

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità

Pubblica

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O.C. Cardiocirurgia Pediatrica e Cardiopatie Congenite

Direttore: Prof. Vladimiro Vida

TESI DI LAUREA

Impatto della ricostruzione 3D sul planning
preoperatorio di pazienti in età pediatrica
sottoposti a reintervento cardiocirurgico

Relatore: Prof. Vladimiro Vida

Laureanda: Gaia Fiorin

Matricola: 1199904

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

Indice

I INTRODUZIONE	1
1. Cardiopatie congenite.....	1
1.1 Premesse	1
1.2 Embriologia cardiovascolare	2
1.3 Epidemiologia.....	9
1.4 Eziologia	11
1.5 Classificazione	15
1.6 Presentazione clinica.....	26
1.7 Tecniche diagnostiche.....	29
2. Trattamento e gestione delle cardiopatie congenite	34
2.1 Procedure perioperatorie.....	34
2.2 Interventi chirurgici	41
2.3 Reinterventi cardiocirurgici	53
2.4 Complicanze postoperatorie	55
3. Tecnica di stampa tridimensionale e applicazioni	56
3.1 Applicazioni biomediche e mediche della stampa 3D.....	56
3.2 Applicazioni specifiche in ambito cardiovascolare	58
II OBIETTIVO DELLA TESI	62
III MATERIALI E METODI.....	63
4. Disegno dello studio.....	63
4.1 Criteri di inclusione ed esclusione.....	63
4.2 Costruzione del database	65
4.3 Costruzione dello score.....	67
IV RISULTATI.....	70
V DISCUSSIONE.....	82
Bibliografia	89

Riassunto

Presupposti dello studio: Grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche e chirurgiche, la sopravvivenza dei pazienti affetti da cardiopatie congenite (CHD) è aumentata notevolmente. Di conseguenza, cresce anche il numero di pazienti che necessita di subire plurime operazioni nel corso della vita.

Scopo dello studio: Lo studio si pone un duplice obiettivo. Il primo è descrivere e analizzare le caratteristiche della popolazione pediatrica affetta da CHD che necessita di reintervento cardiocirurgico. Il secondo è valutare l'impatto che indagini diagnostiche di ricostruzione tridimensionale hanno sulla qualità dei reinterventi.

Materiali e metodi: Si è condotto uno studio osservazionale longitudinale retrospettivo su pazienti pediatriche che hanno subito reinterventi cardiocirurgici in AOPD, tra il 2013 e il 2022. Tramite score qualitativo, si è confrontata la capacità delle tecniche di imaging 2D e di stampa 3D di ricostruire il quadro anatomico reale dei pazienti.

Risultati: I reinterventi inclusi nello studio sono 296; nel 59.12% dei casi si tratta della seconda sternotomia. Le principali procedure svolte sono Fontan 15.54% (46), sostituzione della valvola polmonare 7.09% (21), correzione VSD 6.76% (20), posizionamento di condotto 6.76% (20), riparazione della valvola atrioventricolare 6.76% (20).

Il rischio di complicanze intraoperatorie è del 22.97%. Il tasso di mortalità postoperatoria raggiunge il 8.78%.

L'imaging 3D, nella sua forma digitale e nella forma fisica stampata, determina un vantaggio (p-value < 0.05) rispetto all'imaging 2D nel definire la posizione rispetto allo sterno di atrio destro, ventricolo destro, RVOT e asimmetrie sternali.

Conclusioni: La popolazione pediatrica che si sottopone a multipli interventi cardiocirurgici ha un importante rischio intraoperatorio e postoperatorio, con morbilità e mortalità rilevanti. L'imaging 3D rappresenta uno strumento valido nella pianificazione preoperatoria, utile per aumentare la consapevolezza del chirurgo riguardo i rapporti tra le strutture anatomiche del singolo paziente; questo potrebbe risultare in una riduzione dei rischi intraoperatori.

Abstract

Background: Thanks to the improvement in diagnostic and surgical techniques, the survival rate of patients with congenital heart disease (CHD) has significantly increased. Consequently, the number of patients requiring multiple surgeries over their lifetime is also growing.

Aim of the study: The study has a dual objective. The first is to describe and analyse the characteristics of the paediatric population with CHD, requiring cardiac reoperation. The second one is to evaluate the impact of three-dimensional reconstruction diagnostic investigations on the quality of reoperations.

Materials and Methods: A retrospective longitudinal observational study has been conducted on paediatric patients who have undergone cardiac reinterventions at AOPD, between 2013 and 2022. The ability of 2D imaging and 3D printing to reconstruct patients' actual anatomy have been compared through qualitative score.

Results: The study includes 296 reoperations; in 59.12% of the cases, it was the second sternotomy of patients' life. The main procedures performed are Fontan 15.54% (46), pulmonary valve replacement 7.09% (21), VSD repair 6.76% (20), conduit placement 6.76% (20), and atrioventricular valve repair 6.76% (20). The risk of intraoperative complications reaches 22.97%. The postoperative mortality rate is 8.78%.

3D imaging, both in its digital form and as printed physical models, provides an advantage (p -value < 0.05) over 2D imaging in defining the position in relation to the sternum of the right atrium, right ventricle, RVOT, and sternal asymmetries.

Conclusions: The paediatric population undergoing multiple cardiac surgeries faces significant intraoperative and postoperative risks, with high morbidity and mortality rate. 3D imaging could be a successful tool, useful for the growth of awareness of surgeon towards the anatomy of their patients. This can lead to a reduction of intraoperative risks.

I INTRODUZIONE

1. Cardiopatie congenite

1.1 Premesse

Le cardiopatie congenite (Congenital Heart Disease, CHD) sono definite come anomalie strutturali del cuore e/o dei grandi vasi, già presenti alla nascita.

Rappresentano la principale tipologia di anomalie congenite maggiori, con una prevalenza che si assesta a circa 1% dei nati vivi (1); se si considerano anche le anomalie cardiache minori, ad esempio la valvola aortica bicuspidale, la prevalenza raggiunge il 2-3% (2).

Tali anomalie sono l'esito di un alterato sviluppo del cuore durante la vita embrionale e fetale, tra la 2^a e la 9^a settimana di gestazione.

Nella genesi delle CHD la causa principale si attribuisce a mutazioni a carico di regioni regolatrici dello sviluppo cardiaco, tuttavia, sono riconosciuti anche diversi fattori di rischio ambientali.

Gli 8 principali sottotipi di CHD sono: difetti del setto interventricolare (VSD), difetti del setto interatriale (ASD), stenosi polmonare, dotto arterioso pervio (PDA), tetralogia di Fallot (TOF), coartazione aortica, trasposizione delle grandi arterie (TGA) e stenosi aortica.

Fino ad alcuni decenni fa, metà delle morti dovute a cardiopatie congenite avvenivano durante l'infanzia. Tuttavia, grazie agli avanzamenti degli ultimi anni nella diagnosi prenatale, nelle strategie di correzione e nel follow-up di tali pazienti nel tempo, la mortalità è diminuita in modo sostanziale.

1.2 Embriologia cardiovascolare

La differenziazione cardiaca comincia tra il 17° e il 19° giorno di sviluppo embrionale, a partire dai precursori mesodermici (3).

Sotto lo stimolo di segnali provenienti dall'endoderma adiacente (MBP, FGF, Hedgehog, ligandi Wit e famiglia TGF), i precursori delle cellule cardiache migrano lateralmente rispetto alla linea primitiva, per costituire l'area cardiogenica (Figura 1).

In quest'area l'endoderma induce il mesoderma a formare lacune sanguigne che si fondono in un plesso a forma di ferro di cavallo, formato da campo cardiaco primario (PHF) e campo cardiaco secondario (SHF).

Dal campo cardiaco primario si svilupperanno le camere atriali e il ventricolo sinistro, mentre dal campo cardiaco secondario avranno origine il tratto di efflusso del cuore e il ventricolo destro.

I successivi ripiegamenti del disco embrionale portano alla formazione del tubo cardiaco, il quale presenta un rivestimento interno fatto di cellule endoteliali e uno esterno fatto di cellule miocardiche.

Dopo la formazione, il tubo cardiaco subisce un processo di allungamento grazie al reclutamento di cellule provenienti dallo SHF; questo processo è fondamentale per lo sviluppo normale del cono-tronco e di parte del ventricolo destro, infatti, anomalie in questa fase di allungamento, possono risultare in cardiopatie congenite definite "anomalie troncoconali", come DORV, VSD e TOF (4).

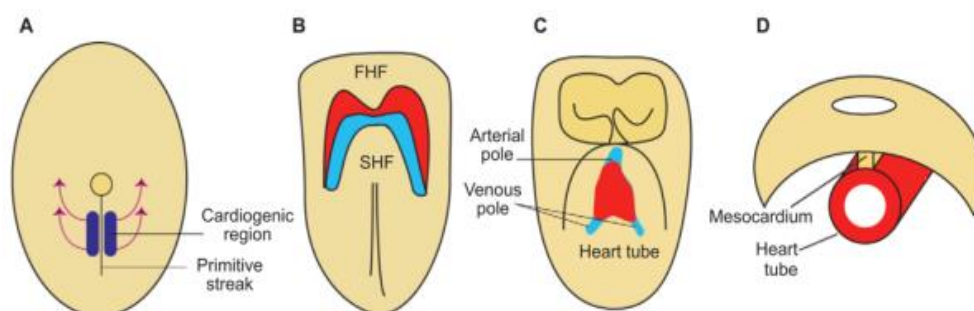


Figura 1: Prime fasi di sviluppo del tratto cardiocircolatorio. I progenitori cardiaci migrano lateralmente e cranialmente lungo la linea primaria (A). Formazione del campo cardiaco primario (PHF) e campo cardiaco secondario (SHF) (B). Formazione del tubo cardiaco (C e D). (Lin, C.-J., Lin, C.-Y., Chen, C.-H., Zhou, B., & Chang, C.-P. (2012). Partitioning the heart: Mechanisms of cardiac septation and valve development. *Development*, 139(18), 3277–3299. <https://doi.org/10.1242/dev.063495>)

Intorno al 23° giorno di gestazione inizia un processo di piegatura, demarcato da un looping verso destra: il tubo cardiaco assume una forma a S con asimmetria rispetto agli assi anteroposteriore, sinistro-destro e dorsale-ventrale (Figura 2).

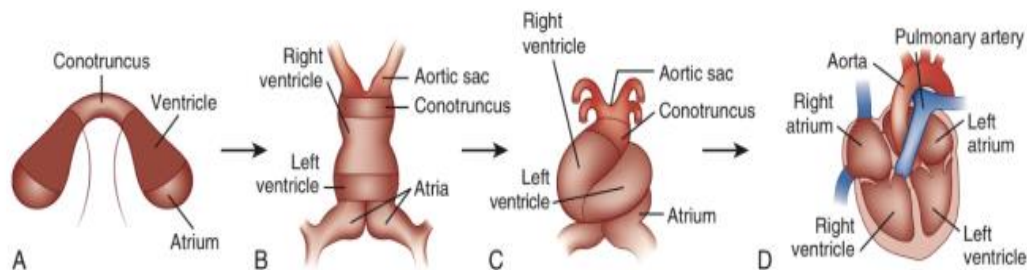


Figura 2: Modello di cardiogenesi. I precursori cardiogeni contengono informazioni riguardanti la loro identità posizionale definitiva e il loro destino cellulare (A). La convergenza e la fusione della struttura cardiaca primordiale forma un tubo cardiaco lineare (B), che subisce un loop verso destra (C). Il looping verso destra allinea le camere cardiache per permettere lo sviluppo della struttura matura a quattro camere (D). (Sahn, D. J. (2001). *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents, including the fetus and young adult, 6th ed. Circulation, 104(24).* <https://doi.org/10.1161/circ.104.24.e139>)

La struttura presenta a questo punto un rigonfiamento atriale (unico atrio comune), un rigonfiamento ventricolare e una giunzione atrioventricolare stretta.

Il processo di looping si conclude quando il ventricolo destro, che origina dalla parte craniale del ventricolo primitivo, e il ventricolo sinistro, che deriva dalla porzione caudale, si trovano uno di fianco all'altro.

Tra il 27° e il 37° giorno di gestazione inizia la settazione cardiaca, che permette la delineazione delle quattro camere cardiache, dell'arco aortico e del tronco polmonare.

Per ottenere una corretta separazione, devono svilupparsi correttamente i cuscinetti endocardici, dai quali originano le strutture che dividono gli spazi intracardiaci: il setto atriale, la giunzione atrioventricolare, il setto ventricolare e il tratto di uscita del setto infundibolare (Figura 3).

Se i cuscinetti endocardici non si sviluppano correttamente, è possibile lo sviluppo di diverse cardiopatie congenite come ASD, VSD, TOF o TGA.

Tuttavia, il completamento della settazione non risulta fondamentale per la sopravvivenza dell'embrione, motivo per cui si tratta di un difetto frequentemente riscontrato alla nascita.

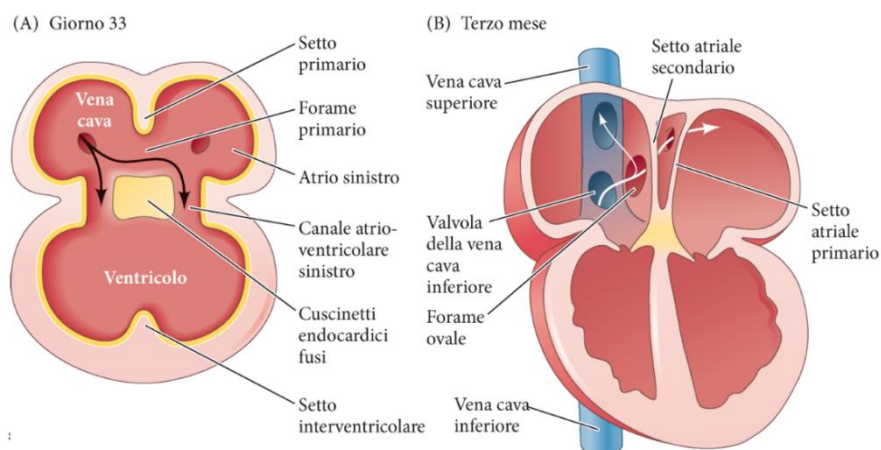


Figura 3: A sinistra (A) si possono apprezzare i cuscinetti endocardici fusi, i quali dividono il canale atrioventricolare in parte destra e parte sinistra. A destra (B) si può apprezzare il setto interatriale completo, il quale presenta una comunicazione interatriale che si chiuderà solo alla nascita. (Gilbert, S. F. (2012). *Biologia dello sviluppo*. Zanichelli)

La prima divisione a realizzarsi è tra l'atrio primitivo e i ventricoli, con la formazione del canale atrioventricolare: inizialmente la giunzione connette l'atrio primitivo esclusivamente al ventricolo sinistro, successivamente avvengono rimodellamenti che consentono il flusso dall'atrio a entrambi i ventricoli.

Il processo è ad opera dei cuscinetti endocardici, che fondendosi costituiscono il septum intermedium, struttura che separa i due orifizi atrioventricolari dividendo il canale atrioventricolare in una parte destra e sinistra.

Dai cuscinetti endocardici origineranno le valvole atrioventricolari, ma anche le valvole semilunari e la separazione del tratto d'efflusso (5).

La settazione dell'atrio primitivo prevede, invece, la formazione di due diversi setti: il septum primum, di natura membranosa, e il septum secundum, di natura muscolare.

Il septum primum si forma a partire dalla parete dorsale dell'atrio primitivo alla 5^a settimana di gestazione, cresce verso i cuscinetti endocardici e chiude l'ostium primum (comunicazione primaria tra gli atri). Presenta delle fenestrazioni che si fondono e vanno a costituire l'ostium secundum nella parte centrale/superiore del setto.

Alla destra del septum primum, cresce in un secondo momento il septum secundum, struttura falciforme, alla cui base si forma il forame ovale.

Forame ovale e ostium secundum consentono la comunicazione interatriale, la quale permane fino alla nascita, per consentire il passaggio di sangue ossigenato dal cuore destro (proveniente dalla vena ombelicale) alla circolazione sistemica, bypassando in larga parte i polmoni, non ancora funzionali (Figura 4).

La chiusura della comunicazione interatriale avverrà alla nascita, momento in cui il circolo polmonare diventa funzionale e si genera in atrio destro un aumento di pressione tale da spingere i due setti a unirsi tra di loro (6).

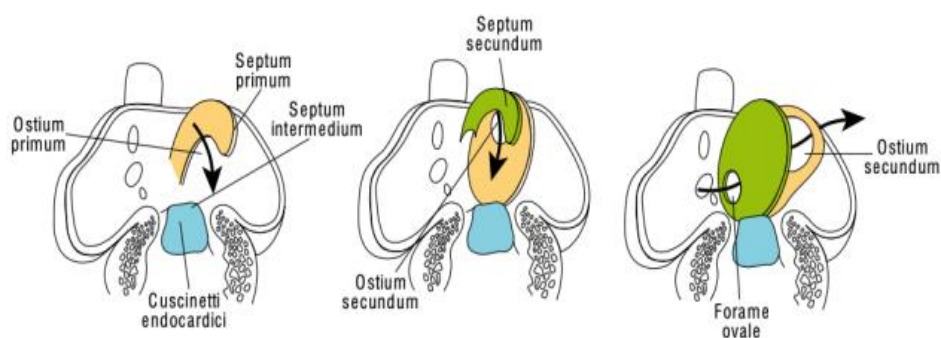


Figura 4: Formazione del setto interatriale (Felici, M. D. (2020). *Embriologia umana. Morfogenesi, processi molecolari, aspetti clinici.* Piccin Editore.)

Tra il 31° e 35° giorno di sviluppo, il setto interventricolare si configura come una cresta miocardica, che separa parzialmente il ventricolo sinistro primitivo dal ventricolo destro primitivo; la formazione si completa alla 9^a settimana grazie alla crescita del setto intermedio e delle creste bulbari, che andranno a formarne la parte membranosa (7).

L'ultimo segmento a venir settato è il cono-tronco (cono di eiezione).

La separazione avviene grazie alla crescita delle creste bulbari, le quali completano la chiusura del forame interventricolare e generano un setto spirale aortico-ventricolare (Figura 5).

La disposizione elicoidale del setto e dei tessuti che vi si apporranno è la ragione per cui, a partire da due ventricoli posti uno accanto all'altro, nascono due tronchi arteriosi ruotati, in cui il tronco polmonare risulta posto anteriormente all'aorta (8).

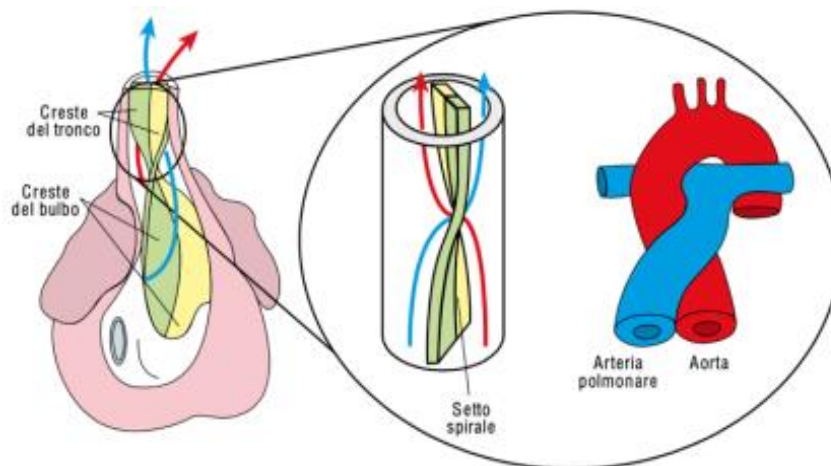


Figura 5: Formazione del setto aortopolmonare (Felici, M. D. (2020). *Embriologia umana. Morfogenesi, processi molecolari, aspetti clinici. Piccin Editore.*)

Tra la 9^a e la 10^a settimana di gestazione, al passaggio tra la vita embrionale e quella fetale, l'embriogenesi cardiaca risulta terminata: il cuore presenta la sua conformazione anatomica definitiva, sebbene debba ancora crescere in dimensioni.

Circolazione sanguigna fetale e neonatale

Durante il periodo fetale, il sangue ossigenato proviene dalla placenta e giunge all'organismo attraverso la vena ombelicale. Grazie al dotto venoso di Aranzio, che costituisce un'anastomosi tra la vena ombelicale e la vena cava inferiore, il sangue ricco d'ossigeno bypassa il fegato e raggiunge l'atrio destro, dove si mescola al sangue povero di ossigeno proveniente dalla vena cava superiore.

L'atrio destro comunica con il ventricolo destro, attraverso la valvola tricuspide, e con l'atrio sinistro, attraverso il forame ovale. Data l'elevata resistenza vascolare polmonare, la maggior parte del sangue si porta all'atrio sinistro e prosegue poi attraverso il ventricolo sinistro e l'aorta; il sangue che entra nel ventricolo destro e viene espulso nell'arteria polmonare, devia successivamente verso l'aorta grazie alla presenza del dotto arterioso di Botallo, mantenuto pervio dalla PaO₂ sistemica fetale bassa (circa 25 mmHg) e dall'azione delle prostaglandine prodotte in loco e di origine placentare.

In totale circa il 90-95% del flusso in uscita dal cuore destro bypassa i polmoni e raggiunge direttamente la circolazione sistemica.

Nel neonato, dopo i primi atti respiratori, si verificano profonde modifiche nel sistema cardiocircolatorio.

La ventilazione determina l'espansione polmonare, l'aumento della PaO₂ e la riduzione della PaCO₂; il risultato è la caduta improvvisa delle resistenze arteriolari polmonari, l'aumento della perfusione polmonare e l'aumento del ritorno venoso in atrio sinistro.

L'aumento della PaO₂ determina anche la costrizione delle arterie ombelicali, con riduzione del flusso ematico placentare, il quale viene interrotto dalla resezione del cordone ombelicale dopo il parto. L'assenza di flusso determina l'obliterazione di vena ombelicale e dotto venoso, che rimangono come residui che formano rispettivamente il legamento rotondo del fegato e il legamento venoso.

La riduzione del ritorno ematico all'atrio destro e il calo di pressione all'interno della camera, si accompagna ad un aumento della pressione atriale sinistra; l'effetto finale è l'accostamento tra le due componenti del setto interatriale (septum primum e septum secundum) e l'arresto di flusso attraverso il forame ovale.

Nella maggior parte delle persone si assiste alla fusione dei due setti, tuttavia, nel 25% degli adulti, il forame ovale può rimanere pervio, con uno shunt residuo minimo o nullo (9).

Per via delle modifiche cardiocircolatorie, dopo la nascita le resistenze vascolari sistemiche superano quelle polmonari e si ha un'inversione della direzione del flusso ematico attraverso il dotto arterioso, rispetto alla situazione fetale.

Il sangue proviene dall'aorta e scorre verso il tronco polmonare, attraversando il dotto arterioso e i suoi vasa vasorum; l'alta PaO₂ e le variazioni del metabolismo delle prostaglandine determinano vasocostrizione e chiusura del dotto dopo circa 24-72 h. L'obliterazione definitiva, tuttavia, avviene per proliferazione della tonaca intima tra il primo e il terzo mese dopo la nascita.

Una volta che il dotto arterioso si chiude, si instaura la circolazione di tipo adulto. In alcuni pazienti un'alterazione di questo processo porta a una condizione chiamata dotto arterioso pervio.

Durante i primi giorni di vita, in caso di distress neonatale si può avere il ritorno a una circolazione di tipo fetale. L'asfissia con ipossia e ipercapnia causa vasocostrizione delle arteriole polmonari e vasodilatazione del dotto arterioso, con inversione dei processi descritti precedentemente e realizzazione di uno shunt destro-sinistro attraverso il dotto arterioso nuovamente pervio e/o il forame ovale riaperto. Di conseguenza il neonato presenta una grave ipossiemia.

Tale condizione viene definita ipertensione polmonare persistente o circolazione fetale persistente (nonostante non vi sia circolazione ombelicale).

1.3 Epidemiologia

Le CHD costituiscono la principale causa di anomalie congenite maggiori (28%), rappresentando un consistente problema di sanità globale.

A partire dagli anni '30 del Novecento la prevalenza riportata alla nascita delle CHD è aumentata in maniera sostanziale, per poi stabilizzarsi negli ultimi trent'anni; oggi viene generalmente accettata come miglior approssimazione una stima di 9.1 per mille nati vivi, anche se sono evidenti differenze geografiche (prevalenza maggiore in Asia, minore in Africa; Europa al secondo posto), con una maggior prevalenza riportata nei paesi ad alto reddito (1).

La World Bank riporta un tasso medio mondiale di natalità di 17,5 nascite ogni mille abitanti nel 2022, che, tenendo conto di una popolazione mondiale di circa 8 miliardi, permette di decretare che ogni anno nascono vivi circa 1,43 milioni di soggetti con CHD.

Sembra plausibile ipotizzare che l'aumento di prevalenza riportata alla nascita sia dovuto soprattutto a miglioramenti nelle metodologie diagnostiche e nelle modalità di screening, piuttosto che ad un reale incremento.

Altri fattori che hanno contribuito all'aumento della prevalenza sono l'aumento della sopravvivenza dei neonati prematuri nell'ultimo secolo e l'aumento dell'età materna al momento del concepimento negli ultimi decenni.

Si ipotizza che anche cambiamenti nell'esposizione ambientale, dovuti a processi quali industrializzazione e urbanizzazione, possano aver contribuito (1).

Ci si aspetta nel prossimo futuro una riduzione del numero di neonati con CHD dovuta al maggior uso dell'ecocardiografia fetale e alla possibilità di interrompere le gravidanze.

Gli importanti progressi raggiunti in ambito di diagnostica cardiovascolare, cardiocirurgia e anestesia nell'ultimo secolo, hanno determinato un aumento della sopravvivenza dei neonati con CHD. Di conseguenza ad oggi circa l'85% dei pazienti raggiunge l'età adulta e costituisce una popolazione completamente nuova, che presenta deficit funzionali di tipo cognitivo, comportamentale, d'attenzione e di performance fisiche, e necessita di cure mediche a lungo termine.

Oggi ci sono approssimativamente 50 milioni di adulti con CHD (ACHD) nel mondo, ma le proiezioni stimano che la prevalenza delle ACHD crescerà in maniera costante fino al 2050, rappresentando un carico ingravescente per il sistema sanitario (10).

1.4 Eziologia

Le precise basi genetiche, epigenetiche e ambientali delle malformazioni cardiache non sono ancora completamente comprese.

Le cause genetiche di CHD includono anomalie cromosomiche, numeriche e strutturali, e rare varianti patogenetiche monogeniche.

Le trisomie (13, 18 e 21) e le monosomie (Sindrome di Turner) insieme alle grandi delezioni subcromosomiche (es. Sindrome di DiGeorge) rendono conto dell'eziologia genetica del 9-18% delle CHD (11).

Analisi di sequenze esoniche hanno dimostrato che il 10% delle CHD può essere spiegato, invece, da mutazioni de novo a singolo nucleotide, e che tali mutazioni si associano anche al 10% delle CHD con anomalie extracardiache (craniofaciali, polmonari, gastrointestinali, ortopediche e genitourinarie, tra le altre) (12).

Ad oggi è noto che le mutazioni impattano un set eterogeneo di molecole che orchestrano lo sviluppo cardiaco, spesso alterando il dosaggio gene-proteina, e che mutazioni identiche causano una varietà di distinte malformazioni; ciò implica che ci siano interazioni d'ordine superiore che rendono conto dei particolari fenotipi.

Anomalie cromosomiche numeriche (aneuploidie)

a. Trisomia 13 (Sindrome di Patau)

La Sindrome di Patau colpisce un neonato su 10-20 mila nati vivi, con una mortalità prenatale che supera il 95% delle gravidanze.

Si distinguono una forma completa (80%) con presenza di tre copie del cromosoma 13, una forma parziale con traslocazione robertsoniana (fusione di due cromosomi acrocentrici) t(13;14) e un 5% di casi di mosaicismo.

La presentazione fenotipica si caratterizza per diversi pattern di anomalie congenite, con difetti cardiaci presenti nel 80-90% dei casi.

Tale condizione è incompatibile con la vita nella sua forma completa, ma, nonostante la mortalità precoce, rimane clinicamente significativa per la variabilità d'espressione nei pazienti con mosaicismo.

b. Trisomia 21 (Sindrome di Down)

La Sindrome di Down è la più comune anomalia cromosomica, presente in 16 su 10 mila nati vivi. Si associa a cardiopatia congenita nel 40-50% dei casi, quindi circa la metà dei neonati con trisomia 21 ricevono anche una diagnosi di CHD (13).

c. Monosomia X (Sindrome di Turner)

La Sindrome di Turner è la più comune anomalia dei cromosomi sessuali nelle femmine. Si manifesta quando uno dei due cromosomi X è completamente o parzialmente assente.

Si associa frequentemente a cardiopatie congenite, ma è da sottolineare la grande variabilità fenotipica dovuta ai tanti casi di mosaicismo.

Anomalie cromosomiche strutturali (Copy number variations)

Le variazioni del numero di copie (CNVs) sono grandi delezioni o duplicazioni di DNA che di solito coinvolgono almeno 100 mila paia di basi, ma non un intero cromosoma.

a. Sindrome da delezione 22q11.2

Si tratta di una patologia genetica rara (uno su 4 mila nati vivi), spesso indicata anche come Sindrome di DiGeorge o sindrome velocardiofaciale, a seconda delle caratteristiche fenotipiche. Tra le manifestazioni cliniche tipiche ci sono anomalie delle ghiandole paratiroidi, del palato, del cuore e del timo, oltre a importante compromissione della crescita, delle funzioni cognitive e del comportamento.

È la sindrome da microdelezione più comunemente associata a difetti cardiaci, presenti nel 60-75% dei pazienti; rende conto di circa 0.5-1.9% dei casi di CHD. (14)

b. Sindrome da duplicazione 7q11.23 (Sindrome di Williams-Beuren)

Si tratta di una patologia rara, autosomica dominante, caratterizzata da ritardo nello sviluppo, disabilità intellettiva, disordini del comportamento, dismorfismi craniofacciali, crisi epilettiche e patologie cardiovascolari; le CHD, e in particolare le stenosi dei grandi vasi, sono presenti in più del 20% dei casi (15).

Altre sindromi genetiche

a. Sindrome di Noonan

Si tratta di una patologia rara (uno su 1000-2500 nati vivi), autosomica dominante, dovuta a mutazioni gain of function dei geni PTPN11 e NOTCH1. Appartiene alla famiglia delle RASopatie, insieme di patologie legate a difetti di componenti e regolatori della pathway di trasduzione del segnale di RAS/MAPK.

Si caratterizza per importante variabilità fenotipica e interessamento di diversi domini, tra cui dismorfismi facciali, bassa statura, anomalie scheletriche, lieve ritardo mentale, criptorchidismo, displasia linfatica e difetti cardiaci, soprattutto stenosi valvolare polmonare e cardiomiopatia ipertrofica (16).

b. Sindrome Eterotassica

I pazienti con eterotassia presentano variazioni nella disposizione degli organi, diverse dalla asimmetria tipica della normale anatomia (situs solitus) e dalla conformazione esattamente speculare (situs inversus). Storicamente è stata classificata in due forme (Figura 6):

- Asplenia o isomerismo destro: assenza congenita di milza e duplicazione delle strutture localizzate a destra, che si presentano anche nell'emisoma sinistro.
- Polisplenia o isomerismo sinistro: presenza di multiple milze accessorie e duplicazione delle strutture localizzate a sinistra, che si presentano anche nell'emisoma di destra.

È una condizione rara che colpisce approssimativamente un neonato su 10 mila nati vivi. Fino al 75% dei pazienti presenta malformazioni cardiache significative, tra cui difetti dei cuscinetti endocardici, DORV, ostruzioni del cuore sinistro e ritorno venoso anomalo (17).

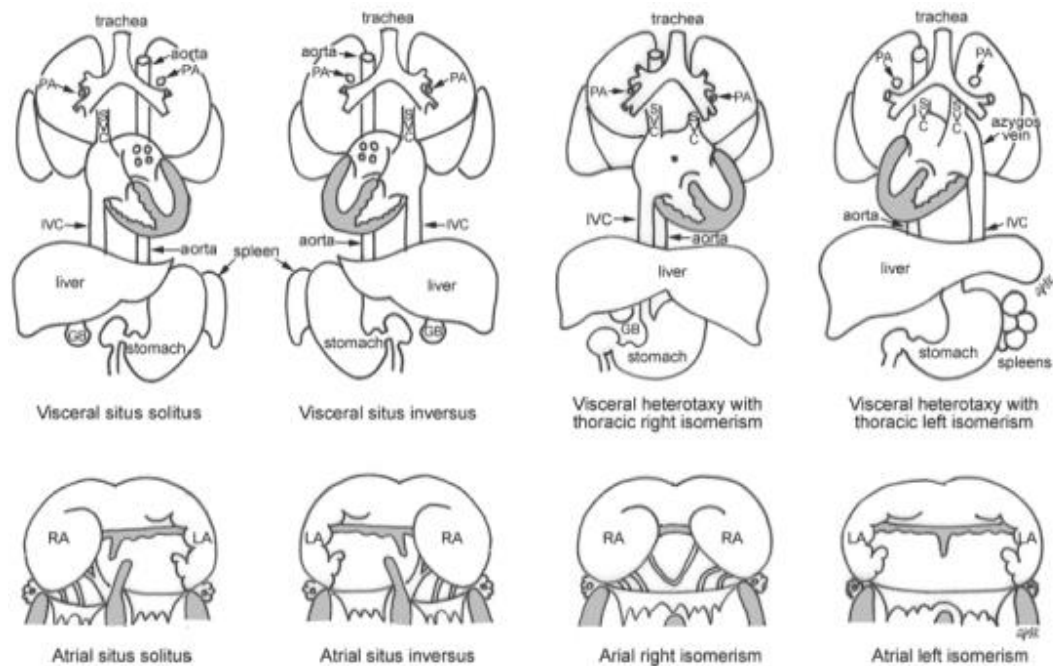


Figura 6: Rappresentazioni di diversi pattern di situs atriali e viscerali. (Thiene, G., & Frescura, C. (2010). *Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. Cardiovascular Pathology*, 19(5), 259–274. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2010.02.006>)

Considerando che nel 72% dei pazienti non viene rilevata alcuna eziologia genetica identificabile (18), si sottolinea che ad oggi è accertata anche l'esistenza di fattori di rischio ambientali per lo sviluppo di CHD.

Diversi studi evidenziano in questo senso il ruolo tossico durante la gravidanza di un consumo eccessivo di alcol, assunzione di farmaci come ACE inibitori, talidomide e litio, esposizione a solventi organici e ad inquinanti atmosferici.

Fattori teratogeni implicati nella genesi di difetti cardiaci sono anche infezioni virali materne contratte nel primo trimestre, soprattutto rosolia e morbillo (19).

1.5 Classificazione

Esistono vari modi di classificare le cardiopatie congenite.

Un approccio possibile è quello morfologico segmentale, che descrive le caratteristiche dei tre segmenti cardiaci (atri, ventricoli, grandi arterie) e i loro rapporti.

La posizione di ogni segmento viene codificata attraverso una lettera, per cui la configurazione del cuore nella sua totalità sarà un insieme di tre lettere. La prima lettera indica il situs degli atri, che può essere solitus (S), inversus (I) o ambiguo (A). La seconda indica il loop ventricolare, che può essere dextro (D), levo (L) o sconosciuto (X), nei casi in cui non sia possibile determinarlo (soprattutto nel DORV). La terza lettera indica invece la relazione delle grandi arterie tra loro; nel situs solitus (S) l'aorta si trova posteriormente e a destra rispetto all'arteria polmonare, mentre nel situs inversus (I) l'aorta si trova posteriormente e a sinistra. Esistono anche condizioni in cui le arterie sono in posizione anomala rispetto ai loro ventricoli; in tali casi si descrive la posizione dell'aorta rispetto all'arteria polmonare (D: a destra; L: a sinistra; A: anteriormente; P: posteriormente, in casi molto rari).

Nei casi in cui si ha una singola radice arteriosa in uscita, la terza lettera sarà X o semplicemente non assegnata, ad indicare l'impossibilità di assegnare il situs delle arterie.

In virtù di ciò un cuore sano verrà codificato con {S, D, S}.

Un altro approccio largamente utilizzato classifica le CHD sulla base del meccanismo fisiopatologico. Si descrivono in seguito le diverse classi di patologie.

Patologie dotto-dipendenti

Si tratta di malformazioni in cui il flusso, polmonare o sistemico, dipende dalla pervietà del dotto arterioso.

Si parla di dotto-dipendenza sistemica, quando la pervietà del dotto di Botallo è fondamentale per permettere al sangue di raggiungere l'aorta (ad esempio atresia aortica o sindrome del cuore sinistro ipoplasico); il sangue scorrerà in senso

anterogrado all'aorta discendente e in senso retrogrado in arco aortico, ai vasi brachio-cefalici e alle coronarie.

Si parla invece di dotto-dipendenza polmonare, quando il dotto di Botallo è essenziale per portare sangue dall'aorta all'arteria polmonare (come in caso di atresia della valvola polmonare o ipoplasia del ventricolo destro).

Cardiopatie congenite associate a ipoafflusso polmonare

Questo gruppo di patologie è caratterizzato da ridotto flusso ematico ai polmoni, con conseguente desaturazione e cianosi.

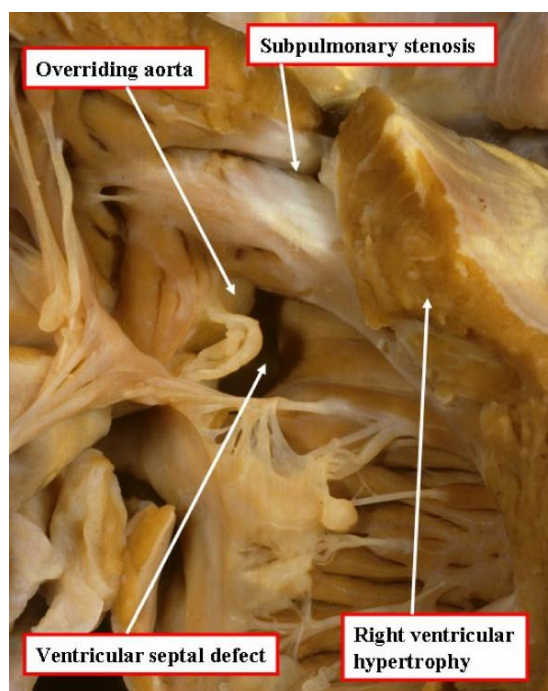
Tetralogia di Fallot (TOF)

La tetralogia di Fallot è la cardiopatia cianogena più frequente nei pazienti pediatrici.

Si caratterizza per la presenza di quattro anomalie concomitanti (Figura 7):

1. Stenosi dell'efflusso ventricolare destro;
2. Difetto del setto interventricolare di tipo subaortico;
3. Aorta a cavaliere;
4. Ipertrofia del ventricolo destro.

Figura 7: Apertura, in sede di autopsia, della parete anteriore del ventricolo destro; si osservano i reperti tipici di un quadro di TOF. (Bailliard, F., & Anderson, R. H. (2009). Tetralogy of fallot. Orphanet Journal of Rare Diseases, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-2>)



Tali anomalie sono la conseguenza di un malallineamento del setto interventricolare durante l'embriogenesi: il difetto primario è rappresentato, infatti, dalla deviazione antero-cefalica del setto conale.

Il malallineamento determina il restringimento del tratto d'efflusso destro e la stenosi polmonare, che può essere localizzata a livello sotto-valvolare, valvolare o sopra-valvolare. Un'altra conseguenza è il posizionamento anomalo dell'aorta, che si dispone a cavallo del setto interventricolare (aorta a cavaliere). Un ulteriore reperto è la soluzione di continuità nel setto interventricolare, a livello subaortico (VSD da malallineamento).

L'errato allineamento del setto infundibolare determina dunque le prime tre anomalie caratteristiche della TOF; la quarta, ovvero l'ipertrofia ventricolare destra, si ha come conseguenza delle altre tre.

La Tetralogia di Fallot rappresenta uno spettro di patologie, in quanto il fenotipo clinico risulta estremamente variabile e dipendente dal grado di stenosi polmonare, che può variare da stenosi lieve fino ad atresia completa.

Atresia polmonare con setto ventricolare intatto (PA/IVS)

L'atresia polmonare è una malformazione congenita che impedisce il flusso di sangue dal cuore ai polmoni.

Si accompagna di frequente ad ipoplasia del ventricolo destro e della valvola tricuspide. Infatti, affinché la crescita ventricolare avvenga correttamente, è necessario un adeguato afflusso e deflusso di sangue attraverso il ventricolo stesso.

La sopravvivenza postnatale immediata dipende dalla pervietà del dotto arterioso.

Stenosi valvola polmonare

Si tratta di un restringimento del tratto di efflusso polmonare, che ostruisce il passaggio di sangue dal ventricolo destro all'arteria polmonare durante la sistole.

Può localizzarsi a diversi livelli: infundibolare, valvolare, sopra-valvolare e/o a livello dei rami polmonari.

In caso di stenosi severa, il ventricolo destro deve far fronte ad una pressione maggiore di quella del circolo sistemico. Per questo inizialmente sviluppa ipertrofia concentrica e più tardivamente insufficienza.

Atresia della tricuspide (TA)

L'atresia della tricuspide è un'agenesia della valvola, che esita in una grave ipoplasia del ventricolo destro (patologia funzionalmente univentricolare).

Per la sopravvivenza dei pazienti è richiesta una connessione interatriale (forame ovale pervio o difetto del setto atriale); questa permette al sangue deossigenato, proveniente dal circolo venoso, di portarsi al cuore sinistro, mescolandosi con il sangue ossigenato proveniente dal circolo polmonare.

Spesso si associa anche a un difetto del setto ventricolare.

Anomalia di Ebstein della tricuspide

L'anomalia di Ebstein consiste nello spostamento in senso apicale dell'anulus della valvola tricuspide, associato a displasia dei lembi valvolari settale e inferiore.

L'anomalia primaria è la mancata delaminazione dei lembi settale e inferiore, che rimangono aderenti alla superficie endocardica del ventricolo destro.

Ciò provoca lo spostamento distale dell'orifizio efficace della valvola tricuspide.

Di conseguenza il volume funzionale del ventricolo destro diminuisce: si riconosce, infatti, una porzione atrializzata, tra anulus nativo ed efficace della valvola, caratterizzata da una parete più sottile.

Ne derivano diverse sequele emodinamiche, come l'insufficienza ventricolare destra, cianosi dovuta a shunt atriale e aritmie.

Cardiopatie congenite associate a iperafflusso polmonare

Questo gruppo di patologie è caratterizzato da un aumentato flusso ematico ai polmoni, come conseguenza di una comunicazione tra le strutture di destra e di sinistra.

In questo quadro il sangue passa dal cuore sinistro al cuore destro, poiché la circolazione sistemica è caratterizzata da resistenze maggiori rispetto alla circolazione polmonare. La conseguenza dello shunt è un sovraccarico volumetrico e/o pressorio del circolo polmonare.

Inizialmente, l'aumento della pressione polmonare comporta un adattamento del circolo arteriolare polmonare, che si traduce in un'ipertrofia medio-intimale dei vasi (situazione reversibile). Col perdurare della condizione, però, si genera una malattia vascolare polmonare ipertensiva (ipertrofia vascolare irreversibile).

Ciò può esitare nello sviluppo della sindrome di Eisenmenger: poiché le resistenze polmonari sono maggiori delle resistenze sistemiche, si assiste all'inversione dello shunt, ovvero si passa dal precedente shunt sinistro-destro (dovuto al difetto congenito) allo shunt destro-sinistro.

La conseguenza è che una minore quantità di sangue viene ossigenata dai polmoni e il soggetto diventa cianotico.

Lo shunt può essere localizzato a diversi livelli: polo venoso, setto interatriale, giunzione atrioventricolare, setto interventricolare, setto aorto-polmonare.

Ritorno venoso anomalo polmonare totale (TAPVC) e parziale (PAPVC)

Il ritorno venoso anomalo polmonare totale è caratterizzato da una anomala connessione di tutte le vene polmonari all'atrio destro.

Generalmente, vi è un collettore che raccoglie le vene polmonari in un condotto unico e poi si connette alternativamente alla vena cava superiore, direttamente all'atrio destro o alla vena cava inferiore.

In questo modo, anziché fluire normalmente nell'atrio sinistro, il sangue ricco di ossigeno si mescola con sangue povero di ossigeno e ritorna nei polmoni attraverso il ventricolo destro e l'arteria polmonare.

Una parte del sangue ossigenato raggiunge comunque l'atrio sinistro grazie ad una comunicazione interatriale (difetto interatriale e/o forame ovale pervio), ma tale quantitativo non è sufficiente alle esigenze dell'organismo.

Nel ritorno venoso anomalo polmonare parziale una parte delle vene polmonari, spesso le vene polmonari destre, non si connettono all'atrio sinistro, ma con l'atrio destro o con le vene cave, direttamente o mediante un collettore.

Il risultato è che una parte del sangue ossigenato proveniente dai polmoni ritorna in arteria polmonare attraverso il ventricolo destro. Si ha così un sovraccarico di sangue nella circolazione polmonare.

Difetti del setto interatriale (ASD)

I difetti del setto interatriale rappresentano il terzo tipo più comune di cardiopatia congenita. (20)

Ne esistono di tre tipologie:

- Ostium secundum (80% dei casi), al centro del setto; si genera da eccessivo riassorbimento/malformazione del septum primum o mancata crescita del septum secundum.
- Ostium primum, di forma semilunare, vicino al piano delle valvole atrio-ventricolari.
- Difetti cavali superiore e inferiore (5-10%), si localizzano vicino alla VCS o VCI, e sono spesso associati a PAPVC/TAPVC.

Difetti del setto interventricolare (VSD)

I difetti del setto interventricolare rappresentano la più comune malformazione cardiaca congenita. (21)

Si classificano in base alla porzione anatomica interessata:

- Inlet, sotto la valvola tricuspide.
- Outlet, sotto la valvola polmonare.
- Parte membranacea, a contatto con le valvole atrio-ventricolari; quando si verifica una mancata formazione di questa parte, si ha il difetto di tipo cono-ventricolare o subaortico o membranoso. È il difetto interventricolare più frequente in assoluto.
- Parte muscolare, con difetti che possono essere apicali, posteriori, anteriori, medio-ventricolari; sono i secondi per frequenza.

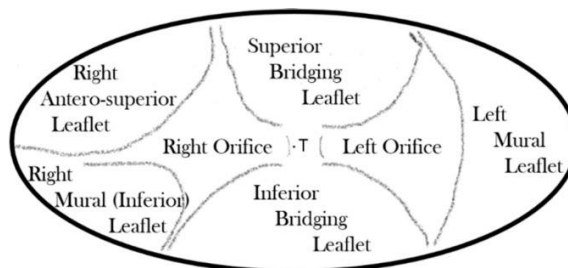
Canale atrioventricolare parziale (CAVP) o completo (CAVC)

Si tratta di difetti della giunzione atrioventricolare (AVSD) o dei cuscinetti endocardici.

Ne esistono una forma parziale e una forma completa.

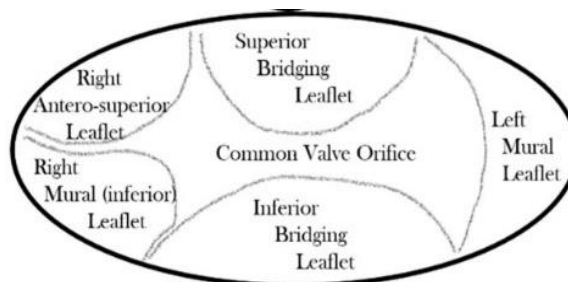
Il CAVP è caratterizzato da un difetto interatriale di tipo ostium primum e da un'alterazione anatomica della valvola atrioventricolare sinistra, il cui lembo anteriore è diviso per la presenza di una schisi o un cleft che rende la valvola trifogliata (Figura 8).

Figura 8: Disegno della giunzione atrioventricolare nel CAVP; si contano due orifizi valvolari. (Rigby, M. (2021). Atrioventricular septal defect: What is in a name? Journal of Cardiovascular Development and Disease, 8(2), 19. <https://doi.org/10.3390/jcdd8020019>)



Il CAVC è caratterizzato da un difetto interatriale di tipo ostium primum e un difetto interventricolare tipo inlet, associati a valvola atrioventricolare unica. (Figura 9)

Figura 9: Disegno della giunzione atrioventricolare nel CAVC; si vede un unico orifizio valvolare. (Rigby, M. (2021). Atrioventricular septal defect: What is in a name? Journal of Cardiovascular Development and Disease, 8(2), 19. <https://doi.org/10.3390/jcdd8020019>)



Dotto arterioso pervio (PDA)

Il dotto arterioso di Botallo origina a livello dell'istmo aortico, a valle dell'arteria succlavia di sinistra, e si porta a livello dell'arteria polmonare, all'origine del ramo polmonare sinistro.

Durante la vita fetale garantisce il flusso di sangue dall'arteria polmonare all'aorta, mentre nella vita postnatale, nel caso in cui non si chiudesse, il flusso attraverso il dotto si inverte, e va dall'aorta all'arteria polmonare.

È molto frequente nel neonato prematuro, dove può determinare alterazioni secondarie per via del furto di sangue alla circolazione sistemica durante la fase diastolica del ciclo cardiaco.

Alterazioni secondarie frequenti interessano i polmoni, tipica è la broncodisplasia, ma anche retina, cervello e reni.

Finestra aorto-polmonare e Tronco arterioso persistente (TAC)

La finestra aorto-polmonare è una connessione anomala tra l'aorta e l'arteria polmonare media, che determina un massivo shunt sinistro-destro.

La persistenza del tronco arterioso si verifica quando, durante lo sviluppo fetale, il tronco primitivo non si divide in arteria polmonare e aorta, generando un singolo grande tronco arterioso.

Tale difetto nella quasi totalità dei casi si associa a un VSD, che è tipicamente non restrittivo.

In entrambi i casi una miscela di sangue ossigenato e deossigenato entra nella circolazione sistemica, polmonare e coronarica.

Patologie con ventricolo destro a doppia uscita (DORV)

L'aspetto caratteristico di questo gruppo di cardiopatie è rappresentato dal fatto che entrambi i grandi vasi originano dal ventricolo destro.

La patologia si caratterizza per un ampio spettro di varianti anatomiche, a seconda delle dimensioni e della posizione del VSD e della presenza e del grado di stenosi polmonare.

Il difetto del setto interventricolare permette un certo grado di mescolanza del sangue venoso sistemico desaturato e del ritorno venoso polmonare ricco d'ossigeno.

Il grado di desaturazione arteriosa sistemica che ne consegue, è fortemente influenzato dal flusso attraverso il VSD e dalla presenza di un'ostruzione arteriosa polmonare.

Cuore univentricolare

Con la dicitura cuore univentricolare si fa riferimento a un insieme di anomalie, che consistono in lesioni complesse con un solo ventricolo funzionale; comprendono ipoplasia del ventricolo destro o del ventricolo sinistro e, meno comunemente, una camera singola ventricolare indifferenziata.

Trasposizione delle grandi arterie (TGA)

Trasposizione completa (D-TGA)

Si definisce trasposizione completa dei grandi vasi quando vi è concordanza atrio-ventricolare e discordanza ventricolo-arteriosa.

Questo difetto è frutto di una mancata spiralizzazione del tronco-cono durante lo sviluppo embrionale.

Fisiologicamente il circolo sanguigno è un circuito in serie e ciò è garantito dall'ordine di percorrenza delle camere cardiache.

In caso di D-TGA, a causa della discordanza ventricolo-arteriosa, si vengono a creare due circoli paralleli e indipendenti: in uno il sangue segue il percorso atrio destro - ventricolo destro - aorta - atrio destro, nell'altro il percorso atrio sinistro - ventricolo sinistro - arteria polmonare - atrio sinistro.

Se non c'è una comunicazione che permetta al sangue ossigenato e a quello deossigenato di mescolarsi, questa situazione non è compatibile con la vita.

Trasposizione corretta (L-TGA)

La trasposizione corretta si distingue dalla forma completa perché è caratterizzata da doppia discordanza atrio-ventricolare e ventricolo-arteriosa, e non è associata a circolazione in parallelo.

In questo quadro l'atrio sinistro comunica con un ventricolo morfologicamente destro, ma sinistro-posto, da cui origina l'aorta; l'atrio destro comunica con un ventricolo morfologicamente sinistro, ma destro-posto, da cui origina il tronco dell'arteria polmonare.

Questa condizione predispone allo sfiancamento del ventricolo morfologicamente destro, il quale non è in grado di fronteggiare le pressioni del circolo sistemico.

Inoltre, è presente il rischio di blocco atrio-ventricolare completo perché il tessuto di conduzione subisce una deviazione rispetto al percorso normale, che lo rende più esposto al danneggiamento e candidabile all'impianto di un defibrillatore.

Cardiopatie congenite associate ad ostruzione dell'efflusso sinistro

Stenosi valvolare aortica

Le stenosi aortica rappresenta un'ostruzione all'efflusso di sangue dal ventricolo sinistro.

Determina lo sviluppo di ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, come reazione al gradiente pressorio.

Si classifica in sottovalvolare, valvolare e sopravalvolare.

La forma sottovalvolare di frequente è dovuta alla presenza di un cercine fibroso (che si può generare per anomala chiusura di un difetto interventricolare membranoso), oppure di un tunnel fibroso.

La forma sopravalvolare si caratterizza per proliferazione intimale al di sopra del piano valvolare; talvolta la stenosi può coinvolgere le coronarie.

Coartazione aortica

È definita come un restringimento del lume dell'aorta toracica.

Si classifica in base all'estensione della patologia: si parla di coartazione juxtaduttale (restringimento focale dell'istmo aortico, in prossimità dell'origine del dotto di Botallo) e ipoplasia diffusa dell'arco aortico (quando il restringimento si estende prossimalmente).

Tale condizione determina un sovraccarico pressorio a monte, con sviluppo conseguente di ipertrofia ventricolare sinistra e ipertensione nella parte superiore del corpo; la parte inferiore del corpo, invece, risulta ipoperfusa.

Spesso si associa a valvola aortica bicuspidale, malformazione legata alla presenza di due (piuttosto che le normali tre) cuspidi valvolari.

Interruzione dell'arco aortico

L'interruzione dell'arco aortico è caratterizzata dalla totale mancanza di continuità anatomica tra l'arco aortico trasverso e l'aorta toracica discendente.

Dal punto di vista anatomico si differenzia dall'atresia dell'arco aortico, nella quale viene mantenuta la continuità tra i segmenti, mediante un filo fibroso, non perforato, di lunghezza variabile.

Complesso di Shone

Il complesso di Shone è una cardiopatia caratterizzata dall'associazione di quattro lesioni ostruttive della parte sinistra del cuore:

1. Membrana sopravalvolare mitralica;
2. Valvola mitrale a paracadute (displasia legata a difetti di muscoli papillari);
3. Stenosi sottovalvolare aortica muscolare o membranosa;
4. Coartazione dell'aorta.

Esistono anche forme parziali, caratterizzate da due o tre delle quattro anomalie specifiche.

Sindrome del cuore sinistro ipoplasico (HLHS)

Si tratta di una delle forme più frequenti di patologia univentricolare, in cui la parte sinistra del cuore non si è sviluppata durante il periodo fetale.

Il ventricolo sinistro oltre ad avere dimensioni ridotte si caratterizza per presenza di fibroelastosi endomiocardica, causata da un'alterata perfusione degli strati endocardici più superficiali, che, non venendo sufficientemente irrorati, non si sviluppano correttamente e diventano fibrotici e anelastici. (22)

In questa patologia la pervietà del dotto di Botallo è fondamentale per permettere al sangue di raggiungere l'aorta, e, da qui, portarsi in senso anterogrado all'aorta discendente e in senso retrogrado in arco aortico, ai vasi brachio-cefalici e alle coronarie.

1.6 Presentazione clinica

Le anomalie cardiache congenite sono classificate in due grandi gruppi, sulla base del quadro clinico: CHD cianogene e CHD non cianogene.

Nelle forme cianogene vi è presenza di cianosi, condizione in cui pelle e mucose assumono un colore bluastro, che si verifica in caso di concentrazione superiore a 5 g/dL (> 50 g/L) di emoglobina deossigenata.

Le complicanze di una cianosi persistente comprendono policitemia, ippocratismo digitale, tromboembolismo, disturbi emorragici e iperuricemia.

Tra le malformazioni cianogene sono comprese TOF, TGA, TA, PA, TAC, APVC.

Nelle forme non cianogene, al contrario, non è presente un calo della saturazione arteriosa sistemica.

Si dividono in anomalie con shunt sinistro-destro e anomalie ostruttive.

Un ampio shunt sinistro-destro porta a compliance polmonare inferiore e maggiore resistenza delle vie respiratorie: questi due fattori determinano un'augmentata probabilità di sviluppare infezioni polmonari e del tratto respiratorio.

Le forme ostruttive, con stenosi delle valvole arteriose e/o del tratto d'efflusso del ventricolo, determinano un sovraccarico pressorio della camera ventricolare, che reagisce sviluppando ipertrofia miocardica concentrica e con rischio di evoluzione in insufficienza cardiaca.

Soffi cardiaci

La maggior parte degli shunt sinistro-destro e delle lesioni ostruttive si presenta con soffi sistolici.

Un aumento del flusso attraverso la valvola polmonare o aortica provoca un soffio crescendo-decrescendo mesosistolico (eiezione sistolica).

Il flusso da insufficienza attraverso una valvola atrioventricolare e il flusso all'interno di un VSD provocano un soffio olosistolico (pansistolico), che nasconde il primo tono cardiaco (S1) all'aumento della sua intensità.

Si sottolinea che per i difetti del setto, per valutare la severità del quadro all'auscultazione, è molto più importante la durata del murmure piuttosto che l'intensità.

Il dotto arterioso pervio in genere provoca un soffio continuo, che non è interrotto da S2, perché il sangue scorre attraverso il dotto durante la sistole e la diastole. Questo soffio ha un secondo tono, con suono più pronunciato durante la sistole rispetto alla diastole (quando è spinto da una pressione maggiore).

Insufficienza cardiaca

Lo scompenso cardiaco si verifica quando la gittata cardiaca è insufficiente a soddisfare le esigenze metaboliche dell'organismo, o quando il cuore non riesce a gestire adeguatamente il ritorno venoso, causando congestione polmonare (nell'insufficienza ventricolare sinistra), in periferia e nei visceri addominali (nell'insufficienza ventricolare destra), o in entrambi.

Nei neonati i sintomi o segni di insufficienza cardiaca comprendono tachicardia e tachipnea, con importante dispnea durante l'alimentazione, spesso associata a diaforesi, irrequietezza e irritabilità, epatomegalia e difficoltà di accrescimento.

Al contrario degli adulti e dei bambini più grandi, la maggior parte dei neonati non presenta distensione delle vene del collo né edemi declivi; tuttavia, talvolta presentano edema nell'area periorbitale.

I segni presenti nei bambini più grandi con insufficienza cardiaca sono simili a quelli degli adulti.

Shock circolatorio

Lo shock circolatorio è un'emergenza clinica, caratterizzata da ipotensione e ipoperfusione d'organo, potenzialmente fatale se non viene individuata e corretta prontamente la causa sottostante.

Nel collasso cardiocircolatorio conclamato i principali segni sono: ipotensione, tachipnea, tachicardia, oliguria, cute fredda e umida. Il paziente può essere agitato, confuso, con evoluzione verso lo stato comatoso.

Col progredire del quadro si rende evidente una compromissione multisistemica (MODS - Multiple Organ Dysfunction Syndrome).

Nei neonati, lo shock circolatorio può essere il primo sintomo di alcune anomalie, come HLHS, stenosi aortica critica, arco aortico interrotto, coartazione dell'aorta.

I neonati appaiono molto compromessi con mucose pallide o cianotiche, estremità fredde, scomparsa del battito, pressione arteriosa bassa e ridotta risposta agli stimoli.

La prognosi dei pazienti con shock circolatorio è sicuramente condizionata da una diagnosi precoce e un trattamento precoce e adeguato.

1.7 Tecniche diagnostiche

Ecografia cardiaca fetale

L'ecografia cardiaca fetale viene sfruttata in caso di sospetto di CHD; il sospetto può nascere dalla presenza di fattori di rischio materni, come l'uso di farmaci durante il primo trimestre, o dal riscontro di anomalie diagnosticate con altri esami, come l'amniocentesi, il prelievo dei villi coriali o l'ecografia morfologica.

La diagnosi prenatale delle cardiopatie congenite di solito avviene tra la 18^a e la 22^a settimana di gestazione, un periodo in cui tutte le strutture sono completamente formate, e il feto è sufficientemente grande per valutare adeguatamente tutti gli organi.

Nell'esplorare la morfologia cardiaca con l'ecografia, devono essere ottenute quattro principali proiezioni: quattro camere, tre vasi (con trachea quando possibile) e l'equivalente dell'asse lungo parasternale (PLAX) e dell'asse corto parasternale (PSAX) nella valutazione postnatale. (23)

La vista a quattro camere consente la visualizzazione di entrambi i ventricoli e di entrambi gli atri e può essere utilizzata per valutare la presenza di ASD, VSD e AVSD. Questa vista valuta anche se le vene polmonari sono collegate all'atrio destro o sinistro. A volte può essere visualizzato anche il seno coronarico.

Nella proiezione “tre vasi”, possono essere visualizzate in sezione trasversale la vena cava superiore, l'aorta ascendente e l'arteria polmonare principale, definendo la loro reciproca relazione anatomica e quella con le vie respiratorie. Tale proiezione viene anche utilizzata per confrontare i diametri dell'aorta e dell'arteria polmonare, al fine di identificare condizioni in cui uno dei due vasi è sottosviluppato.

Il PLAX è utilizzato per valutare l'afflusso e l'efflusso ventricolare sinistro, poiché consente la visualizzazione dell'atrio sinistro, della valvola mitrale, del ventricolo sinistro, della valvola aortica e dell'aorta ascendente.

Per quanto riguarda l'equivalente del PSAX nell'adulto, questa vista mostra al centro la valvola aortica mentre, tutto intorno ad essa, gli atri destro e sinistro, la

continuità atrioventricolare destra con la valvola tricuspide, l'afflusso e il deflusso del ventricolo destro e l'arteria polmonare principale, che si biforca nei rami polmonari.

Questa vista può anche aiutare, utilizzando il color-doppler, a identificare un VSD subaortico e ipoplasia/stenosi/ostruzioni dell'arteria polmonare o dei suoi rami.

Anche se la tecnologia è notevolmente migliorata negli ultimi anni, va considerato che questa tecnica di imaging presenta importanti limitazioni: le strutture esaminate sono molto piccole e situate lontano dal trasduttore (l'ecografia deve superare le pareti addominali materne, la parete uterina, il sacco amniotico e il liquido, oltre al torace del feto).

Screening neonatale per cardiopatie congenite

Lo screening per le CHD critiche è parte della valutazione neonatale di routine, da effettuare prima della dimissione ospedaliera. Il controllo avviene tramite pulsossimetria, quando i bambini sono nati da almeno 24 ore, ed è considerato positivo in caso di:

- Una qualsiasi misurazione con saturazione di ossigeno inferiore al 90%;
- Misure di saturazione nella mano e nel piede destri inferiori al 95%, in tre misurazioni separate, ottenute ad un'ora di distanza l'una dall'altra;
- Differenza assoluta tra la saturazione di ossigeno della mano destra (pre-duttale) e del piede (post-duttale) superiore al 3%, in tre misurazioni separate, prese ad un'ora di distanza l'una dall'altra.

La sensibilità dello screening con pulsossimetria è stimata al 76.3%, mentre la specificità al 99.9%, con un tasso di falsi positivi dello 0.14%. (24)

Tutti i neonati con un risultato di screening positivo devono essere sottoposti a una valutazione completa per cardiopatie congenite e altre cause di ipossiemia, tramite RX torace, ECG, ecocardiogramma e spesso esame del sangue. (25)

Ecocardiografia pediatrica

L'ecocardiografia è una tecnica di imaging di primo livello nella valutazione delle CHD.

Si tratta di una tecnica sensibile e non invasiva, che utilizza gli ultrasuoni per produrre immagini. Nei pazienti pediatrici si utilizzano tipicamente frequenze ultrasoniche nell'intervallo 3,5-7,0 MHz.

Non esponendo il paziente a radiazioni ionizzanti, rimane uno degli strumenti di imaging più utilizzati nella diagnosi primaria o di conferma delle cardiopatie congenite.

L'esame può essere condotto per via transtoracica, transesofagea e intracardiaca. In fase diagnostica, nei pazienti pediatrici, viene quasi sempre utilizzato l'approccio transtoracico, con finestre acustiche standard.

Nel neonato e nel bambino l'esame inizia dalle proiezioni sottocostale o sottocostale, invece che dalla proiezione parasternale. L'esame inizia quindi con l'identificazione del situs viscerale.

Successivamente, per la descrizione delle principali strutture cardiache, viene seguito un approccio sequenziale. Si valutano in ordine:

- Ritorno venoso, atri e setto interatriale;
- Connessioni atrioventricolari e valvole;
- Ventricoli e setto interventricolare;
- Tratti d'efflusso e connessioni ventricolo-arteriose;
- Grandi vasi extrapericardici.

Tomografia computerizzata

La TC cardiovascolare (CCT) è una tecnica di imaging veloce ed economica, gold standard nello studio della morfologia coronarica e nella caratterizzazione delle placche ateromatose.

Tale tecnica diagnostica è molto importante anche per lo studio delle cardiopatie congenite, infatti, le linee guida della American College of Cardiology raccomandano l'uso della TC per lo studio di anomalie vascolari toraciche e la valutazione preoperatoria di CHD complesse. (26)

I progressi tecnologici hanno portato a notevoli miglioramenti nella risoluzione spaziale e temporale della CCT, con un concomitante aumento della velocità di acquisizione dei dati e diminuzione della dose di radiazioni.

Grazie alla possibilità di sincronizzare, tramite ECG, l'acquisizione dell'immagine con il ciclo cardiaco del paziente, con la cardio-TC si possono ottenere immagini a cuore fermo (TC ECG-gated).

Il principale limite di questa tecnica è l'esposizione dei pazienti a radiazioni ionizzanti e al mezzo di contrasto, particolarmente impattanti in pazienti pediatrici compromessi. Per questo motivo se ne promuove un uso personalizzato, solo quando necessario per la diagnosi o la pianificazione chirurgica.

La cardio-TC risulta essere l'unica opzione qualora ci fossero controindicazioni alla RM (presenza di pacemaker, ICD, claustrofobia).

Risonanza magnetica

La cardio-RM è ampiamente utilizzata per la valutazione delle CHD, in quanto, grazie alla possibilità di acquisire immagini statiche e dinamiche, consente lo studio anatomico e funzionale del cuore, fornendo informazioni su struttura e vitalità dell'organo. (27)

Rappresenta un'ottima tecnica soprattutto per lo studio dei tessuti molli e valvolari. Ha un'alta capacità di caratterizzazione tissutale e di analisi quantitativa e qualitativa del movimento miocardico, del flusso sanguigno e della perfusione regionale.

La valutazione del flusso ematico è consentita dalle sequenze VENC (velocity encoded phase contrast), che, senza mezzo di contrasto, permettono di stabilire il flusso attraverso varie sezioni del cuore, e di calcolare il rapporto tra portata polmonare e portata sistemica.

Uno dei principali vantaggi della RMN cardiaca è l'assenza totale di radiazioni, il che la rende più adatta per i pazienti giovani.

L'altro importante vantaggio è la sua flessibilità (metodica multiplanare): presenta infatti una scelta libera di piani tomografici e consente così la produzione di un numero infinito di proiezioni, comprese quelle personalizzate per affrontare eventuali esigenze cliniche speciali.

Cateterismo cardiaco diagnostico

Il cateterismo cardiaco è una tecnica che implica il passaggio di un catetere attraverso arterie o vene periferiche, fino a raggiungere le camere cardiache.

La cateterizzazione cardiaca può essere usata per diversi test, tra cui angiografia, individuazione e quantificazione degli shunt, biopsia endomiocardica, ecografia intravascolare, misurazione della gittata cardiaca e del metabolismo del miocardio. Questi test permettono un'accurata definizione dell'anatomia delle arterie coronarie, della funzione cardiaca e dei flussi cardiaci, al fine di stabilire le diagnosi e indirizzare il trattamento della CHD.

2. Trattamento e gestione delle cardiopatie congenite

2.1 Procedure perioperatorie

Ferita chirurgica

Sternotomia mediana

La sternotomia mediana prevede una sezione longitudinale dello sterno (completamente ossificato nell'adulto, cartilagineo nel paziente pediatrico), in modo da accedere al mediastino anteriore.

Una volta divaricato il torace, si procede con l'apertura del pericardio, per accedere alla parete anteriore del cuore.

Concluso l'intervento si affiancano e suturano le due estremità sternali, per garantire la stabilità strutturale e una buona meccanica respiratoria: nei pazienti pediatrici si usano punti riassorbibili, mentre negli adulti vengono utilizzati dei punti con filamento in titanio.

In caso di instabilità emodinamica o di accumulo di liquidi, lo sterno viene lasciato aperto per il rischio di edema cardiaco, in quanto il cuore potrebbe non avere sufficiente spazio in un torace chiuso; per questo motivo il sito dell'intervento viene ricoperto con una membrana in GoreTex o politetrafluoroetilene (PTFE).

Ministernotomia

Negli anni sono state sviluppate tecniche meno invasive per l'accesso in mediastino, che riducono l'entità del trauma e sono associate a meno dolore, meno trasfusioni, meno punti di sutura, meno infezioni e minor tempo di guarigione.

Nei pazienti pediatrici viene generalmente eseguita una ministernotomia inferiore, mentre negli adulti una ministernotomia superiore.

Nel primo caso, il taglio parte dalla linea intermammillare e si porta caudalmente fino al processo xifoideo.

Grazie alla spiccata elasticità dello sterno e del torace dei pazienti pediatrici, e all'uso dei divaricatori, anche questa piccola incisura permette un buon accesso al sito chirurgico. (28)

Toracotomia anteriore destra

Poiché il taglio in questo caso si esegue a livello del solco mammario, la tecnica viene principalmente utilizzata nelle pazienti di sesso femminile, in cui la ghiandola mammaria, dopo lo sviluppo, andrà a coprire l'incisione.

È essenziale prestare molta attenzione alla sede della toracotomia, proprio per evitare di ledere il tessuto mammario, alterandone lo sviluppo successivo.

Toracotomia ascellare destra

La toracotomia ascellare destra viene eseguita inferiormente all'ascella, a livello del IV-V spazio intercostale, a seconda della patologia da trattare.

Questo approccio laterale rende facilmente accessibili l'atrio destro e l'atrio sinistro, con le rispettive valvole atrioventricolari.

Circolazione extracorporea

La circolazione extracorporea (CEC) è una tecnica altamente sfruttata in cardiocirurgia, che consente di isolare l'organo cardiaco dalla circolazione, e quindi di eseguire gli interventi "a cuore aperto", con le camere cardiache esangui.

Tramite il confezionamento di borse di tabacco, si posizionano una cannula in aorta e due cannule nelle vene cave; le vene cave vengono quindi cerchiare e temporaneamente chiuse per garantire un campo esangue.

Negli individui più grandi si usa una cannulazione venosa femorale: si inserisce una guida sulla quale si fa scivolare la cannula che, sotto guida ecografica, viene posizionata fino alla vena cava inferiore. Può essere considerata, nei pazienti di peso superiore, anche una cannulazione arteriosa periferica (arteria femorale).

La CEC è un sistema che si sostituisce temporaneamente a cuore e polmoni (bypass cardiopolmonare, CPB), grazie ad una macchina che ne vicaria le funzioni. Per questo motivo il paziente intubato non viene ventilato.

Il sistema fondamentale è una pompa: il sangue viene prelevato dall'organismo (vene cave o atrio destro), filtrato, ossigenato, riscaldato/raffreddato, monitorizzato attraverso dei sensori e reintrodotta in circolazione (aorta ascendente), bypassando il cuore.

Il rotore principale permette di far circolare il sangue.

Durante gli interventi viene indotta la fibrillazione ventricolare tramite una corrente continua, in modo che il cuore si muova senza contrarsi, non generando l'onda di propulsione.

Il rischio operatorio, in termini di mortalità e sviluppo di co-morbilità, in cardiocirurgia è legato al tempo di utilizzo della CEC: il mantenimento della circolazione sistemica a cuore fermo, infatti, non è fisiologica; tuttavia, ad oggi si possono effettuare interventi anche di 12 ore.

Protocollo anticoagulazione

Per impedire l'attivazione della cascata coagulativa, è necessario somministrare, all'inizio dell'intervento chirurgico, 300 U/kg di eparina, in modo tale da quadruplicare l'ACT (Activated Clotting Time), ovvero il tempo che impiega il sangue a coagulare attraverso la via intrinseca.

Un ulteriore meccanismo utilizzato, è quello dell'emodiluzione con un priming, ovvero una soluzione fisiologica cristalloide, arricchita con mannitolo (sostanza neuroprotettiva).

Nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 12 kg circa, è necessario aggiungere al priming emazie concentrate, per evitare un'eccessiva emodiluzione.

Il sangue diluito ha un ematocrito più basso, dunque è più fluido, scorre meglio attraverso i filtri ed è meno soggetto ad emolisi. Tuttavia, con la diluizione si ha anche una minore concentrazione di emoglobina, dunque una riduzione della capacità di trasporto dell'ossigeno.

L'emoglobina in circolo non deve scendere al di sotto di 5-6 g/dL, altrimenti bisogna infondere sangue. (29)

Ipotermia

Nel circuito è presente anche uno scambiatore di calore, all'interno del quale viene fatto passare del liquido, caldo o freddo, che permette di variare la temperatura del sangue.

Nelle prime fasi il sangue viene raffreddato, mentre nelle fasi finali viene riscaldato, affinché il processo di coagulazione, dopo il trattamento con il solfato di protamina, funzioni normalmente.

Alla temperatura fisiologica di 36-37 °C si ha una coagulazione ottimale.

Nei pazienti pediatrici si può utilizzare l'ipotermia profonda (16-20 °C) e l'arresto di circolo.

Questo è utile ad eliminare ogni ingombro nei bambini molto piccoli, in cui si hanno piccoli accessi e numerose malformazioni su cui agire: si ha così più spazio per lavorare e un margine di tempo maggiore in cui i tessuti cerebrali sono protetti dal danno ischemico.

La durata delle procedure si deve mantenere intorno ai 45 minuti (margine massimo fino a 60 minuti). Al termine della procedura, si riprende il paziente e si inizia a riscaldarlo.

La durata del safe-period nel paziente in ipotermia, ossia il periodo durante il quale non si evidenziano danni funzionali clinicamente evidenti, è inversamente proporzionale alla temperatura; dunque, a temperature più basse si ha un margine di tempo maggiore per agire chirurgicamente sul paziente in circolazione extracorporea. (30)

Cardioplegia e protezione miocardica

La protezione miocardica ha l'obiettivo di prolungare il periodo di tolleranza di tutto il miocardio all'ischemia totale, al fine di prevenire complicanze postoperatorie, quali la sindrome da bassa gittata e le aritmie.

Per garantirla viene utilizzata la soluzione cardioplegica, soluzione ricca di potassio, che ferma il cuore in diastole, con paralisi flaccida, per preservarne la funzionalità e permettergli di ripartire a fine intervento in maniera adeguata.

Oltre al potassio, vengono aggiunti altri metaboliti, che impediscono che nel miocardio non perfuso si sviluppi un metabolismo anaerobico, assicurando il mantenimento dell'equilibrio acido-base.

La soluzione cardioplegica viene instillata in radice aortica.

Ossigenazione extracorporea a membrana

L'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) è una tecnica che supporta le funzioni vitali mediante circolazione extracorporea, aumentando l'ossigenazione del sangue, riducendo i valori ematici di anidride carbonica, incrementando la gittata cardiaca ed agendo sulla temperatura corporea.

Permette, in condizioni di severa insufficienza respiratoria e/o cardiaca, di mettere a riposo cuore e polmoni, vicariandone la funzione ventilatoria e di pompa.

Il sistema ECMO è fondamentalmente composto da una pompa, un ossigenatore e un riscaldatore di sangue.

Le due tipologie principali sono:

1. ECMO-VV (veno-venoso): sostiene la funzione polmonare mediante ventilazione ed ossigenazione del sangue. Solitamente viene effettuata tramite accessi vascolari in vena giugulare interna, ed eventualmente anche in vena femorale, e può essere utilizzata in condizioni di grave insufficienza respiratoria, solo se la funzione cardiaca è preservata, non fornendo alcun supporto emodinamico, se non indiretto.
2. ECMO-VA (veno-arterioso): sostiene anche la funzione di pompa cardiaca.

Il sostegno del circolo avviene per azione emodinamica diretta sull'output cardiaco e, quindi, direttamente sulla pressione arteriosa; trova indicazione nella gestione dei gravi quadri di ipoperfusione sistemica e nella rianimazione cardiopolmonare.

La cannulazione può essere periferica (vena femorale e arteria femorale/succlavia), oppure centrale (atrio destro e aorta).

L'ECMO, quindi, non rappresenta una cura per la patologia che ha causato la grave compromissione respiratoria e/o emodinamica, ma è una tecnica "ponte", per sostenere le funzioni vitali in attesa che altre terapie possano agire.

Si tratta di una tecnica altamente invasiva, associata ad una mortalità estremamente elevata, pari al 50%; pertanto viene presa in considerazione dopo il fallimento delle convenzionali terapie massimali, attuate per almeno 6 ore, in pazienti con rischio di morte superiore al 50%, con ideale indicazione sopra l'80%.

I neonati e i bambini che hanno ricevuto supporto ECMO dopo interventi cardiocirurgici, presentano un tasso complessivo di mortalità intra-ospedaliera del 53%. (31)

Profilassi antibiotica

I pazienti sottoposti a interventi di chirurgia cardiotoracica sono considerati pazienti ad elevato rischio di sviluppare infezioni del sito operatorio.

Il tasso di infezione in cardiocirurgia pediatrica varia da 1% a 9%, con rischio maggiore per i pazienti in cui lo sterno viene lasciato aperto.

I microrganismi coinvolti sono principalmente Stafilococchi (in particolare *S. aureus* e coagulasi-negativi), pertanto i farmaci utilizzati per la profilassi possono essere cefalosporine di I e II generazione. Meno frequentemente è osservata anche la presenza di Gram-negativi, tra cui *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*.

In caso di correzione di CHD, la società italiana di Pediatria raccomanda la profilassi preoperatoria con singola dose endovena di cefazolina (30 mg/kg, con dose massima di 2 g), da somministrare entro 30 minuti prima dell'intervento chirurgico. La vancomicina deve essere aggiunta esclusivamente in contesti di elevata prevalenza di MRSA.

In caso di interventi chirurgici della durata superiore alle quattro ore, è indicata l'aggiunta di una seconda dose di cefazolina, sempre di 30 mg/kg (con dose massima di 2 g).

Tale profilassi deve essere somministrata ogni 8 ore fino a 24 ore dopo la chiusura dello sterno. Questa raccomandazione è indipendente dal fatto che i drenaggi toracici e i cateteri vascolari rimangano in sede. (32)

Trasfusioni ematiche

Le trasfusioni di globuli rossi vengono utilizzate nei pazienti pediatrici sottoposti a intervento di cardiocirurgia principalmente per correggere uno stato di anemia e migliorare il trasporto di ossigeno.

Tuttavia, la strategia ottimale di trasfusione di emazie in tale popolazione è sconosciuta. Esistono due diversi protocolli: l'approccio restrittivo prevede di somministrare emazie quando l'emoglobina raggiunge livelli di 7-9 g/dL, mentre l'approccio liberale sposta il cut-off a 9-13 g/dL.

Ad oggi non esistono evidenze che una delle due strategie risulti migliore rispetto all'altra.

Il ruolo della trasfusione stessa resta comunque discusso, infatti se da un lato essa trova il suo razionale nell'ipossia tissutale indotta dall'anemia perioperatoria (associata a un rischio più elevato di mortalità e complicazioni postoperatorie), dall'altro esistono studi che supportano l'idea che la trasfusione sia associata a un aumentato rischio di mortalità e morbilità grave, tra cui insufficienza renale, polmonite, insufficienza cardiaca, aumento della durata della ventilazione meccanica e più lungo soggiorno in terapia intensiva.

2.2 Interventi chirurgici

Chiusura del difetto interatriale

L'approccio emodinamico rappresenta il gold standard (33) per la chiusura di ASD. Prevede l'utilizzo di un device in nitinolo (materiale a memoria di forma) costituito da due dischi che si ancorano ai bordi del difetto.

Prima di procedere alla chiusura, deve essere effettuato un "sizing" della comunicazione, in modo da stabilire quali dimensioni dovrà avere il device: un palloncino viene gonfiato all'interno del buco, fino ad improntarne le pareti.

Il device viene posizionato tramite l'ausilio di una guida, che viene inserita in vena femorale e raggiunge l'atrio sinistro (vena femorale - vena cava inferiore - atrio destro - atrio sinistro). Qui i due dischi, inseriti all'interno di un tubicino, vengono estratti e riacquisiscono la forma originale.

Nel tempo il dispositivo metallico viene rivestito da tessuto endocardico.

Dopo la procedura deve sempre essere somministrata terapia antiaggregante (cardioaspirina) per 6 mesi, per scongiurare la formazione di trombi.

Una complicanza possibile, ma piuttosto rara, è la dislocazione del dispositivo, la quale generalmente si verifica nel primo periodo dopo l'intervento, quando non è ancora avvenuta la fusione con i tessuti anatomici.

Se la dislocazione è totale, la situazione è assimilabile ad un'embolia polmonare.

Nel caso in cui il difetto sia molto grande, privo di bordi, o si tratti di un bambino molto piccolo l'unica alternativa è l'intervento chirurgico, che prevede la chiusura della comunicazione anomala tramite patch, generalmente in pericardio eterologo. (20)

Gli approcci mininvasivi prevedono un'incisione di 3-4 cm tra la linea ascellare anteriore e la linea ascellare media, a livello del 4° spazio intercostale. Si procede mantenendosi al di sopra del bordo costale superiore per evitare il fascio vascolo-nervoso, si identifica la scissura polmonare, si sposta il polmone (nei bambini

grandi si esclude il polmone destro), si incide lateralmente il pericardio, avendo cura di non ledere il nervo frenico, e si ha accesso al cuore.

L'approccio chirurgico prevede la necessità di instaurare la CEC e di indurre la fibrillazione ventricolare tramite corrente continua.

Chiusura del difetto interventricolare

L'intervento prevede l'apertura dell'atrio destro e il passaggio attraverso la valvola tricuspide, tramite la quale si identifica il difetto.

La chiusura del VSD avviene tramite patch, generalmente in pericardio eterologo, il quale viene suturato ai bordi della comunicazione in modo continuo o a punti staccati.

È importante prestare attenzione durante la sutura soprattutto a livello del bordo inferiore, poiché in prossimità del muscolo di Lancisi decorre il fascio di His, che potrebbe venir lesa, esitando in un blocco di conduzione atrio-ventricolare di terzo tipo.

I pazienti che vengono sottoposti a correzione entro i primi 6-12 mesi di vita hanno un'aspettativa di vita pari a quella dei loro coetanei sani; al contrario se l'intervento viene ritardato, e quindi i pazienti hanno già sviluppato ipertensione polmonare severa, allora persistono le ricadute sulla longevità e sulla qualità di vita, dovute al quadro congenito. (21)

Correzione del canale atrioventricolare completo

La procedura consiste nella ricostruzione dei setti (interventricolare e interatriale) e nella equa divisione delle valvole atrioventricolari.

Il primo passaggio prevede la chiusura del VSD tramite patch a semiluna in GoreTex o in pericardio eterologo, con la porzione curva che si adatta alla cresta del setto e la porzione superiore che dà sostegno alla valvola atrioventricolare comune.

A seguire, si procede con la divisione della valvola comune in due parti di uguali dimensioni; è importante non distorcerne il piano e far sì che entrambe le valvole abbiano uguale attività, per non determinare stenosi o insufficienze.

La valvola atrioventricolare di sinistra viene sottoposta a plastica: si chiude la schisi del lembo anteriore con punti staccati, prestando attenzione a non creare una stenosi iatrogena.

A questo punto si inietta nel ventricolo una soluzione salina a pressione (che in seguito viene aspirata), per valutare la funzionalità della valvola sinistra tramite test idrodinamico.

Se la valvola si dimostra continente, allora si procede a chiudere, mediante un patch in pericardio eterologo, l'ASD tipo ostium primum.

Per finire si testa anche la continenza della valvola atrioventricolare di destra; se l'esito è positivo, si può chiudere l'atrio e far ripartire il cuore.

Se il bambino viene operato con successo entro i primi 3 mesi di vita può considerarsi curato; tuttavia, possono permanere dei difetti residui a livello delle valvole atrioventricolari, che potrebbe essere necessario operare nuovamente.

Legatura del dotto arterioso

La legatura del dotto di Botallo nella maggior parte dei casi si esegue per via percutanea. L'accesso può essere effettuato tramite un'arteria, attraverso cui si raggiunge l'aorta, oppure tramite una vena, attraverso la quale si arriva al cuore e successivamente all'arteria polmonare.

Come dispositivi di chiusura si utilizzano una spirale o un tappino.

Se il dotto è troppo grande per la procedura percutanea, allora viene legato e sezionato per via chirurgica. In questo caso è importante prestare attenzione a non ledere le strutture vicine, tra cui il nervo ricorrente laringeo e il dotto linfatico. (34)

Correzione Tetralogia di Fallot

Trattamento palliativo

L'intervento palliativo non mira a riparare la cardiopatia congenita, ma a migliorare la sintomatologia clinica del paziente. Si esegue in caso di pazienti (forme di TOF molto severe e/o con co-morbilità extracardiache) che non sono in grado di tollerare la CEC, necessaria per l'intervento riparativo.

L'obiettivo della procedura è creare una fonte stabile di flusso polmonare, tramite:

- Posizionamento, per via percutanea, di stent nell'efflusso ventricolare destro o nel dotto arterioso di Botallo.
- Creazione di uno shunt tra l'aorta e i rami polmonari, in modo da portare stabilmente il sangue ai polmoni e far crescere i rami polmonari; questa tecnica non è applicabile fin da subito, perché nei neonati i rami polmonari sono eccessivamente piccoli.

Correzione chirurgica

L'intervento correttivo ha lo scopo di normalizzare l'anatomia cardiaca, attraverso la chiusura del VSD e l'ampliamento della zona di efflusso.

L'accesso al ventricolo destro avviene per via transatriale; si procede inizialmente con un'ampia miotomia/miectomia del tratto infundibolare, per poi proseguire con la chiusura del difetto settale tramite patch.

È fondamentale preservare il più possibile la valvola polmonare.

La tecnica standard prevede l'incisione delle commissure valvolari e l'utilizzo di palloncini ad alta pressione per stirare l'anulus. A questo punto, se necessario, si utilizza la delaminazione per aumentare la capacità di continenza: l'inserzione parietale delle cuspidi si stacca parzialmente, in modo da aumentare la superficie di coaptazione; per evitare che il lembo risulti prolassante durante la diastole, deve essere risospeso tramite nuove commissure.

Si ottiene così una valvola funzionalmente molto valida e tricuspide, che crescerà nel tempo insieme al paziente.

A conclusione dell'intervento, per completare l'allargamento si posiziona un patch a livello dell'infundibolo ventricolare destro e si ricostruisce il tronco dell'arteria polmonare (mediante sutura diretta o allargamento con patch).

Nel caso in cui la valvola polmonare non venga preservata, si svilupperà nel lungo periodo un'insufficienza libera.

L'approccio migliore in questi casi è un intervento percutaneo di sostituzione valvolare con protesi Melody (ottenuta da vena giugulare bovina).

Tuttavia, nei pazienti con anulus valvolare molto dilatato, con diametro maggiore di 29 mm (diametro massimo delle protesi Melody), la tecnica percutanea non è utilizzabile; di conseguenza si procede alla sostituzione chirurgica con valvola biologica. (35)

Correzione Trasposizione delle grandi arterie

In caso di TGA con setto ventricolare intatto l'intervento deve essere eseguito entro le prime due settimane di vita.

Per mantenere stabile il paziente fino all'intervento chirurgico si infondono in maniera continua prostaglandine E1, per mantenere pervio il dotto arterioso, e viene eseguita una settostomia atriale per via percutanea (tecnica di Rashkind), al fine di mantenere aperta la comunicazione interatriale.

Switch arterioso secondo Jatene

La correzione chirurgica prevede lo switch arterioso: si sezionano l'aorta e l'arteria polmonare, si invertono, e si ripristina la corretta connessione tra ventricoli e grandi vasi (Figura 10).

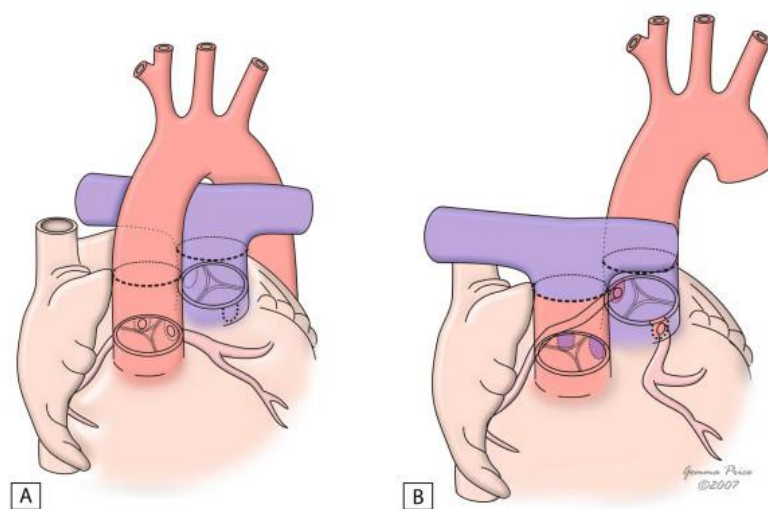


Figura 10: La figura illustra la procedura di switch arterioso; è evidente il collegamento della porzione prossimale di un grande vaso, all'estremità distale dell'altro; si nota anche il reimpianto delle arterie coronarie nella neoaorta. (Martins, P., & Castela, E. (2008). Transposition of the great arteries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-27>)

Prima di poter procedere con l'inversione, però, è necessario isolare gli osti coronarici, che dovranno essere reimpiantati in aorta. Si tratta del momento più

delicato dell'intervento perché nel neonato questi vasi hanno un diametro di appena un millimetro.

Successivamente si procede con la chiusura del difetto interatriale.

La precocità dell'intervento è fondamentale, perché permette di mantenere l'ipertrofia ventricolare sinistra, sviluppatasi durante la vita fetale; in questo modo si garantisce una correzione efficace, con un ventricolo in grado di reggere le pressioni sistemiche.

La complicanza più frequente in acuto è il reimpianto non ottimale delle coronarie, che può causare un infarto cardiaco di dimensioni variabili.

Nel lungo termine, invece, possono svilupparsi anomalie di crescita dei rami polmonari, dovute al fatto che la biforcazione polmonare si trova anteriormente alla radice aortica; è possibile eseguire un intervento percutaneo per aumentarne le dimensioni e favorirne la crescita.

Un'altra possibile complicazione nel lungo periodo è l'insufficienza della neo-valvola aortica, generalmente secondaria a una dilatazione della radice aortica. In questi pazienti è difficile intervenire proprio per l'anomala posizione delle grandi arterie: prima di arrivare all'aorta bisogna scollare tutto il tessuto polmonare, con importante rischio di ledere le coronarie. (36)

Trattamento cardiopatie con stenosi dell'efflusso sinistro

Procedure interventistiche intrauterine fetali

Si tratta di procedure molto complesse, ancora di nicchia, che vengono effettuate solamente in centri di alto livello.

Si possono proporre in caso di forme gravi di ipoplasia del cuore sinistro, che obbligherebbero i bambini a multiple procedure chirurgiche durante la vita; eseguire queste procedure percutanee può dare una possibilità al ventricolo di svilupparsi.

Fondamentale è l'intervento di supporto a favore dei genitori, ai quali vengono esposti gli scenari sul possibile destino del nascituro, le problematiche che

compariranno, i rischi e i benefici delle diverse procedure; nella maggior parte dei casi le gravidanze vengono interrotte.

Nel caso in cui si decida di intervenire sul feto, un'opzione è la dilatazione valvolare aortica tramite palloncino: si entra attraverso la pancia della madre con un catetere e in sequenza si pungono il sacco amniotico, il torace del bambino e l'apice ventricolare, si introduce poi una guida attraverso la valvola aortica, e, tramite un palloncino, si cerca di espandere la valvola aortica.

È una procedura molto complessa che comporta rischi iatrogeni e con uno scarso outcome: questi bambini vanno incontro facilmente a perforazione cardiaca. (37)

Correzione stenosi valvolare aortica

Le opzioni terapeutiche alla nascita sono:

- 1) Dilatazione valvolare per via percutanea; rappresenta il primo approccio, quando fattibile.
- 2) Valvulotomia chirurgica.
- 3) Sostituzione valvolare, opzione da preferire nei casi più gravi. Si esegue nel contesto dell'intervento di Ross, che consiste nella sostituzione della valvola aortica con la valvola polmonare autologa (definita autograft) e la sostituzione della valvola polmonare con un homograft; deve anche essere effettuato il reimpianto delle coronarie nella neo-aorta.

L'intervento di Ross è un'operazione molto complicata e ad elevato rischio, che, però, garantisce il miglior outcome a lungo termine.

Tra le complicanze postoperatorie più frequenti ci sono lo scompenso cardiaco e l'insufficienza aortica. (38)

Trattamento chirurgico della coartazione aortica

L'intervento viene generalmente eseguito per via toracotomica postero-laterale sinistra; si incide la pleura parietale e si espone la zona della coartazione.

Una volta identificata l'aorta, si procede al clampaggio prossimalmente e distalmente alla porzione stenotica, si lega e seziona il dotto di Botallo (39), e si esegue la coartectomia.

I due monconi aortici vengono anastomizzati direttamente tra loro; questo è possibile perché i tessuti pediatrici sono molto elastici e mobili.

Si tratta di un intervento definitivo, anche se in rari casi si può assistere a una recidiva della coartazione.

Durante l'intervento, poiché l'aorta viene clampata, la perfusione degli organi addominali è garantita dai circoli collaterali (questo potrebbe non avvenire nelle coartazioni non severe, con rischio di ischemia addominale e/o midollare).

Trattamento patologia univentricolare

Quando viene diagnosticata una cardiopatia univentricolare nel feto, ai genitori vengono prospettate le possibilità d'intervento che si aprono dopo la nascita. (40)

Qualora dovessero decidere di portare a termine la gravidanza, la prima opzione è la palliazione chirurgica, molto complessa e rischiosa (mortalità del 20%); essa permette ai pazienti di mantenere il proprio cuore e di posticipare all'età adulta (anche 40 anni) il momento del trapianto.

La seconda opzione è il trapianto, procedura tecnicamente più semplice, che risente però della difficoltà di reperire organi neonatali. L'intervento deve essere eseguito entro un mese dalla nascita, tempo nel quale l'infusione di prostaglandine riesce a mantenere in vita il paziente.

Dopo al massimo 20 anni il cuore deve essere sostituito e il paziente viene quindi ri-trapiantato.

Si sottolinea che i pazienti che seguono questo iter devono assumere sin dall'età neonatale una terapia immunosoppressiva che prevenga il rigetto.

La terza opzione è l'accompagnamento compassionevole, cioè l'astenersi dall'intervenire e lasciare che la natura faccia il suo corso.

Si approfondiscono di seguito gli step della palliazione chirurgica.

Primo intervento: intervento di Norwood

L'intervento di Norwood viene eseguito nella prima settimana di vita e ha l'obiettivo di creare un equilibrio tra flusso polmonare controllato e flusso sistemico non ostruito, permettendo la crescita del bambino.

Dopo l'instaurazione della CEC, si procede alla legatura del dotto arterioso e all'incisione dell'arco aortico.

Il tronco polmonare viene sezionato in un moncone distale, che viene successivamente chiuso con un patch, e in una porzione prossimale, che viene unita all'aorta ipoplasica per formare una neoaorta: si ottiene un unico vaso originante dal cuore, che fornisce un flusso non ostruito alle coronarie e al resto del corpo.

Il flusso ematico ai polmoni viene ristabilito grazie alla creazione di una fonte di sangue controllata; i diversi approcci sono:

- Shunt di Blalock-Taussig (preferito in passato); si tratta di uno shunt sistemico-polmonare in GoreTex, che connette l'arteria innominata al ramo polmonare destro.
- Shunt di Sano (preferito oggi); in questo caso lo shunt in GoreTex viene creato tra ventricolo destro e arteria polmonare. Determina un flusso polmonare solo di tipo sistolico, che risulta più controllato, e garantisce una migliore perfusione coronarica.
- Demolizione del setto interatriale (che generalmente presenta un ampio ASD).

Nel periodo postoperatorio il neonato può richiedere un supporto meccanico al circolo mediante ECMO.

Dopo l'intervento è essenziale monitorare la saturazione. I valori attesi sono di circa 75-80% e non devono aumentare in maniera eccessiva (> 87%); se questo dovesse verificarsi, infatti, sarebbe per via di una condizione di iperafflusso polmonare e ipoperfusione sistemica, che potrebbe esitare in arresto cardiocircolatorio.

Soprattutto nelle prime 48 ore è quindi molto importante modulare i farmaci e la ventilazione, per trovare un perfetto equilibrio tra le resistenze (le resistenze

sistemiche devono essere pari alle resistenze polmonari più le resistenze del condotto).

L'intervento di Norwood costringe l'unico ventricolo funzionante a pompare sangue sia nel circolo sistemico che in quello polmonare; di conseguenza le camere cardiache tendono a dilatarsi e le valvole possono divenire insufficienti.

Secondo intervento: anastomosi cavopolmonare bidirezionale (intervento di Glenn)

L'intervento di Glenn viene eseguito attorno ai 6-8 mesi di vita e consiste nel creare un'anastomosi tra la vena cava superiore e l'arteria polmonare destra: in questo modo il sangue venoso che proviene dalla metà superiore del corpo (circa il 50% del totale nei pazienti pediatrici) raggiunge direttamente i polmoni (Figura 11).

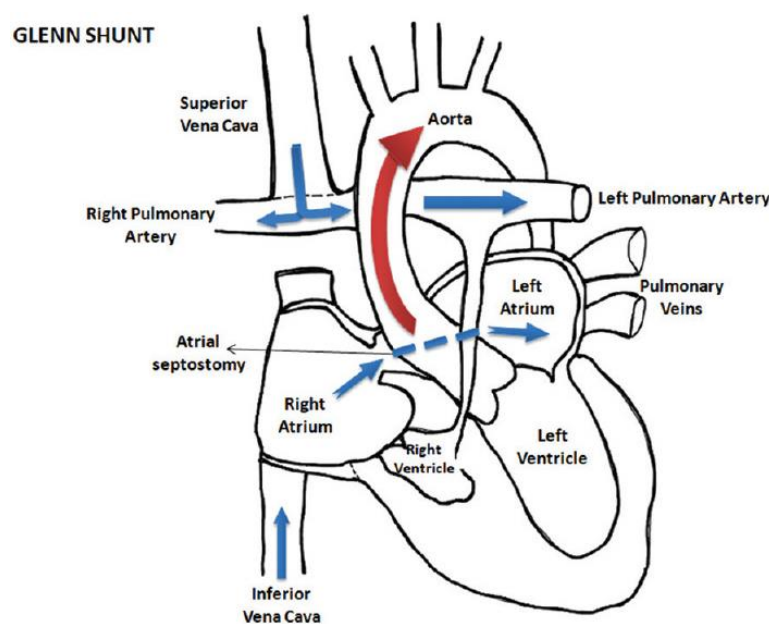


Figura 11: Rappresentazione di shunt cavo-polmonare. (Zahid, I., Tariq, M., Hashmi, S., Amanullah, M., & Shahabuddin, S. (2021). The Glenn procedure: Clinical outcomes in patients with congenital heart disease in Pakistan. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 24(1), 30. https://doi.org/10.4103/aca.aca_85_19)

Di conseguenza si ha un aumento della saturazione arteriosa a 85-90% e un defaticamento del cuore, che continua ad essere sovraccaricato, ma in misura minore.

Nonostante non ci sia il passaggio attraverso la pompa cardiaca, il sangue riesce comunque a circolare sfruttando due forze: la vis a tergo, cioè la spinta del cuore sul sangue arterioso che comporta, a sua volta, una spinta sul sangue venoso verso

i polmoni, e la vis a fronte cioè il mantice polmonare che con l'atto respiratorio richiama sangue.

Durante l'intervento si deve prestare attenzione a non danneggiare il nodo seno-atriale nel momento in cui si seziona la vena cava superiore.

Terzo stadio: intervento di Fontan

L'intervento di Fontan consiste nel creare un'anastomosi tra la vena cava inferiore e l'arteria polmonare (Figura 12), ottenendo la separazione del circolo polmonare da quello sistemico (circolazione cavo-polmonare totale).

L'intervento prevede l'utilizzo di una protesi vascolare esterna al cuore (Fontan extracardiaca), di almeno 18 mm di diametro, ossia le dimensioni di una vena cava inferiore di un individuo adulto.

Per questo motivo l'operazione si esegue in pazienti di almeno 2-4 anni, in cui le dimensioni del torace permettono di inserire un dispositivo di tale diametro.

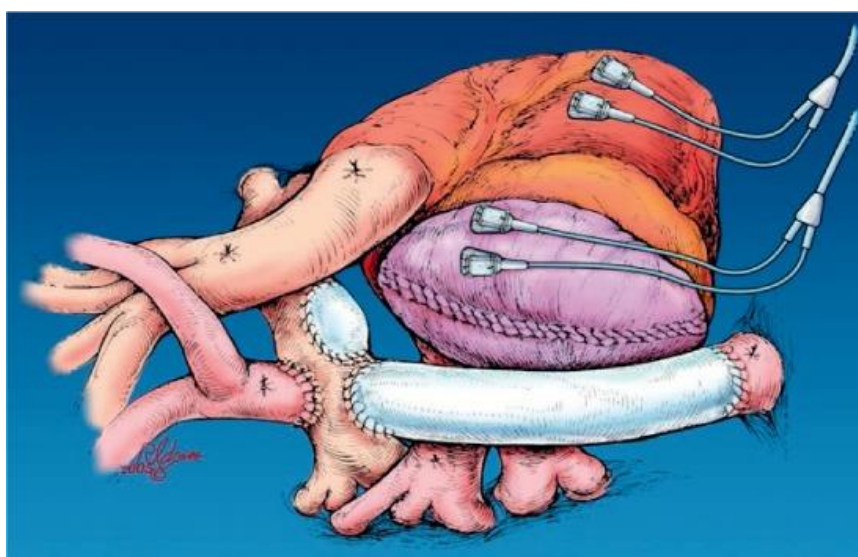


Figura 62: Connessione cavo-polmonare totale extracardiaca. (Backer, C. L., & Mavroudis, C. (2019). 149 Fontan conversions. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 15(2), 105. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-2-105>)

Nella circolazione di Fontan, in realtà, il cuore non è completamente escluso dal circolo polmonare, perché viene creata una fenestrazione di 5 mm tra la protesi e l'atrio destro. In questo modo si ha una limitazione della pressione cavale e un aumento del precarico e dell'output cardiaco.

È dimostrato che tale shunt riduce mortalità e morbilità, ma d'altra parte è associato a calo della saturazione e ad aumentato rischio tromboembolico; per questo motivo i pazienti sono sottoposti ad anticoagulazione per almeno 6 mesi, finché la protesi viene rivestita da tessuto endocardico.

La circolazione di Fontan permette ai pazienti di raggiungere l'età adulta.

2.3 Reinterventi cardiocirurgici

Il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti pediatrici dopo interventi di correzione delle CHD ha portato a un crescente bisogno di reinterventi cardiocirurgici.

I reinterventi sono procedure a cui vengono sottoposti individui che hanno già subito almeno un intervento chirurgico al cuore. Il razionale di tali procedure trova giustificazione nella complessità di alcune CHD, che richiedono una correzione chirurgica a più stadi, ma anche nelle complicanze che possono insorgere in seguito a precedenti interventi.

Alcuni esempi di complicanze sono insufficienza/stenosi residue post riparazione valvolare, stenosi di neo-vasi e condotti protesici, endocardite infettiva di tessuto nativo o eterologo, necessità di impianto/reimpianto di pacemaker, failing della circolazione creata tramite precedenti manovre.

In generale, i pazienti che vengono sottoposti a reintervento affrontano un grado maggiore di complessità chirurgica rispetto a quelli sottoposti a procedure iniziali. Essi presentano, infatti, rischi intraoperatori e postoperatori più elevati.

La resternotomia e l'esplorazione del torace sono complicate dalla presenza di aderenze, cicatrici e posizionamento di graft prececenti; ovviamente si deve sempre anche considerare che tali interventi vengono svolti su pazienti pediatrici, e quindi, sia lo spazio di manovra all'interno del torace, che le strutture che vengono maneggiate, hanno dimensioni ridotte.

Spesso tali difficoltà si traducono in tempi operatori più lunghi e aumento del rischio di lesioni e, quindi, di emorragia, con un aumento conseguente di morbilità e mortalità.

L'outcome peggiore è associato a reinterventi svolti in regime d'urgenza.

Per far fronte all'aumento del rischio associato ai reinterventi nella gestione delle CHD, è fondamentale condurre una valutazione preoperatoria approfondita,

impiegare strumenti diagnostici appropriati ed esercitare particolare cautela durante la dissezione mediastinica.

2.4 Complicanze postoperatorie

Nel postoperatorio, circa il 43% dei pazienti pediatrici va incontro a complicanze, con tassi maggiori di eventi extracardiaci.

La mortalità degli interventi si aggira attorno al 3%, con importanti variazioni a seconda del quadro clinico e del tipo di procedura svolta, con picchi del 25-30% nei pazienti di età inferiore all'anno. (41)

Spesso la morte avviene nel contesto di un quadro di shock multiorgano da ipoperfusione diffusa.

A fronte di una standardizzazione dei dati per i parametri età, sesso, sternotomia precedente, e livello di RACHS-1 (Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgery, version 1), un rate significativamente più alto di eventi è associato all'uso prolungato della CEC e della ventilazione meccanica, ma anche a ricoveri di durata maggiore in unità di terapia intensiva pediatrica.

L'associazione tra complicanze postoperatorie ed esiti peggiori persiste anche oltre il periodo perioperatorio, con un prolungato ricovero ospedaliero e un tasso ridotto di sopravvivenza ad un anno dalla chirurgia cardiaca. (42)

3. Tecnica di stampa tridimensionale e applicazioni

3.1 Applicazioni biomediche e mediche della stampa 3D

La stampa 3D è processo di produzione che consente la creazione di oggetti tridimensionali a partire da un modello digitale; nello specifico si tratta di una tecnica di produzione additiva, ossia un processo industriale impiegato per fabbricare oggetti fisici partendo da modelli 3D computerizzati, aggiungendo uno strato sopra l'altro, in opposizione alle metodologie tradizionali di produzione sottrattiva, che partono da un blocco di materiale dal quale vengono rimossi meccanicamente trucioli.

La stampa 3D viene sviluppata e brevettata da Charles Hull nel 1986.

Grazie al rapido miglioramento della tecnologia e l'aumentata disponibilità di stampanti 3D a basso costo, al giorno d'oggi questa tecnica è largamente utilizzata in ambito industriale, e il suo impiego continua a crescere in modo esponenziale anche in ambito medico e biomedico, con applicazioni ad esempio nell'ingegneria tissutale, nella medicina rigenerativa e nella produzione di farmaci.

In medicina la tecnologia viene sfruttata in prevalenza in ambito chirurgico, soprattutto per quanto riguarda l'ortopedia, la chirurgia spinale, la chirurgia maxillo-facciale/odontoatria, la neurochirurgia e la cardiocirurgia.

Nella pratica clinica quotidiana, le tecniche di imaging diagnostico forniscono immagini bidimensionali (ecografiche, radiografiche o ottenute da tomografia computerizzata e risonanza magnetica). Tali immagini richiedono ottime capacità di visualizzazione da parte del medico/chirurgo, il quale deve correlare un'immagine in due dimensioni e la realtà anatomica tridimensionale dell'organismo.

Negli ultimi anni è diventato possibile anche ottenere delle rappresentazioni 3D delle immagini radiologiche, il che ha sicuramente migliorato la visualizzazione delle patologie più complesse, ma manca ancora di qualità tattili.

In questo contesto la stampa 3D rappresenta l'innovazione. Essa, in campo medico, trova ad oggi applicazione in cinque principali categorie:

1. Come strumento diagnostico. Il principale vantaggio di questa tecnica è quello di trasformare l'imaging bidimensionale in un modello 3D tattile, che può essere apprezzato nello spazio reale, manipolato e addirittura deformato.
2. Nella pianificazione preoperatoria. In alcune condizioni particolarmente complesse, un modello anatomico paziente-specifico, può aiutare notevolmente il chirurgo a migliorare la comprensione del campo su cui andrà ad operare. Questi modelli facilitano la pianificazione dell'approccio chirurgico, migliorandone il risultato e riducendo sia la durata media degli interventi, sia i rischi derivanti dall'imprevedibilità e complessità anatomica di alcune patologie.
3. Nella realizzazione di device personalizzati. Questi possono essere prodotti utilizzando i modelli 3D come sagome, oppure essere direttamente oggetto di stampa, grazie ai progressi recenti delle tecniche di produzione additiva.
4. Come strumento di insegnamento didattico. Grazie alle sue peculiari proprietà, un modello 3D può trasmettere delle informazioni quasi sovrapponibili a quelle date da un modello reale, eliminandone, tuttavia, gli svantaggi, come la rarità, il rischio biologico e la deteriorabilità.
5. Nella comunicazione medico-paziente, permettendo una migliore comprensione della patologia e della procedura da parte dei pazienti stessi.

Oltre ai numerosi vantaggi associati a tale tecnica innovativa, esistono, però, anche delle limitazioni. Il tempo necessario ad ottenere il modello finale, il costo relativamente elevato e il grado di competenza richiesto per utilizzare il software attualmente disponibile, pongono, infatti, dei limiti all'impiego di tale tecnologia. Inoltre, si sottolinea che, essendo un approccio relativamente nuovo, non esistono ad oggi linee guida standardizzate che ne regolino l'uso.

3.2 Applicazioni specifiche in ambito cardiovascolare

La cardiologia e la cardiocirurgia sono state tra le prime, insieme a odontoiatria e chirurgia maxillo-facciale, ad adottare tecniche di produzione additiva per migliorare i risultati clinici.

Procedure percutanee

Nelle procedure transcateretere, l'assenza di un campo chirurgico a cavità aperta, non consente ai medici di avere un feedback tattile e la conferma visiva dell'anatomia cardiaca, sulla quale stanno intervenendo. Di conseguenza, le procedure percutanee dipendono in questo senso totalmente dall'imaging; ciò richiede una comprensione approfondita della fisiopatologia cardiaca, delle interazioni dei dispositivi utilizzati e il necessario sviluppo di competenze procedurali specifiche.

Le modalità di imaging tradizionali non riescono a soddisfare a pieno le esigenze di queste procedure, in quanto sono state progettate a fini diagnostici. Per questo motivo c'è ampio spazio per l'impiego di nuove tecnologie, che sappiano colmare il vuoto del supporto tecnico e siano utili per la pianificazione peri-procedurale, per lo sviluppo pre-clinico dei dispositivi e per la formazione dei medici.

La stampa 3D di alta qualità è in grado di fornire tale supporto, consentendo di realizzare rappresentazioni tridimensionali di modelli anatomici, utili sia per il planning preoperatorio, che per l'insegnamento didattico, ma anche di produrre guide chirurgiche specifiche per il paziente e protesi personalizzate. (43)

Interventi a cuore aperto

Il processo mentale che consente la comprensione dell'anatomia cardiaca a partire da immagini bidimensionali, è piuttosto complesso e per questo pronò a errore.

Le ricostruzioni 3D digitali rimuovono gran parte dell'errore umano; esse possono essere proiettate in sala operatoria, cosicché il chirurgo possa muoversi all'interno dell'organo simulato e valutare il quadro in tempo reale.

In caso però di quadri complessi, varianti anatomiche uniche o rare, pazienti già operati in altri centri o da altri chirurghi, i modelli digitali possono essere difficili da navigare e non sufficienti all'adeguata comprensione dell'anatomia cardiaca.

In queste situazioni, l'utilizzo di modelli tridimensionali stampati, nella valutazione preoperatoria, può ridurre significativamente l'incertezza riguardo l'anatomia del paziente e il tempo di valutazione intraoperatorio.

Anche in questo caso, inoltre, è possibile la valutazione diretta durante l'intervento, portando in sala un modello 3D sterilizzato, che possa chiarire eventuali dubbi in tempo reale; l'impiego di tale strategia, fornisce ai chirurghi un livello di confidenza non raggiunto con le sole rappresentazioni 3D digitali.

I modelli 3D si dimostrano utili anche nella valutazione postoperatoria, al fine di valutare la riuscita dell'intervento e la nuova anatomia realizzata.

Data la durata e la complessità della formazione dei medici cardiocirurghi, si sottolinea, inoltre, l'importanza che la stampa 3D può avere nell'ambito della simulazione chirurgica di correzione dei difetti cardiaci.

Cardiopatie congenite

Anche per quanto riguarda la gestione dei difetti cardiaci congeniti, soprattutto nelle forme più rare e complesse, risulta essenziale la valutazione precisa dell'anatomia del paziente.

Nel planning operatorio, tale chiarezza è preziosa per la presa di decisioni chirurgiche, per evitare scoperte impreviste e prevedere meglio eventuali complicanze.

In caso di quadri di CHD che possono essere corretti con approcci differenti, la simulazione chirurgica su modelli 3D viene spesso utilizzata. Normalmente queste decisioni sono prese sulla base delle linee guida, dell'esperienza del chirurgo e dei riferimenti in letteratura, tuttavia, nei casi in cui la strategia di trattamento risulta controversa, il chirurgo può simulare i differenti approcci sul modello 3D e decidere quale di questi sia il più adatto, in virtù dell'anatomia del paziente. (44)

In quest'ottica, le ricostruzioni tridimensionali vengono sfruttate per valutare e decidere se pazienti con DORV e VSD remoto (Figura 13) possono essere sottoposti a riparazione biventricolare, oppure se devono essere indirizzati a riparazione univentricolare. (45)

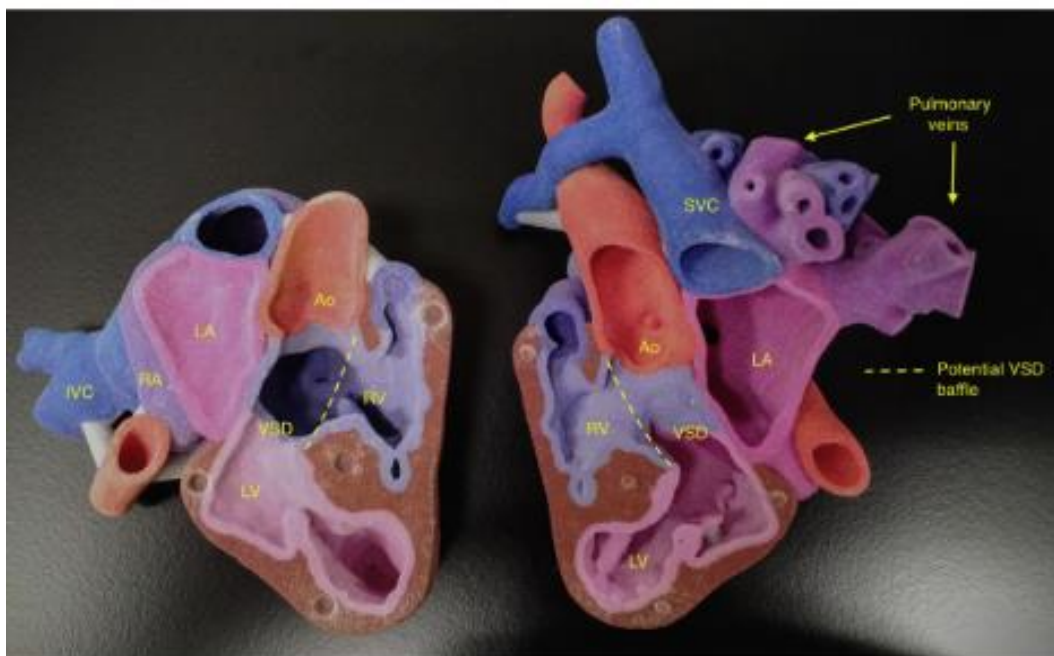


Figura 137: Modello 3D di DORV, che mostra la relazione tra i ventricoli, il VSD e i tratti d'efflusso. La linea tratteggiata indica il possibile percorso del baffle del VSD per ottenere una riparazione a due ventricoli. (Anwar, S., Singh, G. K., Miller, J., Sharma, M., Manning, P., Billadello, J. J., Eghtesady, P., & Woodard, P. K. (2018). 3D Printing is a Transformative Technology in Congenital Heart Disease. *JACC: Basic to Translational Science*, 3(2), 294–312. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.10.003>)

L'utilità dei modelli 3D nel planning preoperatorio è stata dimostrata anche per gli interventi di palliazione del cuore sinistro ipoplasico, quindi le procedure di Norwood, Glenn e Fontan. (46, 47)

Un altro importante impiego nella HLHS è la pianificazione pre-trapianto in caso di *failing* Fontan: questi pazienti si presentano con quadri anatomici complicati, distorti dai precedenti interventi chirurgici. (48)

Anche per le procedure di Rastelli e Nikaidoh è dimostrato che la pianificazione preoperatoria su modelli 3D ha un impatto positivo, migliorando il flusso di sangue nel postoperatorio. (49)

La procedura di Rastelli è considerata la tecnica d'elezione per il trattamento di TGA con VSD e ostruzione del tratto d'efflusso ventricolare destro (RVOT).

L'intervento prevede l'utilizzo di un patch intracardiaco che direzioni il sangue dal ventricolo sinistro all'aorta, attraverso il VSD; in aggiunta si posiziona un condotto extracardiaco valvolato, per garantire la continuità tra ventricolo destro e arteria polmonare.

La procedura di Nikaidoh costituisce un'alternativa in pazienti in cui l'anatomia preclude la tecnica di Rastelli.

Inoltre, in caso di ASD, VSD e DORV, il chirurgo può avvalersi di un modello stampato in scala 1:1 per prendere le misure del patch che utilizzerà in sala operatoria per la correzione del difetto.

Grazie a questi vantaggi, la stampa di modelli 3D è oggi una tecnica di imaging consolidata in cardiologia e cardiochirurgia pediatrica.

II OBIETTIVO DELLA TESI

Il reintervento cardiocirurgico è un evento significativo nel trattamento delle cardiopatie congenite. L'aumento della sopravvivenza dei pazienti, dovuta a miglioramenti in ambito diagnostico e terapeutico, rende infatti sempre più frequente la necessità di sottoporsi a molteplici operazioni nel corso della vita.

In virtù dell'eterogeneità dei quadri anatomici dei pazienti e della complessità di svolgere resternotomie in tale popolazione, questo studio si pone un duplice obiettivo.

Il primo è descrivere e analizzare le caratteristiche della popolazione pediatrica affetta da CHD che necessita di reintervento cardiocirurgico.

Il secondo è valutare, tramite analisi qualitativa, l'impatto che indagini diagnostiche di ricostruzione tridimensionale possono avere sulla qualità delle resternotomie. Nello specifico si vuole valutare se l'utilizzo di imaging 3D si dimostra migliore rispetto all'imaging 2D, nel ricostruire fedelmente i rapporti tra le strutture anatomiche dei pazienti nel pre-operatorio.

III MATERIALI E METODI

4. Disegno dello studio

Lo studio condotto è uno studio osservazionale longitudinale retrospettivo monocentrico.

Approvazione del comitato etico

La revisione delle cartelle cliniche è stata approvata dal comitato ospedaliero per la ricerca clinica e la pubblicazione è stata approvata dal presidente del comitato etico istituzionale (protocollo numero 5877/AO/23).

4.1 Criteri di inclusione ed esclusione

La popolazione presa in esame è rappresentata dai pazienti che sono stati sottoposti ad interventi chirurgici per il trattamento di CHD presso l'Unità Operativa Complessa di Cardiochirurgia Pediatrica e delle Cardiopatie Congenite dell'Azienda Ospedaliera di Padova, tra il 2013 e il 2022.

I pazienti inclusi nello studio sono coloro che tra il 2013 e il 2022 hanno subito reinterventi, e quindi che contano almeno due interventi cardiocirurgici nella loro storia clinica.

La selezione è stata fatta a partire dall'archivio delle cartelle dei tecnici di Fisiopatologia Cardiocircolatoria e Perfusionazione Cardiovascolare: nelle cartelle dei pazienti inclusi è segnata la casella con voce "Reintervento".

Le operazioni chirurgiche precedenti alla più recente possono essere state svolte sia in AOPD, che in altri centri italiani ed esteri.

I pazienti che nel corso della decade 2013-2022 sono stati operati più di una volta presso l'UOC di Cardiochirurgia Pediatrica e delle Cardiopatie Congenite dell'Azienda Ospedaliera di Padova, sono stati considerati come pazienti differenti nei diversi interventi.

Si è deciso di escludere dallo studio i pazienti che rispondono ai seguenti criteri:

- Reintervento eseguito per deiscenza della ferita chirurgica sternale.
- Interventi pregressi non eseguiti mediante sternotomia mediana longitudinale.

In merito al secondo criterio d'esclusione, si specifica che tale scelta è dovuta al fatto che la riapertura dello sterno è uno dei punti critici del reintervento. Di fatto, la pregressa sternotomia rende tale procedura più complessa, per la presenza importante di aderenze e cicatrici e il rischio di lesioni.

4.2 Costruzione del database

La ricerca dei dati relativi ai pazienti è stata condotta attraverso il portale GALILEO, a partire dalle descrizioni degli atti operatori relativi ai reinterventi, dalle lettere di dimissione o trasferimento a strutture di lungo degenza, dai diari clinici e dai referti degli esami autoptici, per i pazienti deceduti.

I dati raccolti sono stati utilizzati per compilare un database sul quale fosse poi possibile condurre un'analisi statistica semi-quantitativa.

Il database consta di una prima parte relativa ai dati clinici relativi al paziente, ossia diagnosi cardiaca primaria e co-morbilità extracardiache associate.

La seconda parte raccoglie le informazioni relative ai precedenti interventi: numero di interventi subiti, età del paziente al momento dell'operazione, eventuali procedure percutanee non diagnostiche (numero e tipologia).

La terza parte, invece, si occupa dell'ultimo intervento a cui il paziente si è sottoposto, ossia quello su cui si concentra lo studio. Le colonne che compongono questa porzione possono essere classificate in cinque aree:

- 1) Periodo preoperatorio: diagnosi che ha condotto al reintervento, eventuali indagini preoperatorie di imaging avanzato (TC o RMN), presenza di strutture in prossimità dello sterno e tipologia, eventuale ricostruzione 3D dell'anatomia cardiaca.
- 2) Informazioni generali: età, peso, altezza e BSA (superficie corporea) del paziente al momento dell'intervento, tipo di operazione chirurgica, carattere d'urgenza.
- 3) Parametri tecnici: isolamento dei vasi femorali o del collo, durata (in minuti) del bypass cardiopolmonare, necessità di tornare in pompa durante l'intervento, clampaggio aortico, arresto circolatorio, fibrillazione ventricolare indotta.
- 4) Complicanze intraoperatorie: aritmia con necessità di cardioversione elettrica pre-CPB, lesione di strutture, CPB urgente, necessità di ECMO intra- e postoperatorio, uscita dalla sala con torace aperto e numero di giorni prima della chiusura.

- 5) Periodo postoperatorio: numero di giorni in terapia intensiva cardiocirurgica, morte intraospedaliera, complicanze postoperatorie (sanguinamento con necessità di revisione, insufficienza renale acuta, necessità di emofiltrazione veno-venosa continua, deficit neurologici, altre), numero di giorni di degenza postoperatoria.

4.3 Costruzione dello score

Per rispondere al secondo quesito che questo studio si pone, è stato costruito uno score qualitativo, che offra la possibilità di confrontare la capacità delle due tecniche, imaging 2D e imaging 3D, di ricostruire il quadro anatomico reale dei pazienti.

La valutazione della tecnica 2D è stata fatta a partire da immagini ecografiche e ottenute da cardio-TC e cardio-RMN, mentre la valutazione della tecnica 3D è stata fatta sul modello 3D digitale e, nei casi più complessi, anche sul modello stampato. I modelli sono stati ottenuti a partire da un'acquisizione TC o RMN e ricostruiti utilizzando il software Mimics InPrint (Materialise, Leuven, Belgio), che ha permesso di ottenere un modello STL. Ogni modello è stato poi modificato utilizzando Meshmixer (Autodesk Inc, San Rafael, California, USA), riproducendo così il cuore del paziente. Infine, i modelli 3D sono stati stampati utilizzando la stampante 3D Sisma Everes Uno (SISMA) e una resina elastica specifica (SISMA), che permette di ottenere modelli flessibili.

I dati sono stati confrontati con l'anatomia riscontrata durante l'intervento chirurgico, la cui descrizione è stata riportata negli atti operatori.

I parametri valutati sono stati:

- Posizione dell'aorta in relazione allo sterno;
- Posizione delle coronarie in relazione allo sterno;
- Posizione del ventricolo destro in relazione allo sterno;
- Posizione dell'atrio destro in relazione allo sterno;
- Posizione del tratto di efflusso destro in relazione allo sterno;
- Asimmetria sternale;
- Posizione dei punti sternali.

Due cardiocirurghi esperti, separatamente, hanno analizzato le immagini 2D e 3D di ogni paziente e assegnato un punteggio per ogni parametro alle due tecniche.

La scala utilizzata è stata una scala Likert a cinque punti, dove al valore 1 corrisponde scarsa fedeltà all'anatomia del paziente, mentre al valore 5 corrisponde fedeltà accurata.

5. Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state descritte utilizzando frequenze e percentuali.

Per le variabili continue sono stati forniti mediana e intervallo interquartile (IQR).

Per i confronti tra due gruppi, è stato utilizzato il test dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue e il test del chi-quadrato per le variabili categoriche.

Il livello del p-value per la significatività statistica è stato fissato a un alfa a due code di 0.05.

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando Stata 17 (StataCorp LLC, College Station, Texas).

IV RISULTATI

Il numero di reinterventi selezionati è 302, circa il 13% della popolazione su cui lo studio è condotto.

In virtù dei criteri di esclusione si escludono dallo studio 6 pazienti: 1 per reintervento eseguito per deiscenza della ferita chirurgica sternale, 5 per interventi pregressi non eseguiti mediante sternotomia mediana longitudinale.

Di conseguenza l'analisi statistica è stata condotta su 296 pazienti.

Il campione che ha partecipato allo studio è composto da 155 soggetti maschi (52.36% del totale) e 141 soggetti femmine (47.64%).

Parametri preoperatori

Le patologie che più di frequente hanno necessitato di reintervento sono state TOF (16.22%) e AVSD (14.86%).

Relativamente frequenti tra i pazienti campionati risultano anche, in ordine decrescente, i quadri univentricolari (8.45%), AVSD sbilanciato (7.09%), HLHS (6.76%) e le patologie della valvola aortica (6.42%); queste sei CHD rendono conto di circa il 60% del totale delle diagnosi cardiache primarie.

In tabella I, si vede la distribuzione, in numero assoluto e percentuale, delle diverse CHD nel campione di pazienti.

Il 44.26% dei pazienti (131 su 296), oltre alla cardiopatia, presenta co-morbilità extracardiache associate. In tabella II, si osserva la distribuzione dei diversi quadri. La Sindrome di Down risulta la patologia più frequentemente rappresentata (22.14%), associata in 27 casi su 29 totali a AVSD. A seguire la Sindrome Eterotassica (12.98%) e la Sindrome di DiGeorge (8.40%), che invece si associano ad un ventaglio più ampio di diagnosi cardiache.

Il 9.16% dei pazienti risulta essere nato pretermine (prima di 37 settimane di gestazione).

Tabella I		
Diagnosi cardiaca primaria	Frequenza assoluta	Percentuale (%)
TOF	48	16.22
AVSD	44	14.86
UH	25	8.45
UMB AVSD	21	7.09
HLHS	20	6.76
AOV D	19	6.42
TA	19	6.42
ARCH OBST	16	5.41
D-TGA	15	5.07
TAC	11	3.72
VSD	10	3.38
APVC	7	2.36
L-TGA	6	2.03
MI	6	2.03
PA/IVS	5	1.69
EBSTEIN	4	1.35
HLHC	4	1.35
Altro	17	5.74
Totale	296	100.00

Tabella I: Distribuzione delle diverse patologie (diagnosi cardiaca primaria) nel campione selezionato.

AOVD: patologie della valvola aortica; APVC: ritorno venoso anomalo; ARCH OBST: interruzione dell'arco aortico; AVSD: canale atrioventricolare; D-TGA: trasposizione completa delle grandi arterie; EBSTEIN: anomalia di Ebstein della tricuspide; HLHC: complesso di Shone; HLHS: sindrome del cuore sinistro ipoplasico; MI: insufficienza mitralica; L-TGA: trasposizione corretta delle grandi arterie; PA/IVS: atresia polmonare a setto ventricolare integro; TA: atresia della tricuspide; TAC: tronco arterioso persistente; TOF: tetralogia di Fallot; UH: cuore univentricolare; UMB ASVD: canale atrioventricolare sbilanciato; VSD: difetto del setto interventricolare; OTHER: altra CHD.

Tabella II		
Co-morbilità extracardiache	Frequenza assoluta	Percentuale (%)
Sindrome di Down	29	22.14
Altra sindrome genetica	29	22.14
Sindrome Eterotassica	17	12.98
Neonato pretermine	12	9.16
Sindrome di DiGeorge	11	8.40
Situs Inversus	3	2.29
Altro	30	22.90
Totale	131	100.00

Tabella II: Distribuzione delle patologie extracardiache nel campione selezionato.

La maggior parte dei soggetti presi in esame (59.12%) è stata sottoposta a 2 interventi cardiocirurgici nel corso della vita, con percentuali decrescenti all'aumentare del numero di operazioni (25.68% tre interventi; 9.80% quattro interventi; 3.72% cinque interventi; 1.69% più di cinque interventi). In generale la mediana del numero di interventi si assesta a 2.00 (IQR: 2.00-3.00).

In tabella III, si possono osservare le diverse classi di interventi cui sono stati sottoposti i pazienti (si considera il penultimo intervento svolto).

Le procedure più frequenti risultano essere l'intervento di Glenn (12.84%, 38 casi), il bendaggio dell'arteria polmonare (9.12%, 27 casi), la correzione di TOF (7.43%, 22 casi) e di AVSD completo (7.43%, 22 casi), posizionamento di condotto (7.09%, 21 casi) e valvuloplastica (6.42%, 19 casi).

Gli interventi meno frequenti, invece, sono la sostituzione dell'aorta ascendente e la riparazione biventricolare, entrambe con frequenza di 3 casi su 296 (1.01%).

La mediana dell'età al penultimo intervento si assestava a 8.00 mesi (IQR: 1.66-42.33).

Tabella III		
Ultimo intervento	Frequenza assoluta	Percentuale (%)
Intervento di Glenn	38	12.84
Bendaggio arteria polmonare	27	9.12
Correzione TOF	22	7.43
Correzione AVSD completo	22	7.43
Posizionamento di condotto	21	7.09
Valvuloplastica	19	6.42
Ricostruzione arco aortico	13	4.39
Sostituzione valvolare	13	4.39
Intervento di DKS / Norwood	12	4.05
Posizionamento di shunt	12	4.05
Resezione membrana subaortica	7	2.36
Correzione VSD	7	2.36
Switch arterioso	7	2.36
Intervento di Fontan	6	2.03
Correzione TAC	6	2.03
Correzione ASD	5	1.69
Intervento di Ross	4	1.35
Intervento di Nikaidoh / Rastelli	4	1.35
Coartectomia + bendaggio arteria polmonare	4	1.35
Comprehensive stage 2	4	1.35
Sostituzione aorta ascendente	3	1.01
Riparazione biventricolare	3	1.01
Altro	37	12.5
Totale	296	100.00

Tabella III: Distribuzione delle diverse procedure cardiocirurgiche svolte nel campione prima del reintervento; si fa riferimento alla penultima operazione svolta.

DKS (Damus-Kaye-Stensel): intervento che crea un'anastomosi tra arteria polmonare e aorta in situazioni in cui la circolazione sistemica è ostruita.

125 pazienti (42.23%) hanno svolto almeno una procedura interventistica percutanea preoperatoria (mediana: 1.00; IQR: 1.00-2.00), dicitura nella quale non si comprende il cateterismo diagnostico.

92 pazienti (31.08%) sono stati sottoposti ad indagini di imaging preoperatorio avanzate (cardio-TC e cardio-RMN), e, di questi, 34 sono stati candidati con esito positivo alla ricostruzione 3D.

13 pazienti (4.39%) presentavano all'imaging 2D le seguenti strutture in prossimità dello sterno:

- | | |
|--|--|
| 1. Coronaria destra | 9. Aorta ascendente |
| 2. Parete anteriore del ventricolo destro | 10. Parete laterale del ventricolo destro |
| 3. Aorta ascendente distale | 11. Parete libera del ventricolo destro, ramo marginale acuto e condotto tra ventricolo destro e arteria polmonare |
| 4. Aorta ascendente aneurismatica | 12. Aneurisma del condotto tra ventricolo destro e arteria polmonare |
| 5. Parete libera ventricolo destro | 13. Parete libera del ventricolo destro |
| 6. Parete libera ventricolo destro e ramo marginale acuto | |
| 7. Aorta ascendente destro-posta e coronaria sinistra | |
| 8. Aorta ascendente, tronco dell'arteria polmonare e parete libera del ventricolo destro | |

In 5 pazienti lo sterno era in stretta continuità con il ventricolo destro, in 4 casi con l'aorta ascendente, in 1 paziente con il condotto tra ventricolo destro e arteria polmonare, in 1 paziente con la coronaria destra. 2 erano invece le situazioni più complesse con più strutture adese al tavolo sternale.

In 12 casi il rapporto critico è stato riscontrato tramite angio-TC, mentre in 1 caso (aneurisma del condotto in prossimità dello sterno) la TC non è stata eseguita e l'indagine diagnostica è stata l'ecocardiogramma transtoracico.

7 pazienti sono stati indirizzati alla ricostruzione 3D.

Nessuno dei pazienti ha riportato lesioni durante la resternotomia.

In tabella IV è riportata la distribuzione delle diagnosi per le quali i pazienti sono stati indirizzati al reintervento.

Tabella IV		
Diagnosi	Frequenza assoluta	Percentuale (%)
Palliazione a stadi	80	27.03
Complicanze a lungo termine	76	25.68
Correzione a stadi	39	13.18
Progressione di malattia	26	8.78
Complicanze postoperatorie acute	24	8.11
Difetti residui	17	5.74
Complicanze a medio termine	16	5.41
Insufficienza protesi valvolare	8	2.70
Scompenso cardiaco	6	2.03
Altro	4	1.35
Totale	296	100.00

Tabella IV: Distribuzione delle diagnosi cardiache che hanno condotto i pazienti al reintervento.

Il 27.03% del campione è andato incontro a multiple procedure in un percorso di palliazione stadiata della patologia di base. Il 25.68%, invece, è stata sottoposta a reintervento per far fronte a complicanze a lungo termine. Piuttosto frequenti anche la correzione a stadi della patologia primaria (13.18%), la progressione di malattia (8.78%) e le complicanze postoperatorie acute (8.11%).

Parametri intraoperatori

I dati antropometrici raccolti al momento del reintervento erano età mediana di 65.46 mesi (IQR: 12.72-154.72), peso mediano di 15.90kg (IQR: 7.64-42.25), altezza mediana di 109.00cm (IQR: 72.00-150.00), superficie corporea (BSA) mediana, calcolata tramite formula di Mosteller [$BSA = \sqrt{(A \cdot P / 3600)}$], di 0.69m² (IQR: 0.39-1.33).

42 pazienti (14.19%) sono stati operati in regime d'urgenza.

Nel 63.18% dei casi (187 pazienti) l'intervento ha richiesto l'isolamento delle strutture vascolari femorali o del collo.

In tabella V, si può osservare la distribuzione totale dei diversi reinterventi.

La procedura svolta più di frequente è l'intervento di Fontan (15.54%, 46 casi). A seguire in ordine si trovano la sostituzione della valvola polmonare (7.09%, 21 casi), la correzione di VSD (6.76%, 20 casi), il posizionamento di condotti (6.76%, 20 casi), la riparazione (6.76%, 20 casi) e la sostituzione (6.42%, 19 casi) della valvola atrioventricolare.

Solamente 8 pazienti hanno eseguito l'intervento senza l'ausilio della circolazione extracorporea, la quale nel resto dei casi ha avuto una durata mediana di 120 minuti (IQR: 89.00-169.25). Nel 13.54% dei casi (39 pazienti) si è verificata la necessità di tornare in pompa durante l'intervento.

Il clampaggio aortico invece è stato utilizzato nel 72.57% degli interventi (209 pazienti su 288 che hanno necessitato di CEC), con una durata mediana di 74 minuti (IQR: 50.00-96.75). In 12 pazienti (4.17%) l'intervento ha richiesto arresto circolatorio (durata mediana: 25 min; IQR: 15.25-38.00), mentre in 35 pazienti (12.15%) ha richiesto fibrillazione ventricolare indotta (durata mediana: 11 min; IQR: 7.00-24.50).

Tabella V		
Reintervento	Frequenza assoluta	Percentuale (%)
Intervento di Fontan	46	15.54
Sostituzione valvola polmonare	21	7.09
Correzione VSD	20	6.76
Posizionamento di condotto	20	6.76
Riparazione valvola atrioventricolare	20	6.76
Sostituzione valvola atrioventricolare	19	6.42
Intervento di Glenn	17	5.74
Resezione membrana subaortica	15	5.07
Correzione TOF	12	4.05
Correzione APVC	10	3.38
Correzione AVSD	9	3.04
Sostituzione valvola aortica	9	3.04
Posizionamento di shunt	8	2.70
Sostituzione protesi	7	2.36
Intervento di Bentall / David / Ross	6	2.03
Comprehensive stage 2	5	1.69
Plastica tronco e arterie polmonari	5	1.69
Sostituzione aorta ascendente	4	1.35
Ricostruzione arco aortico	4	1.35
Intervento di DKS / Norwood	4	1.35
Riparazione valvola polmonare	4	1.35
Impianto di VAD	3	1.01
Correzione TAC	2	0.68
Switch arterioso	2	0.68
Plastica valvola aortica	2	0.68
Riparazione biventricolare	2	0.68
Altro	20	6.76
Totale	296	100.00

Tabella V: Distribuzione delle tipologie di reintervento nel campione.

Intervento di Bentall: sostituzione di radice aortica, aorta ascendente e valvola aortica con protesi tubulare valvolata e reimpianto osti coronarici. Intervento di David: sostituzione aorta ascendente con reimpianto di valvola nativa e coronarie. VAD: dispositivo di assistenza ventricolare.

Il 22.97% dei pazienti (68 soggetti) è andato incontro a complicanze intraoperatorie.

In 12 pazienti (4.05%) è stata lesionata una struttura durante l'operazione cardiocirurgica. In 4 persone la lesione è stata a carico dell'arteria femorale destra in seguito a cannulazione, mentre in 3 persone la lesione è avvenuta durante il corso dell'intervento ed è stata a carico di: arteria discendente anteriore (1), polmone sinistro (1) e ramo polmonare destro ipoplasico (1).

In 5 casi invece la lesione è legata alla resternotomia. Le strutture interessate sono state: atrio destro (2), RVOT (1), tronco medio dell'arteria polmonare (1), condotto tra ventricolo sinistro e arteria polmonare (1).

Quindi il tasso di lesione di strutture durante la riapertura è 1.69%

3 di questi pazienti erano stati sottoposti ad imaging 3D.

Altre complicanze riscontrate sono state aritmie (5.74%, 17 pazienti), aritmie con necessità di conversione elettrica pre-CPB (1.35%, 4 pazienti), necessità di bypass cardiopolmonare urgente (1.35%, 4 pazienti), necessità di CPB elettivo prima di uscire dalla sala operatoria (2.70%, 8 pazienti), sanguinamenti (2.70%, 8 pazienti) 32 soggetti hanno avuto bisogno di assistenza ECMO (10.81%); in 31 casi tale necessità si è verificata già in fase intraoperatoria e 8 di questi pazienti sono rimasti in ECMO anche nel post intervento.

71 pazienti (23.99%) sono usciti dalla sala con il torace aperto; la mediana del numero di giorni in cui il torace è rimasto aperto è 2.00 (IQR: 1.00-4.50).

Parametri postoperatori

Il 68.24% dei soggetti (202 pazienti) è andato incontro a complicanze nel postoperatorio, tra le quali aritmie (22.97%, 68 pazienti), versamento pleurico (15.54%, 46 pazienti) e pericardico (4.39%, 13 pazienti), danno renale acuto (12.50%, 37 pazienti, di cui 26 con necessità di CVVH), deficit neurologici (12.16%, 36 pazienti), sanguinamenti con necessità di reintervento (8.45%, 25 pazienti), pneumotorace (7.43%), infezione/deiscenza di ferita sternale (3.04%).

25 pazienti su 296 sono morti durante la degenza intraoperatoria, con tasso di mortalità del 8.78%. Se si considera, però, solo la mortalità postoperatoria intraospedaliera, definita come morte del paziente entro 30 giorni dall'intervento, allora il tasso è del 6.08% (18 pazienti).

La mediana della durata del ricovero in terapia intensiva è di 3 giorni (IQR: 2.00-8.00), mentre della degenza post-chirurgica in ospedale (LOS) è di 14 giorni (IQR: 8.00-29.00).

Score per la valutazione delle tecniche di imaging

34 dei 296 pazienti che hanno partecipato allo studio (11.49%), oltre ad aver effettuato indagini diagnostiche duedimensionali, sono stati sottoposti a ricostruzione 3D.

Lo score è stato quindi applicato a 34 pazienti.

Si riportano in tabella VI e VII i punteggi attribuiti rispettivamente dal primo e dal secondo chirurgo esperto ai vari parametri.

Si osserva che, nelle valutazioni assegnate dal primo chirurgo, la differenza tra le due tecniche risulta significativa nella valutazione della corretta posizione del ventricolo destro (p-value = 0.04), dell'atrio destro (p-value = 0.001) e del RVOT (p-value = 0.03) rispetto allo sterno e della posizione dei punti sternali (p-value < 0.001).

In misura simile, anche nelle valutazioni assegnate dal secondo chirurgo, la differenza tra le due tecniche risulta significativa nella valutazione della corretta posizione posizione del ventricolo destro (p-value = 0.008), dell'atrio destro (p-value = 0.007) e del RVOT (p-value = 0.03) rispetto allo sterno e della posizione dei punti sternali (p-value = 0.007).

Al contrario, per quanto riguarda la valutazione della posizione di aorta, arterie coronarie e l'individuazione delle asimmetrie sternali, dall'elaborazione dei dati non emergono differenze statisticamente significative tra le due tecniche analizzate (p-value > 0.05)

Tabella VI			
	2D	3D	p-value
Posizione aorta	4 (3-5)	4 (3-5)	0.1
Posizione coronarie	4 (3-4)	4 (3-5)	0.55
Posizione ventricolo destro	3.5 (3-4)	4 (3-5)	0.04
Posizione atrio destro	3 (1-4)	4 (3-4)	0.001
Posizione RVOT	4 (3-5)	4.5 (4-5)	0.03
Asimmetrie sternali	3 (2-4)	3.5 (2-4)	0.67
Posizione punti sternali	3 (2-4)	4 (3-5)	< 0.001

Tabella VI: Punteggi attribuiti dal primo cardiocirurgo esperto alle indagini preoperatorie, espressi come mediana e IQR, divisi per i diversi parametri valutati. E' riportato il p-value per ogni criterio valutato; in grassetto sono evidenziati quelli minori di 0.05, ossia quelli per cui c'è significatività statistica).

Tabella VII			
	2D	3D	p-value
Posizione aorta	4 (3-5)	4 (3-5)	0.57
Posizione coronarie	3.5 (3-5)	4 (3-5)	0.27
Posizione ventricolo destro	3 (2-4)	4 (3-5)	0.008
Posizione atrio destro	3 (1-4)	4 (3-5)	0.007
Posizione RVOT	4 (3-5)	5 (3-5)	0.03
Asimmetrie sternali	3 (2-4)	3 (2-4)	0.34
Posizione punti sternali	3 (2-4)	4 (3-5)	0.007

Tabella VII: Punteggi attribuiti dal secondo cardiocirurgo esperto alle indagini preoperatorie, espressi come mediana e IQR, divisi per i diversi parametri valutati. E' riportato il p-value per ogni criterio valutato; in grassetto sono evidenziati quelli minori di 0.05, ossia quelli per cui c'è significatività statistica).

V DISCUSSIONE

La sopravvivenza dei pazienti con cardiopatie congenite è aumentata notevolmente negli ultimi 50 anni, grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche e chirurgiche.

Di conseguenza, data la complessità dei quadri anatomici e clinici, cresce il numero di pazienti che necessita di subire plurime operazioni nel corso della vita, rendendo il reintervento cardiocirurgico un evento tutt'altro che raro.

Inserendosi in tale contesto, questo studio si è concentrato sulla descrizione della popolazione affetta da CHD che subisce reinterventi, studiandone le caratteristiche, al fine di comprendere meglio sia gli aspetti clinici legati al reintervento, sia le criticità che questo evento porta con sé.

Data l'intrinseca complessità che si associa alle resternotomie, dovuta alla presenza di aderenze, cicatrici e posizionamento di graft precedenti, è fondamentale che il chirurgo arrivi in sala operatoria avendo adeguatamente compreso l'anatomia e la fisiologia di ogni paziente. In questo modo, aumentando la sicurezza dell'operatore, è possibile ridurre il rischio di complicanze, le quali sono legate all'aumento dei tempi operatori, alla lesione di strutture e ai sanguinamenti conseguenti.

Un ruolo cruciale nella fase perioperatoria è dunque svolto dall'imaging, che permette di valutare le strutture cardiache prima dell'apertura del torace.

Tuttavia, le metodiche di imaging tradizionali (ecocardiografia, cardio-TC e cardio-RMN) non risultano sempre sufficienti a garantire la comprensione dei rapporti tra le strutture indagate.

Per questo motivo, nella gestione delle CHD, si sta diffondendo l'impiego della stampa 3D, quale strumento ulteriore da inserire nel planning preoperatorio.

In virtù di ciò, questo studio si è concentrato sul confronto tra l'imaging tradizionale 2D e la ricostruzione 3D, valutando la capacità delle due tecniche di riportare in maniera fedele il rapporto tra le strutture cardiache e il tavolo sternale.

Stato dell'arte

In materia di reinterventi cardiocirurgici in pazienti con cardiopatie congenite, la letteratura si concentra sui rischi associati alla resternotomia, e, in particolare, sul rischio di ledere strutture in prossimità della superficie posteriore dello sterno durante l'apertura del torace.

Gli interventi che più frequentemente vengono svolti nei pazienti già precedentemente operati sono l'intervento di Fontan (21-23%), di Glenn (22%), la sostituzione della valvola polmonare (7%) e il posizionamento di condotti (7%-11%). (50, 52)

I diversi studi sono concordi nello stabilire che oltre il 60% dei pazienti subisce solo due procedure con accesso sternotomico.

Il rischio di ledere strutture durante la resternotomia raggiunge il 1.0%-3.6% (50, 51, 52) con lesioni soprattutto a carico di atrio destro, RVOT, condotto tra ventricolo destro e arteria polmonare, e aorta.

Nel postoperatorio il sanguinamento con necessità di toilette mediastinica avviene nel 1.0%-1.3% dei pazienti; l'infezione e/o deiscenza della ferita sternale si verifica nel 0.5%-1.54% dei casi. (50, 51)

In letteratura il tasso di mortalità postoperatoria intraospedaliera (entro 1 mese dall'intervento) è riportato al 1.0% (51), 1.8% (52), 1.99%. (50)

Gli studi visionati non prendono in considerazione l'indagine tridimensionale nel planning perioperatorio.

Essendo una metodica di recente applicazione, ancora molto poco è stato pubblicato sull'impiego di tale tecnica in pazienti che devono essere sottoposti a resternotomia. La maggior parte degli studi sul tema sono condotti su soggetti al primo intervento cardiocirurgico e sono caratterizzati da campioni di dimensioni ridotte e da criteri d'esclusione stringenti.

Pubblicazioni anche molto recenti, tuttavia, sono concordi nel constatare che, associare la ricostruzione tridimensionale, digitale e/o stampata, all'imaging tradizionale, determina la miglior visualizzazione della patologia, influenzando sulla scelta della strategia chirurgica e permettendo la riduzione dei tempi operatori e il miglioramento degli outcome. (53, 54, 55)

Risultati

Primo obiettivo

La percentuale di pazienti pediatriche che subisce plurime operazioni con approccio sternotomico è del 13% circa; la maggior parte di essi (59.12%) va incontro a due interventi cardiocirurgici nel corso della vita.

Il tempo mediano trascorso tra le ultime sternotomie è di 57.46 mesi (IQR: 11.06-112.39).

Le cardiopatie congenite che portano alla necessità di doversi sottoporre a tale procedura sono principalmente i difetti del setto atrio-ventricolare bilanciati e sbilanciati (21.95%), la tetralogia di Fallot (16.22%), i quadri di cuore univentricolare (8.45%) e di HLHS (6.76%).

Le diagnosi che hanno condotto al reintervento nella maggior parte dei casi sono state la necessità di palliazione (27,03%) e correzione (13.18%) a più stadi, le complicanze a lungo termine (25.68%), la progressione di malattia (8.78%), le complicanze postoperatorie acute (8.11%) e i difetti residui (5.74%).

Le più comuni procedure chirurgiche che vengono eseguite dopo resternotomia sono l'intervento di Fontan (15.54%), la sostituzione/riparazione delle valvole atrioventricolari (13.18%), il posizionamento di shunt e condotti (9.46%), la sostituzione/riparazione della valvola polmonare (8.44%), la sostituzione/riparazione della valvola aortica (8.11%), la correzione di VSD (6.76%), l'intervento di Glenn (5.74%), la correzione di TOF (4.05%) di APVC (3.38%) e di AVSD (3.04%).

Si nota che nonostante le patologie più frequenti nel campione siano TOF e AVSD, gli interventi di correzione di tali quadri hanno percentuali rispettivamente di 4.05% e 3.04%.

D'altra parte i quadri di sindrome del cuore sinistro ipoplasico sono associati a una frequenza inferiore, ma l'intervento di Fontan è quello più comune tra i reinterventi. Le percentuali relative ai diversi stadi della palliazione chirurgica della HLHS sono inversamente proporzionali all'ordine secondo il quale vengono svolte (Norwood 1.35%, Glenn 5.74%, Fontan 15.54%).

Il rischio di complicanze intraoperatorie si assesta al 22.97%.

Nel 1.69% dei casi si verifica la lesione di strutture durante la sternotomia, mentre sanguinamenti importanti si registrano nel 2.70% dei casi. Le strutture lesionate sono state atrio destro, ventricolo destro (RVOT), ramo polmonare e condotto ventricolo – arteria polmonare.

Si sottolinea che tutti i casi in cui è stata riscontrata la prossimità di una struttura con lo sterno nel pre-operatorio, non si sono verificate lesioni durante la riapertura.

Il 68.24% dei pazienti va incontro a complicanze nel postoperatorio; in questa percentuale rientrano tutti gli eventi che hanno determinato un allungamento del periodo di degenza intraospedaliera, non solo quelli correlati alla resternotomia.

L'infezione e la deiscenza sternale si verificano nel 3.04% dei casi, mentre i sanguinamenti che richiedono toilette mediastinica si assestano a 8.45% del totale.

Quasi l'11% del totale dei pazienti richiede supporto ECMO, associato a grave compromissione respiratoria e/o emodinamica, e quindi indice di fragilità/criticità.

La durata mediana del ricovero in ospedale è di 2 settimane (mediana: 14 giorni; IQR: 8.00-29.00), con permanenza in ICU di 3 giorni (IQR: 2.00-8.00).

Il tasso di mortalità raggiunge il 8.78%; se si considera, però, solo la mortalità postoperatoria intraospedaliera allora il tasso è del 6.08%.

Secondo obiettivo

Tutti i pazienti che hanno partecipato allo studio (296) sono stati studiati tramite ecocardiografia; 92 di questi sono stati indagati anche tramite cardio-TC/RMN, di cui 34 hanno beneficiato dell'indagine tridimensionale (11.49%).

Le immagini 2D nella maggior parte dei casi sono sufficienti per fare diagnosi di malattia e comprendere l'anatomia strutturale del paziente. Uno dei limiti di tali tecniche sta nella corretta ricostruzione dei rapporti tra le strutture.

Dal confronto tra l'imaging 2D e 3D di questi 34 soggetti, è emerso che la stampa 3D permette una ricostruzione più fedele della reale posizione di atrio destro, ventricolo destro, RVOT e punti sternali.

La differenza tra i punteggi assegnati alle due metodiche per questi parametri è stata, infatti, statisticamente significativa ($p\text{-value} < 0.05$).

Le strutture del cuore destro sono quelle posizionate più anteriormente all'interno del mediastino, in rapporto più stretto con la superficie posteriore del tavolo sternale. Per tale motivo, essendo le più esposte, sono anche le regioni che più frequentemente vanno incontro a lesione durante la resternotomia.

Nel campione di pazienti su cui è stato condotto lo studio, le lesioni legate alla resternotomia hanno interessato il cuore destro in 4 casi su 5.

Essere consapevoli dei rapporti che intercorrono tra l'osso e le camere cardiache, prima dell'apertura del torace, permette di ridurre il rischio di lacerazioni e sanguinamenti durante la procedura.

Per questo motivo la maggior affidabilità della stampa 3D costituisce un concreto vantaggio nel planning preoperatorio, soprattutto nei pazienti che hanno subito una sternotomia pregressa, in cui la presenza di aderenze e cicatrici moltiplica il rischio di lesioni.

L'imaging 3D non si è dimostrato superiore rispetto a TC e RMN nella descrizione della posizione di aorta e arterie coronarie rispetto allo sterno e delle asimmetrie sternali ($p\text{-value} > 0.05$).

In questi casi il vantaggio della nuova metodica potrebbe non essere significativo nella popolazione in toto, ma, al contrario, essere decisivo in specifiche classi di pazienti.

Ad esempio, se l'imaging 2D si dimostra nella maggior parte dei casi sufficiente per ricostruire posizione e decorso delle arterie coronarie, la stampa 3D potrebbe costituire un vantaggio nei pazienti con anomalie coronariche, che, per via delle loro caratteristiche anatomiche, sono maggiormente a rischio di lesioni vascolari e altre complicanze.

Limitazioni

La limitazione principale di questo studio è la sua natura retrospettiva, che ha impattato sulla qualità e quantità dei dati disponibili per l'analisi.

Essendo uno studio monocentrico, il campione su cui è stata svolta l'indagine è di dimensioni contenute; si è cercato di ovviare a questo limite considerando i pazienti operati in un periodo di tempo di 10 anni.

Tuttavia, essendo la stampa 3D una metodica nuova, i dati ad essa relativi, hanno cominciato ad essere numericamente più consistenti solamente negli ultimi 3 anni della decade considerata (26 su 34 ricostruzioni sono state effettuate tra il 2020 e il 2022).

Un altro limite è la natura qualitativa della valutazione eseguita per il confronto tra tecniche 2D e 3D.

Sono necessarie ulteriori indagini prospettiche, per stabilire se utilizzare la tecnica di stampa 3D comporta modifiche nella gestione della riapertura.

Conclusioni

Lo studio condotto ha permesso di ottenere una panoramica aggiornata della popolazione che si sottopone a reinterventi in un centro di riferimento per il trattamento delle cardiopatie congenite come l'Azienda Ospedaliera di Padova.

In linea con quanto riscontrato in letteratura, i dati hanno evidenziato il rischio intraoperatorio e postoperatorio dei pazienti pediatrici che si sottopongono a molteplici sternotomie.

Il contributo innovativo di questa tesi consiste nell'essere il primo studio condotto sull'impatto dell'imaging 3D nella valutazione dei rapporti tra sterno e strutture sottosternali, nel planning preoperatorio delle resternotomie in pazienti pediatrici.

I dati raccolti hanno dimostrato l'importanza della ricostruzione tridimensionale, come strumento ulteriore che deve affiancare, e non sostituire, le indagini diagnostiche tradizionali nella pianificazione delle riaperture, al fine di renderle più sicure.

Bibliografia

1. van der Linde, D., Konings, E. E. M., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J. M., & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(21), 2241–2247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
2. Tutar, E., Ekici, F., Atalay, S., & Nacar, N. (2005). The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *American Heart Journal*, 150(3), 513–515. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.10.036>
3. Iliceto, S., & Razzolini, R. (2019). *Manuale di cardiologia*. Piccin Editore.
4. Kirby, M. L., & Waldo, K. L. (1995). Mini Reviews Neural Crest and Cardiovascular Patterning. <http://ahajournals.org>
5. Wessels, A., Anderson, R. H., Markwald, R. R., Webb, S., Brown, N. A., Viragh, Sz., Moorman, A. F. M., & Lamers, W. H. (2000). Atrial development in the human heart: An immunohistochemical study with emphasis on the role of mesenchymal tissues. *The Anatomical Record*, 259(3), 288–300. [https://doi.org/10.1002/1097-0185\(20000701\)259:3<288::aid-ar60>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0185(20000701)259:3<288::aid-ar60>3.0.co;2-d)
6. Rojas, C. A., El-Sherief, A., Medina, H. M., Chung, J. H., Choy, G., Ghoshhajra, B. B., & Abbara, S. (2010). Embryology and developmental defects of the interatrial septum. *American Journal of Roentgenology*, 195(5), 1100–1104. <https://doi.org/10.2214/ajr.10.4277>
7. Wenink, A. C. G. (1981). Embryology of the ventricular septum. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology*, 390(1), 71–79. <https://doi.org/10.1007/bf00443898>
8. Restivo, A., Piacentini, G., Placidi, S., Saffirio, C., & Marino, B. (2006). Cardiac outflow tract: A review of some embryogenetic aspects of the conotruncal region of the heart. In *Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* (Vol. 288, Issue 9, pp. 936–943). <https://doi.org/10.1002/ar.a.20367>
9. Koutroulou, I., Tsivgoulis, G., Tsalikakis, D., Karacostas, D., Grigoriadis, N., & Karapanayiotides, T. (2020). Epidemiology of patent foramen ovale in general population and in stroke patients: A narrative review. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00281>
10. Mutluer, F. O., & Çeliker, A. (2018). General concepts in adult congenital heart disease. *Balkan Medical Journal*, 35(1), 18–29. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0910>

11. Sun, R., Liu, M., Lu, L., Zheng, Y., & Zhang, P. (2015). Congenital heart disease: Causes, diagnosis, symptoms, and treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 72(3), 857–860. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0551-6>
12. Zaidi, S., Choi, M., Wakimoto, H., Ma, L., Jiang, J., Overton, J. D., Romano-Adesman, A., Bjornson, R. D., Breitbart, R. E., Brown, K. K., Carriero, N. J., Cheung, Y. H., Deanfield, J., DePalma, S., Fakhro, K. A., Glessner, J., Hakonarson, H., Italia, M. J., Kaltman, J. R., ... Lifton, R. P. (2013). De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature*, 498(7453), 220–223. <https://doi.org/10.1038/nature12141>
13. Dimopoulos, K., Constantine, A., Clift, P., Condliffe, R., Moledina, S., Jansen, K., Inuzuka, R., Veldtman, G. R., Cua, C. L., Tay, E. L. W., Opotowsky, A. R., Giannakoulas, G., Alonso-Gonzalez, R., Cordina, R., Capone, G., Namuyonga, J., Scott, C. H., D'Alto, M., Gamero, F. J., ... Jansen, K. (2023). Cardiovascular complications of down syndrome: Scoping review and expert consensus. *Circulation*, 147(5), 425–441. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.059706>
14. McDonald-McGinn, D. M., & Sullivan, K. E. (2011). Chromosome 22q11.2 Deletion syndrome (digeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine*, 90(1), 1–18. <https://doi.org/10.1097/md.0b013e3182060469>
15. Morris, C. A., Mervis, C. B., Paciorkowski, A. P., Abdul-Rahman, O., Dugan, S. L., Rope, A. F., Bader, P., Hendon, L. G., Velleman, S. L., Klein-Tasman, B. P., & Osborne, L. R. (2015). 7q11.23 Duplication syndrome: Physical characteristics and natural history. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(12), 2916–2935. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37340>
16. Zenker, M., Edouard, T., Blair, J. C., & Cappa, M. (2022). Noonan syndrome: Improving recognition and diagnosis. *Archives of Disease in Childhood*, 107(12), 1073–1078. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322858>
17. Pauvels, L. S. P., Langer, F. W., Santos, D. dos, & Haygert, C. J. P. (2018). Heterotaxy syndrome. *Radiologia Brasileira*, 51(5), 344–345. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.0063>
18. Russell, M. W., Chung, W. K., Kaltman, J. R., & Miller, T. A. (2018). Advances in the understanding of the genetic determinants of congenital heart disease and their impact on clinical outcomes. *Journal of the American Heart Association*, 7(6). <https://doi.org/10.1161/jaha.117.006906>
19. Jenkins, K. J., Correa, A., Feinstein, J. A., Botto, L., Britt, A. E., Daniels, S. R., Elixson, M., Warnes, C. A., & Webb, C. L. (2007). Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge. *Circulation*, 115(23), 2995–3014. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.183216>

20. Geva, T., Martins, J. D., & Wald, R. M. (2014). Atrial septal defects. *The Lancet*, 383(9932), 1921–1932. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62145-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62145-5)
21. Spicer, D. E., Hsu, H. H., Co-Vu, J., Anderson, R. H., & Fricker, F. J. (2014). Ventricular septal defect. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0144-2>
22. Saraf, A., Book, W. M., Nelson, T. J., & Xu, C. (2019). Hypoplastic left heart syndrome: From bedside to bench and back. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 135, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.08.005>
23. Chaoui, R., Abuhamad, A., Martins, J., & Heling, K. S. (2019). Recent development in three and four dimension fetal echocardiography. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 47(5), 345–353. <https://doi.org/10.1159/000500454>
24. Plana, M. N., Zamora, J., Suresh, G., Fernandez-Pineda, L., Thangaratinam, S., & Ewer, A. K. (2018). Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011912.pub2>
25. Martin, G. R., Ewer, A. K., Gaviglio, A., Hom, L. A., Saarinen, A., Sontag, M., Burns, K. M., Kemper, A. R., & Oster, M. E. (2020). Updated strategies for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*, 146(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1650>
26. Mortensen, K. H., & Tann, O. (2018). Computed tomography in paediatric heart disease. *The British Journal of Radiology*, 91(1092). <https://doi.org/10.1259/bjr.2018020>
27. Secinaro, A., Ait-Ali, L., Curione, D., Clemente, A., Gaeta, A., Giovagnoni, A., Alaimo, A., Esposito, A., Tchana, B., Sandrini, C., Bennati, E., Angeli, E., Bianco, F., Ferroni, F., Pluchinotta, F., Rizzo, F., Secchi, F., Spaziani, G., Trocchio, G., ... Festa, P. (2022). Recommendations for cardiovascular magnetic resonance and computed tomography in congenital heart disease: A consensus paper from the CMR/CCT working group of the Italian Society of Pediatric Cardiology (SICP) and the Italian College of Cardiac Radiology endorsed by the Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM) Part I. *La Radiologia Medica*, 127(7), 788–802. <https://doi.org/10.1007/s11547-022-01490-9>
28. Vida, V. L., Padalino, M. A., Motta, R., & Stellin, G. (2011). Minimally invasive surgical options in pediatric heart surgery. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 9(6), 763–769. <https://doi.org/10.1586/erc.11.69>
29. Harnish, J., Beyer, K., & Collins, J. (2022). Anticoagulation strategies in pediatric cardiopulmonary bypass, weight-based vs. concentration-based

- approaches. *The Journal of ExtraCorporeal Technology*, 54(2), 153–160. <https://doi.org/10.1051/ject/202254153>
30. Hu, Z., Xu, L., Zhu, Z., Seal, R., & McQuillan, P. M. (2016). Effects of hypothermic cardiopulmonary bypass on internal jugular bulb venous oxygen saturation, cerebral oxygen saturation, and bispectral index in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *Medicine*, 95(2), e2483. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002483>
 31. Liebeskind, D. S., Sanossian, N., Sapo, M. L., & Saver, J. L. (2012). Cerebral microbleeds after use of extracorporeal membrane oxygenation in children. *Journal of Neuroimaging*, 23(1), 75–78. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2012.00723.x>
 32. Bianchini, S., Nicoletti, L., Monaco, S., Rigotti, E., Corbelli, A., Colombari, A., Auriti, C., Caminiti, C., Conti, G., De Luca, M., Donà, D., Galli, L., Garazzino, S., Inserra, A., La Grutta, S., Lancella, L., Lima, M., Lo Vecchio, A., Pelizzo, G., ... Esposito, S. (2022). Peri-Operative prophylaxis in patients of neonatal and pediatric age subjected to cardiac and thoracic surgery: A RAND/UCLA Appropriateness Method Consensus study. *Antibiotics*, 11(5), 554. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050554>
 33. O’Byrne, M. L., & Levi, D. S. (2019). State-of-the-Art atrial septal defect closure devices for congenital heart. *Interventional Cardiology Clinics*, 8(1), 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2018.08.008>
 34. Backes, C. H., Hill, K. D., Shelton, E. L., Slaughter, J. L., Lewis, T. R., Weisz, D. E., Mah, M. L., Bhombal, S., Smith, C. V., McNamara, P. J., Benitz, W. E., & Garg, V. (2022). Patent ductus arteriosus: A contemporary perspective for the pediatric and adult cardiac care provider. *Journal of the American Heart Association*, 11(17). <https://doi.org/10.1161/jaha.122.025784>
 35. van der Ven, J. P. G., van den Bosch, E., Bogers, A. J. C. C., & Helbing, W. A. (2019). Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. *F1000Research*, 8, 1530. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17174.1>
 36. Martins, P., & Castela, E. (2008b). Transposition of the great arteries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-27>
 37. Kovacevic, A., Elsässer, M., Fluhr, H., Müller, A., Starystach, S., Bär, S., & Gorenflo, M. (2021). Counseling for fetal heart disease—current standards and best practice. *Translational Pediatrics*, 10(8), 2225–2234. <https://doi.org/10.21037/tp-20-181>
 38. Singh, G. K. (2019). Congenital aortic valve stenosis. *Children*, 6(5), 69. <https://doi.org/10.3390/children6050069>

39. Hoffman, J. I. (2018). The challenge in diagnosing coarctation of the aorta. *Cardiovascular Journal of Africa*, 29(4), 252–255. <https://doi.org/10.5830/cvja-2017-053>
40. Davies, R. (2015). Decision-making for surgery in the management of patients with univentricular heart. *Frontiers in Pediatrics*, 3. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00061>
41. Liu, J. (2009). Challenges and progress of the pediatric cardiac surgery in shanghai children's medical center: A 25-year solid collaboration with project HOPE. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*, 12(1), 12–18. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2009.01.020>
42. Agarwal, H. S., Wolfram, K. B., Saville, B. R., Donahue, B. S., & Bichell, D. P. (2014). Postoperative complications and association with outcomes in pediatric cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148(2), 609-616.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.031>
43. Tack, P., Victor, J., Gemmel, P., & Annemans, L. (2016). 3D-printing techniques in a medical setting: A systematic literature review. *BioMedical Engineering OnLine*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0236-4>
44. Olejník, P., Nosal, M., Havran, T., Furdova, A., Cizmar, M., Slabej, M., Thurzo, A., Vitovic, P., Klvac, M., Acel, T., & Masura, J. (2017). Utilisation of three-dimensional printed heart models for operative planning of complex congenital heart defects. *Kardiologia Polska*, 75(5), 495–501. <https://doi.org/10.5603/kp.a2017.0033>
45. Farooqi, K. M., Gonzalez-Lengua, C., Shenoy, R., Sanz, J., & Nguyen, K. (2016). Use of a three dimensional printed cardiac model to assess suitability for biventricular repair. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 7(3), 414–416. <https://doi.org/10.1177/2150135115610285>
46. Kiraly, L., Tofeig, M., Jha, N. K., & Talo, H. (2015). Three-dimensional printed prototypes refine the anatomy of post-modified Norwood-1 complex aortic arch obstruction and allow presurgical simulation of the repair. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 22(2), 238–240. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv320>
47. Riesenkampff, E., Rietdorf, U., Wolf, I., Schnackenburg, B., Ewert, P., Huebler, M., Alexi-Meskishvili, V., Anderson, R. H., Engel, N., Meinzer, H.-P., Hetzer, R., Berger, F., & Kuehne, T. (2009). The practical clinical value of three-dimensional models of complex congenitally malformed hearts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 138(3), 571–580. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.011>
48. Farooqi, K. M., Saeed, O., Zaidi, A., Sanz, J., Nielsen, J. C., Hsu, D. T., & Jorde, U. P. (2016). 3D printing to guide ventricular assist device placement in

- adults with congenital heart disease and heart failure. *JACC: Heart Failure*, 4(4), 301–311. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.01.012>
49. Valverde, I., Gomez, G., Gonzalez, A., Suarez-Mejias, C., Adsuar, A., Coserria, J. F., Uribe, S., Gomez-Cia, T., & Hosseinpour, A. R. (2014). Three-dimensional patient-specific cardiac model for surgical planning in Nikaidoh procedure. *Cardiology in the Young*, 25(4), 698–704. <https://doi.org/10.1017/s1047951114000742>
 50. Morales, D. L. S., Zafar, F., Arrington, K. A., Gonzalez, S. M., McKenzie, E. D., Heinle, J. S., & Fraser, C. D., Jr. (2008). Repeat sternotomy in congenital heart surgery: No longer a risk factor. *The Annals of Thoracic Surgery*, 86(3), 897–902. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.04.044>
 51. Yin, C., Yan, J., Li, S., Li, D., Wang, Q., & Wang, E. (2015). Effect analysis of repeat sternotomy in pediatric cardiac operations. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13019-015-0381-z>
 52. Kirshbom, P. M., Myung, R. J., Simsic, J. M., Kramer, Z. B., Leong, T., Kogon, B. E., & Kanter, K. R. (2009). One thousand repeat sternotomies for congenital cardiac surgery: Risk factors for reentry injury. *The Annals of Thoracic Surgery*, 88(1), 158–161. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.03.082>
 53. Valverde, I., Gomez-Ciriza, G., Hussain, T., Suarez-Mejias, C., Velasco-Forte, M. N., Byrne, N., Ordoñez, A., Gonzalez-Calle, A., Anderson, D., Hazekamp, M. G., Roest, A. A. W., Rivas-Gonzalez, J., Uribe, S., El-Rassi, I., Simpson, J., Miller, O., Ruiz, E., Zabala, I., Mendez, A., ... Hosseinpour, A.-R. (2017). Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: An international multicentre study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 52(6), 1139–1148. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx208>
 54. Akça Sümengen, A., İsmailoğlu, A. V., İsmailoğlu, P., Gümüş, T., Çeliker, A., Namlısesli, D., Poyraz, E., Özçevik Subaşı, D., Zeren Erdem, C., & Çakır, G. N. (2024). The effect of 3D modeling on family quality of life, surgical success, and patient outcomes in congenital heart diseases: Objectives and design of a randomized controlled trial. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 66(2), 237–250. <https://doi.org/10.24953/turkjpediatr.2024.4574>
 55. Kiraly, L., Shah, N. C., Abdullah, O., Al-Ketan, O., & Rowshan, R. (2021b). Three-Dimensional virtual and printed prototypes in complex congenital and pediatric cardiac surgery—a multidisciplinary team-learning experience. *Biomolecules*, 11(11), 1703. <https://doi.org/10.3390/biom11111703>