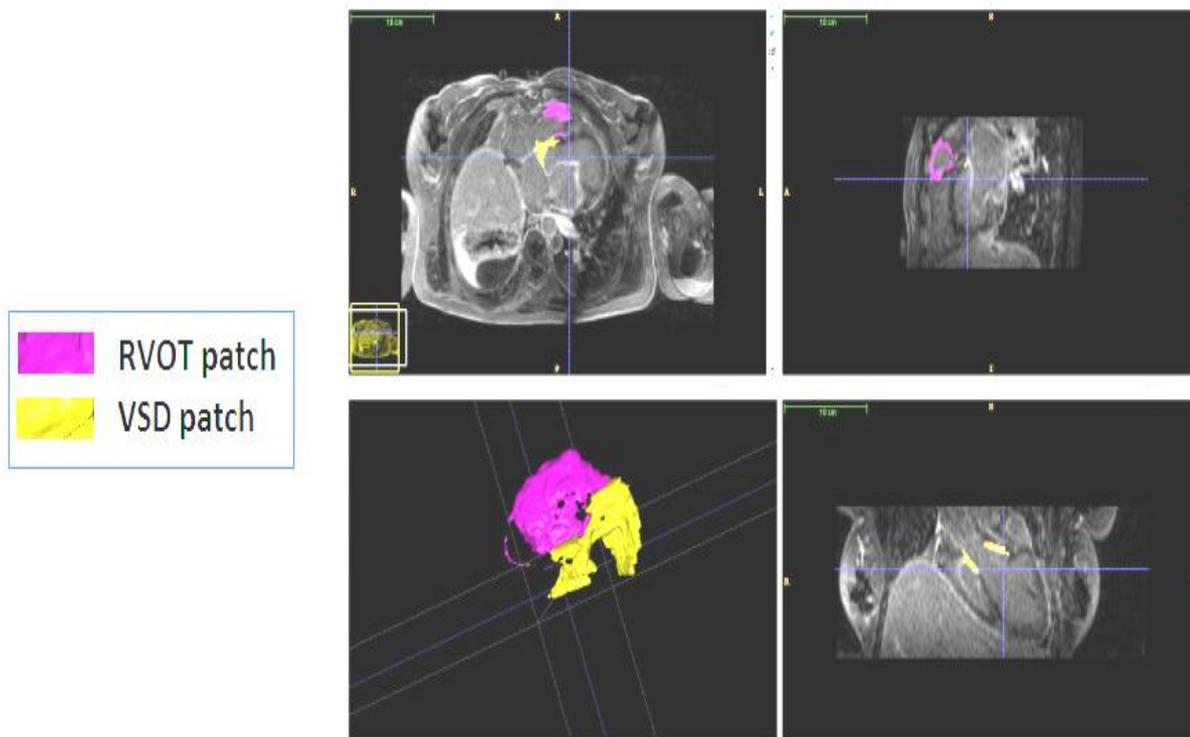
Le immagini ottenute dalle sequenze 3D bSSFP e 3DLGE sono state esportate su una work-station esterna per il *post-processing*, effettuato mediante il programma Mimics® (Materialise, Belgium). Le sequenze 3DbSSFP sono state utilizzate per la segmentazione manuale della cavità ventricolare destra, della valvola polmonare, del tronco e rami polmonari e dell'aorta, con successiva creazione di oggetti tridimensionali (157-158) (figura 9).

Figura 9 Segmentazione di cavità a partire da sequenze 3DSSFP. I piani superiori e il piano inferiore destro mostrano i tre piani dello spazio; il riquadro in basso a sinistra mostra l'oggetto tridimensionale corrispondente alle aree segmentate (nell'esempio, l'aorta).



Le sequenze 3DLGE sono state utilizzate per la segmentazione manuale delle aree di LGE identificabili a carico della parete del ventricolo destro, con un consensus ad opera di due osservatori esperti, anche qui seguita da creazione di oggetti tridimensionali. Il volume di LGE, in mm³, è stato poi misurato grazie al software (figura 10).

Figura 10 Segmentazione manuale delle aree di late gadolinium enhancement a livello ventricolare destro nei tre piani spaziali (riquadri in alto e riquadro in basso a destra) e ricostruzione dell'oggetto tridimensionale correlato (riquadro in basso a sinistra). RVOT, tratto di efflusso ventricolare destro. VSD, difetto del setto interventricolare

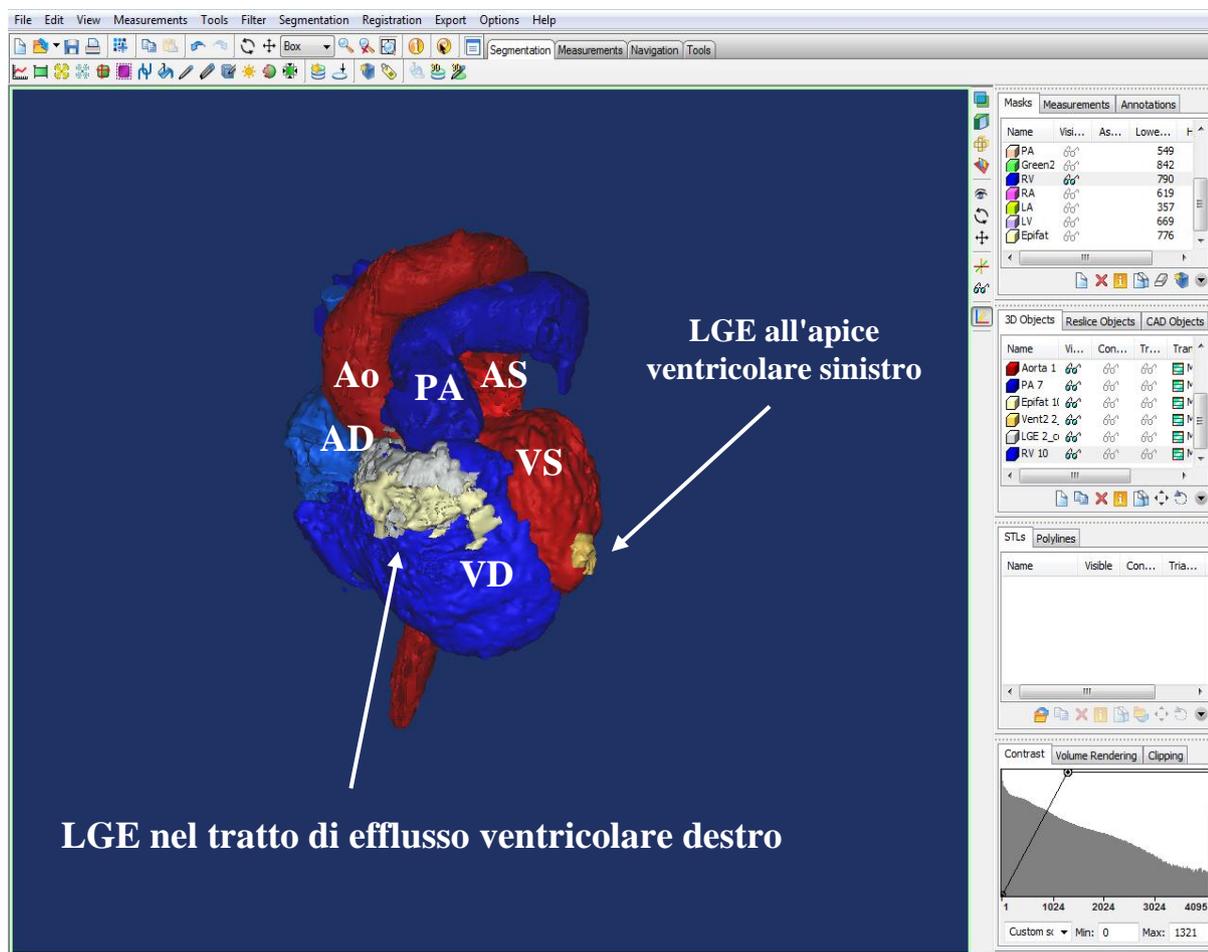


La ricostruzione 3D dell'area di LGE è stata quindi sovrapposta al modello 3D delle cavità cardiache. Come riferimento spaziale per verificare la corrispondenza topografica tra immagini 3DbSSFP e 3DLGE è stata segmentata l'aorta di 2 pazienti nelle scansioni ottenute dai due tipi di sequenze, con conferma della prevista corrispondenza spaziale (figura 11).

La sede del LGE è stata valutata visivamente grazie all'integrazione tra le due ricostruzioni; le regioni esaminate sono state il tratto d'efflusso ventricolare destro, la parete libera anterolaterale, la parete libera inferobasale, il setto interventricolare (al di fuori del patch di chiusura del difetto del setto interventricolare), l'apice, le trabecole.

La presenza di LGE al di fuori della sede dell'intervento correttivo è stata definita come presenza di LGE molto esteso a livello del RVOT o di qualsiasi entità nelle altre sedi.

Figura 11 Ricostruzione finale mediante 3D CMR dell'anatomia e della localizzazione della cicatrice di un paziente con Tetralogia di Fallot mediante il software Mimics®. CMR, risonanza magnetica cardiaca; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro; AD, destro, AS, atrio sinistro; Ao, aorta; PA, arteria polmonare; LGE, late gadolinium enhancement.



Studio elettrofisiologico invasivo e mappaggio elettroanatomico

Tutte le procedure sono state effettuate in regime di anestesia generale (propofol e remifentanil per via endovenosa) con monitoraggio pressorio invasivo continuo mediante accesso arterioso radiale o brachiale. Tramite accesso venoso femorale (generalmente destro, con introductorii di diametro 7-8 F), sono stati introdotti un catetere diagnostico quadripolare rigido che è stato poi diretto verso l'apice ventricolare destro a scopo di "timing reference" per il sistema di mappaggio tridimensionale (CARTO e CARTO 3, Biosense Webster, Brussels, Belgium) e un catetere di mappaggio e ablatore con guida magnetica (Navistar RMT, Biosense Webster, Brussels, Belgium).

Il sistema di mappaggio elettroanatomico CARTO e le sue successive versioni offrono la possibilità di combinare informazioni anatomiche ed elettrofisiologiche senza la necessità di fluoroscopia. Il primo step della procedura è la ricostruzione anatomica della camera di interesse, grazie all'utilizzo di campi magnetici emessi da tre amplificatori collocati al di sotto del paziente; sulla base di questa ricostruzione anatomica tridimensionale, vengono sovrapposte le informazioni elettrofisiologiche codificate secondo una mappa colorimetrica; l'acquisizione dei voltaggi permette di identificare cicatrici, zone borderline e miocardio sano (159-160). Alla mappa di voltaggio possono poi essere integrate le informazioni derivanti da pace mapping, activation mapping e entrainment mapping, permettendo così per ogni paziente una descrizione individualizzata delle proprietà elettrofisiologiche.

Nello studio in esame, una volta posizionati i cateteri, la procedura è stata effettuata tramite sistema remote-control utilizzando i sistemi di navigazione magnetica NIOBE e NIOBE II (Stereotaxis Inc, St Louis, MO) (161-162). Tutti i segnali intracardiaci sono stati registrati mediante il sistema AXIOM (Siemens AG, Forchheim, Germany) e visualizzati mediante la piattaforma Odyssey (Stereotaxis Inc, St Louis, MO). L'acquisizione delle immagini è stata effettuata allineando manualmente, sulla base delle immagini di CMR tridimensionale precedentemente acquisite, le immagini fluoroscopiche di riferimento sul sistema di navigazione magnetica.

Un attento posizionamento nelle proiezioni obliqua anteriore destra e sinistra, con allineamento delle ricostruzioni 3D-CMR al profilo cardiaco, ha consentito una iniziale registrazione per la creazione delle successive mappe elettroanatomiche tridimensionali.; in tutti i pazienti, la prima camera ricostruita è stata l'atrio destro.

Il catetere di mappaggio è stato poi posizionato su siti multipli a livello della superficie endocardica del ventricolo destro (parete libera inferobasale, parete libera anterolaterale, apice, tratto di efflusso ventricolare destro e del setto) per ricostruire la geometria 3D del ventricolo destro.

Sono stati registrati elettrogrammi bipolari (filtro 10-400 Hz con rappresentazione a 100 mm/s sul sistema CARTO) in almeno 50 punti per paziente; è stata considerata patologica, ai fini di questo studio, un'ampiezza dell'elettrogramma inferiore a 1.5 mV.

Gli elettrogrammi di ampiezza normale sono stati rappresentati nella mappa elettroanatomica CARTO con il colore rosso; elettrogrammi di ampiezza 0.5-1.5 mV (*border zone*) sono stati visualizzati con colori compresi tra il rosso e il blu; il colore blu è stato utilizzato per ampiezze < 0.5 mV (*scar core*) (163-164) (figura 12) ; il setto interventricolare non è stato incluso nell'analisi.

Una volta ricostruita la mappa elettroanatomica del ventricolo destro, è stato utilizzato un protocollo di stimolazione ventricolare programmata costituito di due lunghezze di ciclo (510 ms e 440 ms) di base con fino a tre extrastimoli dall'apice del ventricolo destro e dal tratto di efflusso del ventricolo destro. In caso di negatività del protocollo di base, esso è stato ripetuto durante infusione endovenosa di isoproterenolo. L'esito della stimolazione ventricolare programmata è stato considerato positivo in caso di induzione di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta (ovvero con durata maggiore a 30 secondi o con compromissione emodinamica richiedente l'interruzione dell'aritmia).

Figura 12 Mappa elettroanatomica CARTO del ventricolo destro di un paziente con TOF operata; in blu, *core scar* (voltage con ampiezza < 0.5 mV), localizzata a livello del tratto di efflusso ventricolare destro (RVOT); in rosso, miocardio non patologico (voltage con ampiezza > 1.5 mV); tra le due zone, la sequenza di colori celeste-giallo-arancione indica aree con voltage compreso tra 0.5 mV e 1.5 mV (*border zone*). In bianco, ricostruzione tridimensionale dell'aorta mediante informazioni provenienti dalla navigazione magnetica.

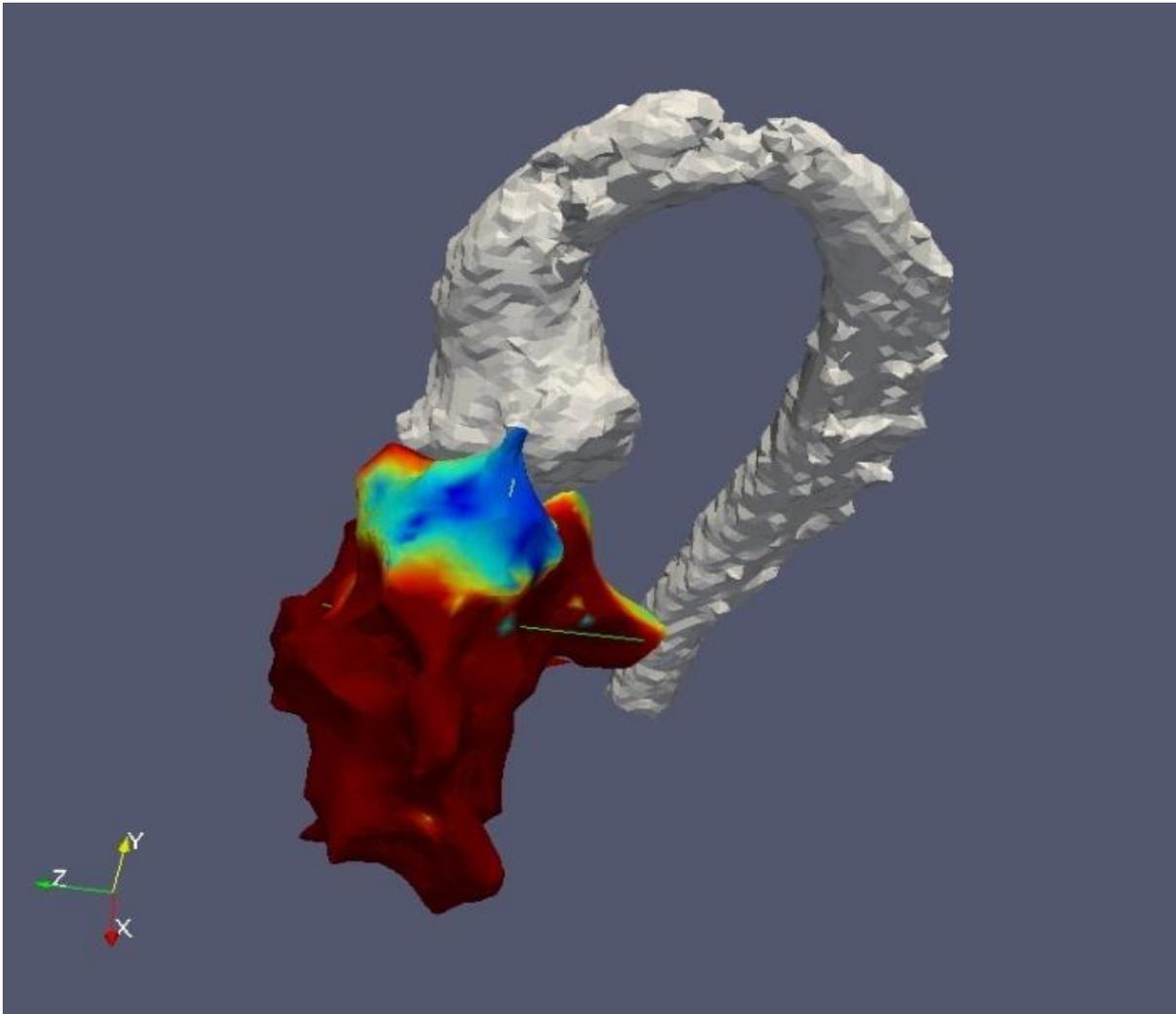
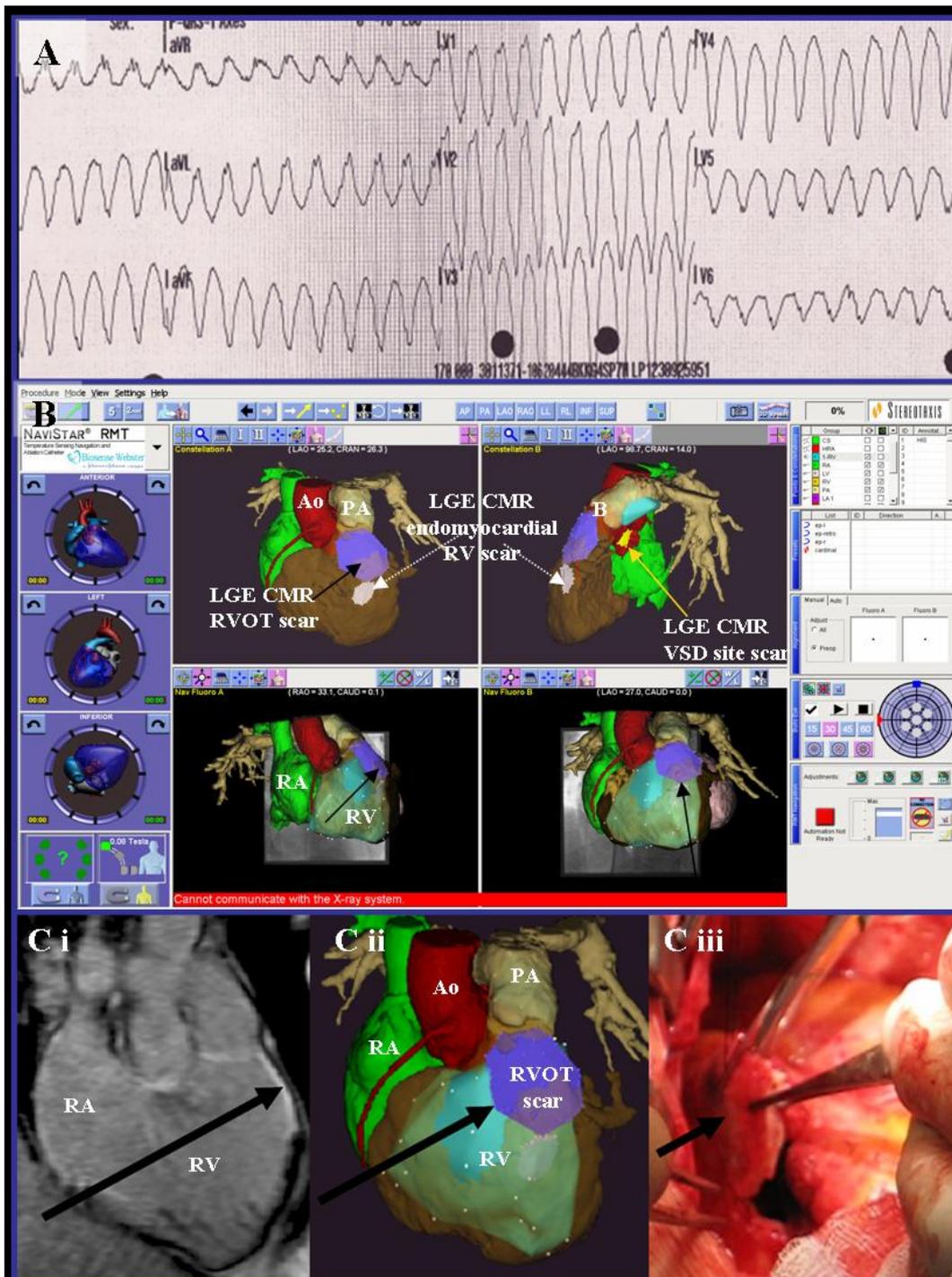


Figura 13 Esempio di applicazione della 3D-bSSFP CMR e della 3D LGE CMR durante procedura elettrofisiologica in uno dei pazienti con tetralogia di Fallot operata .

CMR, risonanza magnetica cardiaca; LGE, late gadolinium enhancement; Ao, aorta; PA, arteria polmonare, RA, atrio destro; RV, ventricolo destro; RVOT, tratto di efflusso ventricolare destro; VSD, difetto del setto interventricolare.

Immagine C i: su concessione Dr. Sonya Babu-Narayan, 3D LGE CMR mostrante il LGE a livello del tratto di efflusso ventricolare destro (freccia). Immagini B e C ii: su concessione Dr. Sabine Ernst, da navigazione con piattaforma Odyssey (Stereotaxis Inc.). Immagine C iii: su concessione Prof. Darryl Shore, immagine intraoperatoria del tratto di efflusso ventricolare destro in corso di sostituzione valvolare polmonare.



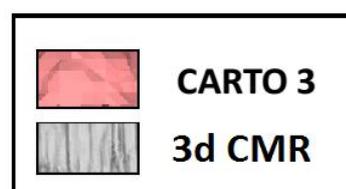
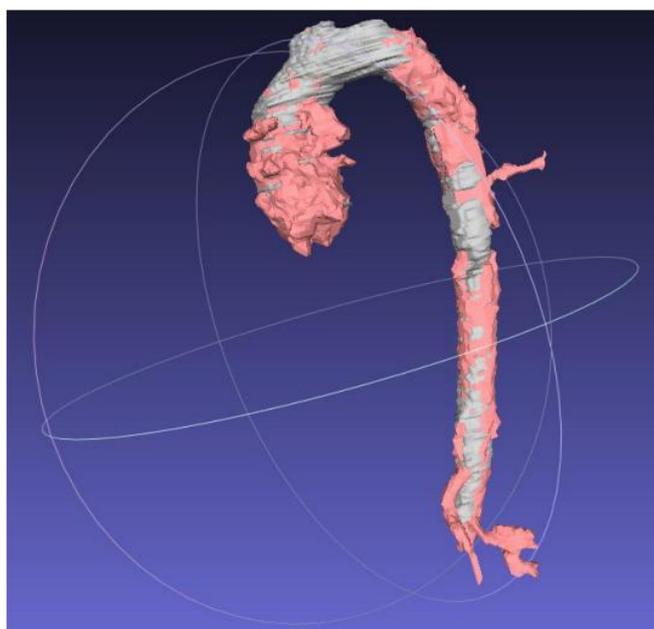
Integrazione dei dati di CMR con le mappe elettroanatomiche

Le ricostruzioni delle superfici endocavitari e delle mappe di voltaggio rilevate dal catetere diagnostico durante lo studio elettrofisiologico invasivo sono state esportate dal sistema CARTO, caricati nel sistema CartoMERGE™ (Biosense Webster, Brussels, Belgium) e integrate con i modelli tridimensionali ottenuti mediante 3D CMR da parte di un operatore esperto con l'utilizzo del software Mesh Lab (versione 1.2.1, ISTI, CNR, Pisa, Italia) (figure 14 -15).

Per una maggior accuratezza è stato utilizzato un algoritmo finale di tipo ICP (Iterative Closest Point) (165).

La concordanza topografica tra la regione di basso voltaggio determinata mediante mappaggio elettroanatomico e l'area di LGE evidenziata alla CMR è stata valutata da due operatori secondo metodo qualitativo.

Figura 14 Completa sovrapposizione nelle coordinate spaziali dei modelli tridimensionali ottenuti mediante sistema CARTO e mediante 3D CMR grazie all'utilizzo del software Mesh Lab con algoritmo ICP (su concessione di Giannakidis Archontis, PhD)



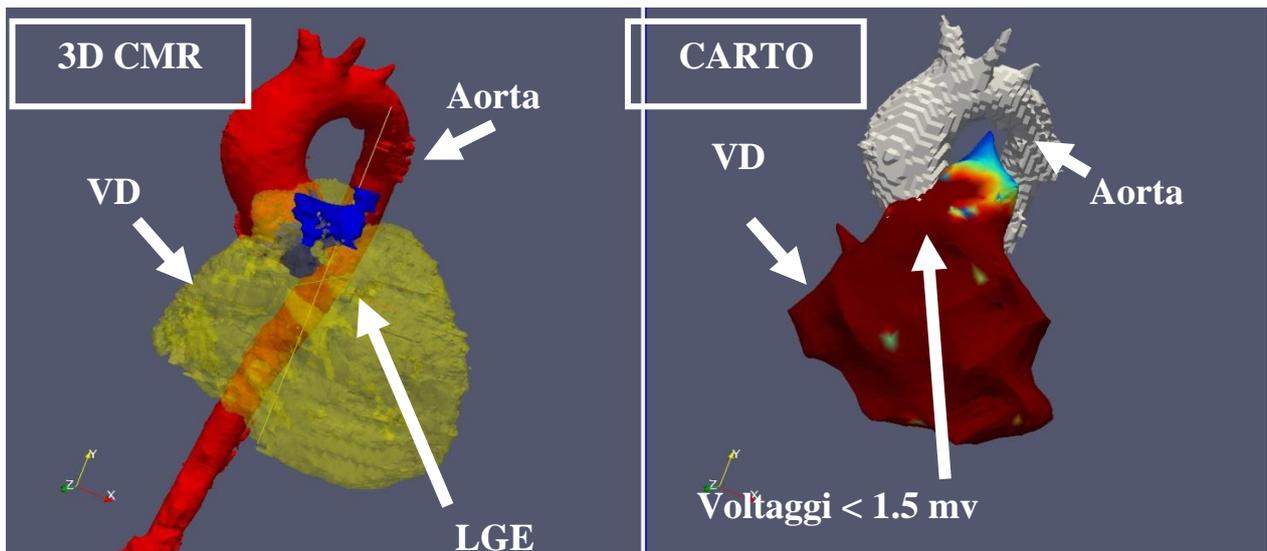


Figura 15 Fusione tra dati derivanti dalla 3D CMR (a sinistra) e mappa elettroanatomica (a destra), con corrispondenza topografica della regione di LGE evidenziata alla CMR e dell'area di basso voltaggio evidenziata al mappaggio CARTO (freccia) a livello del tratto di efflusso ventricolare destro. CMR, risonanza magnetica cardiaca; VD, ventricolo destro; LGE, late gadolinium enhancement.

Follow up

Il follow up dei pazienti è stato raccolto mediante l'archivio EPR (Electronic Patient Recording) del Royal Brompton Hospital fino all'agosto del 2018. Gli eventi valutati al follow up sono stati sincope, aritmie sopraventricolari clinicamente significative, aritmie ventricolari sostenute/fibrillazione ventricolare, impianto di ICD, complicanze post-impianto ICD, interventi appropriati e inappropriati dell'ICD, sostituzione valvolare polmonare, decesso, causa del decesso. L'end-point composito primario è stata l'incidenza di morte da causa cardiaca, arresto cardiaco da FV, tachicardia ventricolare sostenuta o intervento appropriato di ICD su TV/FV.

I pazienti sono riclassificati secondo l'estensione quantitativa del LGE in quattro categorie (<math>< 15\text{ cm}^3</math>,

Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come mediana (primo quartile-terzo quartile); le variabili categoriche sono state espresse come numero assoluto (percentuale).

L'associazione tra variabili categoriche è stata testata con il test chi-quadrato e con il test di Fisher.

L'associazione tra variabili continue e e categoriche è stata testata con il test di Wilcoxon dei ranghi con segno.

La concordanza tra CMR e mappaggio elettroanatomico nel determinare la regione di cicatrice miocardica è stata valutata con test κ di Cohen.

La sopravvivenza libera da eventi è stata analizzata con curva di Kaplan-Meier e confrontate con il test log - rank.

Tutte le p riportate sono a due code, ed è stata considerato significativo un valore di p inferiore a 0.05.

I dati sono stati analizzati con il programma SPSS 18 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

Risultati

Prima parte dello studio

Caratteristiche della popolazione

La ricerca nel database di CMR ha dato come esito l'individuazione di 16 esami di CMR eseguiti su pazienti con le caratteristiche descritte nella sezione Materiali e Metodi. Di questi esami, la qualità delle scansioni per LGE è stata ritenuta almeno sufficiente in 15/16. La popolazione finale è quindi composta da 15 pazienti.

Le caratteristiche della popolazione arruolata sono riassunte nella tabella 2.

Tabella 2 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti adulti con tetralogia di Fallot al momento dell'esame di CMR

Variabile	Valori
Età (anni)	35.7 (22.7-41.9)
Sesso maschile	11 (57.5)
TOF isolato	14 (93.3)
Pregressa sostituzione valvolare polmonare	3 (20)

Le variabili continue sono espresse come mediana (primo quartile-terzo quartile). Le variabili categoriche sono espresse come numero assoluto di pazienti (percentuale sul totale dei pazienti).

Caratteristiche di 2D LGE CMR

La tabella 3 illustra le caratteristiche di 2D LGE CMR dell'intera popolazione.

Tabella 3 Caratteristiche di 2D LGE CMR della popolazione esaminata sul totale dei pazienti

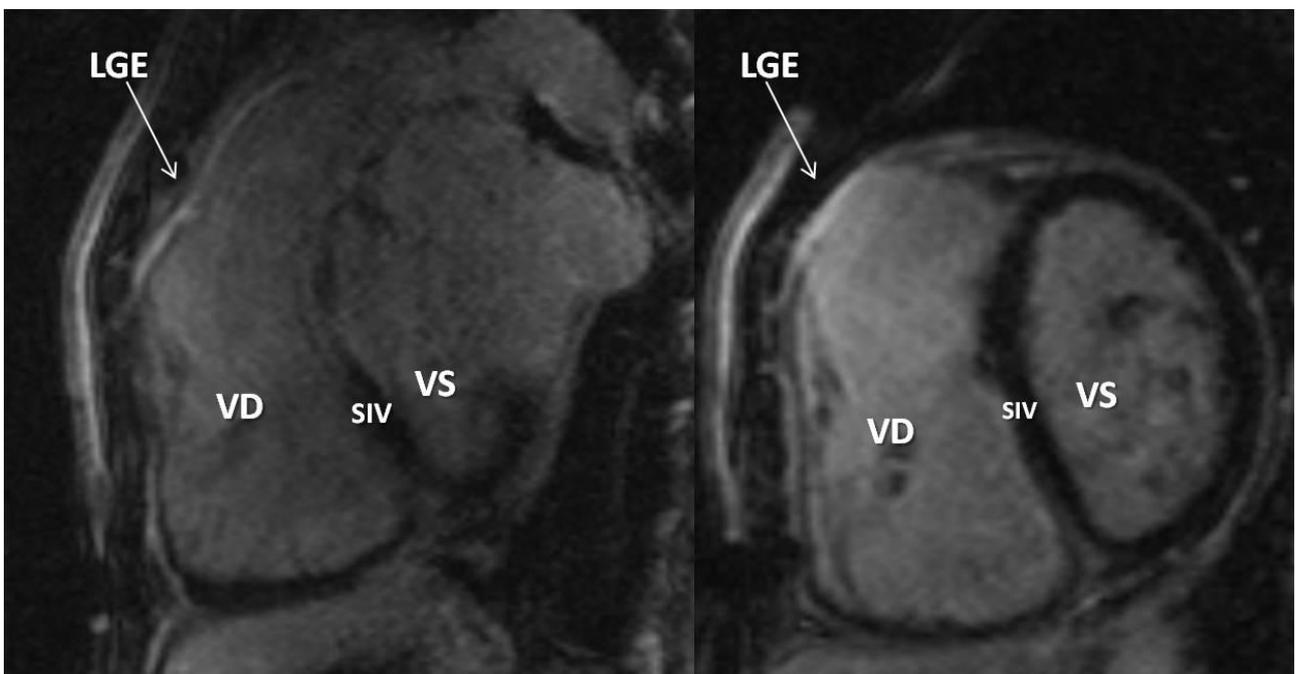
Variabile	Valore
Presenza di LGE al di fuori della sede di intervento correttivo	7(46.6%)
Quantificazione del LGE ventricolare destro (g)	27.22(12.2-40.8)
Quantificazione del LGE ventricolare destro (%)	22.5 (10.1-29.9)

Le variabili continue sono espresse come mediana (primo quartile-terzo quartile). Le variabili categoriche sono espresse come numero assoluto di pazienti (percentuale sul totale dei pazienti).

Validazione istologica

Dei 15 pazienti esaminati, la ricerca nel database dell'Istituto di Anatomia Patologica ha portato all'individuazione di un singolo nominativo. Il paziente, di sesso maschile, era affetto da TOF + canale atrioventricolare completo, corretto all'età di 10 anni; la risonanza magnetica cardiaca è stata acquisita all'età di 39 anni (figura 16).

Figura 16 2D LGE CMR in vivo del paziente successivamente sottoposto ad espianto cardiaco post-mortem. E' visibile in particolare LGE (freccia bianca) esteso a livello del tratto di efflusso ventricolare destro. LGE, late gadolinium enhancement; SIV, setto interventricolare; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.



Era andato incontro all'età di 40 anni a sostituzione valvolare mitralica con protesi meccanica per insufficienza mitralica severa e sostituzione valvolare polmonare con homograft per insufficienza valvolare polmonare severa. La causa del decesso, avvenuto a 45.8 anni, è stata shock cardiogeno in distacco periprotetico di protesi meccanica mitralica con insufficienza valvolare massiva, instauratosi su un quadro di scompenso cardiaco cronico.

L'analisi macroscopica del cuore espantato evidenzia rimodellamento ventricolare destro con aree biancastre di fibrosi correlate alla ventricolotomia; l'efflusso ventricolare destro risulta dilatato, così come il tronco dell'arteria polmonare; l'infundibolo polmonare è ipertrofico; la parete libera è assottigliata come conseguenza del rimodellamento, il setto interventricolare appare rettilineizzato.

L'homograft valvolare polmonare è in sede, con lieve ispessimento fibroso dei lembi. E' inoltre visibile in figura la protesi valvolare meccanica in sede mitralica (figura 17).

Figura 17 Presentazione macroscopica del cuore espantato (vedasi descrizione nel testo). AP, arteria polmonare; PVM, protesi valvolare mitralica; SIV, setto interventricolare; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

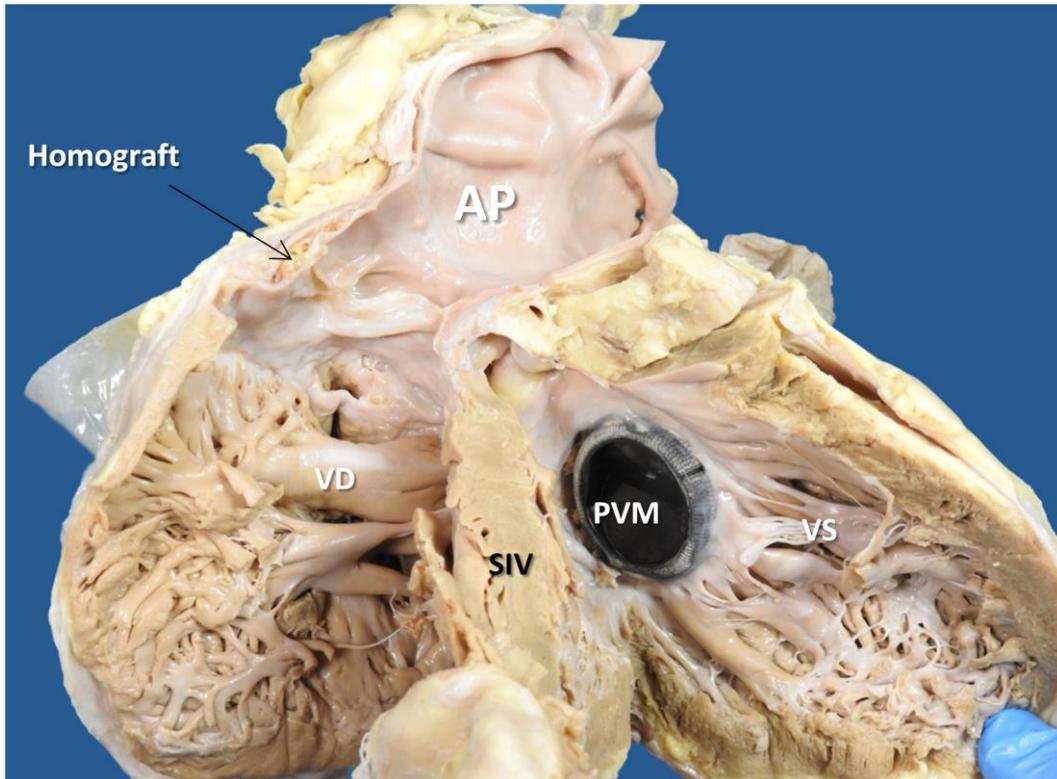
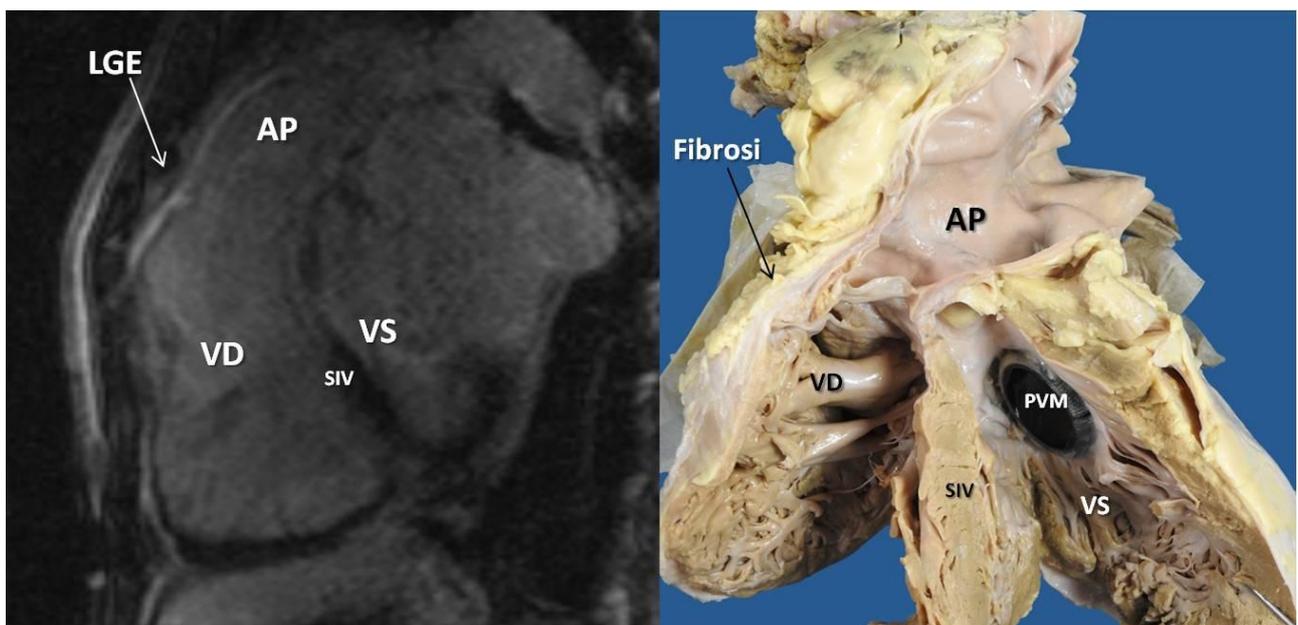


Figura 18 Correlazione tra immagini di 2D LGE CMR (a sinistra) ed esemplare anatomico (a destra). La CMR mostra LGE a livello del tratto di efflusso ventricolare destro, che si traduce in aree fibrotiche (biancastre) all'esame macroscopico.



Come è possibile vedere dalle figura 18, le immagini di CMR-LGE mostrano la presenza di fibrosi la cui locazione ed estensione correlano con quella del pezzo anatomico. All'esame del LGE CMR di questo paziente tramite il software dedicato, il valore era pari al 10% del miocardio ventricolare destro. All'esame istologico (figure 19-20-21), sono evidenti fibrosi interstiziale e di tipo sostitutivo multifocale e fibrosi sostitutiva subendocardica a livello dell'efflusso ventricolare destro in sede di ventricolotomia. La quantificazione della fibrosi varia dal 6% al 15% nelle zone esaminate. I cardiomiociti sono del diametro mediano di 24.5 (16.5-29.6) micron e mostrano prevalentemente aspetti di attenuazione (figure 20-21).

Figura 19 Sede dei prelievi eseguiti per l'analisi istologica (in basso) - vedasi figura 18 per la descrizione delle strutture anatomiche - e corrispettivo microscopico in colorazione Azan-Mallory (in alto).

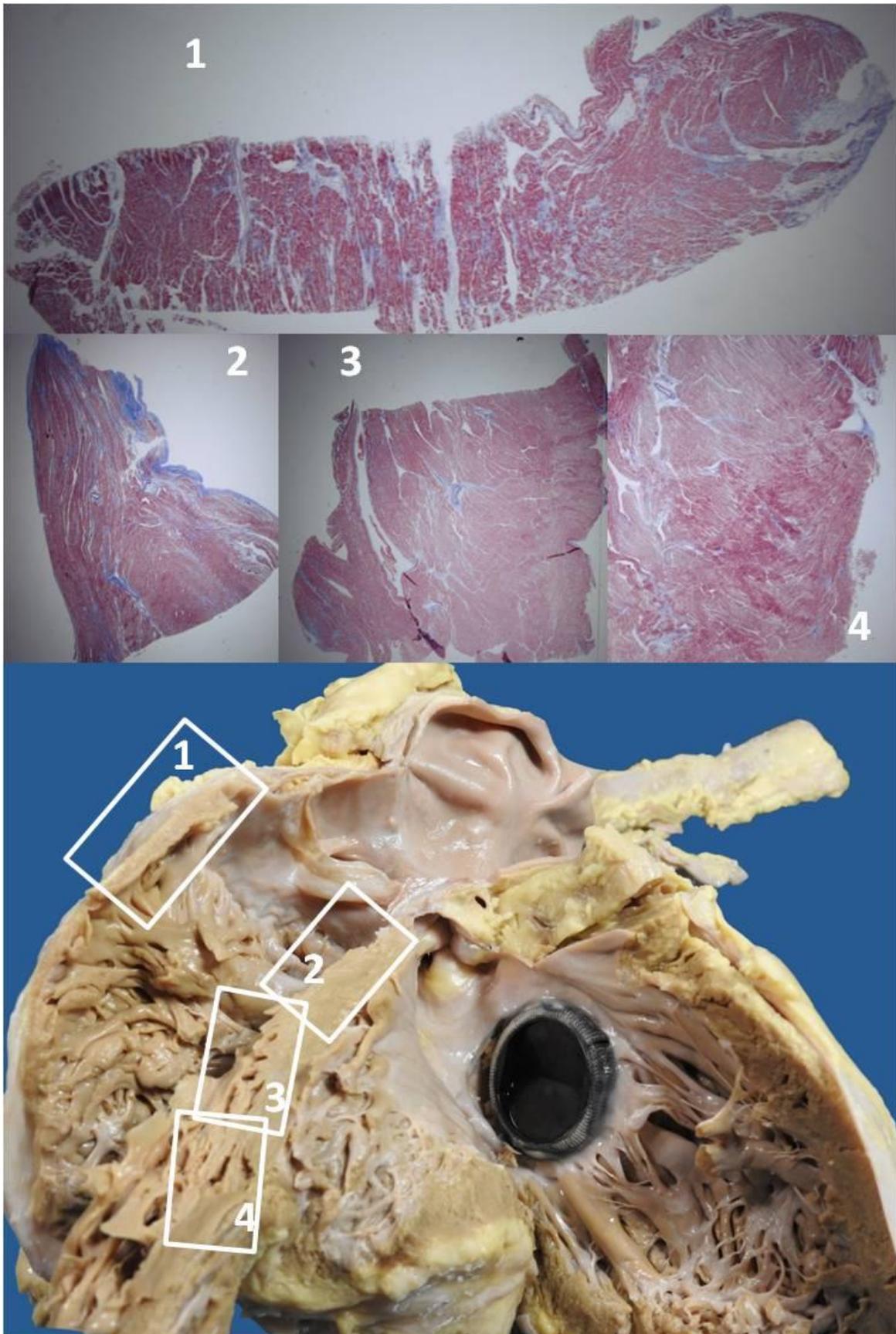


Figura 20 Analisi istologica del tratto di efflusso ventricolare destro a livello di 1) - vedasi riferimento figura 19, colorazione Azan-Mallory modificato Heidenhain per la valutazione della fibrosi intramiocardica. Sono visibili cardiomiociti (rosso) circondati da tessuto fibrotico (azzurro) prevalentemente interstiziale (a), con alcune zone di fibrosi focale (b) di tipo sostitutivo. La percentuale di fibrosi complessiva calcolata mediante quantificazione istomorfometrica è del 15% Visibile interstizio con allargamento artefattuale in (c).

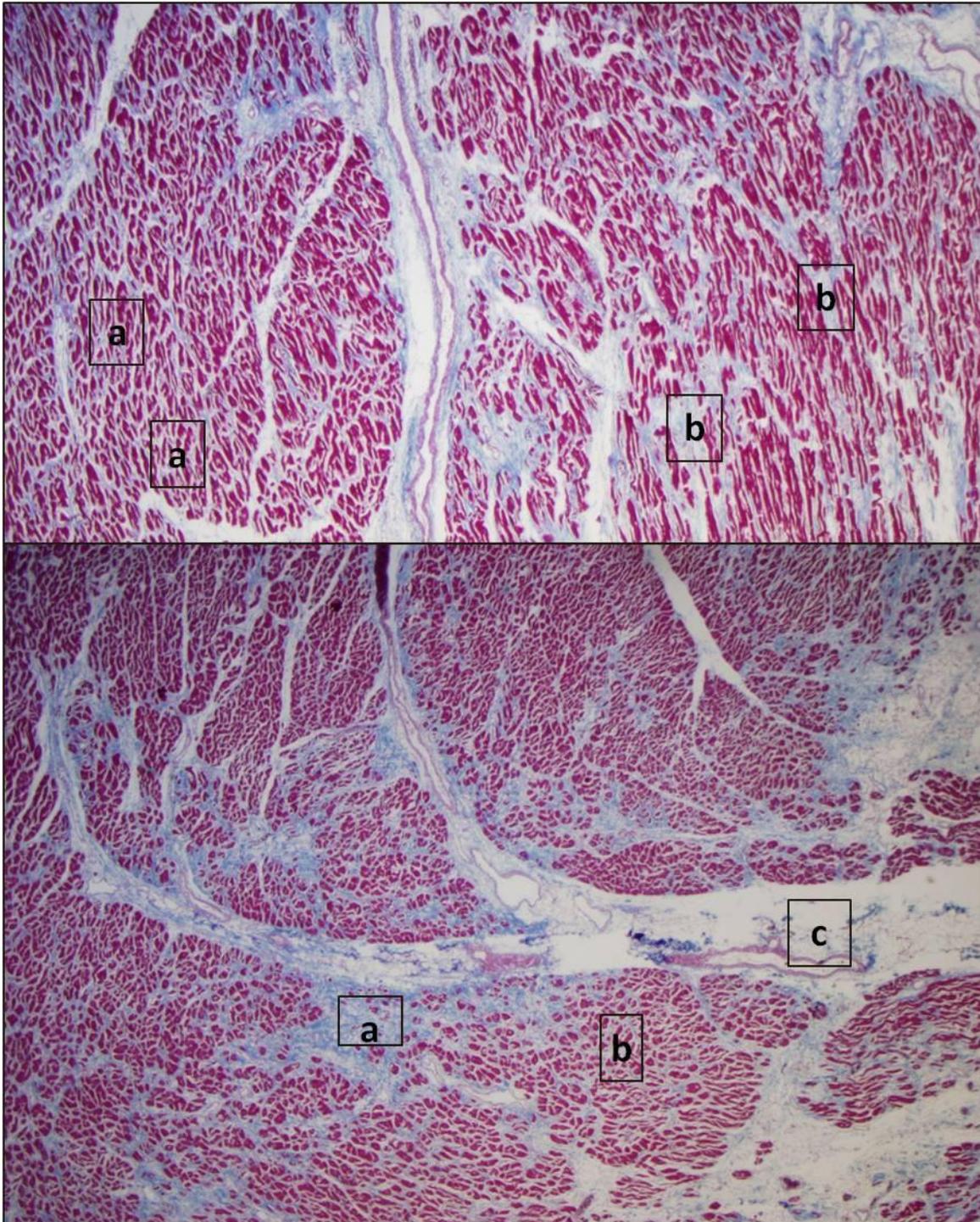


Figura 21 Analisi istologica dell'area 2) - vedasi riferimento figura 19, colorazione Azan-Mallory modificato Heidenhain per la valutazione della fibrosi intramiocardica. Sono visibili cardiomiociti (rosso) circondati da tessuto fibrotico (azzurro) prevalentemente interstiziale (a), con zone di fibrosi focale (b) di tipo sostitutivo. Visibile in (c) la fibrosi chirurgica come esito della ventricolotomia.

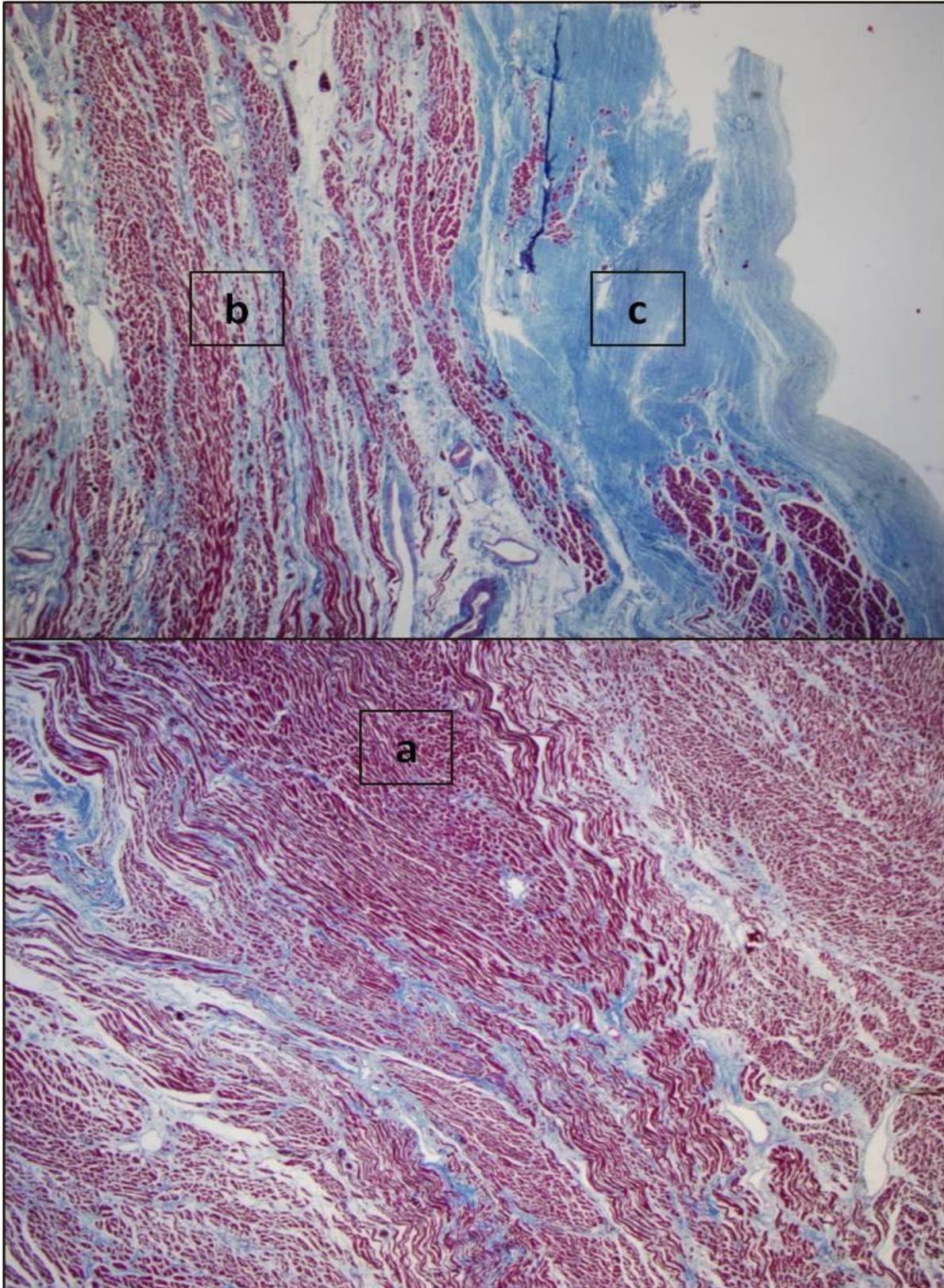
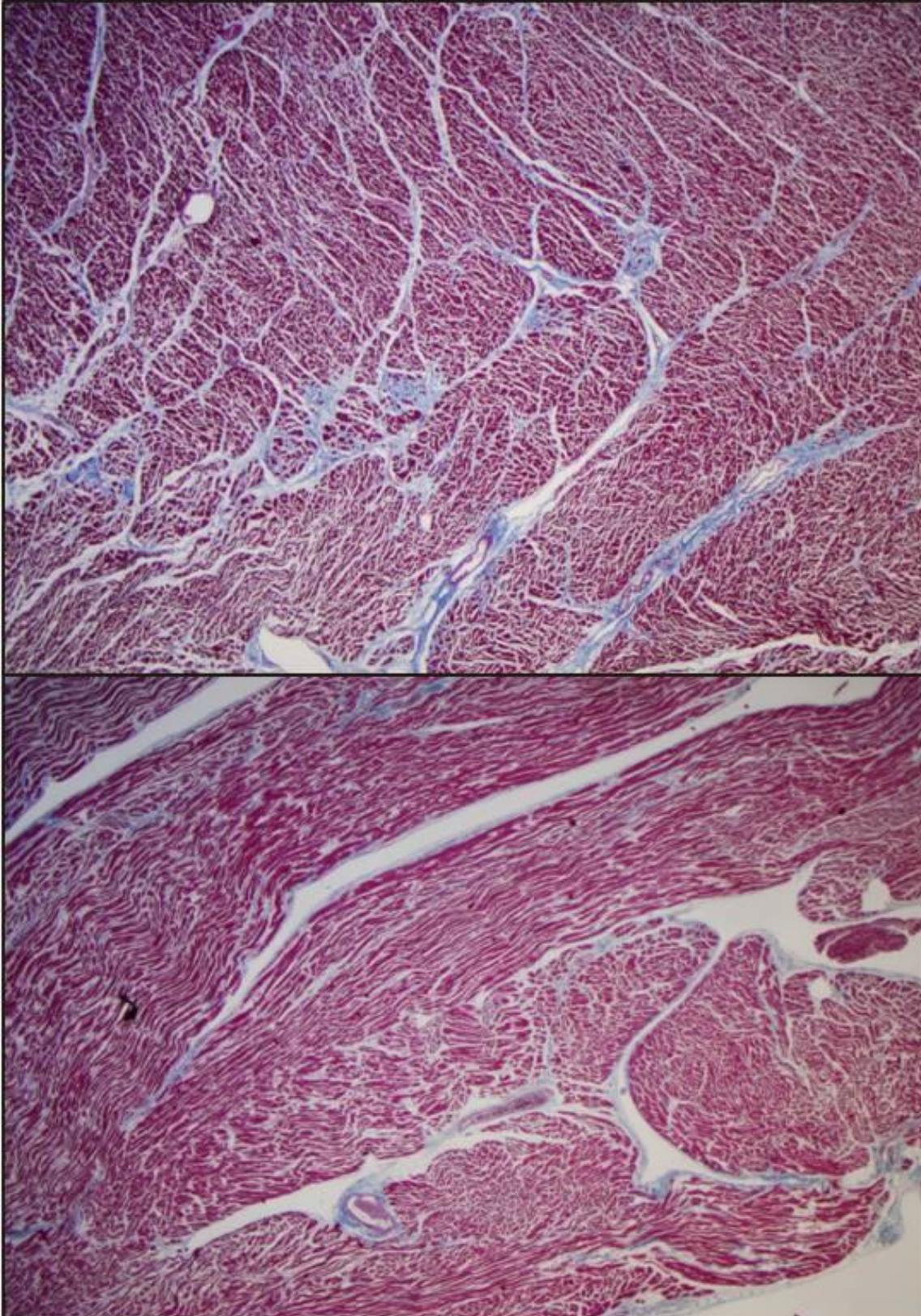


Figura 22 Analisi istologica del setto interventricolare a livello di 3) (in alto) e 4) (in basso) - vedasi riferimento figura 19, colorazione Azan-Mallory modificato Heidenhain per la valutazione della fibrosi intramiocardica. Sono visibili cardiomiociti (rosso) circondati da tessuto fibrotico (azzurro) prevalentemente interstiziale. La percentuale di fibrosi complessiva calcolata mediante quantificazione istomorfometrica è del 6% per l'area 3) e dell'8% per l'area 4)



Seconda e terza parte dello studio

Caratteristiche della popolazione

Sono stati selezionati 63 pazienti con i requisiti descritti nella sezione Materiali e Metodi. Tra questi, lo studio elettrofisiologico è stato interrotto precocemente in un caso per intolleranza; la qualità dell'esame di 3D LGE MRI è risultata valutabile in 56. Le caratteristiche della popolazione finale, composta da 55 pazienti sono riassunte nella tabella 3.

Tabella 3 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti adulti con tetralogia di Fallot al momento della MRI

Variabile	Valori
Età (anni)	38.3 (29.6-50.9)
Sesso maschile	35 (63.6%)
Sindrome di Di George	6 (10.9%)
Variante con atresia polmonare	6 (10.9%)
Intervento palliativo pre-riparazione	25 (45.4%)
Shunt sistemico-polmonari	22 (40%)
Tipo Blalock-Taussig	17 (30.9%)
Waterston	6 (10.9%)
Valvotomia (procedura di Brock)	3 (5.5%)
Età all'intervento correttivo (anni)	5.8 (1.5-9.6)
Pregressa sostituzione valvolare polmonare	39 (70.9%)
Storia di sincope	11 (20%)
Storia di palpitazioni	28 (50.9%)
Pregressa aritmia sopraventricolare	22 (40%)
Pregressa TV/FV	17 (30.9%)
Classe NYHA	
1	32 (58.1%)
2	16 (29%)
3	6 (10.9%)
4	1 (1.8%)
Durata del QRS spontaneo (ms)	164 (150-175)
Dipendenza da pace-maker	2 (3.6%)

TV, tachicardia ventricolare sostenuta; FV, fibrillazione ventricolare.

Le variabili continue sono espresse come mediana (primo quartile-terzo quartile). Le variabili categoriche sono espresse come numero assoluto di pazienti (percentuale sul totale dei pazienti).

Risultati dello studio elettrofisiologico invasivo con mappaggio elettroanatomico

I risultati dello studio elettrofisiologico invasivo e la localizzazione della cicatrice elettroanatomica nel ventricolo destro ottenuta mediante mappaggio CARTO sono riassunti nella tabella 4.

Tabella 4 Risultati dello studio elettrofisiologico invasivo nella popolazione esaminata

Variabile	Numero assoluto (percentuale sul totale)
Inducibilità di aritmia sopraventricolare ¹	21 (38%)
Inducibilità di TVS/FV ²	15 (27.3%)
Ablazione efficace di aritmia sopraventricolare ¹	21 (38%)
Ablazione efficace di aritmia ventricolare ³	13 (23.6%)
Localizzazione della cicatrice elettroanatomica nel ventricolo destro	
Tratto di efflusso	53 (96.3%)
Parete libera anterolaterale	25 (45.5 %)
Parete libera inferobasale	6 (10.9%)
Setto	12 (21%)
Apice	1 (1.8%)
Trabecole	0

TVS, tachicardia ventricolare sostenuta; FV, fibrillazione ventricolare

¹Aritmia sopraventricolare: tachicardia atrioventricolare, flutter atriale, fibrillazione atriale. Efficacia valutata secondo reinducibilità immediata al termine della procedura ablativa.

²L'inducibilità di aritmie ventricolari non sostenute non è stata presa in considerazione.

³L'ablazione di aritmia ventricolare, in un solo paziente, è stata diretta al sito di origine di battiti ectopici ventricolari e non di aritmie ventricolari sostenute. Efficacia valutata secondo reinducibilità immediata al termine della procedura ablativa.

Risultati dell'esame di CMR e comparazione con i risultati derivanti da studio elettrofisiologico e mappaggio elettroanatomico

La tabella 5 mostra la concordanza tra la metodica 3D LGE CMR e il mappaggio elettroanatomico nel determinare la sede della cicatrice miocardica.

Tabella 5 Concordanza tra la sede della cicatrice evidenziata con mappaggio elettroanatomico e 3D LGE

Localizzazione della cicatrice elettroanatomica nel ventricolo destro	Mappa elettroanatomica N=55	LGE alla 3D CMR N=55	Discordanza	κ	p
Tratto di efflusso	53 (96.3%)	55 (100 %)	2	-	0.00
Parete libera anterolaterale	25 (45.5 %)	27 (49%)	3	0.85	0.00
Parete libera inferobasale	6 (10.9%)	6 (10.9%)	0	1	0.00
Setto interventricolare	12 (21%)	15 (27%)	3	0.85	0.01
Apice	1 (1.8%)	3 (5.5%)	2	0.56	0.00
Trabecole	-	29 (52.7%)	29	-	ns
Totale zone	97	135	290/330	0.73	<0.001

Le variabili sono espresse come numero assoluto di pazienti (percentuale sul totale dei pazienti).

La concordanza tra le due metodiche è stata del 96% per le cicatrici a livello del tratto d'efflusso del ventricolo destro, del 94% per la parete anterolaterale, del 100% per la regione inferobasale, dell'94% per il setto interventricolare e del 96% per l'apice del ventricolo destro; complessivamente la concordanza è stata dell'88 % ($\kappa=0.73$ $p<0.001$).

La tabella 6 illustra le caratteristiche anagrafiche principali (età, sesso), la durata del QRS e le caratteristiche morfofunzionali rilevate alla CMR con tecnica 3D SSFP dell'intera popolazione e secondo l'inducibilità di aritmie ventricolari sostenute e/o fibrillazione ventricolare allo studio elettrofisiologico.

Tabella 6 Caratteristiche anagrafiche, cliniche, del QRS e morfofunzionali rilevate alla risonanza magnetica cardiaca nella popolazione esaminata, sul totale dei pazienti e secondo l'inducibilità di aritmie ventricolari sostenute e/o fibrillazione ventricolare allo studio elettrofisiologico

Variabile	Intera popolazione (N=55)	TVS/FV inducibile (N=15)	TVS/FV non inducibile (N=40)	p
Età (anni)	38.3 (29.6-50.9)	55.6 (40.1-59)	36.4 (29-49.8)	0.022
Sesso maschile	35 (63.6%)	14 (93.3%)	21 (51.2%)	0.005
Storia di sincope	11 (20%)	2 (13.3%)	9 (22.5%)	0.449
Storia di scompenso cardiaco	4 (7.3%)	3 (7.5%)	1 (6.7%)	0.916
Durata del QRS (ms)	164 (150-175)	168 (155-183)	160 (140-175)	0.115
RVEDV (ml/m ²)	134 (103.5-163.6)	129.5 (114.7-147.3)	130.5 (100.8-173)	0.821
RVESV (ml/m ²)	74 (55.1-87.5)	74.5 (56-86)	70.5 (45-96.3)	0.843
RVSV (ml)	106.5 (83.3-134)			
RVEF (%)	46 (41-54)	44 (36.3-51)	46 (42.8-55)	0.526
Lunghezza porzione acinetica del tratto di efflusso ventricolare destro (mm)	35.5 (25-48.8)	37.5 (28.3-58.5)	34 (22.8-44.3)	0.381
Ipertrofia ventricolare destra				0.528
Minima	1 (1.8%)	0	1 (2.5%)	
Lieve	38 (69%)	9 (60%)	29 (72.5%)	
Moderata	15 (27.3%)	6 (40%)	9 (22.5%)	
Severa	1 (1.8%)	0	1 (2.5%)	
LVEDV (ml/m ²)	87.5 (70-95.8)	93.5 (78.3-109.3)	81.5 (67.5-96.3)	0.144
LVESV (ml/m ²)	36 (28-47)	40.5 (26-5-53.8)	36 (27.8-46-3)	0.580
LVEF (%)	60 (49,5-65,5)	56.5 (42-8-66)	59 (49-67)	0.813
Massa ventricolare sinistra (g/m ²)	62 (55,5-77)	79.5 (64-87.8)	59.5 (55-72)	0.002
Insufficienza valvolare polmonare				0.21
Assente/minima	14 (25.5%)	6 (40%)	8 (20%)	

Lieve	12 (21.8%)	3 (20%)	9 (22.5%)	
Moderata	15 (27.3%)	1 (6.7%)	14 (35%)	
Severa	14 (25.5%)	5 (33.3%)	9 (22.5%)	

TVS, tachicardia ventricolare sostenuta; FV, fibrillazione ventricolare; RVEDV, volume telediastolico ventricolare destro; RVESV, volume telesistolico ventricolare destro; RVEF, frazione di eiezione ventricolare destra; LVEDV, volume telediastolico ventricolare sinistro; LVESV, volume telesistolico ventricolare sinistro; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Le variabili continue sono espresse come mediana (primo quartile-terzo quartile). Le variabili categoriche sono espresse come numero assoluto di pazienti (percentuale).

Nella popolazione esaminata, il sesso maschile e l'ipertrofia ventricolare sinistra appaiono correlare significativamente con la positività dell'induzione di aritmie ventricolari maggiori. Tuttavia, nessun parametro morfo-funzionale del ventricolo destro è associato alla positività della stimolazione ventricolare programmata.

La tabella 7 illustra le caratteristiche di 3D LGE CMR dell'intera popolazione e secondo l'inducibilità di aritmie ventricolari sostenute e/o fibrillazione ventricolare allo studio elettrofisiologico.

Tabella 7 Caratteristiche di 3D LGE CMR della popolazione esaminata sul totale dei pazienti e secondo l'inducibilità di aritmie ventricolari sostenute e/o fibrillazione ventricolare allo studio elettrofisiologico

Variabile	Intera popolazione (N=55)	TV/FV inducibile (N=15)	TV/FV non inducibile (N=40)	p
Presenza di LGE al di fuori della sede di intervento correttivo	38 (69%)	13 (86.7%)	25 (62.5%)	0.167
Estensione del LGE ventricolare destro (cm ³)	23.8 (15-32.2)	33.2 (22-54)	20.9 (14.5-28.7)	0.005
Estensione del LGE VD				0.009
<15 cm ³	14 (25.4%)	3 (20%)	11 (27.5%)	
15-30 cm ³	24 (43.6%)	3 (20%)	21 (52.5%)	
30-45 cm ³	12 (22%)	5 (33.3%)	7 (17.5%)	
>45 cm ³	5 (9%)	4 (26.7%)	1 (2.5%)	
Localizzazione del LGE VD				
RVOT estensivo	18 (14.5%)	6 (40%)	12 (30%)	0.483
Parete anterolaterale	27 (49%)	10 (66.7%)	17 (42.5%)	0.113

Parete inferobasale	6 (10.9%)	3 (20.0%)	3 (7.5%)	0.329
Setto	15 (27.3%)	5 (33.3%)	10 (25.0%)	0.537
Apice	3 (5.5%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	1.0
Trabecole	29 (52.7%)	10 (66.7%)	19 (48.7%)	0.236
LGE nel ventricolo sinistro	16 (29%)	6 (40%)	10 (25%)	0.275

LGE, late gadolinium enhancement; VD, ventricolo destro

Le variabili continue sono espresse come mediana (primo quartile-terzo quartile). Le variabili categoriche sono espresse come numero assoluto di pazienti (percentuale sul totale dei pazienti).

L'estensione quantitativa del LGE ventricolare destro si associa significativamente all'inducibilità di aritmie ventricolari maggiori allo studio elettrofisiologico, come si evince dalla tabella f7. Non appaiono invece rilevanti la localizzazione a livello del ventricolo destro o la presenza di LGE nel ventricolo sinistro.

Eventi al follow up

Il follow up medio è stato di 5.8 ± 2.8 anni. La tabella 8 riassume gli eventi registrati. L'end-point composito primario dello studio è stato osservato in 13 (%) casi.

Tabella 8 Eventi al follow up

Variabile	Numero (percentuale)
Impianto ICD	19 (34.5%)
Complicanze post-impianto ICD	1/19 ¹ (5.2%) ¹
Sincope	2 (3.6%)
Aritmia sopraventricolare	24(43.6%)
Tachicardia ventricolare sostenuta/Fibrillazione ventricolare documentata*	11(20%)
Intervento appropriato ICD*	2/19 ¹ (10.5%) ¹
Intervento inappropriato ICD	1/19 ¹ (5.2%) ¹
Decesso	6 (10.9%)
Improvviso*	3 (5.45%)
Cardiovascolare non improvviso*	1 (1.8%)
Morte non cardiaca**	2 (3.6%)
End-point combinato*	11 (20%)

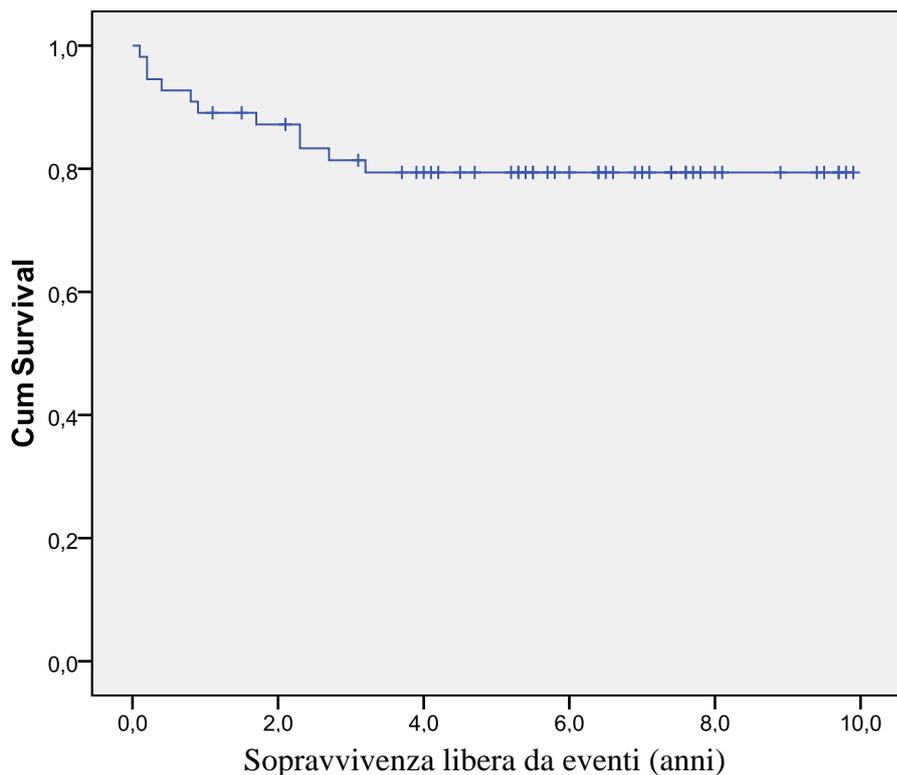
¹ numero eventi/totale pazienti con ICD

* eventi costituenti l'end-point combinato

** un paziente è deceduto per incidente stradale, una paziente per adenocarcinoma mammario avanzato

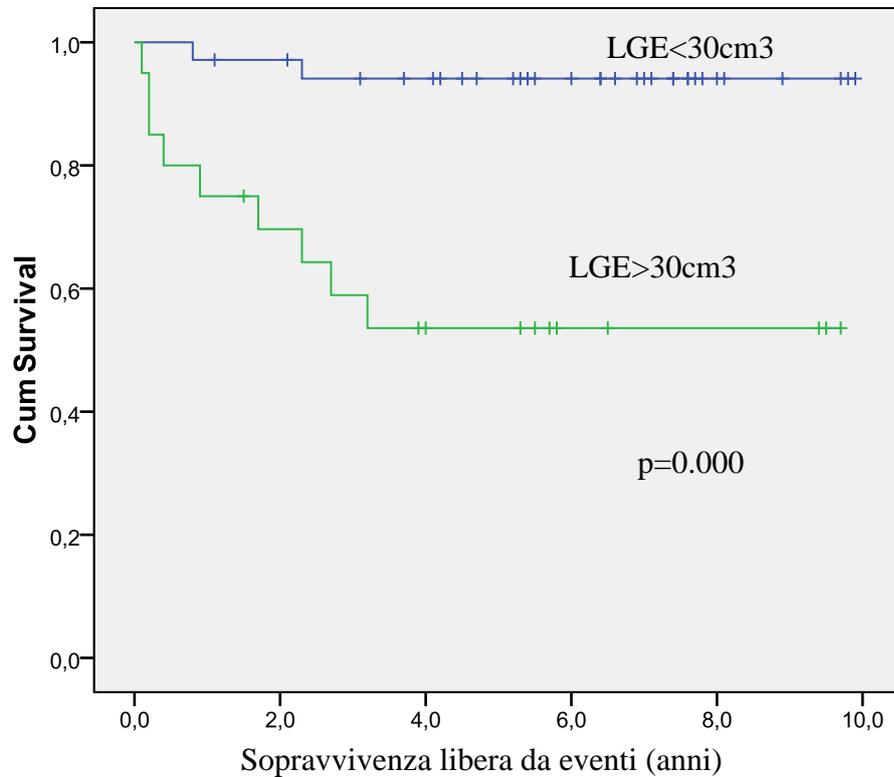
La figura 23 mostra la sopravvivenza libera da eventi della popolazione esaminata.

Figura 23 Sopravvivenza libera da eventi inclusi nell'endpoint combinato



La figura 24 mostra la curva di sopravvivenza dei pazienti libera da eventi inclusi nell'endpoint combinato in accordo con il volume di LGE misurato alla 3D LGE CMR; come illustrato nella curva (figura 24), pazienti con volume di late-enhancement moderato o severo (LGE superiore a 30 cm³) hanno riportato una sopravvivenza libera da eventi significativamente inferiore (p=0.000) rispetto ai pazienti con volumi di LGE minimi o lievi (LGE inferiore a 30 cm³- cut off determinato con curva ROC).

Figura 24 Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da eventi in accordo con il volume di LGE misurato alla 3D LGE CMR



La tabella 9 mostra l'associazione tra variabili cliniche, ECG, anamnestiche e di risonanza magnetica con l'end-point composito primario dello studio.

Tabella 9 Predittori di eventi aritmici maggiori durante il follow-up

Variabile	Eventi (N=11)	Non eventi (N=44)	P
Età (anni)	55.5 (41.9-59)	37.4 (29.6-50.7)	0.115
Sesso maschile	10 (90.9%)	25 (56.8%)	0.037
Età all'intervento correttivo (anni)	11.7 (5.3-13.7)	5.0 (1.4-9.5)	0.293
Storia di sincope	1 (9.1%)	10 (22.7%)	0.312
Storia di TV/FV	6 (54.5%)	11 (25%)	0.05
Storia di scompenso cardiaco	2 (18.2%)	2 (4.5%)	0.119
Pregressa sostituzione valvolare polmonare	4 (36.4%)	18 (41.9%)	0.741
Classe NYHA alla CMR			0.252
1	6 (54%)	26 (59.1%)	
2	3 (27.3%)		

3	1 (9.1%)	13 (29.5%)	
4	1 (9.1%)	5 (11.4%) 0	
Durata del QRS (ms)	180 (160-187)	164(148-172)	0.025
RVEDV (ml/m ²)	134(106-168.5)	128 (101.5-155)	0.474
RVESV (ml/m ²)	75(56-93)	70 (46-90.5)	0.474
RVEF (%)	44(39.5-48)	46(41.5-55)	0.461
Lunghezza porzione acinetica del tratto di efflusso ventricolare destro (mm)	42(28.5-50)	35 (22.5-44.5)	0.429
Ipertrofia ventricolare destra			0.026
Minima	0	1 (2.3%)	
Lieve	4 (36.4%)	34 (77.3%)	
Moderata	7 (63.6%)	8 (18.2%)	
Severa	0	1 (2.3%)	
LVEDV (ml/m ²)	92 (65.5-98)	86 (69.5-100)	0.691
LVESV (ml/m ²)	40 (27-47)	35 (27.7-58.5)	0.350
LVEF (%)	49 (40.5-67)	58 (50.5-65)	0.338
Massa ventricolare sinistra (g/ m ²)	74 (64.5-78.5)	60 (55.5-82)	0.031
Insufficienza valvolare polmonare			0.138
Assente/minima	4 (36.4%)	10 (22.7%)	
Lieve	1 (9.1%)	10 (22.7%)	
Moderata	1 (9.1%)	15 (34.1%)	
Severa	5 (20.5%)	9 (20.5%)	
Localizzazione del LGE VD			
RVOT estensivo	6 (54.5%)	31 (70.5%)	0.315
Parete anterolaterale	7 (63.6%)	20 (45.5%)	0.281
Parete inferobasale	2 (18.2%)	4 (9.1%)	0.387
Setto	4 (36.4%)	11 (25%)	0.449
Apice	1 (9.1%)	2 (4.5%)	0.553
Trabecole	6 (54.5%)	23 (53.5%)	0.553
Estensione del LGE ventricolare destro (cm ³)	33.2 (27.2-56.4)	23.8 (15.4-31.6)	0.003
LGE ventricolare sinistro	3 (27.3%)	13 (29.5%)	0.882
Inducibilità TV/FV	7 (63.6%)	8 (18.2%)	0.005

RVEDV, volume telediastolico ventricolare destro; RVESV, volume telesistolico ventricolare destro; RVEF, frazione di eiezione ventricolare destra; LVEDV, volume telediastolico ventricolare sinistro; LVESV, volume telesistolico ventricolare sinistro; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; LGE, late gadolinium enhancement; TV, tachicardia ventricolare; FV, fibrillazione ventricolare.

Le variabili continue sono espresse come mediana (primo quartile-terzo quartile). Le variabili categoriche sono espresse come numero assoluto di pazienti (percentuale).

In considerazione del numero limitato di eventi non è stata effettuata l'analisi multivariata.

I fattori emersi dallo studio come significativamente associati al raggiungimento dell'endpoint

combinato sono, riassumendo quanto in tabella f9:

- 1) il sesso maschile;
- 2) la storia di aritmie ventricolari maggiori;
- 3) la durata del QRS;
- 4) l'ipertrofia biventricolare
- 5) il volume del LGE ventricolare destro misurato alla CMR;
- 6) l'inducibilità di aritmie ventricolari maggiori allo studio elettrofisiologico.

Discussione

Sebbene il timing e l'approccio ottimale della correzione della Tetralogia di Fallot in età infantile rappresentino ancora oggetto di discussione scientifica, i riflettori della ricerca stanno ora puntando l'attenzione sull'evoluzione clinica in età adulta di questa particolare popolazione di pazienti.

Come già ampiamente discusso nell'introduzione di questo lavoro, nonostante l'ottimo outcome chirurgico, il rischio di morte improvvisa è una realtà non trascurabile nella Tetralogia di Fallot operata, e la stratificazione del rischio aritmico risulta difficoltosa a causa dell'eterogeneità dello spettro della patologia e della relativa bassa incidenza di eventi. I fattori di rischio per morte improvvisa identificati nei principali studi sinora condotti sono stati individuati mediante l'analisi, spesso retrospettiva, di soggetti figli di un'era chirurgica ancora in via di perfezionamento, e in cui anche molte tecniche diagnostiche soffrivano limiti ora ben noti al cardiologo clinico, e nella maggior parte dei casi superati dai brillanti progressi delle metodiche di imaging. Prendendo ad esempio il noto criterio di allungamento del QRS oltre i 180 ms come predittore del rischio aritmico, proposto da Gatzoulis *et al* (4) nel 2000, nelle coorti di pazienti della letteratura più recente, tale cut-off perde il suo valore predittivo negativo, probabilmente perchè il diverso andamento della storia post-chirurgica di questa popolazione rispetto alle precedenti si ripercuote su una diversa risposta di adattamento del ventricolo destro e, in ultima analisi, sulla durata della sua ripolarizzazione; il prolungamento del QRS è probabilmente l'esito del danno dell'atto chirurgico sul miocardio e sul sistema di conduzione ventricolare destro e della dilatazione ventricolare destra (101), tre fenomeni che i progressi clinico-chirurgici continuano a ridurre. Ciò però non è in apparenza sufficiente a evitare la morte improvvisa.

Sebbene tutti i meccanismi di genesi dell'aritmia possano essere riscontrati nella tetralogia di Fallot corretta, è verosimile che l'instabilità elettrica sia in primo luogo correlata al danno chirurgico sul miocardio e alla dilatazione delle fibre miocardiche conseguente allo stiramento indotto dal sovraccarico di pressione/volume (166); una considerevole componente dell'aumento della massa

ventricolare destra nel rTOF potrebbe quindi essere attribuibile ad un processo maladattativo in risposta al sovraccarico di volume e/o pressione, con conseguente aumento patologico del rapporto interstizio (prevalentemente costituito da collagene e/o fibroblasti)/volume miocitario; in particolare, la presenza di fibrosi è stata confermata sia a livello ventricolare destro che sinistro, e come ben dimostrato dalla correlazione con il mappaggio elettroanatomico invasivo (55, 167), essa rappresenta un substrato anatomico per l'insorgenza di aritmie da rientro.

Il mappaggio elettroanatomico invasivo e lo studio elettrofisiologico sono imprescindibili strumenti di conoscenza delle alterazioni elettrofisiologiche riscontrabili nella tetralogia di Fallot operata. Così come in letteratura (99), anche nei risultati del presente studio l'inducibilità di aritmie ventricolari maggiori si è dimostrata significativamente associata allo sviluppo di eventi aritmici/morte cardiovascolare al follow up. L'esecuzione di uno studio elettrofisiologico come metodica di stratificazione del rischio aritmico all'interno di tutti i pazienti con tetralogia di Fallot corretta presenta delle ovvie limitazioni di applicabilità, principalmente a causa della sua invasività; sarebbe pertanto auspicabile la validazione di un parametro non invasivo ma con elevata predittività da associare ai convenzionali parametri clinici, particolarmente nei soggetti privi di lesioni emodinamiche residue.

La risonanza magnetica cardiaca (CMR) rappresenta una metodica di imaging totalmente non invasiva, non utilizzante radiazioni ionizzanti, non soggetta a limitazioni di finestra acustica e praticamente sempre disponibile nei centri di terzo livello per la gestione del cardiopatico congenito adulto; i progressi in ambito radiologico permettono, in mani di operatori esperti, l'acquisizione di esami di ottima qualità e definizione diagnostica. Data la nota capacità della CMR di evidenziare regioni fibrotiche all'interno di miocardio con la tecnica di *late-gadolinium enhancement* (LGE), numerosi gruppi di ricerca hanno provato a utilizzare tale metodica nella stratificazione del rischio aritmico; in molte patologie a coinvolgimento ventricolare sinistro il *late enhancement* è ben visualizzabile, rappresenta un indicatore sensibile di fibrosi e correla con la prognosi, come nella cardiopatia ischemica (168) e nelle cardiomiopatie dilatative (169); nelle patologie del cuore destro

risulta invece talora difficile valutare la corretta estensione della fibrosi (170), rendendo quindi deboli gli studi con obiettivi di stratificazione prognostica. Un limite delle tecniche utilizzate nei suddetti studi è inoltre la bidimensionalità delle immagini acquisite; la visualizzazione di singole *slices* di miocardio richiede un processo di deduzione e approssimazione dell'entità totale del LGE sulla base di informazioni bidimensionali (peraltro con ridotta riproducibilità dei piani di acquisizione), mentre la misurazione diretta di volumi di hyperenhancement miocardico è un processo comprensibilmente meno soggetto ad errore.

La quantificazione dell'area di late-enhancement, più che la sua semplice presenza, si è dimostrata d'altronde uno strumento molto più sensibile ai fini della stratificazione prognostica anche in altre patologie cardiache (131).

Va da sé come l'approccio tridimensionale sia più accurato nella quantificazione delle aree di fibrosi rispetto alla CMR con LGE bidimensionale convenzionale. Secondo quanto prima descritto, inoltre, le tecniche di 3D CMR utilizzano metodiche sincronizzate con l'ECG ma a respiro libero, con aumentata tollerabilità da parte del paziente.

Il presente studio dimostra come l'accurata valutazione mediante LGE-3D CMR dell'estensione dell'area di fibrosi ventricolare destra nel soggetto rTOF si associ all'outcome del paziente, in quanto riflessione di un ventricolo maggiormente sovraccaricato e con risposta maladattativa, analogamente ad esempio a quanto già descritto in letteratura per i pazienti con cardiopatia dilatativa a carico del ventricolo sinistro. La correlazione dimostrata tra volume del LGE e inducibilità di aritmie ventricolari maggiori allo studio elettrofisiologico, e soprattutto tra volume del LGE e la presenza di eventi al follow up (aritmie ventricolari maggiori, intervento appropriato ICD, decesso cardiovascolare) ha riportato l'attesa significatività statistica, evidenziando in particolare un'ottima sensibilità della CMR. L'importanza del sovraccarico ventricolare si esprime anche nella significatività della correlazione tra ipertrofia biventricolare e outcome del paziente emersa dal presente studio.

Tali dati preliminari possono pertanto far auspicare, in attesa di conferma da parte di studi con numerosità maggiore, che la 3D-CMR con LGE possa entrare a far parte dei criteri di stratificazione del rischio aritmico dei pazienti con Tetralogia di Fallot, in un'ottica di valutazione non invasiva e caratterizzata da ottima aumentata specificità e sensibilità, che eviti da un lato le complicanze legate a procedure interventistiche non necessarie e dall'altro il tragico evento della morte improvvisa.

Limitazioni

La relativa breve durata del follow up e la numerosità limitata dei soggetti arruolati hanno inevitabilmente comportato una bassa incidenza di eventi nelle popolazioni esaminate, anche se sufficiente per dimostrare un'associazione statisticamente significativa tra estensione del LGE del ventricolo destro e eventi maggiori durante il follow-up. Per i motivi di cui sopra e per la quota fortunatamente limitata dei decessi osservati, la validazione istologica su cuore intero dei reperti di risonanza è stata possibile solo su un singolo paziente.

Un'altra limitazione deriva dal fatto che in questo studio sono stati selezionati pazienti con moderato-alto rischio di morte improvvisa per giustificare l'esecuzione dello studio elettrofisiologico, e quindi la capacità discriminativa della risonanza magnetica andrebbe testata anche in pazienti con Tetralogia di Fallot a rischio lieve- moderato.

Conclusioni

Il risultato del presente studio ha validato una nuova metodica di stratificazione del rischio aritmico nel paziente adulto con Tetralogia di Fallot operata, totalmente non invasiva e quindi più facilmente applicabile; ciò potrà contribuire alla formazione di studi prospettici su più ampie popolazioni, possibilmente multicentrici, che valutino più accuratamente il rischio aritmico grazie a nuovi *scores*, in cui possa emergere il ruolo dell'imaging non invasivo mediante CMR.

In secondo luogo, tali risultati invitano a considerare la valutazione quantitativa della fibrosi mediante 3D LGE CMR come fattore predittivo di outcome anche per pazienti affetti da altre cardiopatie congenite, nell'ottica di una più accurata stratificazione del rischio di morte improvvisa nella popolazione GUCH in generale.

Bibliografia

1. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA, Thilen U, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2325-33.
2. Gatzoulis MA WG. Adult with Congenital Heart Disease: A Growing Population. In: Gatzoulis W, Daubeney, editor. *Diagnosis and management of adult congenital heart disease*. Second ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. p. 2-4.
3. Basso C, Frescura C, Corrado D, Muriago M, Angelini A, Daliento L, et al. Congenital heart disease and sudden death in the young. *Hum Pathol*. 1995 Oct;26(10):1065-72.
4. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*. 2000 Sep 16;356(9234):975-81.
5. Walsh EP. Interventional electrophysiology in patients with congenital heart disease. *Circulation*. 2007 Jun 26;115(25):3224-34.
6. Triedman JK WE. Arrhythmias in Adults with Congenital Heart Disease. In: Gatzoulis W, editor. *Diagnosis and management of adult congenital heart disease*. Second ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 126-31.
7. Stensen N. Embrio monstro affinis parisiis dissectum. *Acta Med Philos Hafniensa*. 1671-72;1:202-03.
8. W. H. *Medical observation and inquiries*. Private publication 1784. p. 417-19.
9. Frescura C, Thiene G. Anatomy of Tetralogy of Fallot. In: Chessa M, Giamberti A, editors. *The Right Ventricle in Adults with Tetralogy of Fallot*. Milano: Springer; 2012.
10. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1462-71.

11. Babu-Narayan SG, MA. Tetralogy of Fallot. In: Gatzoulis W, Daubeney, editor. Diagnosis and management of congenital heart disease. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 316-27.
12. Shinebourne EA, Babu-Narayan SV, Carvalho JS. Tetralogy of Fallot: from fetus to adult. *Heart*. 2006 Sep;92(9):1353-9.
13. Villafane J, Feinstein JA, Jenkins KJ, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM, et al. Hot topics in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 10;62(23):2155-66.
14. Babu-Narayan SV GM. Tetralogy of Fallot. In: Gatzoulis W, Daubeney, editor. Diagnosis and management of congenital heart disease. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 316-27.
15. Webber SA, Hatchwell E, Barber JC, Daubeney PE, Crolla JA, Salmon AP, et al. Importance of microdeletions of chromosomal region 22q11 as a cause of selected malformations of the ventricular outflow tracts and aortic arch: a three-year prospective study. *J Pediatr*. 1996 Jul;129(1):26-32.
16. Glaeser C, Kotzot D, Caliebe A, Kottke R, Schulz S, Schweigmann U, et al. Gene symbol: JAG1. Disease: tetralogy of Fallot. *Hum Genet*. 2006 Jul;119(6):674.
17. Goldmuntz E, Geiger E, Benson DW. NKX2.5 mutations in patients with tetralogy of fallot. *Circulation*. 2001 Nov 20;104(21):2565-8.
18. De Luca A, Sarkozy A, Ferese R, Consoli F, Lepri F, Dentici ML, et al. New mutations in ZFPM2/FOG2 gene in tetralogy of Fallot and double outlet right ventricle. *Clin Genet*. 2011 Aug;80(2):184-90.
19. Karkera JD, Lee JS, Roessler E, Banerjee-Basu S, Ouspenskaia MV, Mez J, et al. Loss-of-function mutations in growth differentiation factor-1 (GDF1) are associated with congenital heart defects in humans. *Am J Hum Genet*. 2007 Nov;81(5):987-94.
20. Tomita-Mitchell A, Maslen CL, Morris CD, Garg V, Goldmuntz E. GATA4 sequence variants in patients with congenital heart disease. *J Med Genet*. 2007 Dec;44(12):779-83.

21. Roessler E, Ouspenskaia MV, Karkera JD, Velez JI, Kantipong A, Lacbawan F, et al. Reduced NODAL signaling strength via mutation of several pathway members including FOXH1 is linked to human heart defects and holoprosencephaly. *Am J Hum Genet.* 2008 Jul;83(1):18-29.
22. Lin X, Huo Z, Liu X, Zhang Y, Li L, Zhao H, et al. A novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Hum Genet.* 2010 Oct;55(10):662-7.
23. Roessler E, Pei W, Ouspenskaia MV, Karkera JD, Velez JI, Banerjee-Basu S, et al. Cumulative ligand activity of NODAL mutations and modifiers are linked to human heart defects and holoprosencephaly. *Mol Genet Metab.* 2009 Sep-Oct;98(1-2):225-34.
24. Arrington CB, Patel A, Bacino CA, Bowles NE. Haploinsufficiency of the LIM domain containing preferred translocation partner in lipoma (LPP) gene in patients with tetralogy of Fallot and VACTERL association. *Am J Med Genet A.* 2010 Nov;152A(11):2919-23.
25. Greenway SC, Pereira AC, Lin JC, DePalma SR, Israel SJ, Mesquita SM, et al. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet.* 2009 Aug;41(8):931-5.
26. Webb GS, JF; Therrien, J; Redington, AN. Cardiopatie congenite. In: Zipes D.P. LP, Bonow R.O., Braunwald E., editor. *Malattie del cuore di Braunwald - Trattato di medicina Cardiovascolare.* VII ed. Milano: Elsevier Masson; 2005. p. 1489-552.
27. Faggian G, Frescura C, Thiene G, Bortolotti U, Mazzucco A, Anderson RH. Accessory tricuspid valve tissue causing obstruction of the ventricular septal defect in tetralogy of Fallot. *Br Heart J.* 1983 Apr;49(4):324-7.
28. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: Complex congenital heart disease. *Circulation.* 2008 Mar 11;117(10):1340-50.
29. Daliento LDV, S. Cardiopatie congenite. In: Dalla Volta SD, L; Razzolini, R, editor. *Malattie del Cuore e dei Vasi.* 3 ed. Milano: McGraw-Hill; 2005. p. 494-534.

30. Babu-Narayan. The role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the assessment of congenital and acquired heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2010;28(1-2):11-9.
31. Daliento L, Grisolia EF, Frescura C, Thiene G. Anomalous muscle bundle of the sub-pulmonary outflow in tetralogy of Fallot. *International journal of cardiology*. 1984 Oct;6(4):547-50.
32. Sanchez-Quintana D, Anderson RH, Ho SY. Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart*. 1996 Sep;76(3):280-6.
33. Kitahori K, He H, Kawata M, Cowan DB, Friehs I, Del Nido PJ, et al. Development of left ventricular diastolic dysfunction with preservation of ejection fraction during progression of infant right ventricular hypertrophy. *Circ Heart Fail*. 2009 Nov;2(6):599-607.
34. Ghonim S, Voges I, Gatehouse PD, Keegan J, Gatzoulis MA, Kilner PJ, et al. Myocardial Architecture, Mechanics, and Fibrosis in Congenital Heart Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:30.
35. Dadlani GH, John JB, Cohen MS. Echocardiography in tetralogy of Fallot. *Cardiology in the young*. 2008 Dec;18 Suppl 3:22-8.
36. Oram S. *Cardiologia Clinica*: Piccin; 1976.
37. Menting ME, van den Bosch AE, McGhie JS, Eindhoven JA, Cuypers JA, Witsenburg M, et al. Assessment of ventricular function in adults with repaired Tetralogy of Fallot using myocardial deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;16(12):1347-57.
38. Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, Turner ME, Kirklin JW. Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *The American journal of cardiology*. 1978 Sep;42(3):458-66.
39. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med*. 1993 Aug 26;329(9):593-9.
40. Padalino M, Vida V, Stellin G. [The adult patient after surgical repair of tetralogy of Fallot: the never-ending story]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014 Oct;15(10):535-45.

41. Bashore TM. Adult congenital heart disease: right ventricular outflow tract lesions. *Circulation*. 2007 Apr 10;115(14):1933-47.
42. Laudito A, Bandisode VM, Lucas JF, Radtke WA, Adamson WT, Bradley SM. Right ventricular outflow tract stent as a bridge to surgery in a premature infant with tetralogy of Fallot. *The Annals of thoracic surgery*. 2006 Feb;81(2):744-6.
43. Dohlen G, Chaturvedi RR, Benson LN, Ozawa A, Van Arsdell GS, Fruitman DS, et al. Stenting of the right ventricular outflow tract in the symptomatic infant with tetralogy of Fallot. *Heart*. 2009 Feb;95(2):142-7.
44. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust JB, Dewall RA, et al. Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases. *Ann Surg*. 1955 Sep;142(3):418-42.
45. Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, Rao VK, Coles JG, Freedom RM, et al. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot? *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III123-9.
46. Chowdhury UK, Sathia S, Ray R, Singh R, Pradeep KK, Venugopal P. Histopathology of the right ventricular outflow tract and its relationship to clinical outcomes and arrhythmias in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Aug;132(2):270-7.
47. Sfyridis PG, Kirvassilis GV, Papagiannis JK, Avramidis DP, Ieromonachos CG, Zavaropoulos PN, et al. Preservation of right ventricular structure and function following transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013 Feb;43(2):336-42.
48. Stewart RD, Backer CL, Young L, Mavroudis C. Tetralogy of Fallot: results of a pulmonary valve-sparing strategy. *The Annals of thoracic surgery*. 2005 Oct;80(4):1431-8; discussion 8-9.
49. Vida VL, Zucchetta F, Padalino MA, Milanesi O, Stellin G. Pulmonary valve-sparing technique in patient with tetralogy of Fallot and anomalous coronary artery crossing the infundibulum. *J Heart Valve Dis*. 2013 May;22(3):425-7.

50. Vida VL, Guariento A, Castaldi B, Sambugaro M, Padalino MA, Milanese O, et al. Evolving strategies for preserving the pulmonary valve during early repair of tetralogy of Fallot: mid-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Feb;147(2):687-94; discussion 94-6.
51. Vida VL, Angelini A, Guariento A, Frescura C, Fedrigo M, Padalino M, et al. Preserving the pulmonary valve during early repair of tetralogy of Fallot: Anatomic substrates and surgical strategies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 May;149(5):1358-63 e1.
52. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Bohmer C, Dewald O, Kreuzer E, et al. Long-term results of total repair of tetralogy of Fallot in adulthood: 35 years follow-up in 104 patients corrected at the age of 18 or older. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Aug;45(4):178-81.
53. 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 Apr 15;91(8):2214-9.
54. Cullen S, Celermajer DS, Franklin RC, Hallidie-Smith KA, Deanfield JE. Prognostic significance of ventricular arrhythmia after repair of tetralogy of Fallot: a 12-year prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Apr;23(5):1151-5.
55. Downar E, Harris L, Kimber S, Mickleborough L, Williams W, Sevaptsidis E, et al. Ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot: results of intraoperative mapping studies. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Sep;20(3):648-55.
56. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, Tedrow UB, Koplan BA, Soejima K, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation.* 2007 Nov 13;116(20):2241-52.
57. Oechslin EN, Harrison DA, Harris L, Downar E, Webb GD, Siu SS, et al. Reoperation in adults with repair of tetralogy of fallot: indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Aug;118(2):245-51.
58. Mavroudis C, Deal BJ, Backer CL, Tsao S. Arrhythmia surgery in patients with and without congenital heart disease. *The Annals of thoracic surgery.* 2008 Sep;86(3):857-68; discussion -68.

59. Uebing A, Arvanitis P, Li W, Diller GP, Babu-Narayan SV, Okonko D, et al. Effect of pregnancy on clinical status and ventricular function in women with heart disease. *International journal of cardiology*. 2010 Feb 18;139(1):50-9.
60. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(23):2915-57.
61. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(19):2369-413.
62. Budts W, Borjesson M, Chessa M, van Buuren F, Trigo Trindade P, Corrado D, et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(47):3669-74.
63. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 2;52(23):e143-263.
64. Vliegen HW, van Straten A, de Roos A, Roest AA, Schoof PH, Zwinderman AH, et al. Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot. *Circulation*. 2002 Sep 24;106(13):1703-7.

65. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. *Eur Heart J*. 2005 Mar;26(5):433-9.
66. Geva T, Mulder B, Gauvreau K, Babu-Narayan SV, Wald R, Hickey K, et al. Preoperative Predictors of Death and Sustained Ventricular Tachycardia After Pulmonary Valve Replacement in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot Enrolled in the INDICATOR Cohort. *Circulation*. 2018 Jul 20.
67. Bokma JP, Winter MM, Oosterhof T, Vliegen HW, van Dijk AP, Hazekamp MG, et al. Preoperative thresholds for mid-to-late haemodynamic and clinical outcomes after pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot. *Eur Heart J*. 2016 Mar 7;37(10):829-35.
68. Ferraz Cavalcanti PE, Sa MP, Santos CA, Esmeraldo IM, de Escobar RR, de Menezes AM, et al. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 10;62(23):2227-43.
69. Lee C, Kim YM, Lee CH, Kwak JG, Park CS, Song JY, et al. Outcomes of pulmonary valve replacement in 170 patients with chronic pulmonary regurgitation after relief of right ventricular outflow tract obstruction: implications for optimal timing of pulmonary valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 11;60(11):1005-14.
70. Heng EL, Gatzoulis MA, Uebing A, Sethia B, Uemura H, Smith GC, et al. Immediate and Midterm Cardiac Remodeling After Surgical Pulmonary Valve Replacement in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot: A Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance and Clinical Study. *Circulation*. 2017 Oct 31;136(18):1703-13.
71. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:9.
72. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation*. 2008 Dec 2;118(23):e714-833.

73. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, Geva T, Gauvreau K, Pigula F, et al. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009 Jan 27;119(3):445-51.

74. Fiore AC, Rodefeld M, Turrentine M, Vijay P, Reynolds T, Standeven J, et al. Pulmonary valve replacement: a comparison of three biological valves. *The Annals of thoracic surgery*. 2008 May;85(5):1712-8; discussion 8.

75. Warner KG, O'Brien PK, Rhodes J, Kaur A, Robinson DA, Payne DD. Expanding the indications for pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of fallot. *The Annals of thoracic surgery*. 2003 Oct;76(4):1066-71; discussion 71-2.

76. Quintessenza JA, Jacobs JP, Morell VO, Giroud JM, Boucek RJ. Initial experience with a bicuspid polytetrafluoroethylene pulmonary valve in 41 children and adults: a new option for right ventricular outflow tract reconstruction. *The Annals of thoracic surgery*. 2005 Mar;79(3):924-31.

77. Bando K, Danielson GK, Schaff HV, Mair DD, Julsrud PR, Puga FJ. Outcome of pulmonary and aortic homografts for right ventricular outflow tract reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Mar;109(3):509-17; discussion 17-8.

78. Bermudez CA, Dearani JA, Puga FJ, Schaff HV, Warnes CA, O'Leary PW, et al. Late results of the peel operation for replacement of failing extracardiac conduits. *The Annals of thoracic surgery*. 2004 Mar;77(3):881-7; discussion 8.

79. Karamlou T, Blackstone EH, Hawkins JA, Jacobs ML, Kanter KR, Brown JW, et al. Can pulmonary conduit dysfunction and failure be reduced in infants and children less than age 2 years at initial implantation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Oct;132(4):829-38.

80. Stulak JM, Dearani JA, Burkhart HM, Connolly HM, Warnes CA, Suri RM, et al. The increasing use of mechanical pulmonary valve replacement over a 40-year period. *The Annals of thoracic surgery*. 2010 Dec;90(6):2009-14; discussion 14-5.

81. Zahn EM, Hellenbrand WE, Lock JE, McElhinney DB. Implantation of the melody transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular outflow tract conduit early results from the u.s. Clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 27;54(18):1722-9.
82. Khambadkone S. Percutaneous pulmonary valve implantation. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012 Jan;5(1):53-60.
83. Cools B, Budts W, Heying R, Boshoff D, Eyskens B, Frerich S, et al. Medium term follow-up after percutaneous pulmonary valve replacement with the Melody(R) valve. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2015 Jun 1;7:92-7.
84. Holst KA, Dearani JA, Burkhart HM, Connolly HM, Warnes CA, Li Z, et al. Risk factors and early outcomes of multiple reoperations in adults with congenital heart disease. *The Annals of thoracic surgery*. 2011 Jul;92(1):122-8; discussion 9-30.
85. Chiu SN, Wang JK, Chen HC, Lin MT, Wu ET, Chen CA, et al. Long-term survival and unnatural deaths of patients with repaired tetralogy of Fallot in an Asian cohort. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jan;5(1):120-5.
86. Hickey EJ, Veldtman G, Bradley TJ, Gengsakul A, Manlhiot C, Williams WG, et al. Late risk of outcomes for adults with repaired tetralogy of Fallot from an inception cohort spanning four decades. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2009 Jan;35(1):156-64; discussion 64.
87. Corrado D, Nava A, Rodriguez D, Thiene G. [Sudden death in surgically treated tetralogy of Fallot]. *G Ital Cardiol*. 1985 Sep;15(9):897-902.
88. Bricker JT. Sudden death and tetralogy of Fallot. Risks, markers, and causes. *Circulation*. 1995 Jul 15;92(2):158-9.
89. Harrison DA, Harris L, Siu SC, MacLoughlin CJ, Connelly MS, Webb GD, et al. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 1;30(5):1368-73.

90. Norgaard MA, Lauridsen P, Helvind M, Pettersson G. Twenty-to-thirty-seven-year follow-up after repair for Tetralogy of Fallot. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999 Aug;16(2):125-30.
91. Rhodes LA, Walsh EP, Gamble WJ, Triedman JK, Saul JP. Benefits and potential risks of atrial antitachycardia pacing after repair of congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995 May;18(5 Pt 1):1005-16.
92. Thiene G, Mazzucco A, Anderson RH, Faggian G, Frescura C, Bortolotti U, et al. Tetralogy of Fallot after surgery: autopsy review of 14 cases. *Hum Pathol*. 1984 Nov;15(11):1018-24.
93. Daliento L, Caneve F, Turrini P, Buja G, Nava A, Milanese O, et al. Clinical significance of high-frequency, low-amplitude electrocardiographic signals and QT dispersion in patients operated on for tetralogy of Fallot. *The American journal of cardiology*. 1995 Aug 15;76(5):408-11.
94. Daliento L, Rizzoli G, Menti L, Baratella MC, Turrini P, Nava A, et al. Accuracy of electrocardiographic and echocardiographic indices in predicting life threatening ventricular arrhythmias in patients operated for tetralogy of Fallot. *Heart*. 1999 Jun;81(6):650-5.
95. Russo G, Folino AF, Mazzotti E, Rebellato L, Daliento L. Comparison between QRS duration at standard ECG and signal-averaging ECG for arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of fallot. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Mar;16(3):288-92.
96. Khairy P, Dore A, Poirier N, Marcotte F, Ibrahim R, Mongeon FP, et al. Risk stratification in surgically repaired tetralogy of Fallot. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Jul;7(7):755-62.
97. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 6;40(9):1675-80.
98. Orwat S, Diller GP. Risk stratification in adults with repaired tetralogy of fallot: the long journey from clinical parameters and surface ecg to in-depth assessment of myocardial mechanics, volume and pressure loading. *Heart*. 2014 Feb;100(3):185-7.

99. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marcon F, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation*. 2004 Apr 27;109(16):1994-2000.
100. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation*. 1995 Jul 15;92(2):231-7.
101. Folino AF, Daliento L. Arrhythmias after tetralogy of fallot repair. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2005;5(4):312-24.
102. Daliento L, Folino AF, Menti L, Zanco P, Baratella MC, Dalla Volta S. Adrenergic nervous activity in patients after surgical correction of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):2043-7.
103. Davos CH, Davlouros PA, Wensel R, Francis D, Davies LC, Kilner PJ, et al. Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2002 Sep 24;106(12 Suppl 1):I69-75.
104. Folino AF, Russo G, Bauce B, Mazzotti E, Daliento L. Autonomic profile and arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of Fallot. *American heart journal*. 2004 Dec;148(6):985-9.
105. Lucron H, Marcon F, Bosser G, Lethor JP, Marie PY, Brembilla-Perrot B. Induction of sustained ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. *The American journal of cardiology*. 1999 May 1;83(9):1369-73.
106. Alexander ME, Walsh EP, Saul JP, Epstein MR, Triedman JK. Value of programmed ventricular stimulation in patients with congenital heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999 Aug;10(8):1033-44.
107. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 17;43(6):1068-74.

108. Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, Landzberg MJ, Walsh EP, Lock JE, et al. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart*. 2008 Feb;94(2):211-6.
109. Therrien J, Siu SC, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J, et al. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2001 May 22;103(20):2489-94.
110. Karamlou T, Silber I, Lao R, McCrindle BW, Harris L, Downar E, et al. Outcomes after late reoperation in patients with repaired tetralogy of Fallot: the impact of arrhythmia and arrhythmia surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2006 May;81(5):1786-93; discussion 93.
111. Josephson ME, Harken AH, Horowitz LN. Endocardial excision: a new surgical technique for the treatment of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation*. 1979 Dec;60(7):1430-9.
112. Hausdorf G, Hinrichs C, Nienaber CA, Schark C, Keck EW. Left ventricular contractile state after surgical correction of tetralogy of Fallot: risk factors for late left ventricular dysfunction. *Pediatric cardiology*. 1990 Apr;11(2):61-8.
113. Tzemos N, Harris L, Carasso S, Subira LD, Greutmann M, Provost Y, et al. Adverse left ventricular mechanics in adults with repaired tetralogy of Fallot. *The American journal of cardiology*. 2009 Feb 1;103(3):420-5.
114. Fernandes FP, Manlhiot C, Roche SL, Grosse-Wortmann L, Slorach C, McCrindle BW, et al. Impaired left ventricular myocardial mechanics and their relation to pulmonary regurgitation, right ventricular enlargement and exercise capacity in asymptomatic children after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 May;25(5):494-503.
115. Diller GP, Kempny A, Liodakis E, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Uebing A, et al. Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of fallot. *Circulation*. 2012 May 22;125(20):2440-6.

116. Morwood JG, Triedman JK, Berul CI, Khairy P, Alexander ME, Cecchin F, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in children and young adults with congenital heart disease. *Heart Rhythm*. 2004 Sep;1(3):301-8.
117. Kriebel T, Saul JP, Schneider H, Sigler M, Paul T. Noncontact mapping and radiofrequency catheter ablation of fast and hemodynamically unstable ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 27;50(22):2162-8.
118. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Viswanathan S, Barlow A, Gatzoulis MA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2008 Jan 22;117(3):363-70.
119. Yap SC, Roos-Hesselink JW, Hoendermis ES, Budts W, Vliegen HW, Mulder BJ, et al. Outcome of implantable cardioverter defibrillators in adults with congenital heart disease: a multi-centre study. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(15):1854-61.
120. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, Babu-Narayan SV, Schreier J, Gatzoulis MA, et al. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Heart*. 2014 Feb;100(3):247-53.
121. Kilner P. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. In: Gatzoulis W, Daubeney, editor. *Diagnosis and management of adult congenital heart disease*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. p. 52-8.
122. The list. Available from: www.mrisafety.com.
123. Shellock FG, Spinazzi A. MRI safety update 2008: part 1, MRI contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Oct;191(4):1129-39.
124. Firmin DN, Nayler GL, Kilner PJ, Longmore DB. The application of phase shifts in NMR for flow measurement. *Magn Reson Med*. 1990 May;14(2):230-41.
125. Kilner PJ, Gatehouse PD, Firmin DN. Flow measurement by magnetic resonance: a unique asset worth optimising. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(4):723-8.

126. Weber OM, Martin AJ, Higgins CB. Whole-heart steady-state free precession coronary artery magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med*. 2003 Dec;50(6):1223-8.
127. Geva T, Marshall AC. Magnetic resonance imaging-guided catheter interventions in congenital heart disease. *Circulation*. 2006 Feb 28;113(8):1051-2.
128. Wu HD, Kwong RY. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with coronary disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2008 Feb;10(1):83-92.
129. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1445-53.
130. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 21;48(10):1977-85.
131. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 7;56(11):867-74.
132. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):794-805.
133. Mooij CF, de Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T. Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Jul;28(1):67-73.
134. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *American heart journal*. 2004 Feb;147(2):218-23.

135. Wald RM, Haber I, Wald R, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2009 Mar 17;119(10):1370-7.
136. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA, et al. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation*. 2006 Jan 24;113(3):405-13.
137. Orwat S, Diller GP, Baumgartner H. Imaging of congenital heart disease in adults: choice of modalities. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan;15(1):6-17.
138. Orwat S, Diller GP, Kempny A, Radke R, Peters B, Kuhne T, et al. Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart*. 2016 Feb;102(3):209-15.
139. Jing L, Wehner GJ, Suever JD, Charnigo RJ, Alhadad S, Stearns E, et al. Left and right ventricular dyssynchrony and strains from cardiovascular magnetic resonance feature tracking do not predict deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Aug 22;18(1):49.
140. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1574-80.
141. Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jerosch-Herold M. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Nov;3(6):727-34.
142. Miller CA, Naish JH, Bishop P, Coutts G, Clark D, Zhao S, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 May 1;6(3):373-83.
143. Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA. Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics*. 2014 Mar-Apr;34(2):377-95.

144. Broberg CS, Huang J, Hogberg I, McLarry J, Woods P, Burchill LJ, et al. Diffuse LV Myocardial Fibrosis and its Clinical Associations in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan;9(1):86-7.
145. Chen CA, Dusenbery SM, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Myocardial ECV Fraction Assessed by CMR Is Associated With Type of Hemodynamic Load and Arrhythmia in Repaired Tetralogy of Fallot. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan;9(1):1-10.
146. Tsai SF, Chan DP, Ro PS, Boettner B, Daniels CJ. Rate of inducible ventricular arrhythmia in adults with congenital heart disease. *The American journal of cardiology*. 2010 Sep 1;106(5):730-6.
147. Khairy P, Mansour F. Implantable cardioverter-defibrillators in congenital heart disease: 10 programming tips. *Heart Rhythm*. 2011 Mar;8(3):480-3.
148. Witte KK, Pepper CB, Cowan JC, Thomson JD, English KM, Blackburn ME. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in adult patients with tetralogy of Fallot. *Europace*. 2008 Aug;10(8):926-30.
149. Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, Dubin AM, Cecchin F, Collins KK, et al. Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 29;51(17):1685-91.
150. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009 May;95(9):709-14.
151. Stirrat J, Rajchl M, Bergin L, Patton DJ, Peters T, White JA. High-resolution 3-dimensional late gadolinium enhancement scar imaging in surgically corrected Tetralogy of Fallot: clinical feasibility of volumetric quantification and visualization. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Oct 1;16(1):76.

152. Dickfeld T, Tian J, Ahmad G, Jimenez A, Turgeman A, Kuk R, et al. MRI-Guided ventricular tachycardia ablation: integration of late gadolinium-enhanced 3D scar in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Apr;4(2):172-84.
153. Jhooti P, Keegan J, Firmin DN. A fully automatic and highly efficient navigator gating technique for high-resolution free-breathing acquisitions: Continuously adaptive windowing strategy. *Magn Reson Med*. 2010 Oct;64(4):1015-26.
154. Plein S, Bulugahapitiya S, Jones TR, Bainbridge GJ, Ridgway JP, Sivananthan MU. Cardiac MR imaging with external respirator: synchronizing cardiac and respiratory motion--feasibility study. *Radiology*. 2003 Jun;227(3):877-82.
155. Keegan J, Jhooti P, Babu-Narayan SV, Drivas P, Ernst S, Firmin DN. Improved respiratory efficiency of 3D late gadolinium enhancement imaging using the continuously adaptive windowing strategy (CLAWS). *Magn Reson Med*. 2014 Mar;71(3):1064-74.
156. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009 Apr 7;119(13):1758-67.
157. Clarke LP, Velthuisen RP, Camacho MA, Heine JJ, Vaidyanathan M, Hall LO, et al. MRI segmentation: methods and applications. *Magn Reson Imaging*. 1995;13(3):343-68.
158. Earls JP, Ho VB, Foo TK, Castillo E, Flamm SD. Cardiac MRI: recent progress and continued challenges. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Aug;16(2):111-27.
159. Ben-Haim SA, Osadchy D, Schuster I, Gepstein L, Hayam G, Josephson ME. Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. *Nat Med*. 1996 Dec;2(12):1393-5.
160. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1611-22.

161. Ernst S, Ouyang F, Linder C, Hertting K, Stahl F, Chun J, et al. Initial experience with remote catheter ablation using a novel magnetic navigation system: magnetic remote catheter ablation. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1472-5.
162. Faddis MN, Blume W, Finney J, Hall A, Rauch J, Sell J, et al. Novel, magnetically guided catheter for endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2980-5.
163. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Turrini P, Bauce B, et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 19;51(7):731-9.
164. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3042-50.
165. Kapoutsis CA, Vavoulidis CP, Pitas I. Morphological iterative closest point algorithm. *IEEE Trans Image Process*. 1999;8(11):1644-6.
166. Hansen DE, Craig CS, Hondeghem LM. Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback. *Circulation*. 1990 Mar;81(3):1094-105.
167. Misaki T, Tsubota M, Watanabe G, Watanabe Y, Matumoto Y, Ishida K, et al. Surgical treatment of ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. Relation between intraoperative mapping and histological findings. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):264-71.
168. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, Westenberg JJ, Marsan NA, Kaandorp TA, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 May;2(3):183-90.

169. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 24;51(25):2414-21.
170. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Corbetti F, Zorzi A, Migliore F, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Feb;5(1):91-100.